



Medizinische Laboratorien **DÜSSELDORF**

KOMPENDIUM Labormedizin und Mikrobiologie

Dr. Stephan Schauseil

unter Mitarbeit von:
Frau Dr. Sabine Engels
Herrn Dr. Dieter Kuschak
Herrn Dr. Klaus-Peter Schroer

Herausgeber:

Gemeinschaftspraxis für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie

Dr. med. Paul Nemes
Facharzt für Laboratoriumsmedizin,
Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie

Dr. med. Stephan Schauseil
Facharzt für Laboratoriumsmedizin,
Umweltmedizin

Dr. med. Dipl.-Biol. Michael Kux
Facharzt für Laboratoriumsmedizin

Dr. med. A. Gehrt
Facharzt für Mikrobiologie
und Infektionsepidemiologie





Vorwort

Vorwort

Die Idee zur Zusammenstellung dieses Scriptes 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 sein Anspruch, keinesfalls die Vielzahl der Lehrbücher zu ersetzen, sondern ein noch überschaubares Kompendium zweier von der Zahl der Fakten immer schneller wachsender medizinischer Fachgebiete zu geben. Angesprochen werden sollen alle im Umfeld dieser Fachgebiete tätigen Personen, Arzthelferinnen, MTA's, Krankenschwestern und –pflegern, 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 September 2006

Dr. med. Stephan Schauseil

(für die Herausgeber)



Inhaltsverzeichnis

Präanalytik	9	Myoglobin	28
Fehler im Labor	11	Akuter Myokardinfarkt	28
Urin	11	Instabile Angina pectoris	28
Liquor	11	Reinfarkt	28
Stuhl	11	proBNP	29
Technik der venösen Blutentnahme	11	ANP	29
Reihenfolge der Materialgewinnung	12		
Mikrobiologische Probenentnahme	14	Elektrophoresen	30
Allgemeine Grundsätze	14	Serumproteinelektrophorese	30
Spezielle Entnahmetechniken und		Lipidelektrophorese	32
Lagerungshinweise	14	Immunfixationselektrophorese	32
Abstriche	14	Immunelektrophorese	32
Punktate	16	Isoenzymelektrophorese	33
Blutkulturen	16	Kapillarelektrophorese	33
Punktionstechnik	16		
Inokulation der Blutkulturflasche	17	Enzyme	34
		Gamma-GT	34
Klinische Chemie	19	GOT/AST	34
Grundlagen der Photometrie	19	GPT/ALT	34
Enzymbestimmungen	19	De-Ritis-Quotient	34
Substratbestimmungen	19	GLDH	34
Elektrolytbestimmungen	19	AP	35
Spurenelementbestimmungen	19	LDH/HBDH	35
Proteinbestimmungen:	20	Cholinesterase	35
Aminosäuren	21	Dibucainzahl	35
Hormonbestimmungen	21	Lipase	35
Vitamine	21	Amylase	36
Medikamentenmonitoring	21	Saure Phosphatase	36
Nierenerkrankungen	22	Kohlenhydratstoffwechsel	37
Harnstoff	22	Glukose	37
Kreatinin	22	HbA1c	37
Kreatinin-Clearance, GFR	22	Fructosamin	37
MDRD-Formel, GFR	22	Insulin	38
Cystatin C, GFR	23	C-Peptid	38
Urinuntersuchungen	24	Insulin-Resistenz	38
Urinstatus	24	Proinsulin	38
Teststreifen	24		
Urinsediment	25	Fettstoffwechsel	40
Proteine	25	Cholesterin	40
Urinelektrophorese, -immunfixation	26	Triglyzeride	41
DISC-Elektrophorese	26	Apolipoprotein-A-I, B	42
		Apolipoprotein E	42
Herzerkrankungen	27	Lipoprotein(a)	42
Troponin	27	Apolipoprotein B-100	43
CK	27		
CK-MB	27	Bilirubinämien	44
CRP-ultrasensitiv	28		



Inhaltsverzeichnis

Chronische angeborene Hyperbilirubinämien	44	Transferrin-Rezeptor	56
Crigglar-Najjar-Syndrom	44	sTfR-F Index	57
Dubin-Johnson-Syndrom	44	Hypochrome Erythrozyten	57
Rotor-Syndrom.....	44	Absoluter Eisenmangel	57
M. Meulengracht	45	Thomas Plot.....	58
Harnsäure	45	Erythropoetin.....	74
Lactat	45	 	
Homocystein	46	Elektrolyte	59
 		Kalium	59
Aminosäuren.....	46	Natrium	59
 		Chlorid	59
Fettgewebe	47	Anionenlücke	58
Leptin	47	Bikarbonat	58
Adiponectin	48	Osmolalität	60
Resistin	48	 	
Neuropeptid Y	48	Dichte.....	61
Melanocortin	48	ADH	61
Orexin A und B.....	48	 	
 		Blutgase	62
Metabolisches Syndrom.....	49	 	
 		Leber.....	64
Knochenstoffwechsel	50	Albumin.....	64
Calcium	50	Prokollagen-III-Peptid	64
Phosphat.....	50	CDT	64
Parathormon	50	Ethylglucuronid	65
Vitamin D	51	Ammoniak.....	65
Cross-Links.....	51	 	
Isoenzyme Alkalische Phosphatase.....	52	Spurenelemente Schwermetalle	66
Calcitonin	52	 	
Kollagen-I-Telopeptid	52	Vitamine.....	66
TRAP	52	 	
 		Hormone	68
Magen und Pankreas.....	53	FT3, FT4	68
Gastrin	53	TSH, T3, T4	68
Laktose-Intoleranz	53	Somatostatin	68
Fructose-Intoleranz	54	STH	69
Chromogranin	54	Somatedin C	69
Serotonin.....	54	ACTH	69
VIP	55	Cortisol.....	69
 		LH	69
Porphyrien.....	55	FSH.....	70
 		βHCG.....	70
Eisenstoffwechsel	56	Östradiol	70
Transferrin.....	56	Östriol	71
Transferrinsättigung	56	AFP.....	71
Ferritin.....	56	Triple Test	71
		Progesteron	72



Inhaltsverzeichnis

Prolaktin	72	Insulin/C-Peptid-Tolbutamidtest	93
Testosteron	72	Lactose-Belastung	93
Oxytocin	73	LH-RH-Test	93
Androstendion	73	Oraler Methionin Belastungstest	94
DHEA-S	73	Pankreolauryltest	94
Melatonin	73	Pentagastrin-Test	94
Aldosteron	74	Prolaktin-Stimulationstest	94
Renin	74	Sekretin-Provokationstest	95
Katecholamine	74	STH-Suppressionstest	95
Gestosen	76	TRH-Test	95
Tumormarker	77	TRH-Prolaktin-Stimulation	96
Liquoruntersuchungen	82	D-Xylose-Test	96
Synovial-Analysen	84	Hämatologie	97
Stuhluntersuchungen	84	Leukozytenzählung	97
Blut, M2-PK	84	Mikroskopische Zählkammerverfahren ...	98
Calprotectin	85	Elektronische Zählgeräte	98
Helicobacter pylori	85	Hämoglobinbestimmung	98
Pankreaselastase	85	Prinzip der photometrischen Messung	99
Chymotrypsin	85	Hämatokrit	100
Drogennachweis	86	Zentrifugationsmethode	100
Funktienteste	87	Erythrozytenzahl und Kenngrößen der Erythrozyten	100
ACTH-Kurztest	87	MCH	101
Argininbelastung	87	MCV	101
Calcitonin-Stimulationstest	87	MCHC	102
Captopril-Test	88	Thrombozyten	103
Clonidin-Test	88	Blutausstrich	103
Corticotropin-Releasing-Hormon-Test	89	Leukozytose	105
Deferoxamin-Test	89	Leukopenie	105
Dexamethason-Kurztest	89	Linksverschiebung/Rechtsverschiebung	106
DMPS-Test	89	Funktion der Zellen	106
Durstversuch	90	Leukämien	109
Eisenresorptionstest	91	Monoklonale Gammopathie	114
Fructose-Belastung	91	Diagnostik der Anämien	115
Furosemid - Test	91	Anämien durch Blutverluste	115
Gastrin-Stimulation	91	Störungen der Erythropoese	115
Glukosetoleranztest (o-GTT)	91	Vitamin B12-Mangelanämie	116
GnRH-Test	92	Störungen der Hämoglobinsynthese	116
Harnstoff-Atemtest	92	Hämolytische Anämien	117
HCG-Test	92	Morphologie der Erythrozyten	123
Insulinhypoglykämietest	92	Veränderungen der Thrombozytenzahl..	123
		Gerinnung	125
		Systeme der Blutstillung	125
		Funktionen der Blutstillung	125
		Thrombozyten	125
		Blutstillung	126



Inhaltsverzeichnis

Inhibition der Gerinnung.....	129	CH 100 und AH 100.....	152
Fibrinolytisches System	129	C 1-Esterase-Inhibitor	152
Hämorrhagische Diathesen.....	130	Akut-Phase-Proteine.....	153
Thrombozytäres System	131	C-reaktives Protein	153
Plasmatisches System.....	131	Blutsenkung (BSG)	153
Hämorrhagischen Diathesen.....	132	Procalcitonin	153
Vasopathien	134	Interleukine	153
Messgrößen	134	Serologie der Autoantikörper	154
Thrombozytenzahl	134	Rheumatoide Arthritis (RA)	154
Thrombozytenfunktion.....	135	Antinukleäre Antikörper (ANA)	156
Gerinnungstests.....	136	ENA	156
Phasentests	138	Antikörper gegen Doppelstrang DNS	157
Faktorentests	138	Nukleosomen-Ak.....	157
Fibrinogen (Faktor I)	139	Fodrin-Antikörper	157
Bestimmung des Faktor XIII.....	139	Phospholipid-Antikörper.....	157
Hemmkörper gegen Gerinnungsfaktoren	140	ANCA	158
Plasmaustauschversuch	140	Antikörper gegen glatte Muskulatur	158
Gerinnungshemmende Parameter.....	140	Antikörper gegen Mitochondrien	159
Protein C und S.....	141	Belegzellen des Magens (PCA)	160
APC-Resistenz.....	141	Endomysium/Transglutaminase.....	160
Faktor V-Mutation	141	Autoantikörper bei Darmerkrankungen ..	161
Faktor II-Mutation.....	141	Autoantikörper bei Diabetes.....	161
Faktor XII	141	Autoantikörper gegen Nebennierenrinde	161
Phospholipidantikörper.....	141	Glomeruläre Basalmembran	162
Homocystein	142	Antikörper gegen Schilddrüsenantigene	162
Faktorenerhöhungen.....	142	Pemphigus.....	162
Fibrinolytischen Aktivität.....	142	Thrombozytenantikörper	163
Fibrin-, Fibrinogenspaltprodukte	143	Heparin-induzierte Thrombozytopenie ...	163
D-Dimer.....	143	MAG.....	164
Plaminogen, t-PA, PAI	143	Acetylcholin-Rezeptoren	165
Verbrauchskoagulopathie	143	Muskelspezifische Tyrosin-Kinase	165
Substitution von Gerinnungsfaktoren	144	Titinantikörper	165
Antithrombotische Therapien	144	Anti-CV2, Anti-Amphiphysin.....	165
Heparin-induzierte Thrombozytopenie...	147	Calcium-Kanal-Autoantikörper	165
Immunologie	148	Paraneopl. neurologische Antikörper	165
Immunglobuline.....	148	Blutgruppen.....	168
IgG	148	Kälteagglutinine	172
IgG-Subklassen	149	Kryoglobuline	172
IgA	149	HLA-System.....	173
IgM.....	150	Lymphozytentypisierung	178
IgD	150	BAL.....	178
Allergiediagnostik.....	150	Molekulargenetik.....	180
IgE	150		
ECP	151		
Diaminoxidase (DAO)	151		
Histamin.....	151		
Komplementsystem	151		
C3 und C4.....	152		



Inhaltsverzeichnis

ACE-Polymorphismus	180	Hepatitis E	204
α -1-Antitrypsin.....	181	Hepatitis F.....	204
Apolipoprotein E-Genotyp	181	Hepatitis G	204
Apo B-100	182	Herpes-simplex-Virus-(HSV).....	205
APC-Resistenz, Faktor V-Mutation,	183	HHV-6	205
Faktor-II (Prothrombin)-Mutation.....	183	HIV	205
BCR-ABL-Gen	184	Humane-Papillomaviren.....	206
BRCA.....	184	Influenza	206
Chorea Huntington.....	184	LCM	207
Familiäre adenomatöse Polyposis coli...	185	Lues	207
Hämochromatose.....	186	Leishmanien.....	207
Hereditäre Pankreatitis	186	Leptospiren	207
HLA-Typisierung	187	Listerien	208
Hereditären Periodischen Fiebersynd.	187	Malaria	208
HPA-1a/1b-Polymorphismus.....	188	Masern.....	208
Laktoseintoleranz.....	188	Mumps	208
MTHFR-Mutation, Homocystein.....	189	Parainfluenza	209
Morbus Meulengracht	190	Parvoviren.....	209
Morbus Wilson	191	Pertussis	209
N-Acetyltransferase 2 (NAT2)	192	Polioviren	210
Multiple Endokrine Neoplasie (MEN)	192	Röteln	210
Thalassämie.....	193	Rotaviren	210
Vitamin D-Rezeptor	194	RSV	210
		Salmonellen	210
Infektionsserologie	195	Shigellen	211
Adenoviren.....	197	Streptokokken.....	211
Bartonella henselae	197	Tollwut	211
Bornaviren.....	197	Toxoplasmose.....	212
Borrelien.....	197	Yersinien.....	212
Campylobacter.....	198		
Chlamydien.....	198	Prionenerkrankungen.....	213
CMV	199		
Coccidioides immitis	199	Infektionsserologische Untersuchungen in	
Coxsackie-Viren.....	199	der Schwangerschaft	215
Diphtherie.....	199		
EBV.....	200	Impfungen.....	217
Echinococcose.....	200	Diphtherie	217
Echo-Viren	201	FSME	217
Enteroviren.....	201	Hepatitis B	217
Fasciola hepatica.....	201	Masern.....	217
Francisella tularensis	201	Mumps	217
FSME	201	Tetanus.....	217
Hanta-Viren.....	201	Varizellen	217
Helicobacter pylori	201		
Hepatitis A.....	202	Mikrobiologie.....	219
Hepatitis B.....	202	Mikroskopie.....	219
Hepatitis C	203	Nativpräparate	219
Hepatitis D	204	Kulturelle Untersuchungsverfahren.....	222



Inhaltsverzeichnis

Halb- und Vollautom. Kultursysteme	224	Staphylococcus aureus	249
Identifizierung von Bakterien	225	Koagulasenegative Staphylokokken	250
Untersuchungsmaterialien	227	S. saprophyticus-Gruppe	250
Liquor	227	S. epidermidis-Gruppe	250
Tonsillen-, Nasen-, Rachenabstriche	228	Gattung Streptococcaceae	250
Ohrabstrich	228	S. pyogenes (Serogruppe A)	250
Sputum, Bronchialflüssigkeit	228	S. agalactiae (Serogruppe B):.....	251
Eiter und Wundabstriche	228	C- und G-Streptokokken	251
Gewebeproben, Biopsiematerial	229	F-Streptokokken.....	252
Urin	229	Pneumokokken (<i>S. pneumoniae</i>).....	252
Resistenzbestimmung.....	229	Gattung Leptospira	253
Gattung Acinetobacter	231	Gattung Treponema.....	254
Gattung Acinetobacter	231	Gattung Borrelien.....	254
Gattung Brucella	231	Gattung Vibrio.....	255
Gattung Campylobacter	232	Malaria	256
Gattung Chlamydia	232	Norwalk-Like-Viruses	257
Gattung Corynebacterium	234	Kryptosporidien	258
Gattung Enterobacteriaceae	234	Pilze	260
Fakultativ pathogene Enterobact.	235	Aspergillus (Hyalohyphomyzeten).....	260
Gattung Escherichia.....	235	Blastomyces dermatitidis	260
Gattung Klebsiella.....	237	Candida (Blastomyzeten).....	260
Gattung Enterobacter.....	237	Cryptococcus neoformans	261
Gattung Serratia.....	237	Histoplasma capsulatum.....	261
Gattung Proteus.....	237	Mucoraceae (Zygomyceten)	261
Gattung Citrobacter.....	238	Dermatophyten	261
Gattung Morganella	238	Dysbiose der Stuhlflora.....	262
Gattung Hafnia.....	238	Indikationen und Profile	263
Obligat pathogene Enterobacteriaceae..	238		
Gattung Salmonella	238		
Gattung Shigella	239		
Gattung Enterococcus	253		
Gattung Gardnerella	240		
Gattung Haemophilus	240		
Gattung Helicobacter	241		
Gattung Legionella.....	241		
Gattung Listeria.....	242		
Gattung Mycobacterium	242		
Gattung Mycoplasma und Ureaplasma ..	245		
Gattung Neisseria	245		
N. gonorrhoeae	245		
N. meningitidis	246		
Gattung Moraxella (Branhamella)	247		
Gattung Bordetella pertussis.....	247		
Gattung Pseudomonas	248		
Gattung Staphylococcus	248		



Präanalytik

Präanalytik

Unter Präanalytik versteht man all die Bedingungen und Prozesse, die vor der Durchführung des 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 genetischer Auffälligkeiten wie eines Peroxidase mangels, 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:

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 Referenzbereiche berücksichtigt werden. Natürlicherweise haben Frauen und Männern unter-

schiedlichen Konzentrationen der Geschlechtshormone (Östradiol, Testosteron etc.), jedoch finden sich geschlechtsspezifische Unterschiede auch bei zahlreichen anderen Analyten.

Auf Grund der unterschiedlichen Muskelmasse liegen die Referenzbereiche 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 bei 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. Thalassämien) mit lebenslang verminderten Erythrozytenindizes (MCV, MCH) vergesellschaftet sein. Der für die Langzeiteinstellung eines Diabeteserkrankten verwendete HbA1c-Wert ist fälschlich vermindert und muss durch Fruktosamin ersetzt werden.

Rasse

Chinesen oder Japaner 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



Präanalytik

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.

Fetteiche Mahlzeiten erhöhen die Konzentrationen von Triglyceriden, alkalischer Phosphatase (AP), Lactatdehydrogenase (LDH) und freien Fettsäuren. Bei proteinarmen Diäten sind insbesondere 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.

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 nach Komp und Sparrow folgende Möglichkeit der Berechnung eines veränderten Mischungsanteils:

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

V = Volumen von Blut + Citratlsg.

S = Volumen der Citratlsg.

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. Daher sollte Kapillarblut nur bei oben genannten Indikationen (Diabe-

Präanalytik

tiker, Sportler und Säuglinge) eingesetzt werden.

Weitere Fehlermöglichkeiten beim Transport

Fehlende oder unzureichende Kühlung des Analysenmaterials bei bestimmten Parametern oder fälschliche Kühlung für Anforderungen, bei denen Kühlung stört sowie das Einfrieren von Vollblutproben.

Fehler im Labor

Hämolytische, lipämische oder ikterische Proben müssen auf dem Befund gekennzeichnet sein, geronnene Proben oder 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. semi-quantitative Untersuchungen (Urinsediment, Teststreifen) werden ca. 10 ml Mittelstrahlurin benötigt.

Sammelurin

Genaue 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 Konservierungsmittel (z. B. 10ml 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 eines Aliquot muss dies aus der gut durchgemischten Gesamtmenge

genommen werden, Sammelmenge muss unbedingt auf dem Auftragschein angegeben werden.



Bei Clearance-Untersuchungen wird zu dem Serumwert, das Patientengewicht und die Patientengröße benötigt.

Liquor

Die Abnahme erfolgt in mehreren Portionen in sterile Röhrchen. Auf Grund der raschen Lyse zellulärer Elemente schneller Transport ins Labor. Für die Diagnostik einer Schranken-funktionsstörung muss zusätzlich Serum abgenommen werden.

Stuhl

Für die meisten Stuhluntersuchungen wird eine etwa bohnen-große 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 Handrückens suchen; ein Öffnen und Schließen der Hand ist nicht sinnvoll, da es hierdurch zu einem Kaliumanstieg kommen kann. Der Stau-schlauch 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 Staubbinde anlegen. Schutzhülle der Kanüle entfernen und mit nach oben ge-





Präanalytik

richteter 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 Abnehmeröhrchen 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. 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 gelangen und die Gerinnung bereits dort *in vitro* aktivieren. Nativröhrchen sollten immer vor Röhrchen mit Zusätzen verwendet werden. Entnahmereihenfolge für Venenblutentnahme:

- 1) Blutkulturen
- 2) Nativblut
- 3) EDTA/Fluorid/ Citratblut

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.

Detaillierte Hinweise zur Stabilität einzelner Parameter sowie des benötigten Probenma-

terials sind in unserem Leistungsverzeichnis 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.

Probenmenge

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

Vollblut (natives Blut) wird in der gesamten Klinischen Chemie (Glucose nur bei kurzen Transportzeiten), in der Infektions- und Blutgruppenserologie, der Endokrinologie, der Autoimmunologie, bei Tumormarkern, Medikamentenspiegeln sowie für die HCV- und HBV-PCR eingesetzt.

Serum entsteht nach Gerinnen und Zentrifugieren des durch Venenpunktion gewonnenen Vollblutes. 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 oder die Verwendung eines Gel-Röhrchens 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.



Präanalytik

Gefroren werden muss Serum oder Plasma bei längerem Transport oder Lagerung für folgende Untersuchungen. Abnahmezeit und Ankunft im Labor müssen zusätzlich in der EDV bei * dokumentiert werden, da diese Bestimmungen 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
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, Glucose (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.



EDTA-Blut (BB-Röhrchen) werden insbesondere bei folgenden Untersuchungen eingesetzt: Blutbild, HbA1c, Hb-Elektrophorese, Erythrozytenenzyme, HLA-, Lymphozytentypisierung, HIV-PCR, PCR auf Hämochromatose, MTHFR, Apo E und Apo B100, Erythrozyten-Porphyrine, Vitamin B1 und B2, ACTH, Renin, Cyclosporin, Tacrolimus, Ammoniak, Blei, Met-Hb, CO-Hb.

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

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	blau
EDTA-Fluorid	grau	gelb

Farbkennung von Vacutainer und Monovetten
Becton-Dickinson Vacutainer™, Terumo Venosafe™, Sarstedt Monovette®

Um einen in vitro Abbau des Analyten zu verhindern, wird **EDTA-Fluorid-Blut** für die Bestimmung von Glukose (bei langen Transportzeiten), HbA1c, Lactat, Pyruvat, Xylose, Galaktose und Fructose verwendet.

Präanalytik

BSG-Röhrchen werden ausschließlich für die Blutsenkung, **Heparinblut** bis auf die seltene Bestimmung der Alkalischen Leukozytenphosphatase nicht mehr in unserem Labor eingesetzt.

Hinweise zur mikrobiologischen Probenentnahme

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 bohnen große Menge aus).

Die korrekte Identifikation der Probe sowohl auf dem Probengefäß als auch auf dem Probenbegleitschein gewährleistet die korrekte Zuordnung.



Genauere 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.

Angabe des Entnahmedatums und der Zeit. Die Dokumentation dieser Angaben auf dem mikrobiologischen Befund 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 sind 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



Präanalytik

vom Rande des Ulkus, Abstriche von oberflächlichen Abszessen nach Reinigung der Oberfläche bzw. nach Eröffnung des Abszesses aus der Tiefe genommen.



Präanalytik

Lagerung

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

Punktate (flüssige Materialien)

Entnahmebesteck

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

Entnahmetechnik

Punktion unter sterilen Bedingungen und dann

Überimpfung des Untersuchungsmaterials in die dafür vor-gesehenen Gefäße. Bei zu erwartenden niedrigen Keimzahlen kann eine Anreicherung über Verimpfung eines Aliquot in Blutkulturnährmedien (aerobe und anaerobe Flasche) vorteilhaft sein.

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 Kochsalzlö-

sung (bei kleineren Materialien reichen einige Tropfen, bei größeren Materialien bis zu 1 ml physiologischer Kochsalzlösung)

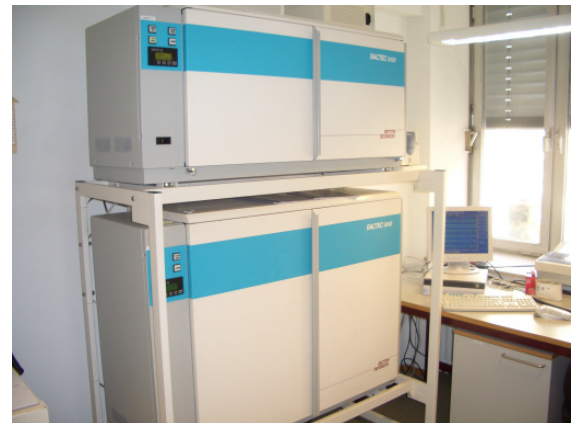
Lagerung:

Bei 4 °C
Blutkulturen

Entnahmezeitpunkt

Bei septischen Patienten ist es empfehlenswert die Blutkulturen vor oder möglichst früh im Fieberanstieg zu entnehmen (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 mindesten 3-4 Blutkultursets innerhalb von 24 h abzunehmen.



Blutkulturautomat

Punktionstechnik

Nach Desinfektion der Punktionsstelle (mindestens 30 sek. 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.)



Präanalytik

In der Regel wird eine periphere Vene punktiert, eine Entnahme aus einem liegenden Katheter ist auf Grund der Kontaminationsgefahr nicht

Inokulation der Blutkulturflasche

Die Kappen der Blutkulturflaschen entfernen und das Durchstichseptum mit alkoholischen Präparaten desinfizieren. Ein Blutkulturset besteht aus einer aeroben und aus einer anaeroben 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 die aerobe Flasche 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, 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/100ml 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!

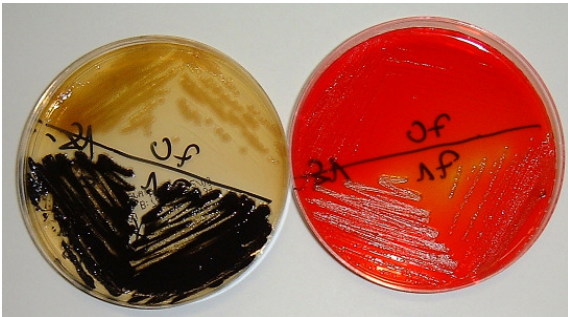
Entnahmetechnik

Morgenurin bzw. *lange zurückgehaltener (Bakterienvermehrung!) Urin* ist am aussagekräftigsten. Zur Vermeidung einer Kontamination sind die allgemeinen ~~Zucht~~^{Entnahme} von Mittelstrahlurin unbedingt einzuhalten und dem Patienten zu erklären. Nach gründlicher Händewaschung

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

bei der Frau: Reinigung der Vulva mit feuchtem Tupfer von vorne nach hinten, zweimalige Wiederholung mit jeweils frischem Tupfer, Säuberung des Orifiziumbereichs mit viertem Tupfer. Auffangen der mittleren Portion in entsprechenden Gefäßen.

Präanalytik



Salmonella enteritidis (schwarze Kolonien)

Bei Dauerkatheterträgern 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:
Nachweise und qualitative Untersuchungen,
orientierende und semiquantitative Untersuchungen sowie Bestimmungen oder 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 Küvette

c = gesuchte Konzentration

Photometer

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

Enzymbestimmungen

Photometrie

Aktivitätsbestimmung von Enzymen unter Standardisierungsbedingungen, d.h. Anfangsgeschwindigkeit der enzym. Reaktion messen, optimale Substrat-, Coenzym-, Aktivatorkonzentration, optimaler pH-Wert, definierter Temperatur (37 °C)

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.

Spurenelementbestimmungen

AAS (Atomabsorption)

Bei der Atomabsorptionsspektrometrie emittiert eine Lichtquelle Licht verschiedener Wellenlängen mit einer bestimmten Intensi-



Testverfahren in der Klinischen Chemie

tät. Eine im Strahlengang befindliche Atomisierungseinheit atomisiert die Bestandteile der zu untersuchenden Probe in einzelne, anregbare Atome. Die Atomisierung erfolgt

1. entweder durch eine Flamme mit Zerstäubung der zu analysierenden Lösung
2. 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 in der Probe, steigert sich die Schwächung des eingestrahlenen Lichtes proportional.

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.

Elektrophorese für Eiweißfraktionen

siehe dort

Kapillarelektrophorese

siehe dort

Immunfixationselektrophorese

siehe monoklonale Gammopathien

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 Antigen zu Antikörper möglich. In zwei in einem Gel vorgestanzten Löcher 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.

Lasernephelometrie, 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.

Enzymimmunoassay (EIA, ELISA)

Radioimmunoassay (RIA)

Fluoreszenzimmunoassay (FPIA)

Luminiszenzimmunoassay (LIA)

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 An-



Testverfahren in der Klinischen Chemie

Antikörper-Antigen-Reaktion. Nicht gebundene Antikörper werden durch Waschen entfernt. Durch Zugabe eines enzymmarkierten Zweitantikörpers, der gegen diesen Antigen gerichtet ist, kann diese Reaktion messbar gemacht werden. Modifikationen dieses Systems können in der Art der Markierung (*Fluoreszenz, Radioaktivität (RIA) oder Lumineszenz*), der gewählten Festphase (*Mikropartikel, kompetitiv ohne Festphase*) bestehen. Alle diese verschiedenen Testmodifikationen haben unterschiedliche Vor- und Nachteile, die hier aber nicht näher erläutert werden können.

Aminosäuren

HPLC

Säulenchromatographie

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

Hormonbestimmungen

Photometrie

Enzymimmunoassay

Radioimmunoassay

Lumineszenzimmunoassay

Vitamine

HPLC

Medikamentenmonitoring (Drug monitoring)

Enzymimmunoassay

Radioimmunoassay

HPLC

GC/MS

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



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 < 50 mg/dl,

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 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 wird das Serum-Kreatinin auch als Maß für die Nierenfunktion angesehen, 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. Eine Erhöhung des Serum-Kreatinins erfolgt erst dann, wenn die GFR bereits um ca. 50 % vermindert ist ("Kreatinin-blinder-Bereich"). Bei Verdacht auf Nierenfunktionsstörungen sollte daher zusätzlich die Bestimmung von Cystatin

lich die Bestimmung von Cystatin (s.dort) sowie einer Kreatinin-Clearance durchgeführt werden.

Die Bestimmung erfolgt nach Jaffé (rate-blanked, kompensiert).

Normbereich Mann < 1,20 mg/dl,

Frau < 0,90 mg/dl, Kind < 1,00 mg/dl

Kreatinin-Clearance, GFR

Die Kreatinin-Clearance ist ein Maß der Nierenfunktion. Eine verminderte Kreatinin-Clearance weist auf eine ernsthafte Nierenerkrankung hin.

Kreatinin-Clear. = $\frac{\text{Urinkonzentration von Kreatinin} \times \text{Harnvolumen}}{\text{Plasmakonzentration von Kreatinin} \times \text{Zeit}}$

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.

Normbereich > 95 ml/min

MDRD-Formel, GFR

Die MDRD-Formel (Modification of Diet Renal Disease) zur Ermittlung der GFR wurde anhand der Daten über 1600 Patienten einer Studie mit Nierenerkrankungen entwickelt. Bestimmte Patientengruppen sind für diese Formeln nicht getestet: Nierentransplantierte, Dialysepatienten, Schwangere, Diabetes-Patienten, die Insulin spritzen und Patienten mit weiteren schweren Krankheiten. In unklaren Fällen sollte die Kreatinin-Clearance oder die Bestimmung von Cystatin C eingesetzt werden.

GFR (ml/min/1,73 m²) =

$186 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}^{-1,154} \times \text{Alter (Jahren)}^{-0,203}$
 $\times 0,742$ (für Frauen)

$\times 1,21$ (wenn der Patient schwarzer Hautfarbe ist)



Nierenerkrankungen

Cystatin C

Routinemäßig wird zur Einschätzung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) der Niere die Messung von Kreatinin in Serum und Urin sowie die Berechnung der entsprechenden Clearance herangezogen. 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 Referenzbereich kann deshalb sehr unterschiedlich sein. Die Kreatinin-Ausscheidung wird von der aufgenommenen Proteinmenge beeinflusst, insbesondere von der 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“). Das Sammeln eines 24h-Urins und die Bestimmung der Körperoberfläche des Patienten zur Berechnung der Kreatinin-Clearance ist für den Patienten umständlich und überdies fehlerträchtig. Bei eingeschränkter Nierenfunktion tritt zusätzlich zur glomerulären Filtration noch eine tubuläre Sekretion des Kreatinins auf, die eine Beurteilung der GFR erschwert. 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. 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 dia-

gnostischen Sensitivität und Spezifität dem Kreatinin deutlich überlegen. Es korreliert gut mit der GFR, so dass eine näherungsweise Berechnung der GFR mit Hilfe der Formel möglich ist.

$$\text{GFR geschätzt [ml/min/1.73 m}^2\text{]} = 74.84 / \text{Cystatin C} \times \text{exp.1.33}$$

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 Referenzbereiche sind weitere Vorteile der Cystatin C-Bestimmung. Wenn die Urinsammlung für eine Clearance-Untersuchung unsicher oder nicht möglich ist, kann die Cystatin C-Bestimmung im Serum als Alternative zur Erfassung von Störungen der glomerulären Filtration eingesetzt werden.



Urin

Urinuntersuchungen

Urinstatus

Unter einem Urinstatus versteht man die Untersuchung des Mittelstrahl- oder Katheterurins mittels eines Teststreifens. Die Untersuchung erfolgt zunächst 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.

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

pathologische Befunde im Urinteststreifen

ph erhöht: Steinleiden, Vegetarier

ph vermindert: Diabetes, Gicht, proteinhaltige Kost

Glukose (Glukosurie): Diabetes, Glomerulonephritis, Schwangerschaft, Niereninsuffizienz

Teststreifen

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, insbes. bei Jugendlichen auftreten.

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, Stauungsniere (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 Streifentest nachgewiesen. Häufig weist eine solche Glukosurie auf einen Diabetes mellitus.

Nitrit weist auf eine Harnwegsinfektion hin (Therapie mit nitrithaltigen Medikamenten berücksichtigen), Ketonkörper auf Diabetes mellitus, Hungern oder Hypercholesterinämie.



Urin

Bilirubinnachweis spricht für eine Gallen-, Lebererkrankung, Urobilinogennachweis für eine Lebererkrankung, Infektionen der Gallenwege, vermehrtem Hämoglobinabbau, Darmerkrankung.

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.

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.

Im Urinsediment eines Gesunden findet man gelegentlich sog. amorphe, „formlose“ Salze, wenige Kristalle sowie ein paar Schleimfäden. Vereinzelt können sich auch ein auch ein Erythrozyt, ein Leukozyt oder Zellen aus den ableitenden Harnwegen und 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.

Leukozyten (Leukozyturie) sind erhöht bei bakterieller Entzündung, Glomerulonephritis, Pyelonephritis, Zystitis, Prostatitis und Niereninsuffizienz.

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.

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 Infektionsdiagnostik 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.

Hyaline Zylinder sind gelegentlich auch beim Gesunden zu beobachten. Zelleinschlüsse (Leukozyten, Erythrozyten) weisen auf eine Glomerulonephritis hin.

Nur die wenigsten Kristalle haben klinische Relevanz. Das Entstehen von Uratkristallen wird durch sauren Harn begünstigt. Die bei schweren Leberparenchymschaden auftretenden Leucin und Tyrosin-Kristalle können diagnostisch bedeutsam sein. Bei der sehr seltenen angeborenen Cystinurie sind Cystinkristalle aufzufinden. 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 aufzutreten.

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.



Urin

An der Proteinurie beteiligt sind: Serumeiweiße, insbesondere Albumin und Transferin, 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 Tubulusschäden finden sich erhöhte Werte von NAG. Mittels Teststreifen wird orientierend eine Proteinurie nachgewiesen (Nachweisgrenze ca. 150 mg Albumin/l). Die gegebenenfalls sich anschließende Untersuchung des 24-Stunden-Urins dient dann der genauen quantitativen Bestimmung.

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).

Urinelektrophorese, -immunfixation

Die Urin-Elektrophorese gibt einen Überblick über das Verteilungsmuster bei Ausscheidung großer Eiweißmengen.

Die Immunfixation im Urin dient zum Nachweis intakter monoklonaler Immunglobuline (Paraproteine) sowie freier Leichtketten (Bence-Jones).

DISC-Elektrophorese

Die Natrium-Dodecyl-Sulfate-Polyacrylamid-Gelgradienten-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.

Es ergibt sich folgende renal bedingte Einteilung:

Boesken I-III: glomeruläre Proteinurie unterschiedl. 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.

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 kann 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.



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 I freigesetzt. Sinkt die CK-MB spätestens nach etwa 4 Tagen wieder in den Referenzbereich, ist Troponin T 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.

Unter physiologischen Bedingungen ist Troponin I im Serum praktisch nicht nachweisbar. Auch bei nur kurz dauernden Ischämien kommt es jedoch zu einer Freisetzung von Troponin I. Daher ist dieses zur Prognoseabschätzung bei instabiler Angina pectoris geeignet. Troponin I ist neben Myoglobin der früheste Marker für einen Herzinfarkt und kann bereits vor CK-MB Anstieg nachweisbar sein. Nach einem Infarkt ist Troponin I mehr als 2 Wochen erhöht. Somit können auch solche Infarkte erkannt

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

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=Myokard, B=Brain)

CK-MB (Herz)

CK-MM (Skelettmuskel)

CK-BB (Gehirn)

sowie selten als Makro-CK (mit Antikörperbindung oder mitochondriale CK in oligomere 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), Nebennierenrindenschstörungen und Hypophysenstörungen.

Die Messung der Aktivität der CK erfolgt über einen enzymatischen Farbttest über die Umsetzung von Creatinphosphat und anschließender Indikatorreaktion

CK-MB

Die CK-MB kommt in besonders hoher Konzentration im Herzmuskel vor. Dementsprechend ist bei einer Schädigung des Herzens, z. B. einem Infarkt, ist 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 (Immuninhibitionstest), wobei ne-



Herzkrankungen

ben 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 6 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.

CRP-ultrasensitiv

Zur Risikobestimmung und Intervention bei kardiovaskulären Erkrankungen hat sich das ultrasensitive CRP als weiterer unabhängiger KHK-Risikofaktor erwiesen. Dabei soll das relative Risiko für die Entwicklung eines akuten Myokardinfarktes auf 2,9 bei einer CRP-Konzentration von über 2 mg/l steigen.

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.

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

Akuter Myokardinfarkt

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

subakuter Myokardinfarkt

Nach einem Infarkt ist Troponin T 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 T. Daher ist es im Gegensatz zur CK auch zur Prognoseabschätzung bei instabiler Angina pectoris geeignet.

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 T Methode der Wahl.

Unklare CK- bzw. CK-MB-Erhöhung

Der Ausschluß eines Infarktes gelingt mittels der Bestimmung von CK-Isoenzymen und Troponin T.

Bislang beruht die Labordiagnostik eines akuten Myokardinfarktes auf dem Nachweis erhöhter Serumaktivitäten von CK und LDH, beziehungsweise ihrer Isoenzyme CK-MB und HBDH nach frühestens 6 h. 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 -



Herzkrankungen

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 h, so dass länger zurückliegende Infarktereignisse 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.

proBNP

(BNP) 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 Spiegel 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.

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 Vasodilatation und den arteriellen Blutdruck.

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

Elektrophoresen

Elektrophoresen

Serumproteinelektrophorese

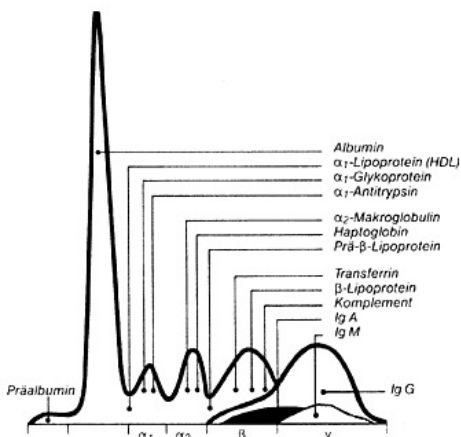
Auf eine Celluloseacetatfolie wird eine kleine Menge Serum aufgetragen. Proteine wandern auf diesem Träger durch ein elektrisches Gleichstromfeld, wobei die Laufgeschwindigkeit durch folgende Faktoren beeinflusst wird:

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.

Es erfolgt so Trennung auf Agarosegel bei pH 8,8 in 5 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.

Die normale Elektrophorese zeigt 5 Fraktionen: Albumin, α_1 -, α_2 -, β - und γ -Globuline. Diese setzen sich aus folgenden Proteingruppen zusammen:



Wanderung von Serumproteinen in der Acetatfolien-Elektrophorese

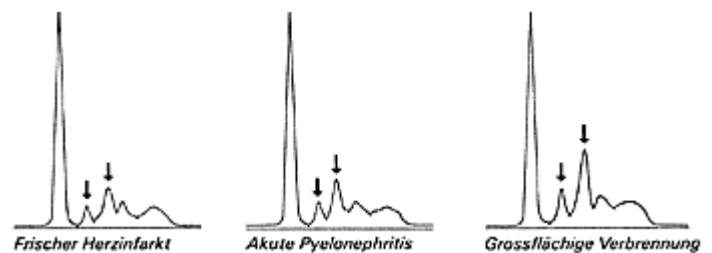
- 1) Albumin
- 2) Akut-Phase-Proteine wie α_1 -Antitrypsin, α_1 -Glykoprotein, Caeruloplasmin, Haptoglobin

- 3) Lipoproteine: α_1 -, Prae- β - und β -Lipoproteine
- 4) Präalbumin und Transferrin
- 5) Immunglobuline: IgG, IgA, IgM

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

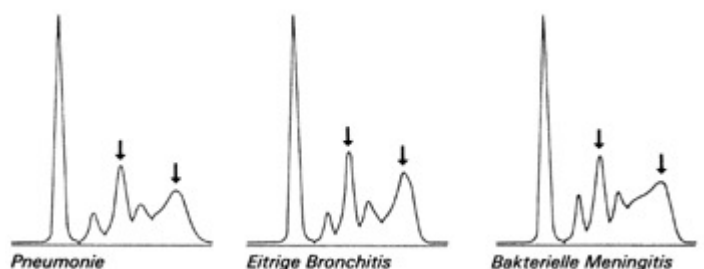
Neben der Angabe in % werden mit Hilfe der Gesamtproteinkonzentration auch die Absolutkonzentration berechnet.

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

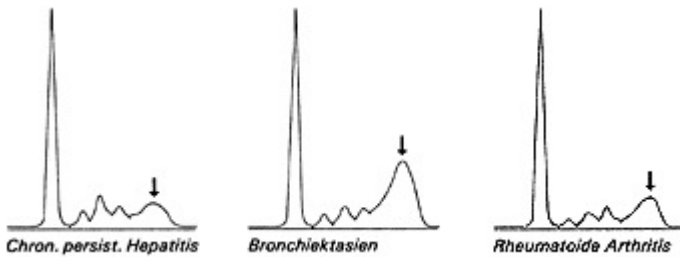
Spätstadium akuter Entzündungen



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

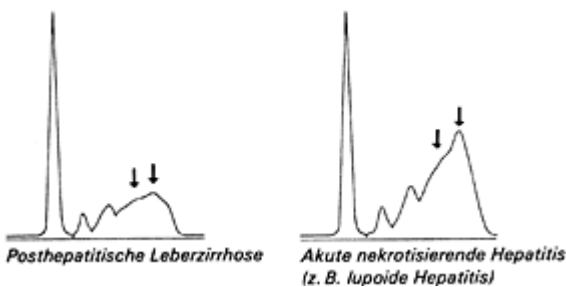
Elektrophoresen

Chronische Entzündung



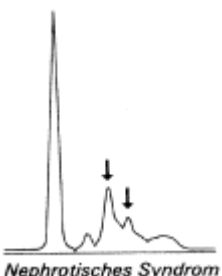
Albuminfraktion vermindert, α - und β -Globuline normal, γ -Globuline vermehrt, Auftreten nach chronischen Infektionskrankheiten, Rheumatoide Arthritis oder Autoimmunerkrankungen.

Leberzirrhose



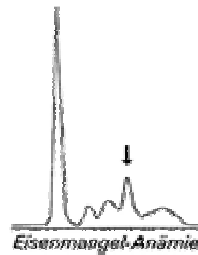
Albumin vermindert, α -Globuline normal oder vermindert, γ -Globuline ausgeprägt vermehrt, Auftreten bei verschiedenen Formen der Leberzirrhose und chronischer Hepatitis

Nephrotisches Syndrom



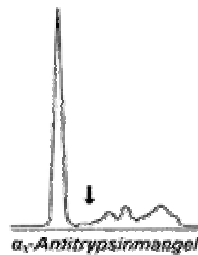
Albumin vermindert, α_2 -Globuline stark vermehrt, β -Globuline vermehrt, α_1 - und γ -Globuline vermindert, Auftreten bei Nierenerkrankungen mit glomerulärer Schädigung und Eiweißverlusten im Urin von mehr als 3 g/Tag.

Chronische Eisenmangel-Anämie



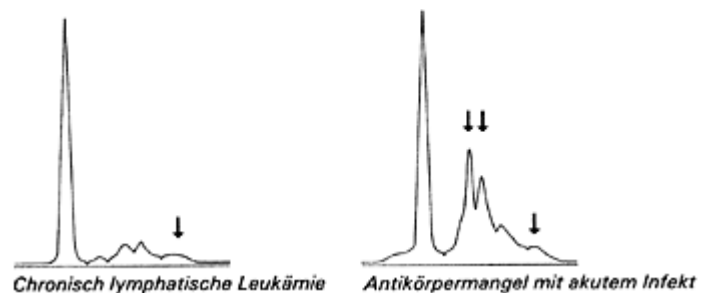
Anstieg der β -Globuline, verursacht durch eine Vermehrung des Transferrins.

Hereditärer Alpha-1-Antitrypsin-Mangel



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

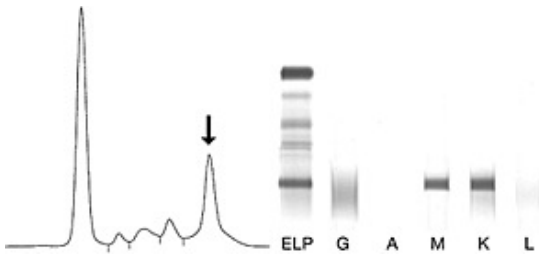
Antikörpermangelsyndrome



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

Elektrophoresen

M-(Myelom)-Gradienten oder Störungen



Schmalbasige Fraktion in der Proteinauflösung, 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

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

Lipidelektrophorese

Die Lipidelektrophorese beruht auf der elektrophoretischen Auftrennung und qualitativen Bewertung der Lipoproteine. Diese müssen mit den quantitativen Bestimmungen nicht 100 % übereinstimmen. Indikationen für die Lipidelektrophorese 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. Bei diesen Patienten lässt sich elektrophoretisch die β -Fraktion von der prä- β -Fraktion nicht trennen. In diesem Fall ist die Bestimmung des Apo-E-Genotyps indiziert.

Immunfixationselektrophorese

Das Prinzip der Immunfixationselektrophorese ist eine elektrophoretische Trennung der Proteine in Serum oder Urin und eine anschließende Immunreaktion mit der Bildung von Antigen-Antikörperpräzipitaten. Dabei werden gewöhnlich sechs unterschiedliche „Spuren“ für die verschiedenen

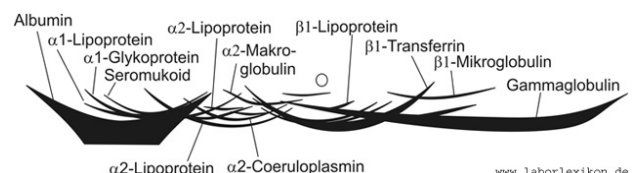
Antisera verwendet. Entlang der Wanderungsachse der Proteine bilden sich Antigen-Antikörperkomplexe, die in der Porenstruktur des Gels festgehalten werden. Auf die erste Elektrophoresespur wird ein reines Proteinfällungsmittel gegeben, womit man eine Referenzelektrophorese des Patienten erhält. Auf die 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.

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 nur noch wenig 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 gerichtet) Immunsersums aus einer Rille entlang der Wanderungsrichtung der Proteine an.





Elektrophoresen

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 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.

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 elektroosmotische Fluss (EOF) meist die elektrophoretische Wanderung und meist im UV-Bereich photometrisch detektiert. Die im Strahlengang befindliche Quarzglas Kapillare dient dabei selbst als Küvette. Die Proben volumina 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, die Hämoglobinelektrophorese, die Immunelektrophorese sowie die Bestimmung von CDT.



Enzyme

Enzyme

Gamma-GT

GGT, Gamma-GT (Gamma-Glutamyl-Transferase) 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 Δ
Glutamyl-Glycylglycid + Carboxy-Nitroanilin
Carboxy-Nitroanilin ist gelb gefärbt

GOT/AST

Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, abgekürzt GOT, auch Aspartat-Aminotransferase (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 Δ GOT Δ Glutamat + Oxalacetat
Oxalacetat + NADH + H⁺ Δ LDH Δ Pyruvat + NAD⁺

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

GPT/ALT

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 Leberschädigungen im Kombinati-

on 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 Δ GPT Δ Glutamat + Pyruvat

Pyruvat + NADH + H⁺ Δ LDH Δ 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. GPT (ALT) ist leberspezifisch und weist seine höchste Aktivität im Zytoplasma der Zellen vor. GOT (AST) ist nicht leberspezifisch und liegt überwiegend in den Mitochondrien, wenigen 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 chronischer Hepatitis oder Leberzirrhose. Der De-Ritis-Quotient kann auch bei einem akuten Herzinfarkt (GOT > GPT) erhöht sein. Der Normbereich des De-Ritis-Quotienten beträgt 0,6 - 0,8 (ohne Dimension).

GLDH

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 somit eine Beurteilung von Schwere und Ausmaß einer akuten Leberparenchymschädigung.

Altersabhängiger Normbereich: Mann bis 7 U/l, Frau bis 5 U/l

Die Messung erfolgt durch enzymatischen Test mit Messung der Indikatorreaktion (Absorptionsabnahme des NADH).



Enzyme

AP

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, Knochenerkrankungen, 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. Dieser ist photometrisch messbar.

$p\text{-Nitrophenylphosphat} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{AP} \rightarrow \text{Phosphat} + \text{Nitrophenol}$

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 oder HBDH) Aktivität im Blut bestimmt. Die HBDH entspricht der LDH 1 und LDH 2.

Der Normbereich der LDH beträgt altersabhängig < 250 U/l, der der 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.

$\text{L - Lactat} + \text{NAD}^+ \xrightarrow{\text{LDH}} \text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+$

Cholinesterase

Die CHE ist ein wichtiger Parameter für die Untersuchung der Leberfunktion. Erhöhte Werte treten bei Intoxikation durch Insektizide, Diabetes mellitus und koronaren Herzkrankheiten auf. Erniedrigte Werte sind bei chronischer Leberstauung, Lebertumoren, - zirrrose, 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.

$\text{S-Butyrylthiocholin} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{CHE}} \text{Thiocholin} + \text{Butyrat}$

$\text{Thiocholin} + \text{Dithiobisnitrobenzoat} \rightarrow 2 - \text{Nitro-5-mercaplobenzoat}$

Dibucainzahl

Hemmung atypischer CHE- Varianten: Die Aktivität der Cholinesterase wird ohne und mit Zusatz von Dibucain gemessen und als prozentualer Anteil ausgegeben. Ein erhöhtes Narkoserisiko findet sich bei erniedrigter Dibucainzahl.

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. Die Bestimmung er-



Enzyme

folgt photometrisch über den Substratumsatz der in der Probe befindlichen Lipase, der Referenzbereich bei Erwachsenen beträgt 13-60 U/l.

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 Referenzbereich 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. Die Bestimmung erfolgt photometrisch.

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-hemmbarer 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.

Geschlechtsabhängiger Normbereich:

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

Die Bestimmung wird heutzutage nur noch wenig eingesetzt und durch speziellere Verfahren ersetzt.



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 (Typ 1) 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 Stoffwechselentgleisungen 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). 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.

Zur Bestimmung kommt eine Vielzahl verschiedener enzymatischer Farbttests in Frage, der Normalbereich nüchtern beträgt 60 bis 110 mg/dl

HbA1c

HbA1c ist der mit Zucker verbundene, glykierte Blutfarbstoff und prozentual zum individuellen Gesamthämoglobin angegeben. Während Blutzucker- und Urinzuckermessungen nur eine Momentaufnahme des Zuckerstoffwechsels geben, zeigt der HbA1c 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, 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. Die Bestimmung erfolgt immunologisch oder mittels HPLC.

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



Kohlenhydratstoffwechsel

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.

Insulin

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

Insulin bewirkt die Aufnahme von Glukose aus dem Blut in das Gewebe mit entsprechender Senkung des Glucosespiegels und beeinflusst den Fett- und Proteinstoffwechsel. Verminderte Insulinspiegel, egal aus welchen Gründen, haben erhöhte Glucosespiegel 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.

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 Funktionstesten.

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 wesentlicher 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.

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



Kohlenhydratstoffwechsel

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.



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 familiäre 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-Cholesterinwertes im Serum ist wichtig, da zwischen den Serumkonzentrationen von HDL-Cholesterin und dem Risiko atherosklerotischer Krankheiten 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 divalenten Kation abgetrennt und dann photomet-

risch 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 Polyethylenglykol-(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 2. 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 Gesamt-Cholesterin- 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



Fettstoffwechsel

aus der Differenz zwischen Gesamtcholesterin und den Cholesterin-anteilen in den VLDL- und HDL-Fraktionen.

LDL-Cholesterin = Gesamtcholesterin - Triglyzeride /5 - 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.

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 mit erhöhtem Risiko < 130 mg/dl
Patienten mit KHK < 100 mg/dl

Atherogener Index

Patienten mit erhöhtem Risiko < 3,0 mg/dl
Patienten mit KHK < 2,0 mg/dl

Bestimmungsmethode Cholesterin:

Enzymatische Cholesterinumsetzung, Extinktionsmessung

Bestimmungsmethode Cholesterinfraktionen:

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

2) Lipidelektrophorese mit Quantifizierung aller Lipoproteinfraktionen (HDL, LDL, VLDL). Die Lipidelektrophorese beruht auf der elektrophoretischen Auftrennung und anschließender qualitativen und quantitativen Bewertung der Lipoproteine.

Bei Auftrennung in der Lipidelektrophorese bleiben die Chylomikronen, tropfenförmige Fettpartikel von 0,5 - 1,0 µm Durchmesser, an der Auftragsstelle liegen. Chylomikronen werden durch Abspaltung der Triglyzeride 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. Fettstoffwechselstörungen mit hohem oder niedrigem HDL-Cholesterin werden nach deren Verhalten in der Lipidelektrophorese in Hyperalpha- und Hypoalphalipoproteinämie eingeteilt. Die Eingruppierung einer Fettstoffwechselstörung erfolgt nach Fredrickson.

Triglyzeride

Triglyzeride können mit der Nahrung aufgenommen oder vom Körper selber synthetisiert werden. Wie Cholesterin gehören die Triglyzeride 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 Triglyzeride werden in der Leber und den Mucosazellen im Fettgewebe aus freien Fettsäuren gebildet. Gebunden an Eiweiße werden sie als Chylomikronen und als Bestandteil der Lipoproteinen sehr niedriger Dichte (VLDL) im Blut transportiert und gelangen so zu den verschiedenen Organen.

Erhöhte Triglyzeridwerte finden sich bei einer primären Hypertriglyzeridämie, 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 Triglyzeride < 200 mg/dl

Bestimmungsmethode Triglyzeride:

Enzymatische Triglyzeridspaltung, Extinktionsmessung



Fettstoffwechsel

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 Arteriosklerose. 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

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

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 er-

kranken. Der Genotyp E-2/2 ist mit Hypertriglyceridämie, der Genotyp E-4/4 mit Hypercholesterinämie assoziiert. Apo-E4 wirkt über eine LDL-Erhöhung 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



Fettstoffwechsel

Apolipoprotein B-100

Arteriosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen verursachen mehr als die Hälfte der Todesfälle der westlichen Welt. Wichtigste Ursache sind 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 Cholesterin-werte 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. Die Symptome, die aus der Mutation des Apo B-100 resultieren, ähneln denen der familiären Hypercholesterinämie und führen zu einer Hyperlipidämie. Etwa 2-5 % der Patienten mit Symptomen einer familiären Hypercholesterinämie weist die Mutation des Apo B-Gens auf. Aufgrund der unterschiedlicher 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 Bereich 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 ge-

schätzt. 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 Merkmals-träger liegt zwischen 250 und 600 mg/dl, das homozygoter zwischen 600 und 1200 mg/dl.

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.

Bestimmungsmethode: PCR



Weitere 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 (enterohepatischen Kreislauf).

Man unterscheidet zwischen noch unkonjugiertem, indirektem 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 Bilirubin im Blut an und wird schließlich mit dem Urin über die Nieren ausgeschieden.

Vorwiegend erhöhtes direktes (konjugiertes) Bilirubin findet sich bei:

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

Erhöhtes indirektes (unkonjugiertes) Bilirubin findet sich bei:

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

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

Die Bestimmung erfolgt mit einem photometrischen Test nach Jendrassik

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 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

Weitere Stoffwechselfparameter

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.

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.

Der Normbereich beträgt bei Männern 2,2 bis 7,8 mg, bei Frauen 2,0 bis 6,5 mg/dl. Der Nachweis erfolgt durch die enzymatische Spaltung der Harnsäure (Uricase) und die anschließende Bestimmung des gebildeten H_2O_2 .

Lactat

Lactat ist das Salz der Milchsäure. Es wird bei der anaeroben Glykolyse gebildet und ist das Endprodukt des anaeroben Glucosestoffwechsels. 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 Lactazidose eine schwere Komplikation bei Patienten mit Schock oder schweren Intoxikationen, bei denen die Stoffwechselregulation komplett entgleist ist.



Weitere Stoffwechselfparameter

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

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 (**Methylentetrahydrofolatreduktase=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, Heparin) oder frisches Serum benötigt, für die der MTHFR-Defizienz 4 ml EDTA-Blut. 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.

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 Nahrungssubstanzen 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.

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

Die Diagnostik erfolgt mittels HPLC.



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 Adiponektin als weitere von Fettzellen gebildete Adipokine bezeichnet.

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 Körperfettgewebsmasse 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 er-

niedrig, bei hochkalorischer Ernährung steigt die Leptinkonzentration schneller als das Körpergewicht, der Leptin/BMI-Quotient ist erhöht. Dieser hormonelle Regelkreis dient dem Wiedererreichen einer ausgeglichenen Energiebilanz, 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-Hirnschranke 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.

Fettgewebe

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

15,0 µg/l, etwa 0,2-1,0 nmol/l
Männer 2,5-10,0 µg/l

Adiponectin

Adiponectin ist ein Protein aus 247 Aminosäuren und wird vom Gen APM1 auf Chromosom 3q27 kodiert. Es kann in-vivo in mindestens drei verschiedenen Oligomeren auftreten.

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.

Referenzintervall 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 Glucosetoleranz 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-



Fettgewebe

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 Glucose-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 Adipo-kine) wie Leptin, Resistin, $TNF\alpha$, Angiotensinogen oder Prostaglandine. Damit das Gewicht konstant 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. Sinn dieser Anpassungsvorgänge 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. Glucosetoleranzstörung 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. 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 bei Niereninsuffizienz, Hypoparathyreoidismus, Morbus Addison

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 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 zunehmende 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 ektopische Produktion verursachen.

Indikation für die Bestimmung von C-terminalem und intaktem Parathormon - am besten in Verbindung mit dem aktuellen Calciumwert - bestehen in der Überwachung von niereninsuffizienten Patienten mit chroni-



Knochenstoffwechsel

scher Dialyse (sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus mit resultierender Osteoporose), bei Störungen des Calcium/Phosphat-Stoffwechsels (Hyper-, Hypocalcämie, Hypophosphatämie), bei der Diagnostik unklarer Osteoporosen sowie in der Überwachung von Patienten mit malignen Neoplasmen (insbesondere medulläres Schilddrüsenkarzinom).

Vitamin D (1,25-Dihydroxycholecalciferol)

Vitamin D ist die Vorstufe einiger für den Calcium-Stoffwechsel relevanter Hormone. Bei ausreichender Zufuhr von UV-Licht, besteht die Möglichkeit der endogenen Biosynthese aus Cholesterin, alternativ muss Vitamin D mit der Nahrung aufgenommen werden. 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 Freisetzung von Calcium aus den Knochen.

Die Konzentration an Calcidiol spiegelt die Zufuhr von Vitamin D mit der Nahrung und Bildung in der Haut wieder.

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 ist der Verdacht auf einen Vitamin D-Mangel durch verminderte intestinale Vitamin D-Absorption, eine verminderte UV-Licht Exposition oder ein erhöhter Verlust von Vitamin D, z. B. beim nephrotischen Syndrom. Symptome eines Vitamin D-Mangels sind Hypocalcämie oder ein verminderter Knochenmineralgehalt (Rachitis, Osteomalazie).

Cross-Links

Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD) bilden in Knochen und Knorpeln sogenannte Quervernetzungen, die die einzelnen Kollagenfasern miteinander verbind-

den. 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



Knochenstoffwechsel

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.

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.

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 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.

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.

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.

Kollagen-I-Telopeptid (ICTP)

Als Abbauprodukt des Kollagen Typ I tritt ICTP insbesondere beim pathologischen Knochenabbau auf

TRAP (Tartrat-resistente saure Phosphatase)

Die TRAP ist die Osteoklasten-spezifische saure Phosphatase und wird nicht nephrenwert 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. Postmeno-pausale Frauen ohne Hormonsubstitution liegen höher als solche mit Östrogensubstitution.



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. 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 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 Pank-

reasenzymen unterscheiden. Nach Homogenisierung des Stuhls erfolgt die Bestimmung von Elastase mittels eines Enzymimmunoassays, 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.

Laktose-Intoleranz

Die **Laktose-Intoleranz** (Milchzuckerunverträglichkeit) ist eine der häufigsten Verdauungsstörungen. Verursacht wird sie durch einen Mangel oder eine verminderte Aktivität des milchzuckerspaltenden Enzyms Laktase. Zur Absorption wird Laktose im Dünndarm durch das Enzym Laktase in Glukose und Galaktose aufgespaltet. Bei Mangel oder kompletten Fehlen dieses Enzyms kann die Laktose 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 Laktose 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 sind für die bei der Laktoseintoleranz auftretenden Beschwerden wie Durchfall, Blähungen und Darmkrämpfe verantwortlich. Die Untersuchung erfolgt durch den Laktose-Intoleranz-Test, bei dem



Magen und Pankreas

der Patient Lactose oral verabreicht bekommt, oder einen molekulargenetischen Test.

Fructoseintoleranz

Bei der Fructoseintoleranz unterscheidet man im Wesentlichen zwischen der Intestinale Fruktose-Intoleranz, auch als Fruktose-Malabsorption bezeichnet, und der Hereditäre Fruktose-Intoleranz (HFI), die auf Defekten des Enzyms Aldolase beruht. Die Häufigkeit der Intestinalen Fructose-Intoleranz soll beim Erwachsenen in unterschiedlicher Ausprägung bis zu 30 % betragen und beruht auf einer fehlenden oder verminderten Aktivität des Transportproteins GLUT-5. Dieses sorgt normalerweise für den Transport der Fructose durch die Schleimhaut des Dünndarms. 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 für 90 % aller Patienten mit HFI verantwortlich. HFI tritt mit einer Häufigkeit von ca. 1:20000 auf und wird autosomalrezessiv vererbt, d. h. nur Patienten, die homozygot oder zwei Mutationen heterozygot aufweisen, werden erkranken. Die verminderte Aktivität der Fruktose-1-Phosphat-Aldolase B führt zu einem Anstau von Fruktose-1-Phosphat an, welches kompetitiv Glykogen-Abbau und Glukoneogenese hemmt. Die Erkrankung beginnt im Säuglingsalter; es kommt es zu Symptomen ähnlich dem "irritablen Colon" mit Schmerzen, Erbrechen und ausgeprägten Malnutrition bei Zufuhr von Fruktose oder Sukrose mit der Nahrung.

Diagnostisch sollte vor der Durchführung eines oralen Fructosebelastungstest eine hereditäre Fructoseintoleranz ausgeschlossen werden. Die Therapie besteht in beiden Fällen in einer strengen, fruktosearmen Diät.

Galactosämie

Bei der Galactosämie kommt es auf Grund eines Enzymmangels zum Aufstau von toxisch wirkenden 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.

Chromogranin

Chromogranine und Sekretogranine bilden eine Familie einzigartiger saurer Proteine, 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.

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.

Serotonin

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 gefäßweiternd. Ob Depressionen auf einem Serotonin-



Magen und Pankreas

mangel im Gehirn zurückzuführen sind, ist umstritten. Die Differentialdiagnose beim sekundären Hypertonus umfasst das Karzinoïdsyndrom mit erhöhtem Spiegel von Serotonin im Blut, bzw. des entsprechenden Abbauproduktes, der 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-h-Urin.

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).

Porphyrien

Porphyrien sind sehr selten vorkommende Stoffwechselkrankheiten, die durch angeborene oder erworbene Defekte von Enzymen der Hämbiosynthese verursacht werden; Durch den kaskadenartigen Ablauf der Synthese ergeben sich bei den verschiedenen Porphyrien charakteristische Metabolite im Urin, Stuhl oder Erythrozyten dieser Patienten.

Zu den **akuten hepatischen Porphyrien** zählen die akute intermittierende Porphyrie, Porphyria variegata (PV), die hereditäre Koproporphyrinurie, die Porphobilinogen-Synthetase-Defekt-Porphyrie sowie die akute **Bleivergiftung** als akute toxische Porphyrie. Unklare, vor allem episodisch und nach Medikamenteneinnahme auftretende neuro-psychiatrische Symptome, ätiologisch unklare abdominale Beschwerdebilder, sowie phototoxische Hautreaktionen können den Verdacht auf das Vorliegen einer primären Porphyriefformen begründen. Die häufigste Porphyriefform in unseren Breiten ist die **chronisch hepatische Porphyrie**, klinisch **Porphyria cutanea**

tarda (PCT); hervorgerufen wird **sie** durch einen hereditären oder exogen durch Alkohol und Östrogene verursachten Enzymdefekt der Uroporphyrinogen-Decarboxylase. Änderung der Verteilung von Uro-, Hepta- und Koproporphyrinen im 24 Stunden-Urin erlauben eine Einteilung der chronisch hepatischen Porphyrien.

Bei den **erythropoetischen Porphyrien** (erythropoetische Protoporphyrinurie und der kongenitalen erythropoetischen Porphyrie, M. Günther) manifestiert sich die Stoffwechselstörung vorwiegend im erythropoetischen Gewebe des Knochenmarks.

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

Eine hämolytische Anämie sowie phototoxische Hautreaktionen, zumeist im Kindesalter auftretend, können auf das Vorliegen einer erythropoetischen Porphyrie hinweisen.

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). Nicht geeignet ist die alleinige Bestimmung des Serum-Eisenwerts, da dieser vielen anderen Einflüssen unterliegt.

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.

Transferrinsättigung

Die **Transferrinsättigung** (Transferrinsättigung (%) = (Serumeisen (µg/dl)/ Transferrin (mg/dl)) x Faktor) 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.

Ferritin

Ferritin ist neben dem Hämosiderin wichtigstes **Eisenspeicherprotein** des Organismus. Seine physiologische Funktion ist die Speicherung, aber auch der Transport anderer Metalle. Normwerte betragen für Frauen 15 bis 150 µg/l und für Männer 30 bis 400 µg/l. 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.

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. 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

Eisenstoffwechsel

möglich einzufangen. Bei hämolytischen Anämien werden möglichst schnell und viele Erythrozyten nachgebildet, sTfR im Serum wird ebenfalls stark erhöht sein.

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 sensibler 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

Moderne Blutbildanalytoren sind heute in der Lage, **Retikulozyten** zusätzlich hinsichtlich ihres Hämoglobingehalts (**CHr**) 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.

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

Eisenstoffwechsel

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 Normalbereich bleibt. Andere Parameter dagegen ändern sich zu träge, um bei der Diagnose der echten Eisenmangel-Anämie in der Schwangerschaft hilfreich zu sein.

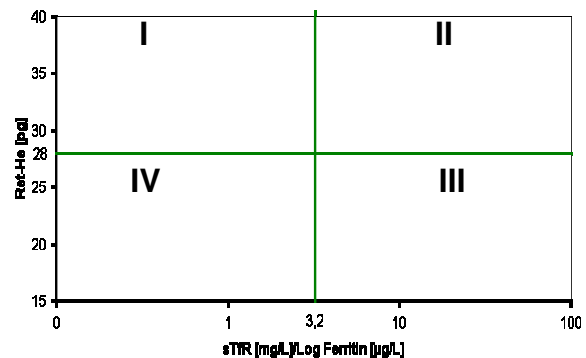
Ein schwieriges Problem stellt auch die Abgrenzung einer Eisenmangel-Anämie von anderen Anämieformen, insbesondere einer hypoproliferativen Anämie, dar. Diese tritt oft bei chronischen Erkrankungen auf, wo das Ferritin - aufgrund von Entzündungsprozessen vor allem in der Leber - fälschlich hoch oder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

tigt 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.

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=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 Eisensubstitution 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

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

Anionenlücke

Man bezeichnet die Differenz zwischen Natrium-, Chlorid- und Bikarbonat-Wert als

Elektrolyte

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 Bicarbonat 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.

Der Referenzbereich beträgt 8 - 16 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 nach einer Stunde um ca. 4 mmol/l ab. Serum kann bis zu 6 Monate bei -20°C oder -80°C ohne wesentliche Auswirkungen aufbewahrt werden.

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 Nierenisuffizienten 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.

Elektrolyte

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 Konzentrationsfähigkeit der Niere eindeutig bestimmen.

Der Normalbereich 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 Konzentrationffähigkeit 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 Nieren-

schäden 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 Refraktometern oder Hydrometer, für die Routine reicht der Teststreifen aus.

ADH

ADH 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.

Der Normalbereich für Erwachsene beträgt im Blut weniger als 7,8 ng/l.

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 $p\text{CO}_2$ -Werte sind bei zu tiefer oder zu schneller Atmung festzustellen.

Referenzbereich $p\text{CO}_2$: 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 Kohlensäure und es entsteht eine respiratorische Azidose.

Vermehrtes Abatmen von Kohlendioxid führt zu einer Verminderung des Kohlen säuregehaltes 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.

Referenzbereich 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 Nierenfunktio-



Blutgase

onsstörungen, bei anhaltenden Durchfällen oder als Folge eines verminderten $p\text{CO}_2$ -Wertes.

Referenzbereich Standardbicarbonat: 22-26 mmol/l

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

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

Als $p\text{O}_2$ wird der Sauerstoffpartialdruck einer Lösung oder eines Gasgemisches bezeichnet. Da bei Lungenerkrankungen nicht genug Sauerstoff über die Lunge ins Blut gelangen kann, resultiert ein verminderter $p\text{O}_2$ 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 $p\text{O}_2$ und Sauerstoffsättigung:

Lungenemphysem und Asthma
Verminderter Sauerstoffgehalt der Luft (Gebirge)
Kreislaufstörungen
Herzvitien
Erhöhter Sauerstoffverbrauch durch körperliche Anstrengung

Eine Erhöhung von Blutsauerstoff und $p\text{O}_2$ ist Therapieziel der „hyperbaren“ Sauerstofftherapie.

Referenzbereich $p\text{O}_2$: 65-100 mm Hg
Sauerstoffsättigung SpO_2 : 9-96 %



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.

Der Referenzbereich liegt bei 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 immunsuppressive Therapie incl. Adaptierung der Dosierung kann ebenfalls über P-III-P verfolgt werden. Indikation zur Bestimmung von P-III-P bestehen somit bei der Verlaufskontrolle einer chronisch aktiven Hepatitis, Leberfibrose und Leberzirrhose.

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 Normalbereich ($< 3\%$).

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. 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 können. Das MCV hat einen rela-



Spurenelemente, Schwermetalle, Vitamine

tiv weiten Normbereich und ist zudem von einer größeren Zahl nicht durch Alkohol bedingter Erkrankungen beeinflusst (einseitige Ernährung, Magen-krankungen, Vitamin-Mangel). 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 aktiver Hepatitis, Eisenmangel und Schwangerschaft.

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.

Somit schließt EtG die diagnostische Lücke zwischen der direkten Alkoholbestimmung im Blut und den oben erwähnten Langzeit-

marker 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

Ammoniak

Ammoniak ist ein Endprodukt 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 Enzephalopathie bedingen, die Höhe des Ammoniak-Spiegels korreliert jedoch nur bedingt mit dem Schweregrad der Enzephalopathie.

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. Normalbereich: Mann < 94 µg/dl, Frau < 82 µg/dl.

Spurenelemente und Schwermetalle

Als Spurenelemente 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. Chrom und Nickel werden in der metallveredelnden Industrie, Blei, Nickel, Zink, Cadmium und Quecksilber für Batterien und Akkumulatoren, Quecksilber für Amalgamfüllungen und Cadmium und Zink in Anstrichfarben verwendet.

Magnesiummangel entsteht z.B. bei Rauchern, bei ungenügender Nahrungszufuhr (z.B. Alkoholismus), intestinalen Verlusten oder endokrinologischen Störungen (Schilddrüse, Diabetes). Folge sind gastrointestinale und kardiale Beschwerden sowie eine neuromuskuläre Übererregbarkeit. Bei Patienten mit kardialen Rhythmusstörungen und in der Sportmedizin wird eine prophylaktische Magnesiumgabe angewandt.

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

Selenmangel wird durch spezielle Diäten, Malabsorption oder Alkoholismus hervorgerufen. Klinisch kann es zur Muskelschwäche und Kardiomyopathie kommen.

Selenintoxikation kann insbesondere arbeitsplatzbedingt in der Glas- bzw. Elektroindustrie oder bei Selbstmedikation auftreten und führt zu unspezifischen Atemwegsbeschwerden, Kopfschmerzen und einem charakteristischen Knoblauchgeruch von Atemluft und Schweiß.

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). Es kann dabei zu akuten Leberstörungen, Übelkeit und Erbrechen kommen.

Zinkmangel wird bei Absorptionsstörungen von Säuglingen und älteren Kindern beobachtet. Symptome eines Zinkmangels sind Appetitlosigkeit, Haarausfall, verzögerte Wundheilung und eine erhöhte Infektanfälligkeit.

Zinkintoxikation tritt bei entsprechend arbeitsplatzdisponierten Personen auf und kann zu einer unspezifischen Lungen- und Magen-Darm-Symptomatik führen.

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

Manganintoxikation führt bei entsprechend beruflich disponierten Personen zu schweren Nervenschädigungen.

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.

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

Erhöhte **Quecksilberkonzentrationen** im Gewebe können bei Patienten mit nicht mehr intakten Amalgamfüllungen auftreten.

Vitamine

Vitamine bzw. Provitamine sind niedermolekulare Substanzen, die vom Körper selbst nicht synthetisiert werden und deshalb als essentielle Bestandteile in der Nahrung vorhanden sein müssen. Als wichtige Be-



Spurenelemente, Schwermetalle, Vitamine

standteile von Gemüse, Obst, Milch und Fleisch werden sie in wasserlösliche (B-Vitamine, Folsäure und Vitamin C) und fettlösliche Vitamine (Vitamin A, D, E, K) unterteilt. Die für die Körperfunktion erforderlichen Vitaminmengen sind in der Regel sehr niedrig, dennoch können aufgrund einseitiger Nahrung, gastrointestinaler Erkrankungen, Medikamenteneinnahme, Lebererkrankungen sowie chronischer Infektionserkrankungen Mangelzustände bestimmter Vitamine vorliegen, die zu charakteristischen Ausfallerscheinungen führen können. Eine exzessive Einnahme von fettlöslichen Vitaminen, insbesondere Vitamin A, kann zu Hypervitaminosen mit typischer Symptomatik führen.

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

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. Hohe Selbstmedikation mit Vitamin C kann das Risiko für Nierenoxalatsteine geringfügig erhöhen. **Provitamin A** (β -Caroten) besitzt antioxidative Eigenschaften. Eine Reihe epidemiologischer Studien weisen darauf hin, daß es eine protektive Wirkung bei der Entstehung von Tumoren hat. Toxische Defekte wurden bisher nicht festgestellt.

B-Vitamine sind für den Energiestoffwechsel aller Zellen von Bedeutung. **Vitamin B 1-Mangel** kann zu gravierenden neurologischen, gastrointestinalen und kardiovasku-

lären Symptomen führen. Ein **Vitamin B 2-Mangel** ist äußerst selten, kann aber Veränderungen der Schleimhäute verursachen. Weiterhin sind Thrombosen sowie arteriosklerotische Veränderungen beschrieben. Ein **Vitamin B 6-Mangel** kann sich in Haut- und Schleimhautveränderungen äußern, zusätzlich sind neurologische Symptome wie Depressionen, Reizbarkeit und Neuritiden beschrieben.

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 eine einseitige Ernährung, wie es beim chronischen Alkoholismus vorkommt, verantwortlich sein.

Die diagnostische Bedeutung der Vitamin B6-, B12- und Folsäure-Messung ist nicht immer ausreichend, da die Vitamine im Serum variabel an Bindungsproteine gebunden ist und somit die totalen Serumkonzentrationen die Vitamin-Versorgung auf zellulärer Ebene nicht immer ausreichend aufzeigen können. Eine Erhöhung von **Methylmalonsäure** im Blut oder Urin kann auch bei unauffälligen Vitamin-Spiegel im Blut auf einen möglichen Mangelzustand hinweisen.



Hormone

FT3, FT4

In der Schilddrüse werden die beiden Hormone T3 (Trijodthyronin) und T4 (Tetraiodthyronin) 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 des Cholesterinbaus und fördert die Proteinsynthese und fördert 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.

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, der TSH-Wert ist in der Regel vermindert.

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 bei subakuter Thyreoiditis, atrophischer Thyreoiditis, Riedel-Struma, Traumata, Schilddrüsen-OP de Quervain-Thyreoiditis, Schilddrüsenadenomen.

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-hypophysärer Großwuchs bei Kindern, Akromegalie bei Erwachsenen, ektope STH-Produktion bei Pankreas- und Bronchial-Ca sowie Karzinoiden.

Somatomedin C (IGF-1, Insulin like growth factor 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.

ACTH

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 ektopem ACTH-Syndrom (kleinzelliges Bronchialkarzinom) und bei primärer Nebennierenrinden-Insuffizienz

(M.Addison) vor. Niedrige ACTH-Serumwerte finden sich bei sekundärer und tertiärer Nebennierenrinden-Insuffizienz.

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 (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 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.

LH

Das Luteinisierende Hormon (LH) ist ein im Hypophysenvorderlappen gebildetes Gonadotropin und wirkt bei Männern und



Hormone

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.

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 Follikelfreifung 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 des Luteinisierenden Hormons (LH) verantwortlich ist.

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 Früh-

schwangerschaft verhindert und die Östrogensynthese fördert.

Bei einer Nachweisgrenze von ca. 0,1 U/l kann βHCG schon ca. 7 Tage nach Ovulation bzw. Konzeption im Serum nachgewiesen werden und ist somit 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 Extrauterin-gravidität 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.

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).

Referenzbereich:

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
jeweils bei Frauen	
8 - 43	ng/l bei Männern

Östriol (E₃)

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 Aneuzephalie 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.

AFP

Bei einer Reihe von kindlichen Missbildungen wie Spina bifida, Aneuzephalie 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.

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.

Progesteron

Progesteron, ein Gestagen, wird bei der geschlechtsreifen Frau 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.

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 Prolaktinombildung.

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.

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 Albumin. Der freie, biologisch wirksame Anteil des Testosterons beträgt lediglich etwa 1%. Seine Bildung wird durch LH stimuliert; durch Rückkopplung hemmt Testosteron wieder-



Hormone

um 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 Precursor.

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, androgen-produzierende Tumore des Ovars oder der Nebennierenrinde sprechen.

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.

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 Nebennierenrindehyperplasie 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.

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 Hyperplasie, verminderte Werte bei NNR-Insuffizienz. DHEA scheint jedoch zusätzlich Wirkungen im Immunsystem zu haben. Daher werden therapeutische Gaben im Rahmen des Anti-Agings diskutiert.

Melatonin

Melatonin wird in der Epiphyse aus Serotonin umgewandelt und reguliert als ein



Hormone

schlafförderndes Hormon die sogenannte "innere Uhr" des Menschen. Die Hormonproduktion findet überwiegend nachts statt. Es ist am Alterungsprozess des Körpers beteiligt und soll den biologischen Alterungsprozess aufhalten können.

Referenzbereich: tagsüber < 50 pg/ml
nachts <180 pg/ml

Aldosteron

Aldosteron als zu den Mineralkortikoiden gehörendes Nebennierenrindenhormon beeinflusst den Elektrolyt- und Wasserhaushalt sowie über das Renin-Angiotensin System 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.

Referenzwerte: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 gebildeten 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.

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. ein 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.

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

Erythropoetin

Erythropoetin zählt zur Klasse der Glykoproteinhormone. 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.

Katecholamine

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 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 zwischen dem vierten und fünften Lebensjahrzehnt auf.

Neuroblastome entstehen aus den Neuroblasten des Nebennierenmarks und des

Sympathikus und sind nach Leukämien und Gliomen dritthäufigste maligne Erkrankung des Kindesalters. Auch bei den Neuroblastomen kommt es zu einer erhöhten Produktion von Dopamin, Homovanillinsäure und Vanillinmandelsäure, weniger häufig von Adrenalin und Noradrenalin.

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

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.

Entscheidend für die Diagnostik eines Phäochromozytoms ist die Konzentration von Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin im Plasma oder Urin und der Abbauprodukte, z. B. Vanillinmandelsäure, Homovanillinsäure und Metanephrene im Urin. Die erhöhte Plasmakonzentration der Katecholamine kann als Ausdruck der gesteigerten aktuellen Katecholaminproduktion angesehen werden. Sie ist im grenzwertigen Bereich sensibler und zudem von einer korrekten Urinsammlung nicht abhängig. Dagegen wird die Bestimmung im 24-Stunden-Urin 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 Abbauprodukte.



Gestosen

Gestosen

Eine Gestose ist eine Erkrankung in der Schwangerschaft und ursächlich durch sie bedingt. Man unterscheidet zwischen einer Früh- und Spätgestose.

Die Ursachen für Gestosen sind bis heute ungeklärt; verschiedene Risikofaktoren wie Übergewicht, Mehrlingsschwangerschaft, familiäre Hypertonie, Diabetes und Alter sind beschrieben.

Die EPH-Gestose ist nach ihren Hauptsymptomen

- * Edema (Ödeme im Bindegewebe von Beinen, Händen und Gesicht, plötzliche Gewichtszunahme)

- * Proteinurie

- * Hypertonie (mit kritischen Werten bis 140/90 mmHg)

benannt.

Nur bei Auftreten von mindestens zwei Symptomen besteht Anlass zur Besorgnis. Andere Bezeichnungen für eine Gestose sind Präeklampsie und Schwangerschaftshochdruck. Ca. fünf bis zehn Prozent aller Schwangerschaften sind betroffen. Durch den gestörten mütterlichen Stoffwechsel kommt es bei dem Kind durch die ungenügend funktionierende Plazenta zu Mangelerscheinungen und bei der Mutter zu Schwindeln, Kopfschmerzen und Erbrechen - aber nicht umgekehrt. Krampfanfälle, Bewusstlosigkeit, und Tod sind in seltenen Fällen beschrieben.

Frühgestosen treten im ersten Schwangerschaftsdrittel, Spätgestosen im letzten Drittel auf. Eine Gestose im mittleren Drittel tritt praktisch nie auf. Bei milden Formen genügt Ruhe, Entlastung und viel Schlaf als therapeutische Maßnahmen. Bei schwerer Symptomatik ist manchmal eine Beendigung der Schwangerschaft durch Sectio notwendig.

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 Schä-

digung der Leber und zu einer Thrombozytopenie.

Bei fetaler Reife ist die rasche Schwangerschaftsbeendigung die Methode der Wahl. Bei Thrombozytenzahlen unter 50.000/ μ l sollten Thrombozyten gegeben werden.



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 Stoffwechselforgänge 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 Neuronenspezifischen 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

Bei Therapie und Verlaufskontrolle (Rezidive vor der klinischen Diagnosestellung) ei-

nes Mamma-Karzinoms werden CA 15-3, CA 549 und CEA eingesetzt.

Ovariakarzinom

CA 125 kommt hier 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.

Melanom

Zur Verlaufsbeobachtung kommen S100 und NSE in Betracht.

PSA

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.



Tumormarker

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 37,0	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
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



Tumormarker

Marker	Normbereich	Dimension	Hinweis auf Neoplasie
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
PAP	0,1-3,0	ng/ml	Prostata-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
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 95,0	U/l	Gastrointestinaltrakt, Lunge, Mamma, Niere
Trypsin	10,0-57,0	ng/ml	Pankreas
VIP	20 - 60	ng/ml	Flush-Syndrom

Tumormarker

Tabelle der bei den verschiedenen Tumorarten einsetzbaren Tumormarker

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 i. Urin	SCC
Hypophyse	ACTH, Prolactin, STH	TSH, LH, FSH
Insulinom	Insulin, C-Peptid	
Hoden-Tumoren	AFP, HCG, NSE	IgE, AP-Isoenzyme
Keimzelltumoren	AFP, HCG	HPL, AP-Isoenzyme
Knochentumoren	AP, Ostase, TPA, CEA	AP-Isoenzyme, Osteocalcin, PTH
Kolorektales Ca	CEA, CA 19-9	TPA, CA 50
Leber-Ca (primäres)	AFP, CA 19-9	
Leukämien und Lymphome	Immun-Elektrophorese,-Fixation, zellulärer Immunstatus	β2-Mikroglobulin, Ferritin, Thymi- dinkinase, Neopterin
Magen-Ca	CA 72-4, CEA	CA 19-9, TPA, Gastrin, CA 50
Mamma-Ca	CA 15-3, MCA, CEA, CA 549, TPA	MSA, CA 50, Prolactin
Melanom	S 100, NSE	Katecholamine (Urin), Hämopexin
Neuroblastom	Homovanillinsäure, Vanillinman- delsäure Dopamin (Urin), NSE, Chromogranin A	Vanillinmandelsäure, Katecholami- ne (Urin)
Niere und harnablei- tende 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-Ca	SCC, CA 19-9, CEA, CA 72-4	
Pankreas-Ca	CA 19-9, CEA	TPA, CA 50, CA 125, CA 195, Gastrin, Trypsin
Phäochromozytom	Katecholamine (Urin), VMS, Metanephrine, Vanillinmandelsäure	Homovanillinsäure (Urin)
Plasmozytom	Immun-Elektrophorese,-Fixation, fr. Leichtketten, β 2-Mikroglobulin	Ig-Subklassen
Prostata-Ca	PSA, PAP	TPA
Prolactinom	Prolactin	
Schilddrüsen-Ca apilläres/follikuläres medulläres	Thyreoglobulin (HTG) Calcitonin	NSE



Liquoruntersuchungen

Allgemeines

Auf Grund des schnellen Zerfalls der zellulären Liquorbestandteile muss eine Liquorprobe schnellstmöglich untersucht werden. Beurteilt werden als Basisuntersuchungen Aussehen (Trübung, xanthochrom), Zellzahl (Meningitis), Glucose (Differenzierung bei Meningitis) und Lactat und Erythrozytenbeimengung.

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 Dreigläserprobe (Abnahme des Liquors in 3 verschiedene Röhrchen) unterscheidet man intracranielle von einer artifizieller Blutung, bei der die Trübung zum letzten Glas hin abnimmt.

Glucose gelangt über eine reine Diffusion vom Blut in den Liquor. Die Glucosekonzentration im Liquor ist also von der Plasmakonzentration abhängig, so dass diese gleichzeitig bestimmt werden sollte. Werte unter 50 % des Serumwertes sprechen für eine bakterielle Meningitis, da Glukose durch Bakterien und Leukozyten verbraucht, aber auch bei verschiedenen anderen Erkrankungen gefunden werden (Tumore, Blutung).

Eine Erhöhung von Protein (semiquantitativ Pandy-Test) im Liquor kann Folge vieler ZNS-Erkrankungen sein, insbesondere weisen sie auf die Anwesenheit pathologischer Organismen wie Bakterien oder Pilze hin.

Erhöhte Neutrophilenzahlen im Liquor entwickeln sich rasch bei bakteriellen Meningitiden. Innerhalb weniger Stunden können bis zu 20.000 Leukozyten / μl in den Liquorraum einwandern. Bei viralen Meningitiden findet man eher eine lymphozytäre Reaktion mit deutlich geringeren Zellzahlen.

Erhöhte Lactatwerte sprechen für eine bakterielle Meningitis.

Bakteriologie/Virologie

Die Infektionen des ZNS entstehen am häufigsten durch hämatogene Keimstreuungen. Bei Allgemeininfektionen können Mikroorganismen das ZNS kolonisieren wie z. B. bei Tuberkulose, Toxoplasmose und vielen Virusinfektionen (Poliomyelitis, Echo-, Coxsackie-Viren u.a.). Durch Bakterien wie Streptococcus pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis, E. coli, Streptokokken der Gruppe B, selten Staphylococcus aureus kann eine akute eitrige Meningiti entstehen. Die Meningitiserreger gelangen über den Nasen - Rachen – Raum ins ZNS. Die Diagnose gelingt über Erregeranzüchtung, immunologische Erreger Antigennachweise, Resistenzbestimmung sowie z. Zt. über PCR-Nachweis für HSV, VZV, CMV und TBC.

Chronisch entzündliche ZNS-Erkrankungen, MS-Diagnostik

„Delpeche-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 im Liquor und Albumin im Serum sowie der jeweiligen Immunglobulinklasse in Liquor und Serum erforderlich. Ein erhöhter Albumin-Quotient bedeutet eine Schranlenfunktionsstörung. Ein erhöhter Delpech-Index weist auf eine eigenständige Produktion von Immunglobulinen im Liquor hin. Die graphische Darstellung erfolgt über das Reiberdiagramm (QAlb, QIgG, QIgA, QIgM).



Liquor-, Synovial-, Stuhluntersuchungen

Isoelektrische Fokussierung im Liquor und Serum (oligoklonales IgG im Liquor)

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 Verwendung von Agarose als Trägermaterial wird im Anschluss an die Trennung eine Immunfixierung im Gel mit spezifischen Anti-IgG-Antiserum möglich. Die isoelektrische Focussierung umfasst immer den Vergleich der Elektropherogramme von Liquor und verdünnten 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
- Die Konzentrationen von Liquor- und Serum IgG müssen exakt bestimmt werden, so dass nach dem Verdünnen des Serums gleiche Quantitäten in Liquor und Serum auf das Gel appliziert werden können.

Für die Interpretation des Befundes werden auch die quantitativen Ergebnisse von Albumin und IgG im Serum und Liquor sowie der Delpech-Index mit einbezogen. Die intrathekale IgG-Synthese innerhalb des ZNS wird durch Banden in der CSF-Spur ohne korrespondierende Banden in der Serum-Spur angezeigt.

Indikation sind Entzündungskrankheiten des Zentralen Nervensystems, Multiple Sklerose, Neurosyphilis, Infektionen, Verdacht auf intrathekale IgG-Synthese innerhalb des ZNS

Chronisch entzündliche infektiöse Erkrankungen

Hier müssen intrathekal produzierte spezifische Immunglobuline aus dem Liquor von aus dem Serum hindurchgetretenen Immunglobulin-Fractionen differenziert werden. Hier sind von besonderer Bedeutung Antikörper gegen:

- Borrelia burgdorferi
- Herpes simplex
- Varicella/Zoster
- Masern
- Mumps
- Cytomegalie
- Röteln

Demenzdiagnostik

Apolipoprotein E-Typisierung im Blut, Beta-Amyloid-Protein, Tau-Protein, Phospho-Tau Protein, Protein 14-3-3

Bei Apolipoprotein-E4 besteht ein erhöhtes Risiko für die Alzheimer-Demenz.

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 einen 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 Creutzfeldt-Jakob Krankheit und bei multipler Sklerose gefunden. Gleichzeitig erhöhte Werte von Phospho-Tau sind typisch für die Alzheimer-Demenz.

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 Encephalopathien wie Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJK), virale Encephalitiden oder Insulten kann 14-3-3 in den Liquor-

Liquor-, Synovial-, Stuhluntersuchungen

raum übertreten und dort nachgewiesen werden. Ein positiver Ausfall des Tests ist auch bei Virusenzephalitiden und nach vorausgegangenen Hirninfarkten beschrieben. 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.

Synovial-Analysen

Bei Verdacht auf Infektarthritis ist eine Erregeranzüchtung sowie eine Untersuchung der Zellzahl mit Zelldifferenzierung, Rhagozytennachweis sowie der quantitativen Bestimmung von Gesamteiweiß, Harnsäure, Glucose, CRP, Rheumafaktoren und Immunglobulinen indiziert.

Stuhluntersuchungen

Blut, M2-PK

Der Nachweis von okkultem Blut im Stuhl dient neben der Sigmoidoskopie seit langem 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. Durch den Einsatz einer immunologischen Testtechnik werden ernährungsabhängige Resultate vermieden. Auf Grund seiner höheren Empfindlichkeit ist dieses Testverfahren zudem geeignet, kolorektale Karzinome in früheren Stadien, aber auch Polypen des Kolons und Rektums zu erkennen.

Die derzeit angewendeten Vorsorgeuntersuchungen, wie der Haemocult-Test oder die Bestimmung des Hämoglobins bzw. Hämoglobin/Haptoglobin-Komplexes, weisen lediglich Blut im Stuhl nach und der Haemocult-Test ist unspezifisch. Zudem werden nur blutende Darmtumore erfasst. 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 bedeutsames Enzym für die Regulierung des Tumorstoffwechsels im menschlichen Körper. Diese dimere Form wird in Phasen erhöhten Zellumsatzes gebildet, von Tumorzellen vermehrt exprimiert und in Körpersekrete abgegeben. Sie ist damit nicht organ-, aber tumorspezifisch und kann möglicherweise demnächst auch als ubiquitärer Tumormarker im Blut eingesetzt werden. Bereits frühzeitig soll es mit Hilfe der Tumor-M2-PK möglich sein, „nicht blutende“ Darmtumore zu erfassen. Auch bereits Vorstufen von Darmkrebs - sogenannte Adenome - können



Liquor-, Synovial-, Stuhluntersuchungen

erfasst werden. Die Tumor- M2-PK sollte immer zusammen mit anderen etablierten Tumormarkern wie dem Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex bestimmt werden.

Calprotectin

Calprotectin wird im Rahmen von Entzündungsreaktionen der neutrophilen Granulozyten und Makrophagen freigesetzt. Der Gehalt des kalziumbindenden Proteins "Calprotectin" im Stuhl ist bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und bei Patienten mit bösartigen Darmtumoren erhöht, eher unauffällig bei Polypen oder gutartigen Darmtumoren.

Helicobacter pylori

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.

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 Protease, 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 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.

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.



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 eines 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 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, bis 24 Std nach Aufnahme ausgenommen 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.

Substanz	Nachweiszeit
Amphetamine (Black Birds, Dixies Ice, Pep Pills)	2-4 Tage im Urin, ca. 6 Stunden im Blut
Benzodiazepine	bis 2 Wochen im Urin mehrere Stunden bis max. 2 Tage im Blut
Cannabinoide (Marihuana, Haschisch)	Gelegenheitsraucher : bis 10 Tage im Urin Chronische Konsumenten: bis 30 Tage im Urin bis zu 12 Stunden im Blut
Barbiturate	3 Tage im Urin einige Stunden bis Tage im Blut
Cocain-Metab. (Crack)	2-3 Tage im Urin 12 Stunden im Blut mehrere Monate in den Haaren
Ecstasy	2-4 Tage im Urin ca. 6 Stunden im Blut mehrere Monate in den Haaren
LSD	2-3 Tage im Urin einige Stunden im Blut
Methadon	1-3 Tage im Urin bis 2 Tage im Blut
Opiate	2-3 Tage im Urin bis 8 Stunden im Blut



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 v.a. 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 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/Steroid-biosynthesedefekt. 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 Wachstumshormonsfreisetzung, 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 3-4fache 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)

Messparameter:

Calcitonin

Indikation:

Physiologisch erfolgt die Calcitonin-Produktion in den C-Zellen der Schilddrüse; Calcitonin senkt den Calcium-Spiegel im Serum durch einen verstärkten Calcium-einbau 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 10facher Anstieg des Basalwertes können Hinweise auf ein C-Zellkarzinom sein:



Funktionsteste

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.

Beim Pentagastrintests 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 sec
- 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.

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 gebildeten 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. 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 min.

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-RATIOPHARM 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.



Funktionsteste

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 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 Hämochromatose 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 Hämochromatose und Werte über 4000 µg 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 40 ng/ml sprechen gegen ein Cushing-Syndrom.

Dimaval-Test/ DMPS-Test

Messparameter:
Zink, Quecksilber

Indikation:
Durch den (intravenös oder oral) verabreichten Chelatbildner DMPS (Dimercaptopropansulfonat) werden im Körper gespeicherte Schwermetalle, d.h. auch Quecksilber, Blei und Kupfer mobilisiert; aus der nachfolgenden Schwermetall-Ausscheidung im Urin lässt sich die Ganzkörperbelastung beurteilen.



Funktionsteste

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 geschieht, 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 hat man eine komplette Ausfall des ADH oder nur eine partielle ADH-Ausschüttung vorhanden, 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 Normalbereich 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 ° lagerungsstabil.

Der Normalbereich 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.



Funktionsteste

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 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 Min.

Beurteilung:

Messung von Fructose und Glucose, 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 2 - 4fache 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)

Messparameter:
Glukose

Indikation:

gestörte Glukosetoleranz: grenzwertige Blutglucosewerte, Verdacht renaler Diabetes:

Durchführung:

3 Tage ausgewogene KH-Aufnahme (150 - 250 g/d), Harnblase leeren, 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). Blutentnahme nach 60 und 120 Minuten.



Funktionsteste

Bewertung:

nach 60 Minuten: kleiner 130 mg/dl
nach 120 Minuten: kleiner 140 mg/dl

Schwangerschaft, Hyperthyreose und Hungern beeinflussen die Glucosetoleranz.

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

Bewertung:

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 Glucosekonzentration 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



Funktionsteste

Blutglucose). Blutentnahmen nach 30, 60 und 90 Minuten mit Glucose- und Hormonbestimmungen.

Beurteilung:

Glucose 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 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 Releasinghormon-Teste erfolgen.

Insulin/C-Peptid-Tolbutamidtest

Messparameter:

Glucose, Insulin, C-Peptid

Indikation:

Insulinom, Hypoglykämien, Testung der inkretorischen Pankreasfunktion

Durchführung:

Blutentnahme morgens nüchtern, dann Injektion von 1g Tolbutamid (Sulfonylharnstoff) als 5 %ige wässrige Lösung innerhalb von 3 Minuten.

2. - 5. Blutentnahme nach 5, 10, 20, 30, 40, 60, 120 und 180 Minuten, Messung von Glucose, 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:

Glucose

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 Glucose.

Klinische Symptomatik mit Meteorismus, Bauchkrämpfe und Diarrhoe sind zu beachten.

Beurteilung:

Normal ist ein Anstieg der Glucose um mehr als 20 mg/dl. Der Galaktoseanstieg kann trotz normaler Laktase-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)



Funktionsteste

Bewertung:

LH- und 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 zentral verursachter Pubertas praecox vera kommt es zu Anstiegen von FSH und LH unter LHRH im Gegensatz bei einer Pseudopubertas praecox (keine FSH- und LH-Anstiege).

Bei bekannten erhöhten basalen Gonadotropinwerten ist ein GnRH-Test entbehrlich.

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 eine 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 Fluorescein-dilaurat durch Pankreas-Arylesterasen in Fluorescein und Laurinsäure photometrisch bei 492 nm nach Alkalisieren des Harns.

Bewertung: Normal ist ein Harnquotient T/K von >30 . Pathologisch ist ein T/K Quotient von <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.



Funktionsteste

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 Stimulationstest 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 des 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.

STH-Suppressionstest

Messparameter:

Glucose, 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 intermittieren-

der Porphyrrie 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).



Funktionsteste

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

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.

Leukozytenzählung

Eines der wichtigsten Untersuchungsverfahren ist die **Zählung der Leukozyten** im Vollblut. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen dem **mikroskopischen Zählkammerverfahren** und der mechanisierten Bestimmung mit **elektronischen Zählgeräten**.

**Mikroskopische Zählkammerverfahren**

Zunächst wird das Blut in speziellen Leukozytenpipetten im Verhältnis 1:20 mit 3 proz. 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, indem 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 4 Eckquadranten des Zählnetzes.

Entsprechend dem Volumen der 4 Eckquadranten 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. Es sind grundsätzlich Doppelbestimmungen auszuführen. 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 werden mitgezählt. Ein Überblick über das Ausmaß dieser Störung kann nur das Differentialblutbild geben.

Heutzutage werden in größeren Laboratorien nur noch elektrische Zählgeräte einge-

setzt. Sie sind der Kammermethode auf Grund der größeren Anzahl der gezählten Partikel und der größeren Zählgeschwindigkeit überlegen. Der Normbereich bei Erwachsenen beträgt ca. 4000 bis 10000 Leukozyten/ μ l.

Elektronische Zählgeräte

Es wird der Umstand ausgenutzt, dass Blutkörperchen im Vergleich zu einem unverdünnten Elektrolyten nur eine geringe Stromleitfähigkeit besitzen. Jeder Durchtritt eines Partikels durch diese Kapillaröffnung erzeugt eine Widerstandsänderung, dessen Größe dem Partikelvolumen proportional ist. Zahl und Höhe dieser Impulse können elektrisch registriert werden. Entsprechend der Zählung der Leukozyten in der Kammer müssen die Erythrozyten durch oberflächenaktive Substanzen wie Saponin-Lösung hämolysiert werden. Auch hier werden 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.

Hämoglobinbestimmung

Als Methode der Wahl gilt die Cyanhämoglobinmethode, d.h. die photometrische Messung des Hämoglobins durch Umwandlung in das sehr stabile Cyanhämoglobin.

Dabei wird das Hämoglobin (mit Fe^{++}) durch Kaliumhexacyanoferrat (III) zu Hämoglobin oxidiert. Dieses reagiert mit Kaliumcyanid zu dem stabilen Cyanhämoglobin, 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.

Apparative Methode:

Routinemäßig wird die Hb-Bestimmung an hämatologischen Zählgeräten unter Verwendung der obigen Methode durchgeführt. Aus didaktischen Gründen sei nachfolgend



Hämatologie

die manuelle Methode ausführlich dargestellt.

Durchführung der manuellen Methode (routinemäßig nicht mehr eingesetzt) :

In einer Hämoglobinpipette werden 20 µl Blut luftblasenfrei mit dem Mundschlauch 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 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 (I₀) 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 I₀ : 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 Cyanhämoglobin 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.

$$\frac{6,45 \times 251}{44} = 36,8$$

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



Hämatologie

von über 30.000/ μ l 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.

Körperlage:

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.

Normalwerte

(leichte Unterschiede von Labor zu Labor):

Mann : 14-18 g/ dl, Frau : 12-16 g/ dl,

Neugeborener : -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 durch Zentrifugieren oder – bei Zählgeräten-, auf rechnerischem Wege ermittelt.

Zentrifugationsmethode

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.

Die Normbereiche liegen bei Männern zwischen 39 und 52 %, bei Frauen zwischen 36 und 46 %.

Erythrozytenzahl und Kenngrößen der 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 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 Widerstandsände-



Hämatologie

rung, deren Größe dem Partikelvolumen proportional ist. Wir bekommen also 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 Zellzahlen, also ca. 5000 Leukozyten bei 5 Millionen Erythrozyten, ungefähr 1 Promille und kann daher toleriert werden. Bei Leukozytenzahlen von mehr als 50 000 und noch geringeren Erythrozytenzahlen muss dieser Fehler jedoch unbedingt berücksichtigt werden.

Der Normbereich bei Männern liegt bei 4,5-6,3 Millionen/ μ l Blut, bei Frauen zwischen 4,2 und 5,4 Millionen Erythrozyten/ μ l Blut.

Die drei hämatologischen Kenngrößen, Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozytenzahl, lassen sich sinnvoll miteinander kombinieren. Insbesondere bei Anämien, also bei einem Fehlen von Hämoglobin, 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 Einzele-rythrozyten, das **Hb_E**, wird auch als mittlerer corpusculärer Hämoglobingehalt, als **MCH**,

bezeichnet und berechnet sich folgendermaßen:

$$\text{MCH [pg]} = \frac{\text{Hämoglobin [g/dl]} \cdot 10}{\text{Erythrozytenzahlen [Millionen}/\mu\text{l}]}$$

Zur Erläuterung ein Rechenbeispiel: bei einem Hb von 15 g/dl und 5 Millionen Erythrozyten ergibt sich im Zähler ein Wert von 150, dividiert durch 5 ergibt ein MCH von 30 pg. Der Normbereich beträgt 28-34 pg; das bezeichnet man als normochrom, Werte unterhalb, bzw. oberhalb dieser Grenzen als hypo- bzw. hyperchrom.

Volumen bzw. der Durchmesser der Erythrozyten

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 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.

Die dritte und in der alltäglichen Routine angewandte 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:



Hämatologie

$$\text{MCV [fl]} = \frac{\text{Hämatokrit in \%} \cdot 10}{\text{Erythrozyten [Millionen/}\mu\text{l]}}$$

Der Normbereich liegt zwischen 83 und 99 fl. Zellen die kleiner als 83 fl bzw. größer als 99 fl sind, werden als mikrozytär bzw. makrozytär bezeichnet.

Nun wird in elektronischen Zählgeräten auf Grund der Größe der Widerstandsänderung dieses mittlere corpusculäre Volumen gemessen und eine entsprechende Volumenverteilungskurve ermittelt. Entsprechend kann man die Gleichung

$$\text{MCV [fl]} = \frac{\text{Hämatokrit in [\%]} \cdot 10}{\text{Erys [Mill/}\mu\text{l]}}$$

umformen in

$$\text{Hämatokrit [\%]} = \frac{\text{MCV [fl]} \cdot \text{Erys [Mill/}\mu\text{l]}}{10}$$

und rechnerisch den Hämatokrit bestimmen.

Bei manuellen Bestimmungen ermittelt man also den Hämatokrit durch Zentrifugation und berechnen 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/ μl ergibt sich

$$\text{MCV} = \frac{45 \cdot 10}{5} = 90 \text{ fl}$$

Mittlere corpusculäre Hämoglobinkonzentration (MCHC)

Aus dem Hämatokrit und der Hämoglobinkonzentration errechnet sich nun das sogenannte **MCHC**, die **mittlere corpusculäre Hämoglobinkonzentration**. Sie ist definiert als die Hämoglobinkonzentration in g/dl Blut dividiert durch den Hämatokrit:

$$\text{MCHC [g Hb/dl Erythrozyten]} = \frac{\text{Hb} \cdot 100}{\text{Hk}}$$

Der Normbereich liegt zwischen 32 und 36 g Hb/100 ml Erythrozyten. Diese mittlere corpusculäre Hämoglobinkonzentration erweist sich unter den verschiedensten Bedingungen als erstaunlich konstant. Das bedeutet, dass hyperchrome Anämien vorwiegend makrozytär und hypochrome Anämien überwiegend mikrozytär sind.

Zwei klinische Beispiele:

Bei der Untersuchung einer Patientin wird neben einer hochgradigen Blässe, Müdigkeit und Konzentrationsschwäche festgestellt.

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
Fe	14 $\mu\text{g/dl}$	60-180

Verdachtsdiagnose: hypochrome, mikrozytäre Anämie.

54-jähriger Patient, der angibt, dass seine Füße oft gefühllos seien, er dort ein kribbeln verspüre und sein Gang oft unsicher sei. Alkohol trinke 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
Fe	70 $\mu\text{g/dl}$	60-180

Es handelt sich also um eine hyperchrome, makrozytäre Anämie, bedingt wahrscheinlich durch Vit-B12 oder Folsäure-Mangel.

**Thrombozyten**

Die zuverlässigste Art der Zählung der Blutplättchen ist eine automatische, elektronische Zählung mit einem Zählgerät durchgeführt. 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 Blutaussstrich 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.

Blutaussstrich (mikroskopische Differenzierung)

Bei vielen klinischen Fragestellungen interessiert nicht nur die Zahl der Blutzellen, sondern auch eine mikroskopische Beurteilung der Zellen im gefärbten Blutaussstrich. 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 Blutaussstrichs:

Bei Kapillarblut wird der zweite spontan austretende Blutstropfen oder ein Tropfen (ca. 10-20 μL) 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.

Dicker Tropfen

Beim dicken Tropfen zum mikroskopischen Nachweis von Malaria-Erregern werden 20 μL EDTA-Blut auf den Objektträger aufgesetzt und mit Glasstab auf einen Durchmesser von 2 cm verrührt. Bei Raumtemperatur wird dieser in waagrechter Lage etwa 90 Min. luftgetrocknet.

Färbungen:

Anschließend erfolgt die Färbung des Ausstrichs. Dazu verwendet man Substanzen, die man in saure wie das Eosin und basische Farbstoffe wie Metylen-Blau einteilt. Für die diagnostischen Zwecke hat sich die panoptische Färbung nach Pappenheim als besonders geeignet erwiesen.

Folgende Lösungen werden verwendet:

May-Grünwald-Lösung, die enthält eosinsaures Metylenblau in Methanol.

Dann Giemsa-Lösung, die enthält Azur II sowie eosinsaures Azur II in Methanol.

Zunächst wird der Ausstrich auf eine Färbekbank 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 Trock-

Hämatologie

nen 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.

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.

Durchmusterung:

Beim Ausstreichen des Blutes verteilen sich die Zellen in unterschiedlichen Form 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 Blutausschlag 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 genauen 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.

Zellen im normalen peripheren Blutausschlag

Erythrozyten

Neutrophile Granulozyten (Segmentkernige und Stabkernige)

Eosinophile Granulozyten

Basophile Granulozyten

Monozyten

Lymphozyten

Thrombozyten



Lymphozyt 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



Hämatologie

Jugendliche	Stabkernige	Segmentkernige	Eosinophile	Basophile	Monozyten	Lymphozyten
IIII	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)

Zellen im Blutaussstrich 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.

Auf Grund ihrer Kernstruktur werden neutrophile Granulozyten 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 Stabkernigen, 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.

Interpretation der Befunde des weißen Blutbildes

Veränderungen des weißen Blutbildes bei einer der häufigsten Erkrankungen, einem bakteriellen Infekt, der schlimmstenfalls zur Sepsis führen kann:

Nach einer möglichen primären Schockphase mit einer Leukopenie kommt es zu einer Leukozytose, die in der Regel jedoch 30 000 Leukos 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 monocytäre Überwindungsphase, gelegentlich kombiniert mit einer leichten Eosinophilie. Diese Eosi-

nophilie wird auch manchmal als die Morgenröte der Genesung bezeichnet.

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 lymphocytäre Heilphase.

Im klinischen Alltag kommt es jedoch häufig zu individuellen Veränderungen, daher sollte dieses Schema nur als ungefähren Anhalt dienen.

Ursachen einer Leukozytose

Wie oben bei bakteriellen Infekten, beispielsweise bei Abszessen oder Peritonitis, bei Gewebnekrosen wie beim Herzinfarkt oder Pankreatitis, bei Tumoren oder bei Stoffwechsellentgleisungen wie Urämie oder diabetischen Koma

Zu nur leichten Leukozytosen führen:
Stress, schwere Arbeit oder Sport
Gravidität

Schilddrüsen oder Nebennierenüberfunktion und übrigens auch Rauchen (bis 15.000/ μ l)

Ursachen einer Leukopenie

Eine Leukopenie findet man gelegentlich bei Virusinfektionen

bei Salmonellosen und Brucellosen

bei Parasiten oder Protozoen-Befall

bei Knochenmarksinsuffizienz

Eine Neutrophilie hat in der Regel die gleichen Ursachen wie eine Leukozytose.

Eine Agranulozytose ist das völlige Fehlen von Neutrophilen im Blut und kommt nach Einwirkung zahlreichen Pharmaka oder anderen chemischen Substanzen und bei Autoimmunerkrankungen wie dem LE vor.

Eine Eosinophilie tritt auf bei

Allergien

Parasiten

bei myeloproliferativen Erkrankungen

beim M. Addison

und als „Morgenröte der Genesung“



Hämatologie

Entsprechend der Eosinophilie beim M. Addison kommt es beim Cushing-Syndrom, bzw. Corticosteroid-Therapie zu einer Eosinopenie.

Eine Basophilie findet sich gelegentlich bei myeloproliferativen Erkrankungen.

Eine Lymphozytose findet sich –wie erwähnt- in der Heilphase eines bakteriellen Infektes, bei 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 Corticosteroid-Therapie und anderen Immunsuppressiva auftreten.

Linksverschiebung/Rechtsverschiebung

Dieser Begriff nimmt auf die uns gewohnte 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 den Erkrankungen auf, die zu einer Leukozytose, bzw. Neutrophilie führen. 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.

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 Infektionskrankungen, Tumoren und Arzneimittelallergien auftreten.

Funktion der Zellen

Neutrophile Granulozyten:

Sie stellen mit 50-70 % der Leukozyten den größten Anteil der Blutleukozyten dar. Bildungsstätte und Reservespeicher der Granulozyten ist das Knochenmark. Ca. 5 % des Gesamtbestandes an Granulozyten ist in der Blutbahn lokalisiert, nach etwa 6-8 Stunden verlassen sie wieder die Blutbahn.

Nur ein Teil der sich 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.

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.

Eosinophile und Basophile:

Über die Funktion und Steuerung der eosinophilen und basophilen Granulozyten ist noch vieles unklar. Man nimmt an, dass die Eosinophilen den Abtransport von Histamin und Antigen- Antikörperkomplexen vorwiegend in Darm und Lunge besorgen.

Monozyten	Neutrophile	Eosinophile	Basophile
Phagozytosezellen in Geweben, Blut und in der Lympflüssigkeit, 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.



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. 80 %	ca. 10%	ca. 10 %, Abnahme von Zahl und Funktion im Alter

Die Blutbasophilen entsprechen den Gewebemastzellen. Sie speichern Histamin, Heparin und das gefäßaktive Serotonin.

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. Die Monozyten haben die Funktion, antigenes Merkmal zu verarbeiten und dann auf ihrer Zellmembran spezifisch HLA-Kompatiblen immunkompetenten Zellen wie den Lymphozyten zu präsentieren.

Lymphozyten, spezifische immunkompetente Zellen

Diese 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 Gewe-

be. Je nach Herkunft und Funktion unterscheidet man drei Arten von Lymphozyten, die T-Lymphozyten, die B-Lymphozyten und die NK-Lymphozyten.

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.

Der Anteil der T-Lymphozyten beträgt 80 %, der Anteil der B-Lymphozyten ca. 10 %, die übrigen 10 % werden als sogenannte NK-Lymphozyten (NK="Natural Killer") bezeichnet, die für Virusabwehr und Elimination von Tumorzellen verantwortlich sind.

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

	T4-Helferzellen	T8-Supressorzellen	Cytotoxische T8-Lymphozyten
Funktion	Aktivierung der Plasma- und NK-Zellen, Erkennen der Antigene auf antigenpräsentierenden Zellen	Bremsen der immunologischen Response, Hemmung der Funktion von B- und anderen T-Zellen	Erkennen und Zerstörung von Viren befallener Körper- und Tumorzellen; Reaktion auf bestimmte Antigene der Zielzellen, Effektorzellen
Anteil in der Peripherie	ca. 48 % aller Lymphozyten	ca. 30 % T8 insgesamt	ca. 30 % T8 insgesamt



Hämatologie

nicht möglich. Sie erfolgt durch den Nachweis spezifischer Oberflächenantigene mittels markierter monoklonaler Antikörper (Durchflusszytometrie, FACS, s. Immunologie).

Die T-Lymphozyten können wiederum in die T4-Helferzellen, die T8-Supressorzellen und die Cytotoxischen T8-Lymphozyten unterschieden werden.

Ihre Aufgaben sind für die:

T4-Helferzellen - Aktivierung von Abwehr und Immunmechanismen

T8-Supressorzellen - Regulation der Immunantwort

Cytotoxische T8-Lymphozyten: Effektorzellen (Abtötung des Fremdkörpers).

Die Kenntnis der verschiedenen Merkmale der Lymphozytensubpopulationen ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn es um das Verständnis von Erkrankungen geht, deren Erreger speziell die T- oder die B-Lymphozyten befallen.

Exkurs:

Zwei solcher Erkrankungen, die beide durch Viren hervorgerufen werden und denen man im klinischen Alltag häufig begegnet, 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 Herpes-Viren. 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 Komplikationen 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 T4-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 T4-Helfer-Zellen führt daher langfristig zu einer erworbenen Immunschwäche, an deren Folgen die Patienten dann trotz Therapie versterben können.

Granulozytopoese, Lymphopoese, 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-



Hämatologie

und NK-Lymphozyten ausreifen. Bei Antigenkontakt vermögen die B-Lymphozyten dann in Plasmazellen zu transformieren, die ihrerseits dann spezifische Antikörper produzieren.

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 basophile, 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 Granulozytopoese 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 blasen 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 Cy-

toplasma enthält je nach Reifungsgrad entweder eine feine neutrophile, eine bläschenförmige eosinophile oder eine tiefblaue basophile Granulation. Die weitere morphologische Entwicklung zum Jugendlichen vollzieht sich ohne zusätzliche Zellteilung.

Die Metamyelozyten oder Jugendlichen 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 Monoblasten; in der Peripherie erscheinen sie nur bei entsprechenden Leukämieformen, die die monocytäre Reihe betreffen.

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

Hämatologie

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 sogenannte Blasten.

Kombiniert man klinische und morphologische Beurteilungskriterien, unterscheidet man grob vier Hauptformen der Leukämie:

Chronische myeloische Leukämie (CML)
ca. 25 % Anteil

Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)
ca. 25 % Anteil

Akute myeloische Leukämie (AML) und die Akute lymphatische Leukämie (ALL) mit einem Anteil von ca. 50 % zusammen.

Für die Entstehung der Leukosen sind folgende Faktoren mitverantwortlich:

Ionisierende Strahlen – das ließ sich an den Überlebenden bei Atomexplosionen sowie an ungeschütztem medizinischen Personal an alten Röntgengeräten belegen, 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 Lebensdauer, die dann letztendlich zu einer erhöhten Zahl der Zellen im periphe-

ren Blut führt. Zu den malignen myeloproliferativen Syndromen zählt man die CML, die Osteomyelosklerose, die Polyzythämia vera und die essentielle Thrombozytämie.

Chronisch myeloischen 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. Häufig ist auch eine Vermehrung von Eosinophilen und Basophilen zu beobachten. Oft treten auch kernhaltige Erythrozytenvorstufen auf.



Hämatologie

pluripotente Stammzelle					
myeloide Stammzelle			lymphoide Stammzelle		
Vorläuferzelle der Thrombocytopoese	Vorläuferzelle der Erythropoese	Vorläuferzelle der Myelomonocytopoese		Vorläuferzelle der T – Lymphocyten	Vorläuferzelle der B – Lymphocyten
Megakaryoblast unreifer Megakaryocyt reifer Megakaryocyt	Proerythroblast	Myeloblast	Monoblast	T – Lymphoblast	B – Lymphoblast
	Makroblast	Promyelocyt	Promonocyt	T – Lymphocyt	B – Lymphocyt
	basophiler Normoblast	Myelocyt neutrophil eosinophil basophil			Transformation Plasmazelle
	polychromat. Normoblast oxyphiler Normoblast	Jugendlicher neutrophil eosinophil basophil			
Thrombocyt	Retikulocyt	Stabkerniger neutrophil eosinophil basophil	Monocyt		
	Erythrocyt (Normocyt)	Segmentkerniger neutrophil eosinophil basophil			

Entwicklung der zellulären Bestandteile

Nachfolgend ein typisches Beispiel für das Differentialblutbild einer CML:

Leukoz./ μ l	100 000
Myelobl.	2
Promyel.	6
Myel.	27
Jugend.	16
Stab.	17
Seg.	14
Eosino.	4
Baso.	10
Monoz.	1
Lymph.	3
Normobl.	8

Differentialdiagnostisch müssen von der CML folgende Erkrankungen abgegrenzt werden:

eine karzinogene Myelose als Folge von Knochenmarksmetastasen bei soliden Tumoren, die Osteomyelosklerose (OMS) mit bindegewebiger Verfasertendenz des Knochenmarks und extramedullärer Blutbildung in Leber und Milz, und die Polycythämia vera, bei der es neben einer Vermehrung der weißen auch zu einer Vermehrung der roten Blutzellen kommt.

Ein wichtiger Parameter zur DD dieser Krankheiten ist die zytochemische Farbreaktion der alkalischen Leukozytenphosphatase. Dieses Enzym katalysiert in den Leukozyten die Hydrolyse von Phosphateestern. Die Aktivität der Alkalischen Leukozytenphosphatase kann mit α -Naphthylphosphat als Substrat und einem Diazoniumsalz nachgewiesen werden, wobei sich ein gelb-braunes Reaktionsprodukt er-

Hämatologie

gibt. Je nach Vorhandensein, bzw. Intensität der Farbreaktion lassen sich jeder Zelle ein 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 Osteomyelosklerose, der Polycythämia vera und bei bakteriellen Entzündungen sind die Aktivitätszahlen erhöht.

Bei der Knochenmarkspunktion findet man bei CML und Polycythämia vera ein zellreiches Mark, bei der Osteomyelosklerose ein zellarmes Mark.

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 Granulozytopoese, sondern auch in den anderen Vorstufen der erythrozytären und thrombozytären Entwicklungsreihen, ein Hinweis darauf, dass eine Stammzelle maligne entartet ist. Das Philadelphia -Chromosom kann schon Jahre vor einer klinischen Manifestation nachgewiesen werden, so dass es für eine Frühdiagnostik eingesetzt werden kann.

Therapie der Wahl ist die Dauerbehandlung mit Zytostatika wie dem Busulfan, wobei man Leukozytenwerte zwischen 10 000 und 20 000 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 unstillba-

ren Blutung auf Grund einer Thrombozytopenie oder einem massiven Infekt aufgrund einer funktionellen Granulozytopenie zum Opfer. Einzige Alternative hierzu ist seit einigen Jahren eine Knochenmarkstransplantation.

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 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, eine Differenzierung erfolgt durch immunologische und cytochemische Marker.



Hämatologie

	AML = akute myeloische Leukämie	ALL = akute lymphatische Leukämie	CML = chron. myeloische Leukämie	CLL = chron. 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

Nachfolgend ein typisches Beispiel für das Differentialblutbild einer Akuten Myeloischen Leukämie:

Leukoz.	20 000
Blaste	95%
Seg	2 %
Lympho	3 %
Hb	↓
Thrombos	↓

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.

Chronische Lymphadenose, Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL)

Ursächlich wird hier eine maligne Veränderung von lymphoiden Vorläuferzellen oder reifen Lymphozyten diskutiert. Die CLL ist durch eine Akkumulation reif wirkender Lymphozyten gekennzeichnet. In über 95% der Fälle liegt eine klonale Expansion neoplastischer B-Lymphozyten vor, in nur 5 % von T-Lymphozyten. Auffallend sind der Befall des

Knochenmarks und die Ausschwemmung vieler Lymphomzellen in die Blutbahn. Die Diagnose der CLL lässt sich aus dem Blutbild, dem Differentialblutbild und der Immunphänotypisierung der neoplastischen Lymphozyten stellen.

Die chronisch lymphatische Leukämie tritt in der Regel im höheren Lebensalter auf und ist durch eine nur langsame Progredienz gekennzeichnet. Klinisch imponieren, je nach Ausbreitungsgrad, lokalisierte oder generalisierte Lymphknotenschwellungen. Ansonsten ist das Allgemeinbefinden nur wenig gestört. Labormäßig findet man eine Erhöhung der Leukozytenzahl auf Werte von 20.000 bis zu 200.000/µl. Im Differentialblutbild finden wir überwiegend Lymphozyten. Auffällig ist, dass sehr viele Kernreste mechanisch alterierten Lymphozyten im Ausstrich sind. Diese Kernreste nennt man bei der CLL, nicht bei anderen Leukämieformen, Gumprecht'sche Kernschatten.

Durch die Veränderung von Erythropoese, Thrombozytopoese und Granulozytopoese kommt es langfristig zu einer Anämie, einer Blutungsneigung und einer erhöhten Infektionsanfälligkeit. Klassisches Beispiel ist das Auftreten eines Herpes Zoster. Sollten die malignen Lymphozyten noch Immunglobuline produzieren, treten diese im Blut auf. Das bezeichnet man als monoklonale Gammopathie.

Kiel-Klassifikation der Non-HODGIN-Lymphome

a) Lymphome von niedrigem Malignitätsgrad

lymphozytisch:

B-CLL, Haarzellen-Leukämie, Mycosis fungoides, SEZARY-Syndrom, T-Zonen-Lymphom

immunozytisch:

lymphoplasmozytisches, lymphoplasmozytoides und polymorphes Immunozytom (Plasmozytom, Morbus Waldenström)

zentrozytisch:

lymphozytäres Lymphsarkom

zentroblastisch-zentrozytisch:

folikulär 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-plasmozytische Differenzierung (Retikulosarkom, Retothelsarkom).

Monoklonale Gammopathie

Monoklonale Gammopathien entstehen durch die maligne Transformation einer immunkompetenten B-Zelle und ihrer anschließenden ungehemmten Vermehrung. Folge dieser B-Zell-Neoplasie ist eine Durchsetzung des Knochenmarks mit atypischen Plasmazellen, wodurch die regulären immunkompetenten Zellen immer weiter verdrängt werden. Der pathologische Plasmazellklon produziert nun völlig identische

(monoklonale) Immunglobuline, Schwereketten 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 Schwereketten (G1, G2, G3, G4, A, M, selten D, E) kombiniert mit dem Leichtkettentyp Kappa oder Lambda zugeordnet. Eine Sonderform nehmen die isolierten Leicht- oder Schwerekettenenerkrankungen ein. Hierbei werden von den sezernierenden Plasmazellen ausschließlich Leicht- oder Schwereketten gebildet. Eine isolierte Schwerekettenenerkrankung 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: die Serumkonzentration des monoklonalen Immunglobulins (ungünstig > 1500 mg/dl), der Typ des monoklonalen Immunglobulins (ungünstig IgM und IgA) und die Sekretion klonaler freier Leichtketten im Serum.

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 beeinträchti-

Hämatologie

gen oder aufgrund ihrer Viskosität zu Durchblutungsstörungen führen; der osteolytische Prozess kann zu lokalen Herden des Knochenabbaus (Schrotschussschädel) führen.

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 lebenslang Verlaufskontrollen notwendig, da die MGUS bei ca. 1/3 der Patienten in ein Plasmozytom, einen M. Waldenström, eine Amyloidose oder andere lymphoproliferative Erkrankungen übergehen kann. Beide Formen treten gehäuft mit fortschreitendem Lebensalter auf.

Basisuntersuchung zur Diagnostik monoklonaler Gammopathien ist die Eiweißelektrophorese in Blut und Urin. Die Elektrophorese ist jedoch analytisch relativ unempfindlich. Erst ab 200 mg/dl monoklonalem Immunglobulin stellt sich ein sichtbarer M-Gradient dar. Daher ist für eine frühzeitige Erkennung der Erkrankung die Immunfixation in Blut und Urin angebracht.

Alternativ kann heute auch die Kapillarzonenlektrophorese eingesetzt werden. Der Nachweis einer abnormen Ratio der freien Leichtketten 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.

Diagnostik der Anämien

Definiert ist eine Anämie als eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration auf Werte unterhalb des Normbereichs.

Entsprechend ihrer Ätiologie lassen sich die Anämien folgendermaßen einteilen:

Anämien durch Blutverluste

Bei akuten Blutverlusten erwartet man eine normochrome Anämien, bei chronischen Blutverlusten eher eine hypochrome Anämie im Sinne einer 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 resorbierbaren 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 – in dem gezeigten Beispiel – eine mikrozytäre, hypochrome Anämie mit einem niedrigen Serumferritin. Handelt es sich um einen alimentären Eisenmangel oder eine chronische 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 Störungen der Erythropoese

Diese können bedingt sein durch eine verminderte Knochenmarksfunktion, aber auch durch eine eingeschränkte Hämoglobinsynthese beispielsweise wegen Eisenmangel oder durch eine Störung der DNA-Synthese und der Erythrozytenreifung auf Grund eines Vitamin B-12 Mangels.

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 produzieren, der für die Resorption von Vitamin B-12 erforderlich ist. Ursache ist vermutlich ein autoimmunologischer Prozess, der zu einer Verkümmern der Magenschleimhaut führt.

Vitamin B12 ist neben Folsäure nun ein wichtiger 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, megalozytäre Anämie mit einem MCH von über 36 pg. Daneben bestehen eine Neutropenie mit einer Übersegmentation, also einer Überalterung, und eine Thrombocytopenie. 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.

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

gleichzeitigen 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.

Störungen der Hämoglobinsynthese

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.

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 Zuwanderung aus diesen Gebieten gelangten solche Patienten nach Deutschland. Homozygote β -Thalassämien führen zur schwersten, transfusionsabhängigen Form der Erkrankung, der Thalassämia 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 Thalassämien werden als Thalassämia minor bezeichnet. Diese Patienten sind in der Regel asymptomatisch. Man findet eine leichte mikrozytäre Anämie,

Hämatologie

die durch Infekte und Folsäure- oder Eisenmangel verstärkt werden kann.

Als Eingangsdagnostik 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 allen Formen von hämolytischen Anämien kommt es zu einer ätiologisch unterschiedlich bedingten Verkürzung der Erythrozytenlebensdauer von normal zwischen 100 und 120 Tagen, verbunden mit vermehrter Neuproduktion von Erythrozyten. Es kommt zu einer Anämie mit hämolytischem Ikterus und bei chronischen Formen einer Splenomegalie. Es handelt sich in der Regel auch um normochrome Anämien.

Die nachfolgenden Parameter sind zur Diagnostik einer hämolytischen Anämie 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 akute Entzündungsreaktionen und Tumoren.

Hämopexin

Hämopexin bindet das bei Hämolyse entstehende freie Häm. Hämopexin ist als Hämolyseparameter weniger sensitiv als Haptoglobin und dient der Abschätzung des Thalassämien

Ausmaßes einer Hämolyse, wenn Hap-

	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

toglobin nicht mehr messbar ist.

Erniedrigte Werte finden sich insbesondere bei hämolytischen Anämien, aber auch bei Leberschäden und Porphyria cutanea tarda. Erhöhte Werte werden bei Hämochomatose und bei schnell wachsenden Melanomen beschrieben.

Direkter Coombs-Test

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



Hämatologie

Hämolyse

Hämolyse sind bei paroxysmaler Kältehä-moglobinurie 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 idiopathische, postinfektiösen und immunologisch bedingten Kälteagglutinin-krankheit.

Retikulozyten

Retikulozyten sind 1-2 Tage alte, noch nicht endgültig ausgereifte Erythrozyten. Eine **erhöhte** Anzahl findet sich bei allen Erkrankungen, bei denen die Erythrozytenneubildung gesteigert ist, beispielsweise bei hämolytischen Anämien, aber auch nach Eisengabe bei Eisenmangelanämien.

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 Elyptocytose kommt es zu einer Permeabilitätssteigerung der Erythrozytenmembran für Natrium. Mikroskopisch sieht man eine zentrale schlitzförmige Aufhellung

in den Erythrozyten. Selten kommt zu einer schweren Hämolyse mit Splenomegalie. Neben der heute nur noch selten durchgeführten Bestimmung der osmotischen Resistenz ist die Mikroskopie die einzige Nachweismöglichkeit für Sphärozytose oder Elyptocytose.

Osmotischen 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

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.

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 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

Hämatologie

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.

Erbliche hämolytische Anämien Angeborene Membrandefekte

Hereditäre Sphärozytose (Kugelmellanämie)

Bei der Kugelmellanämie findet man eine angeborene Anomalie von Membranstrukturproteinen (Spektrin, Ankyrin, Band 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 Blutausschlag finden sich zahlreiche Kugelmellen 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

Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel

Die Vererbung dieser Erkrankung erfolgt X-chromosomal rezessiv und manifestiert sich bei allen betroffenen Männern sowie homozygot betroffenen Frauen. Heterozygot betroffenen Frauen können erkranken. Werden Erythrozyten betroffener Patienten mit einem solchen Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel (Nahrung, Medikamente, Chemikalien) ausgesetzt, kann es



Hämatologie

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, Arzneimittel 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. Bilirubingallensteine können häufig in der Jugend auftreten.

Hämolytische Anämien bei quantitativen Hämoglobin-Anomalien

Thalassämia major (homozygote Anlage)

Homozygote Thalassämie-Formen gehen mit schwerer hämolytischer Anämie einher.

Hämolytische Anämien bei qualitativen Hämoglobin-Anomalien

Hämoglobin-Anomalien entstehen durch Änderungen in der Aminosäuresequenz der Globinketten. Folge ist eine autosomal dominant vererbte Strukturanomalien des Hämoglobinmoleküls.

Sichelzellenanämie

Die Sichelzellenanämie 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. 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 den molekularbiologischen Hb-S Nachweis. Die Untersuchung von Eltern, Geschwistern und Partnern eines Patienten ist auch hier dringend anzuraten.

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



Hämatologie

Lupus erythematodes 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.

Immunhämolytische Anämien

Morbus hämolyticus neonatorum (s. a. Immunologie)

Hämolytische Erkrankung des Feten oder Neugeborenen durch IgG-Antikörper, die von der Mutter während der Schwangerschaft gebildet werden und gegen Erythrozytenantigene des Fetus gerichtet sind. Ursache ist eine Rhesusinkompatibilität durch Anti-D-Antikörper oder andere irreguläre Antikörper oder selten Isohämolysine des AB0-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

- a) den Haptenmechanismus mit Antikörperbildung vom IgG-Typ gegen einen Komplex aus Medikament und Erythrozytenmembran, vorzugsweise bei Penicillin- und Cephalosporintherapie
- b) 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,
- c) die medikamenten induzierte Bildung wärmewirksamer 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 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 Komplement-vermittelten 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

Hämatologie

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 Erythrozytenfragmentierung

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 Mikrosphärozyten), Riesenthrombozyten.

Sie treten gelegentlich auf bei diffusem, metastasierenden Karzinomen oder auch bei primären Gefäßerkrankungen wie pulmonaler Hypertonie, Panarteriitis nodosa oder Erythema exsudativum multiforme.

Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Die klassische Trias des hämolytisch-urämischen Syndroms besteht aus: Nierenversagen (Nierenwerte), hämolytischer Anämie und Thrombopenie mit Blutungsneigung.

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.

Morphologische Besonderheiten des roten Blutbildes

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.

Wenn man diese drei Teilaspekte berücksichtigt, können erworbene oder angeborene Stoffwechselstörungen eben diese Punk-

Hämatologie

te nämlich die Zelle als solches, den Häm-Anteil oder den Globulin-Anteil betreffen.

Die Zelle kann betroffen sein im Sinne eines: Reifungsstörung (Vitamin B12) oder eines Membrandefekts (Kugelfellenanämie), Zellbildungsstörung (aplast. Anämie), der Häm-Anteil bei einer Eisenmangelanämie oder einer Porphyrie oder der Globin-Anteil bei einer Thalassämie.

Morphologie der Erythrozyten

In der Hämatologie gibt es eine Vielzahl von Spezialuntersuchungen, die über die bisher besprochenen Routinenuntersuchungen hinaus zur Abklärung wichtiger Einzelfragen bei Störungen des roten Blutzellsystems beitragen können. Eine dieser Untersuchung ist die Retikulozytenfärbung.

Retikulozyten sind 1-2 Tage alte, noch nicht endgültig ausgereifte Erythrozyten. Durch eine sogenannte Supravitalfärbung mit dem Farbstoff Brillantkresylblau, das bedeutet eine Färbung ohne vorherige Fixierung der Erythrozyten, wird im Inneren ein typisches Netzwerk, die Substantia Granulofilamentosa, sichtbar. Diese Substantia Granulofilamentosa ist ein färberisches Artefact von Resten des endoplasmatischen Reticulums. Die Angabe der Retikulozyten erfolgt in Relation zu 1000 ausgezählten Erythrozyten.

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. Moderne Blutbildanalysatoren sind heute in der Lage, Retikulozyten zusätzlich hinsichtlich ihres Hämoglobingehalts (**CHr**) 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.

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 Erythrozytenpopulation, die mittels speziellen hämatologischen Geräten ermittelt werden kann, ermöglicht also 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.

Die Heinz'schen Innenkörper sind ebenfalls ein färberisches Kunstprodukt nach Supravitalfärbung mit Brillantkresylblau und bestehen aus denaturiertem Hämoglobin.

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 stellen sich die Heinz'schen Innenkörper als rundliche tiefblaue Einschüsse dar.

Der Nachweis von Eisen in roten Blutzellen kann differentialdiagnostisch bei Anämien von Bedeutung sein. Erythrozyten mit positiven Eisennachweis nennt man Siderozyten, Sideroblasten sind eisenpositive Erythroblasten. Mit der Berliner-Blau-Reaktion kann man solch 3-wertiges Speichereisen darstellen, an Hämoglobin gebundener 2-wertiges Eisen wird nicht erfasst.

Bei Eisenmangelzuständen ist die Zahl der Sideroblasten deutlich vermindert.

Erhöht ist der Anteil von Sideroblasten im Knochenmark, bzw. Siderozyten in der Peripherie bei:

sideroachestrischen und hämolytischen Anämien, Perniziosa und Bleivergiftung.

Veränderungen der Thrombozytenzahl

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-Parametern 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 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, u. a. bei der EDTA-Pseudothrombozytopenie ohne Krankheitswert. Aus diesem Grund erfordert eine isolierte Thrombozytopenie für gewöhnlich keine akute Abklärung mittels Knochenmarkpunktion.

Bei der EDTA-induzierte 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.

Der Nachweis thrombozytärer Antikörper gelingt nur bei maximal der Hälfte von ITP-Patienten

Näheres über eine heparininduzierte Thrombozytopenie Typ (HIT 2) sind im Kapitel Gerinnung beschrieben.

Gerinnung

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 Gerinnungspotential 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 vasokonstriktischer Substanzen.

Durch die Adhäsion der Plättchen an freiliegenden Kollagenfasern kommt es zu einem Gestaltswandel 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 Me-

gakaryoblast. Daraus entsteht der Megakaryozyt, der im Mittel 8 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.

Der Normalbereich im peripheren Blut liegt zwischen 150 000 bis 400 000 / 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.

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 Throm-

Hämostaseologie

bozytopenie 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 des Faktors VIII- Moleküls darstellt. 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 bedeutender, 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	

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

Hämostaseologie

Gerinnungsfaktor	Synonyma	Veränderung +/-	Klinik
Faktor I	Fibrinogen	Mangel oder Erhöhung	Blutung, Thrombose
Faktor II	Prothrombin	Mangel oder Mutation	Blutung, Thrombose
Faktor III	Gewebefaktor Gewebehromboplastin Gewethrombokinas	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) LAKILORAND-Faktor, Fibrinase	Mangel	Nachblutung

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 wer-

den 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- Aktivator des exogenen Systems.

Die erste Reaktion im endogenen System nach Kontakt mit unphysiologischen Oberflächen ist die Aktivierung des Faktors XII, des Hagemann-Faktors.

Hämostaseologie

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

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, Calciumionen 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- Aktivator, 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.

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 angeborenen 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.

Inhibition 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% 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.

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 physiologischer Weise 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 Einzelfaktoren gibt. Fibrin, allerdings auch Fibrinogen, wird durch die Protease Plasmin abgebaut. Plasmin liegt in zahlreichen Gewebe 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 Gerin-

nungssystem und fibrinolytischen System und erklären 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 Harnwege 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 Gerinnelbildung 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 (Blutungsneigung)

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.

Ursache ist hier eine Gefäßwandschwäche durch Schwund elastischer Fasern, z. B. beim M. Rendu-Osler.

Erworbene Gefäßerkrankung treten als Folge anderer Grunderkrankungen auf. Ursachen sind hier entzündliche Gefäßschädigungen, die zu gesteigerter Durchlässigkeit der Kapillaren führt. Dazu gehört auch die Pupura Schönlein-Hennoch, 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.

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.

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.

Klinisch und pathologisch ähnlich ist das Hämolytisch-Urämische Syndrom (HUS); Es ist durch folgende Trias gekennzeichnet: Thrombozytopenie, Urämie und intravasale Hämolyse.

Angeborene Störung der thrombozytären Funktionen sind relativ selten. Dazu gehören das Bernard-Soulier-Syndrom sowie der Morbus Glanzmann-Nägli. Häufige Ursachen sind dagegen medikamenteninduziert: bekannt ist das Aspirin, das eine Aggregationshemmung bewirkt und dessen Wirkung

man auch aus diesen Gründen therapeutisch nutzt.

Plasmatisches System

Zu den genetischen Defekten im plasmatischem System gehören beispielsweise Fehlsynthese von Faktor VIII und IX, 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.

Der von **Willebrand-Faktor (VWF)** ist ein adhäsives 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. Zusätzlich hat er als Trägerprotein für FVIII eine wichtige protektive Rolle. 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 kardiale 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 qualitative Defekte des VWF eingeschlossen sind, und wird daher in Subtypen aufgeteilt, die, wie beim Typ 2A, durch Fehlen der großen Multimere charakterisiert sind.

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, bis XI, XIII), insbesondere

Hypoprothrombinämie = Faktor II-Mangel 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: Knochenmarkt-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, MAY-HEGGLIN-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)

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 funktionellen 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 F VIII-Bindungsassay abzugrenzen. In Einzelfällen kann der FVIII bei diesen Patienten auch im Bereich von 1% und damit im Bereich der schweren Hämophilie liegen.

Zur Diagnose des VWS werden folgende Untersuchungen durchgeführt:

1) **Bestimmung des Faktor VIII:C** (der von Willebrand-Faktor, VWF, ist auch Trägerprotein des Faktors VIII)

2) einen funktionellen Test zur **Bestimmung der Aktivität des VWF** (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. 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 jedoch noch nicht ausreichend standardisiert.

3) einen Test zur **Bestimmung der Konzentration des VWF-Proteins (VWF:Ag)** Die Menge des VWF wird immunologisch bestimmt. Dieser Messwert erlaubt keine Aussage über die Funktionstüchtigkeit des VWF, ist aber für die Unterscheidung zwischen erniedrigtem und normalem aber funktionsuntüchtigen VWF erforderlich.

4) die **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 von Willebrand-Faktors (Antigen und RiCoF) und der Faktor VIII-Aktivität sowie ggf. der Multimerenanalyse, s. u., bedarf.

Zu einer vollständigen von Willebrand-Diagnostik gehören weiterhin:

5) eine **Multimerenanalyse** des von Willebrand-Faktors Die Multimeren-Zusammensetzung des VWF 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.

6) 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).

7) **Bestimmung der Faktor VIII-Bindungskapazität**, insbesondere bei einem speziellen Verdacht auf ein von Willebrand-Syndrom vom Typ 2N (der phänotypisch als Hämophilie A erscheint)

Im übrigen verhalten sich Faktor VIII und der VWF wie ein Akutphasenprotein und steigen somit an. Dies erschwert die Erkennung leichterer Formen bei akuten Erkrankungen, in der frühen postoperativen und posttraumatischen Phase, bei chronisch entzündlichen Erkrankungen sowie bei kleineren Kindern infolge des Punktionstraumas. 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 durchge-

führt werden, das heißt, es muss zunächst die Ansprechbarkeit des Patienten auf Minirin getestet werden, da nicht alle Patienten darauf ansprechen.

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 Fibrinolysekapazität, beispielsweise durch Faktor XII oder Plasminogen-Mangel kann gleichfalls die Thrombosebildung fördern.

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.

Alle Verfahren sind sehr umständlich, in der Routine wird gelegentlich noch die Blutungszeit eingesetzt. Ganz wichtig ist, dass plasmatische Gerinnungsfaktoren nicht erfasst werden, d. h. ein Patient mit Hämophilie hat eine normale Blutungszeit.

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:

die **Zählung mittels elektronischer Zählgeräte**; diese ist die in der Routine gewöhnlich durchgeführte Methode.

die Zählung in der Zählkammer (selten), das indirekte Verfahren nach Fonio, bei dem in einem nach PAPPENHEIM gefärbten Blutausschlag die Plättchen in Relation zu den Erythrozyten gezählt werden. Unter Berücksichtigung der Zahl der Erythrozyten pro μl Blut lässt sich dann die absolute Throm-

Hämostaseologie

bozytenzahl als grobe Schätzung im Vollblut ermitteln.

Normalbereich der Thrombozyten ist (labor- und altersabhängig):

150 000 - 400 000/ μ l Blut

Thrombozytenfunktion

Zur Bestimmung der Adhäsion werden die Plättchen gezählt, die während einer Bestimmung 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.

Beim Thrombelastogramm wird auf einen fortlaufend transportierten Film wird die Bewegung eines Stahlstiftes, der in einer mit Testblut gefüllten Küvette hängt, übertragen. Solange das Blut flüssig ist, bewegt sich der Stift nicht, es wird ein strichförmiger Verlauf aufgezeichnet. Auch diese Untersuchung hat eher historische Bedeutung.

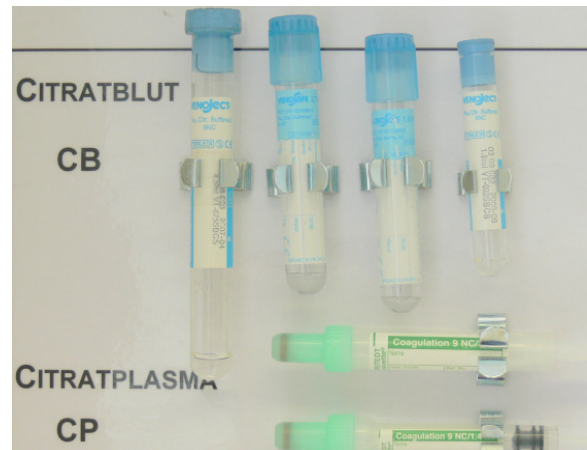
Plättchenfunktionanalyser (PFA) simulieren in vitro eine kapillären Blutstillung durch die Thrombozyten. Antikoaguliertes Blut (präanalytisch etwa 2 h haltbar) fließt über eine Kapillare durch eine kleine Öffnung in einer Membran, die mit aktivierenden Substanzen wie Kollagen, ADP oder Epinephrin beschichtet ist. Durch die Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten kommt es zum Verschluss dieser Öffnung.

Die durch den Zusatz von induzierende Substanzen wie ADP ausgelöste Aggregation wird direkt photometrisch gemessen. Bei Eintritt der Aggregation werden die Plättchenaggregate aus der Probe entfernt, die Transmission der Probe nimmt zu. Die Untersuchung der Thrombozytenaggregation ist aufwendig und muss sofort nach der Blutabnahme im Labor durchgeführt werden, bleibt aber das Standardverfahren zur Messung der Thrombozytenfunktion.

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 Volumenteilen Venenblut und 1 Volumenteil Nat-



Verschieden große Vacutainer (hellblau) und Monovetten (grün)

riumcitratlösung eingesetzt. Diese Citratlösung ist bereits bei den meisten Abnahmesystemen (Monovette, Vacutainer) vorgefüllt. Nur bei vollständiger Füllung der Röhrchen ist eine korrekte Verdünnung und damit verwertbare Ergebnisse gewährleistet.

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 Röhrchen 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.

Hämostaseologie

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 sind; wie bereits erwähnt sind die Faktoren V und VIII äußerst lagerungslabil, womit in der Routine dann insbesondere die PTT betroffen ist.

Gerinnungstests

Prinzip der meisten gerinnungsphysiologische 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 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 Globalteste 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 Phasen oder bilden eine Kombination mehrerer Tests. Faktorenbestimmungen werden nach Lokalisation der genauen Phase des Defekts durchgeführt.

Einer der wichtigsten Globalteste ist die **aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT)**. 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. Der Normalbereich liegt zwischen 28 und 40 Sekunden. Inwieweit pathologisch verkürzte Zeiten bei korrekter Blutabnahme (kein Zusatz von Gewebefaktor 3) als Zeichen einer verstärkten Gerinnungsbereitschaft gedeutet werden können, ist umstritten.

Ein weiterer bedeutender Globaltest ist die **Thromboplastinzeit**, genannt **Quick-Test** nach ihrem Erstbeschreiber.

Das Testprinzip ist folgendes: Citratplasma wird mit einem Überschuss an sog. Thromboplastin und Calcium-Ionen versetzt. Diese Thromboplastinreagentien entsprechen dem Gewebefaktor 3. Gewonnen werden sie aus vielen verschiedenen Geweben wie z. B. der Plazenta oder Kaninchenhirn.

Hämostaseologie

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 angeborenen oder erworbenen Mangel ist bisher noch nie beschrieben worden. Es werden also alle möglicherweise fehlenden Gerinnungsfaktoren des exogenen Systems erfasst.

Nun könnte man, ähnlich wie bei der PTT, die gemessenen Zeiten für eine Interpretation heranziehen. Aufgrund der unterschiedlichen Herkunft der Reagenzien dem 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.

% (v/v) Plasma	1 %	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

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=Zeit 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 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. Der Normalbereich beträgt zwischen 70 und 130%, der 100% 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-Reagentien 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 damit die in der Routine am häufigsten eingesetzten Globalteste.

Phasentests

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.

Der Normalwert der Thrombinzeit ist keine absolute Größe, sondern von der Stärke der verwendeten Thrombinlösung abhängig. Er beträgt ca. 10- 15 Sekunden.

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 eingesetzt werden.

Dann kann die Fibrinogenkonzentration entweder durch eine Verbrauchskoagulopathie oder durch eine Hyperfibrinolyse vermindert sein. Angeborene Störungen sind ebenfalls denkbar, aber äußerst selten. Und 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.

Um zwischen Heparin-Therapie und Spaltprodukten bei verlängerten Thrombinzeit differenzieren zu können, bedient man sich der **Reptilase-**, bzw. **Schlangengiftzeit**. Diese 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. Normale Schlangengiftzeit bei pathologischer Thrombinzeit ist ein Hinweis auf eine Heparin-Therapie.

Faktorentests

Mit den beiden Globaltesten, Quick und PTT sowie dem Phasentest Thrombinzeit hat man schon einen recht konkreten Überblick über das plasmatische Gerinnungssystem.

Nicht erfasst wird mit diesem Test jedoch der Faktor XIII. Wenn jedoch Quick, PTT und Thrombinzeit normal sind, sollte man sich genau überlegen, ob eine Einzel-faktorenbestimmung notwendig ist, da sie kostenaufwendig ist. Indikationen bei sonst normalen Global-, bzw. Phasentests sind beispielsweise der Verdacht auf eine nur mittelschwere Hämophilie (das würde die Faktoren VIII und IX betreffen), eine anders diagnostizierte Leberfunktionsstörung oder eine erhöhte Blutungsbereitschaft, die man sonst nicht erklären kann. Ausnahmen sind die Faktor XIII- Bestimmung, da diese durch sämtliche Globaltests nicht erfasst wird, sowie die Faktor I = Fibrinogen-Bestimmung, da diese recht einfach durchzuführen ist und daher zusammen mit Quick, PTT, und der Thrombinzeit zum sog. **kleinen Gerinnungsstatus** gehören.

Alle Bestimmungsverfahren für die Faktoren des exogenen und endogenen Systems beruhen auf einem recht einfachen Prinzip; zunächst benötigt man ein sog. Mangelplasma, indem alle Faktoren vorhanden sind bis auf den zu bestimmenden Faktor. Solch ein Plasma, beispielsweise für den Faktor VIII, könnte man recht einfach erhalten, wenn man es von einem Patienten mit einer Hämophilie A gewinnt. Moderne Verfahren bedienen sich der Möglichkeit der sog. Immunsorption. Das bedeutet, dass man mit geeigneten Antikörpern spezifisch einzelne Faktoren eliminiert. Es gibt also mittlerweile eine große Zahl von Möglichkeiten, solche standardisierte Mangelplasmen, in denen alle bis auf den einen Gesuchten vorhanden sind, herzustellen. Ein weiteres Problem besteht beim Vorhandensein von Inhibitoren wie Heparin oder Spaltprodukten in der Probe; dann werden die Gerinnungszeiten auch davon beeinflusst.

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 also davon ausgehen, dass potentielle Inhibitoren keine Rolle spielen.

Wenn man nun das unverdünnte Mangelplasma mit dem verdünnten Patientenplasma zusammengibt, dann 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.

Nehmen wir als Beispiel ein Faktor VIII-Mangelplasma. Lösen wir nun die Gerinnung mit Plättchenfaktor 3 und Calciumionen aus, das ist also die PTT, ist die Zeit bis zum Gerinnungseintritt ausschließlich von der Faktor VIII-Aktivität im Patientenplasma abhängig. Mit entsprechend verdünntem Mischplasma von Gesunden kann dann eine vergleichende Bezugskurve erstellt werden und die gemessenen Zeiten auf doppelt-logarithmisches Papier gegen den Prozentgehalt aufgetragen werden.

Faktor XII, XI, IX und VIII werden mit dem 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 (Faktor I)

Eine Ausnahme hiervon macht die Fibrinogen-Bestimmung. Das liegt einmal darin begründet, dass es in einer viel höheren Konzentration als die übrigen Faktoren vorliegt und man außerdem, wie bereits bei den Thrombinzeiten beschrieben, eine standardisierte Thrombinlösung zur Verfügung hat.

Eine Methode ist die quantitative Fibrinogenbestimmung nach Clauss, letztlich eine modifizierte Thrombinzeitbestimmung. Bei der Thrombinzeit gibt man zu unverdünntem Patientenplasma eine Thrombinlösung bekannter Aktivität und stoppt dann die Zeit bis zum Gerinnungseintritt.

Man verwendet bei der Thrombinzeit deshalb unverdünntes Patientenplasma, weil man ja gerade dem Einfluss von Inhibitoren wie Heparin und Spaltprodukte prüfen will. Wenn man nun diesen Einfluss verhindern

will, verwendet man die bekannte Verdünnungsmethode: man verdünnt das Patientenplasma 1:10 bis 1:20, damit ist die Wirkung der physiologischerweise vorhandenen Inhibitoren zu vernachlässigen und bei Zugabe von Thrombin 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 entstehenden Spaltprodukte können trotzdem die Messzeiten verlängern, sodass sich falsch niedrige Fibrinogenkonzentrationen ergeben würden.

Eine weitere 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 und 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.

In der Routine 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 recht einfach optisch deutlich zu machen.

Bestimmung des Faktor XIII

Faktor XIII hat die Funktion, Fibrin, das als Doppelstrang vorliegt und noch in Monochloressig löslich ist, in unlösliches Fibrin, welches als dreidimensionales Netzwerk entsteht, quervernetzen, kurz, für einen stabilen Wundverschluss zu sorgen. Entsprechend ergibt sich vornehmlich bei ungeklärter Wundheilungsstörung eine Indikation für die Faktor XIII-Bestimmung.

Messtechnisch wird durch Zusatz von Thrombin Fibrin gebildet und damit Faktor XIII zu Faktor XIIIa aktiviert. Aktivierter Faktor XIII bildet dann aus einem glutaminhaltigen

gen Peptidsubstrat Ammoniak, das photometrisch gemessen werden kann.

Hemmkörper gegen Gerinnungsfaktoren

Der pathologische Ausfall eines Gerinnungstests, eines Global-, Phasen- oder Faktorentests, kann nicht nur auf einer verminderten Aktivität, sondern auch auf der 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.

Plasmaustauschversuch

Bei einer mangelnden Faktor VIII-Aktivität, aus welcher Ursache auch immer, ist die PTT verlängert, entsprechend 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, so inhibieren diese sofort

den zugefügten Faktor VIII, sodass sich eben keine Normalisierung ergibt.

Gerinnungshemmende Parameter

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 nephrotischen 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). Verbleibende 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.

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 einem verminderten Protein-C-Aktivität ein erhöhtes Thrombose-Risiko vor. Diese verminderte Aktivität kann angeboren sein, aber auch bei Leberfunktionsstörungen oder Marcumar-Therapie (Protein C wird Vitamin-K abhängig gebildet, Marcumarnekrose) erworben sein.

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.

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.

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 gelegentlich eine Verlängerung der PTT bedingen, ist aber nie mit einer Blutungsneigung verbunden. Da Faktor XII gleichfalls die Fibrinolyse aktivieren kann, haben Personen mit einem Faktor XII-Mangel ein erhöhtes Risiko für Thromboembolien.

Phospholipidantikörper, Lupus-Antikoagulanzen

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.

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 Lupusantikoagulanzen, benannt nach seinem häufigen Auftreten bei Patienten mit LE, entspricht den Phospholipid-Antikörpern und wird durch eine verlängerte PTT nachgewiesen. Obwohl Phospholipid-Antikörper also in vitro eine verlängerte „Gerinnung“ bedingen, führen sie in vivo zu einer Thromboseneigung.

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 1, 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

Als Akutphasenreaktion ist ein starker Anstieg bis zu 1000 % beschrieben; eine dauerhafte Erhöhung (Ursache bisher unbekannt) gilt als Risikofaktor für Thrombosen.

Bei Lebererkrankungen ebenfalls häufig erhöht.

Faktor IX

Erhöhte Werte führen nach neueren Erkenntnissen ebenfalls zu einem erhöhten Thromboserisiko.

Faktor XI

Erhöhte Werte führen nach neueren Erkenntnissen ebenfalls zu einem erhöhten Thromboserisiko.

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.

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.

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 Essig-

säure 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 schweren Hyperfibrinolyse, wenn also viel Plasminogenaktivatoren in der Probe sind, 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 erfolgt wieder mittels immunologischer Methoden. 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 einer Verklumpung, einer sog. 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 positivem Testausfall keine Aussage gemacht werden, ob diese Spaltprodukte aus dem Fibrinogen ohne vorherige Fibrinbildung entstanden sind (das wäre eine primäre Hyperfibrinolyse) oder als Folge einer verstärkten intravasalen Gerinnung entstanden sind.

Bestimmte Staphylokokken-Arten, Staph. aureus, haben eine Koagulase, die hochmolekularen Fibrin- bzw. Fibrinogenspaltprodukte zur Gerinnung bringen. Die Aussage ist also die gleiche wie beim immunologischen Nachweis.

D-Dimer

Wichtigster Test zur Bestimmung der fibrinolytischen Aktivität ist der immunologische Nachweis des **Fibrinsspaltproduktes D-Dimer**. D-Dimer entsteht ausschließlich bei der Lyse von bereits quervernetzten 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 Thrombzytopenie der sicherste Hinweis auf eine Verbrauchskoagulopathie.

Plasminogen, tissue-Plasminogen Aktivator (t-PA), PAI

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 Mikroembolierungen, 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.

Therapeutische Maßnahmen

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:

1 Einheit eines Faktors pro Kilogramm Körpergewicht erhöht die Aktivität um 1% und 1 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 werden solche plasmatischen Gerinnungsstörungen weitgehend mit Plasma- und Blutsubstitution 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.

Antithrombotische Therapien

Heparine werden in unfraktionierte (UFH= klassische) Heparine, niedermolekulare Heparine (LMWH = low-molecular-weight heparin) und sog. Heparinoide (z.B. Orgaran®) unterteilt. Der Hauptwirkungsmechanismus der Antikoagulation ist für alle Heparine und Heparinoide gleich. Sie besitzen eine gemeinsame Pentasaccharid-Sequenz, die spezifisch an Antithrombin III bindet.

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 subkutaner Applikation wird die Gesamtgerinnung im allgemeinen nicht beeinflusst. Dies ist die sog. „low dose“ Heparin Therapie. Hirudin (Refludan®) ist ein selektiven Faktor II-Inhibitor und hat keine Anti-Xa-Wirkung. Hirudin wird fast ausschließlich zur Antikoagulation bei Patienten mit HIT Typ II (Heparin-induzierte Thrombozytopenie) eingesetzt.

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. Bei Überdosierungen wirkt Protaminsulfat als Antidot.

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 die Fortführung einer

Antikoagulation mit wahlweise Heparan (Orgaran) bzw. Hirudin (Refludan). Eine Gabe von niedermolekularen Heparinen ist wegen hoher Kreuzreaktivität kontraindiziert.

Zum Monitoring der Therapie von niedermolekularen Heparinen und Heparinoiden eignet sich die PTT nicht. Aufgrund ihres Wirkprinzips kann die Therapie aller Heparine und Heparinoide 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 angegeben werden, da sonst eine Beurteilung nicht möglich ist.

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, z. B. Marcumar, verhindert. Nach nur wenigen Tagen ist die Aktivität dieser Faktoren im strömenden Blut und damit dessen Gerinnungsfähigkeit herabgesetzt. Das Vitamin K ähnliche Cumarin verdrängt also das 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 aufgeteil-

ten 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 2 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.

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 also erst 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 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 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 mit dem Patienten zu diskutieren.

Therapie mit Aggregationshemmer

Der Einsatz solchen Thrombozytenfunktionshemmer 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. Anwendung finden die Aggregationhemmer bei der arteriellen Verschlusskrankheit sowie nach einem Infarkt.

Die Kontrolle einer Therapie mit derartigen Aggregationhemmern wie z. B. dem Aspirin ist außerordentlich schwierig und erfolgt z.Zt. am einfachsten mit dem Plättchenfunktionanalyser (PFA). Viele Bemühungen in der Forschung zielen augenblicklich darauf ab, empfindlichere Testsysteme des Aktivierungszustands der Thrombozyten zu entwickeln.

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, ~~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 Thrombosenneigung ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte. Bei ca. 25% aller Patientinnen mit spontanen Aborten oder anderen Fertilitätsproblemen werden Blutgerinnungsstörungen gefunden. Schwangerschaftskomplikationen 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.

Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)

Bei der Heparin-induzierte 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. 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 Regel 4-14 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 niedermolekularen 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 Nebenniereninfarkte, akute systemische Reaktionen sowie arterielle und venöse Thrombosen an ungewöhnlichen Orten. Die Hautläsionen stellen sich als schmerzhaft lokal 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 positiven Antikörpertest.

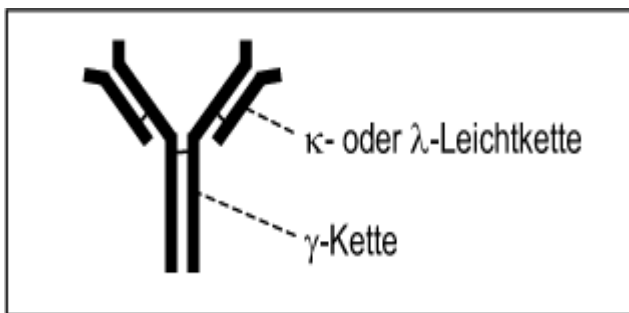
Labordiagnostisch findet man bei der Heparin-induzierte Thrombozytopenie Antikörper, die gegen den Heparinplättchenfaktor 4-Komplex gerichtet ist. Diese Antikörper entstehen während einer Therapie mit hochmolekularen Heparinen und sind frühestens 3 bis 6 Tage nach Beginn einer Heparintherapie im Plasma 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 hochmolekularen, unfraktioniertem Heparin behandelt werden. Bei der Behandlung mit niedermolekularem 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.



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 (hinge region) 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 diese 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.).

Ig G befindet sich überwiegend im Plasma und besteht aus vier Subklassen. Ig G 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.

IgG-Subklassen

Die Bestimmung der Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) gehört mittlerweile zur Routinediagnostik bei Patienten mit unklaren rezidivierenden Infektionen. Aber auch bei unauffälligen Gesamtimmunglobulinkonzentrationen 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. IgG 2 wird vornehmlich gegen bekapselte Bakterien, IgG 1 und IgG 3 gegen Fremdproteine gebildet. IgG 4 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 IgG 1 zu bilden, führt der Mangel an IgG 2 zu einer Persistenz dieser Erreger.

Patienten mit einem Mangel an IgG 1 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 In-

dikationen: 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.

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 Ig A 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 Immunglobulinmangel-Syndromen sowie erworbenen Immunglobulinmangel-Syndromen (Immunglobulinverlust-Syndrome, 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.



IgA-Subklassen

Ein IgA-Mangel ist eines der häufigsten Antikörpermangelsyndrome. Personen mit IgA-Mangel sind häufig beschwerdefrei, können aber auch eine gehäufte Infektanfälligkeit, Atopien und Autoimmunerkrankungen 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-Moleküle sind groß (ca. 970.000 kD) und sind 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.

IgD

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.

Allergiediagnostik

IgE

IgE findet sich vor allem in der Haut und in den Schleimhäuten, die bei allergischen Reaktionen auf Allergene 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.

Eine Allergie ist die spezifische Änderung der individuellen Immunitätslage im Sinne einer nicht natürlichen Überempfindlichkeit. Abhängig von der Art der überschießenden Immunreaktion unterscheidet man die IgE vermittelte Typ-I-Reaktion (Sofort-Typ), bzw. die IgA und IgG vermittelte Typ-III-Reaktion. Weiterhin existieren laboranalytisch nicht oder anders erfassbare Allergiereaktionen (Autoimmunerkrankungen, Kontaktdermatitis). Grundlage für die Entstehung einer Allergie ist der Kontakt und die damit mögliche Sensibilisierung gegen ein bestimmtes Allergen. 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, Allergen-spezifischem IgE, bzw. IgG und IgA bestehen insbesondere bei folgenden Erkrankungen:

rezidivierende Bronchitis bei Kleinkindern, Infektasthma, Differentialdiagnose der Neurodermitis, Undurchführbarkeit von Hauttests, Differentialdiagnose perennialer Rhinopathie bzw. Sinupathie, Glutensensitive Enteropathie, Atopisches Asthma bronchiale, Urticaria, Quincke-Ödem, Hyposensibilisie-



rungsbehandlung, Verdacht auf allergische Alveolitis, Pilzerkrankungen, Parasitosen
Allergen-spezifisches IgE wird mittels des Enzym-Allergo-Sorbent-Test (EAST) bestimmt. Mit über 800 Einzelallergenen steht nicht nur in unserem Laboratorium ein komplettes Spektrum zur Verfügung. Spez. IgG- und IgA-Antikörper bleiben speziellen Fragestellungen vorbehalten.

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 (ECP) 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.

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 einem Missverhältnis zwischen Histaminaufnahme mit der Nahrung und dem Histaminabbau. Der so entstehende Histaminüberschuss kann zu Krankheitssymptomen wie Kopfschmerzen, Schwindel und Durchfall führen. Diaminoxidase wird insbesondere durch Alkohol und einige Medikamente gehemmt, was ebenfalls zu einem Histaminüberschuss mit der genannten Symptomatik führen kann.

Histamin

Histamin ist ein in der Natur weit verbreitetes biogenes Amin. 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.

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 wie Käse, Salami, Schinken, Sauerkraut, Rotwein oder Bier verzichtet werden muss.

Komplementsystem

Das **Komplementsystem** ist neben den Phagozyten ein wesentlicher Bestandteil des Immunsystems. 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



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**. Ihre Konzentration nimmt innerhalb von weniger Stunden nach dem schädigenden Ereignis um ein Vielfaches zu. Zu diesen Akut-Phase-Proteinen zählen:

- C-Reaktives-Protein
- Komplement C3 und C4
- Alpha1-Antitrypsin
- saures Alpha1-Glykoprotein
- Haptoglobin
- Coeruloplasmin
- Plasminogen
- Fibrinogen

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.

Blutsenkung (BSG)

Die Blutsenkung, 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, Karzinomen, Leukämien, Anämien, Plasmozytom („Sturzsenkung“) u.a.

Procalcitonin

Procalcitonin ist eine Vorstufe des Hormons Calcitonin und eignet sich zur Früherkennung von bakterieller Infektionen.

Procalcitonin steigt schnell bei Infektionen durch Bakterien, Pilze oder Parasiten abhängig vom Krankheitsbild auf sehr hohe Werte an. Bei Virusinfektionen ist Procalcitonin nur selten erhöht.

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 Fremderkennung 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. Ein solcher infektiologischer Stimulus mag dabei durchaus nicht in direktem zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten der Autoimmunerkrankung stehen.

Autoantikörper bei Rheumatoide Arthritis (RA)

Antikörper gegen **cyclisches citrulliniertes Peptid (Anti-CCP)** sind ein neuer, hochspezifischer und sensitiver Marker für die **Rheumatoide Arthritis (RA)**. 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 in 50 bis 90 Prozent aller Patienten auf. Die Häufigkeit der Rheumafaktoren ist jedoch abhängig von der Krankheitsdauer. So werden 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 bei ca. 80 % der Patienten nachweisbar. Auf Grund erster Erfahrungen scheint eine Anti-CCP-Bestimmung auch bei denjenigen Frühformen einer Polyarthritiden 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.

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.

**Kollagenosen, Autoimmunhepatitis und Vasculitis**

Diagnose	Bei Verdacht	zur Ergänzung
Rheumatoide Arthritis	RF, CCP, CRP	ANA, ss-DNA
SLE	ANA, ds-DNA	ENA (Sm), ss-DNA, Cardiolipin-AK (ACA), Nukleosomen-AK
LE, medikamentös	ANA, Histone, ss-DNA	ds-DNA
Mischkollagenose (MCTD)	ANA, ds-DNA	ENA (nRNP, SS-A/SS-B), ss-DNA
Sklerodermie	ANA, ds-DNA	ENA (Scl-70), Centromer-AK
CREST-Syndrom	ANA, ds-DNA, Centromer-AK	ENA
Poly-Dermatomyositis	ANA, ds-DNA	ENA (Scl-70, Jo-1), ss-DNA
Sjögren Syndrom	ANA, ds-DNA	ENA (SS-A/SS-B, nRNP), ss-DNA
Primär biliäre Cirrhose (PBC)	AMA, ANA	AMA (M2, 4, 9), SLA/LP
Chronische Hepatitis	SLA/LP, LKM, AMA, SMA ANCA, ANA	LMA, LC-1, LSP, ss-DNA
Vasculitis	ANCA	ANCA-Differenzierung (p-ANCA)
Glomerulonephritis	ANCA, Basalmembran-AK	ANCA-Differenzierung
Wegnersche Granulomatose	ANCA	ANCA-Differenzierung (c-ANCA)

Autoantikörper

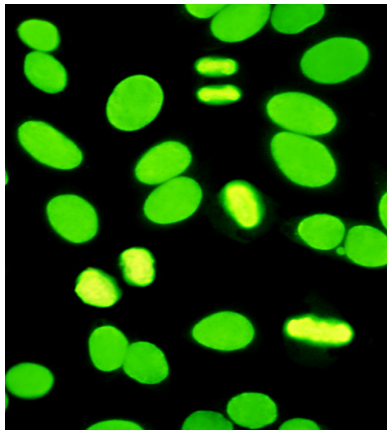
Antinukleäre Antikörper (ANA)

ANAs sind ein Sammelbegriff für alle Autoantikörper, die gegen Strukturen des Zellkerns gerichtet sind. Die Bestimmung der ANAs eignet sich vor allem als Screeningverfahren.

Suchtest bei Verdacht auf Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematoses, kutane Formen, medikamenteninduzierter Lupus, Sharp-Syndrom, Dermatomyositis, Polymyositis, Sjögren-Syndrom, Sklerodermie, CREST-Syndrom, MCTD, Sharp-Syndrom, Panarteriitis nodosa, rheumatoider Arthritis, Vaskulitiden, Polymyalgia rheumatica, Autoimmunhämolytische Anämie, Myasthenia gravis, autoimmune Hepatitis.

Untersuchungsmethode: Indirekter Immunfluoreszenztest,

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.



Homogener ANA auf Hep-2 Zellen (Euroimmun)

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 erythematoses und bei Normalpersonen)

gesprenkelt: Antikörper gegen n-RNP, SSA/SSB nukleolär: Antikörper gegen RNA-Polymerase, 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.

Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene

Der Nachweis 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 erythematoses, 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) und SS-B (La) Antigene

Häufiges Vorkommen von SS-A beim Sjögren Syndrom (90-95% der Patienten, vor allem Antikörper gegen das 60 Kilodalton-SS-A-Antigen) sowie in unterschiedlichem Prozentsatz bei fast allen Kollagenosen.

Anti-SS-B bei SLE und Sjögren-Syndrom nachweisbar; sowohl Anti-SS-A als auch Anti-SS-B können in geringem Prozentsatz bei gesunden Normalpersonen nachweisbar sein.

Autoantikörper

Anti-Sc170 (Antikörper gegen Topoisomerase I) und Anti-Zentromer-Antikörper(CENP)

Anti-Sc170 wird vor allem bei Patienten mit systemischer Sklerodermie gefunden (Spezifität ca. 95%), Anti-Zentromer-Ak kommen bei 70% der Patienten mit CREST-Syndrom vor.

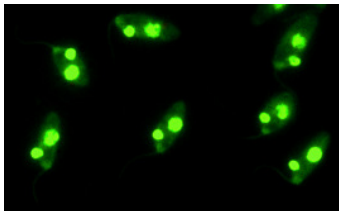
Antikörper gegen Jo-1

Anti-Jo-1 kommt fast ausschließlich bei Polymyositis und Dermatomyositis vor.

Antikörper gegen Doppelstrang DNS (dsDNS)

Indikation für die Bestimmung von DNS-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 95% der Patienten Antikörper gegen dsDNA nachweisbar, bei anderen Autoimmunerkrankungen haben zwischen 10 und 30% der Patienten DNS-Antikörper. Die Diagnose erfolgt über einen Immunoassay oder Immunfluoreszenz.



Chritidiae lucilliae (Euroimmun)

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.

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.

Phospholipid-Antikörper

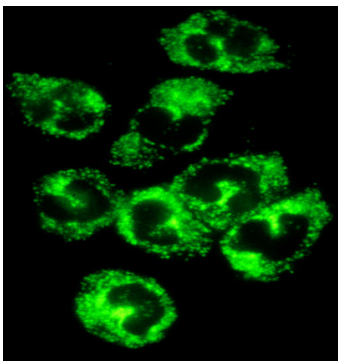
Unter Anti-Cardiolipin-Antikörpern (ACA) und Beta-2-Glykoprotein-Antikörpern versteht man Anti-Phospholipid-Antikörper (APA), deren Vorkommen ursprünglich in den Seren von Patienten mit sogenanntem "falsch positivem" Lues-Befund nachgewiesen wurden. In neuerer Zeit konnte jedoch gezeigt werden, dass APA bei einer Vielzahl von Autoimmunerkrankungen, insbesondere beim Lupus Erythematodes (LE), auftreten können. Auch das beim LE auftretende sog. Lupus-Anticoagulans (LA) entspricht einer 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

Autoantikörper

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.

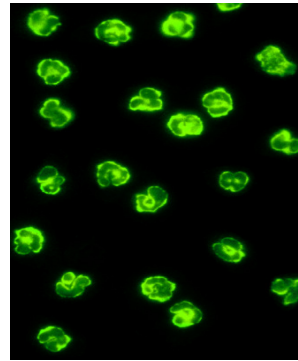
Antikörper gegen neutrophile Granulozyten (ANCA)



c-ANCA (Euroimmun)

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 homogen-feingranulierten Anfärbung des gesamten Cytoplasmas (**c-ANCA**) und einer eher perinukleären Anfärbung (**p-ANCA**) differenzieren. Die sogenannten c-ANCA sind überwiegend mit der Wegnerschen Granulomatose vergesellschaftet, während sich die p-ANCA auch bei anderen Krankheitsbildern mit Glomerulonephritis 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.



p-ANCA (Euroimmun)

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 Formenkreis der Wegnerschen Granulomatose zu sprechen.

Autoantikörper gegen Endothelzellen AECA

Endothelzell-Antikörper positive Seren reagieren mit Endothelzellen sowie Zellkulturen 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 Vasculitiden assoziiert sein.

Antikörper 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.

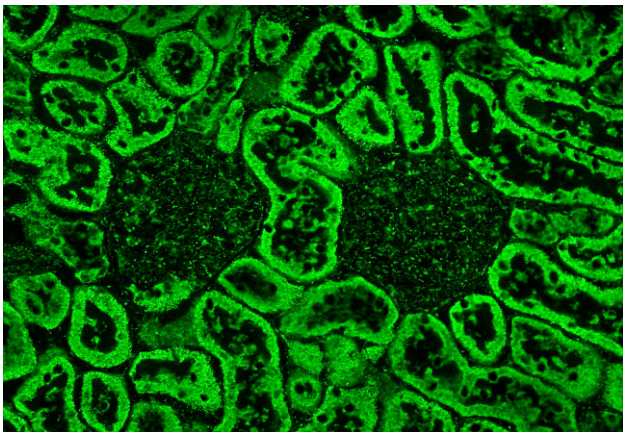
Bestimmungsindikation ist die Differentialdiagnose der Hepatopathien, Autoimmun-

Autoantikörper

hepatitis und Kollagenosen. Anti-SMA sind nachweisbar bei Autoimmunhepatitis (hohe Titer), Postkardiotomie-Syndrom, Dressler-Syndrom, viralen Hepatitiden, rheumatoider Arthritis, HIV-Infektion. Anti-SMA und ANA in Kombination weisen auf eine Autoimmunhepatitis hin. Vorkommen ebenfalls bei Karzinomen, Fibromyalgie, primär biliärer Zirrhose. Aktin ähnliche Antigene sind Bestandteile zahlreicher Viren. Hohe Antikörpertiter gegen glatte Muskulatur sind bei einer Reihe von viralen Infektionen nachweisbar (z. B. Paramyxo-, Masern- und Herpesviren).

Antikörper gegen Mitochondrien (AMA), Leberautoantikörper

Autoantikörper gegen Mitochondrien werden durch indirekte Fluoreszenz auf Gewebeschnitten, meist Niere, nachgewiesen. Eine Subtypisierung dieser Autoantikörper erfolgt durch ELISA oder Westernblot. Bestimmungshinrichtungen ist der Verdacht auf primär biliäre Zirrhose (PBC) und eine Autoimmunhepatitis (AIH).



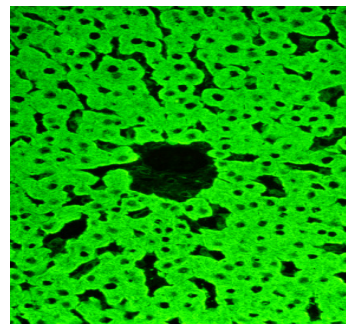
AMA auf Rattenniere (Euroimmun)

Antikörper gegen Mitochondrien (AMA) treten insbesondere bei Patienten mit primär-biliärer Zirrhose auf. 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 Multi-systemerkrankung anzusehen, in deren Vor-

dergrund 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.

Autoantikörper gegen Mitochondrien können jedoch auch mit anderen Erkrankungen assoziiert sein. Je nach Subtypisierung stehen hierbei chronische Hepatitisformen, aktive Formen einer Lues, der Lupus erythematoses sowie andere Mischkollagenosen im Vordergrund. Differentialdiagnostisch sind chronische Formen einer infektiösen Hepatitis C sowie toxische Leberschäden abzugrenzen.



LKM-Antikörper (Euroimmun)

Autoantikörper gegen Leberantigene werden durch indirekte Fluoreszenz auf Leberschnitten oder EIA's nachgewiesen. Anti-LKM-1, LMA, LSP und Anti-SLA/LP kommen bei einem Teil der Patienten mit Autoimmunhepatitiden vor. Bei Patienten mit chronisch aktiver Hepatitis C sind ebenfalls Anti-LKM-1 nachweisbar. Überschneidungen der Autoimmunhepatitis (AIH) und der primär biliären Zirrhose sind möglich (Overlap-Syndrom).

Autoantikörper

Für die Diagnostik der Autoimmunhepatitis sind neben einer negativen HAV-, HBV- und HCV-Serologie zirkulierende Autoantikörper von entscheidender Bedeutung. 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.

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**. Patienten mit einem Overlap-Syndrom weisen zusätzlich Antikörper gegen **SLA/LP** auf.

Belegzellen des Magens (PCA)

Zielantigen ist die H⁺/K⁺-ATPase der Parietalzellen. Bestimmungsindikation ist die Perniziöse Anämie, Typ A Gastritis, Abklärung einer autoimmunen Polyendokrinopathie.

Vorkommen bei perniziöser Anämie (80-90%), atrophischer Gastritis (20-30%), Endokrinopathien, aber auch bei gesunden Personen über 60 Jahre in bis zu 20% der Fälle.

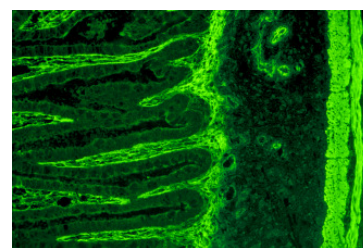
Antikörper gegen Gliadin und Endomysium/Transglutaminase

Ursache der Zöliakie ist eine vermutlich genetisch bedingte gestörte Immunantwort auf das in Roggen, Weizen, Hafer und Gerste vor-

kommende 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 Krankheitsspezifität haben Antikörper des IgA-Isotyps. Die Bestimmung der Antikörper gegen Gewebstransglutaminase sowie gegen 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 glu-

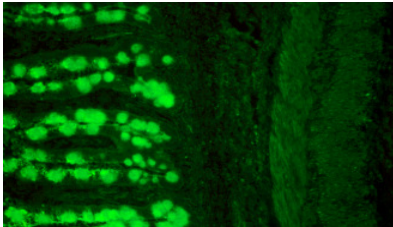


tensensitiven Enteropathie auf. Es handelt sich hierbei vor allem um Antikörper der Klasse IgG, IgA und IgE. Ein negatives Ergebnis der EMA und AGA-IgA-Bestimmung ist nur bei normal hohen Gesamt-IgA-Konzentrationen relevant. Positive AGA-IgA und EMA-IgA sind Indikationen für eine Dünndarmbiopsie. Bei glutenfreier Diät sind Antikörper gegen Endomysium und Gliadin oft nicht mehr nachweisbar.

Autoantikörper

Autoantikörper bei Darmerkrankungen

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.



Becherzellen (Euroimmun)

Die simultane Bestimmung aller vier Antikörper ermöglicht so eine hohe Trefferwahrscheinlichkeit für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.

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 verlaufene 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 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 die einzigen 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.

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.

Autoantikörper 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.

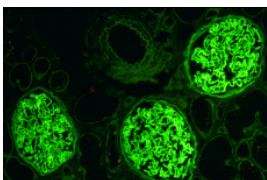
Autoantikörper

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 Lungenblutungen wird nach seinem Erstbeschreiber als Goodpasture-Syndrom bezeichnet. Bei einer Reihe von interstitiellen Nephritiden konnten ebenfalls 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.

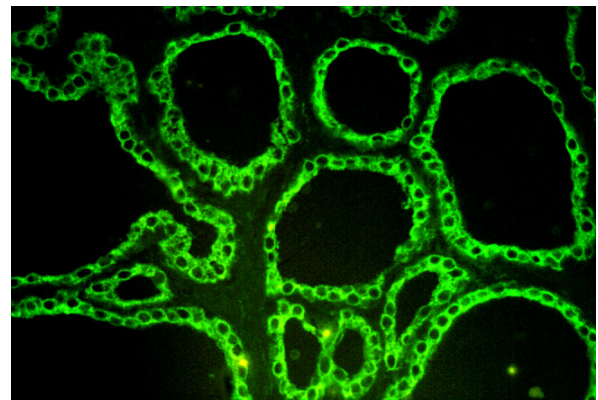
Das Zielantigen der GBM-Antikörper konnte molekularbiologisch definiert werden; es handelt sich um die sogenannte M2-Untereinheit des Kollagens 4, welches wesentlicher Baustein der glomerulären Basalmembran ist. Gereinigtes M2-Antigen kann nun in einem ELISA eingesetzt und die entsprechenden hochspezifischen Antikörper nachgewiesen werden.

Antikörper gegen Schilddrüsenantigene

Schilddrüsenerkrankungen haben häufig eine autoimmune Ursache. Sie beruhen auf einer Immunreaktion gegen Antigene der Schilddrüse. Wichtigste Autoantikörper bei den autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen sind:

Antikörper gegen Schilddrüsenperoxidase (TPO), TPO-Ak sind typisch für die Autoimmunthyreoiditis und M. Basedow.

Thyreoglobulin-Antikörper (Anti-Tg, TAK), die vorwiegend bei Autoimmunthyreoiditis auftreten.



TPO-Antikörper (Euroimmun)

TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK); sie binden an den TSH-Rezeptor und können über eine stimulierende Wirkung zur Ausbildung eines M. Basedow führen o. ä.

Pemphigus

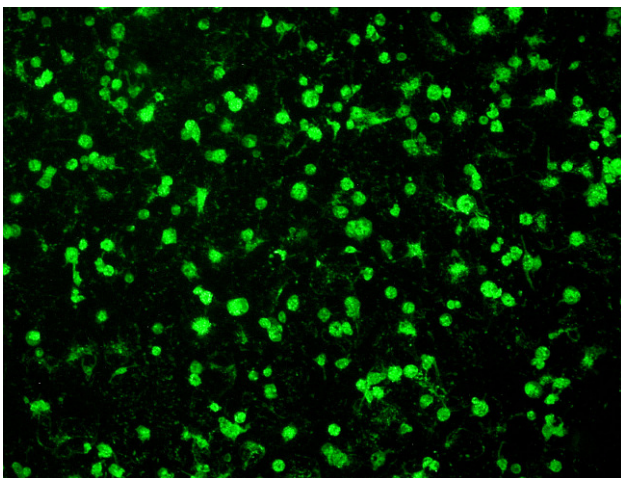
Beim Pemphigus zeigen sich wasserklare, schlaffe Blasen auf vorher unveränderter Haut oder auf den Schleimhäuten. Bei 90 % der Pemphigus-Patienten können die für die Erkrankung bedeutsamen Pemphigus-Antikörper (Ak gegen Interzellulärschicht, Ak gegen Stachelzell-desmosomen) im Blut

Autoantikörper

nachgewiesen werden. Dabei handelt es sich um Autoantikörper, die an Desmoglein, einem Adhäsionsmolekül auf den Demosomen, binden. Diese sind beim Pemphigus vulgaris gegen Desmoglein 1 (Dsg1) und beim Pemphigus foliaceus gegen Desmoglein 3 (Dsg3) gerichtet, 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. 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 AK gegen Stachelzell-desmosomen (Interzellulärsubstanz) sowie eine Hautbiopsie mit entsprechender Immunhistologie erwägenswert.

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.



Thrombozytenautoantikörper bei ITP (Euroimmun)

Heparin-induzierte Thrombozytopenie

Bei der Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HiT II) handelt es sich um ein durch Arz-

neimittel hervorgerufenes 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/µl 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.

Autoantikörper bei neurologischen Erkrankungen

Autoantikörper-Diagnostik bei immunvermittelten Polyneuropathien (PNP)

Die Ursachen von Polyneuropathien sind vielfältig und ihre Diagnostik und Therapie entsprechend komplex. Neben endoto-



Autoantikörper

xisch-metabolisch (V. a. Diabetes mellitus), exotoxisch (V. a. Alkohol) und vaskulär bedingten PNP müssen bei den entzündlichen Auslösern dieser Nervenerkrankungen 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.

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.

Zu den wichtigsten immunologisch vermittelten Erkrankungen zählt das Guillain-Barré-Syndrom (GBS), bei dem eine rasche Entwicklung von symmetrisch verteilten schlaffen Paresen imponiert und bei einem Teil der Patienten GM1-AK im Serum nachweisbar sind. Beim Miller-Fisher-Syndrom (MFS), einer Variante des GBS mit Ophthalmoplegie, Ataxie und Areflexie, werden in bis zu 90% der Fälle GQ1b-AK nachgewiesen.

langsam progredienten, symmetrisch betonten Paresen einher und weist in Einzelfällen eine Ak-Bildung gegen MAG auf.

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 chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIPD) geht mit



Autoantikörper

Gangliosid-Autoantikörper

Ganglioside setzen sich alle aus einem Lipid und einer Oligosaccharidkette zusammen, unterscheiden sich aber in der Anzahl und Position der Sialinsäuremoleküle (GM1, GD1b, GQ1b):

- Anti-GM1
- Anti-GM2
- Anti-GD1b
- Anti-GQ1b

Gangliosid-Antikörper werden u.a. gefunden bei immunvermittelten Neuropathien:

Guillain-Barre-Syndrom (GBS), Motoneuronsyndrom, Miller-Fisher-Syndrom, multifokale motorische Neuropathie, CIDP (chronisch inflamm. demyelin. Polyneuropathie) und MS

Autoantikörpern gegen Acetylcholin-Rezeptoren

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.

Antikörper gegen Muskelspezifische Tyrosin-Kinase

Bei einem Teil der Myasthenie-Fälle ohne Antikörper gegen Acetylcholinrezeptoren werden Antikörper gegen muskelspezifische Tyrosin-Kinase 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.

Anti-CV2, Anti-Amphiphysin

Anti-CV2 und Anti-Amphiphysin sind paraneoplastische Antikörper, die bei Patienten mit sensomotorischen Neuropathien und dem stiff man-syndrom nachgewiesen und im Ver-

dachtsfall auch im Liquor bestimmt werden können.

Calcium-Kanal-Autoantikörper

Calcium-Kanal-Autoantikörper 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.

Paraneoplastische neurologische Antikörper

Paraneoplastischen Syndromen 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. Die folgende Zusammenstellung ist bei weitem nicht vollständig.

Autoantikörper**Klinisch relevante Antikörper-Reaktivitäten bei paraneoplastischen Ätiologie.**

Name	Synonym	Antigen	Funktion	PND	häufigste Tumore
ANNA-3		170 kD	unbekannt	Neuropathie, PKD, PLE	SCLC
Anti-Amphiphysin		Amphiphysin	Vesikel Endozytose	Stiff man-Syndrom	Mamma; SCLC
Anti-CV2	anti-CRMP5	CRMP5	neuronale Entwicklung	Enzephalitis	SCLC, Thymom
Anti-Hu	ANNA-1	Hu Proteine	RNA Bindung	Enzephalomyelitis, Neuropathie	SCLC, Neuroblastom
Anti-Ma		Ma Proteine	unbekannt	Rhombenzephalitis PLE	Mamma, verschiedene
Anti-Recoverin		Recoverin	Retina	Retinopathie	Lunge
Anti-Ri	ANNA-2	NOVA	RNA Bindung	POMA	Mamma, SCLC
Anti-Ta/Ma2		Ma Proteine	unbekannt	PLE, Rhombenzephalitis	Seminom
Anti-Titin		Titin	Muskelfilament	Myasthenia gravis	Thymom
Anti-Tr	PCA-Tr	unbekannt	unbekannt	PKD	M. Hodgkin
Anti-Yo	PCA-1	cdr2, cdr62	DNA Bindung	PKD	Ovar, Mamma, Uterus
PCA-2		280 kD	unbekannt	Enzephalitis, LEMS, Neuropathie	SCLC

Paraneoplastische Syndrome: aus Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie



Blutgruppen, Antikörper, HLA-System

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 haben vor allem das ABO-System, das Rh-System sowie das Kell-System klinisches Interesse. Diese erstreckt sich hauptsächlich auf **Transfusionen** und die durch Isoantikörper gegen fetale Erythrozyten verursachte **fetale Erythroblastose**.

Antigene des ABO-, Rhesus- und Kell-Systems, Sekretoren (Lewis-System)

Die drei Gene des **ABO-Systems** kombinieren sich zu den sechs Genotypen AA, BB, OO, AB, AO, BO, wobei zusätzlich zwischen A1 und A2 unterschieden werden kann. O ist jedoch ein stummes Gen und bewirkt an der Erythrozytenmembran kein nachweisbares Genprodukt. Dabei sind A und B dominant über O, zwischen A und B wird Kodominanz beobachtet. Somit lassen sich phänotypisch nur die vier Gruppen O (44 %), A (45 %), B (8 %) und AB (3 %) nachweisen, wobei zwischen AA und AO sowie BB und BO nicht unterschieden werden kann.

Die Antigene des **Rhesus-Systems** werden mit C, c, D, d, E, e bezeichnet. „d“ bewirkt ähnlich wie O 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).

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).

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, O 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.

Weitere Blutgruppen bzw. -systeme sind : Duffy, Kidd, Lutheran, MNS und P-. Sie können 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), wenn die eigenen Erythrozyten diese Antigene nicht tragen. Daher weist - mit Ausnahme der Neugeborenen und manchmal alten Menschen und Immunsupprimierten - jeder

Blutgruppen, Antikörper, HLA-System

Mensch Antikörper gegen die ABO-Antigene auf, die er nicht selbst besitzt. Daher werden diese Antikörper 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).

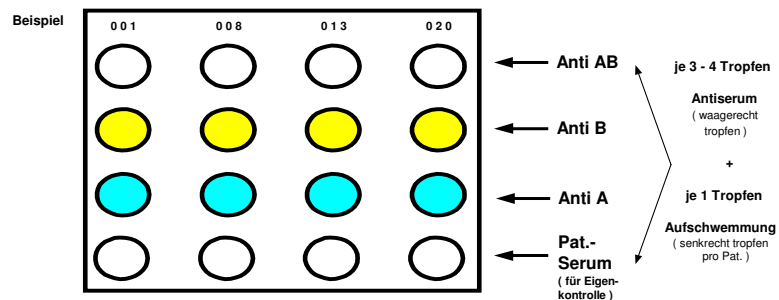
Im Rhesus-System sind keine Isoagglutinine nachweisbar. Antikörper des Rhesussystems sind fast immer **Immunantikörper**. Rh-ähnliche Substanzen sind in der Natur bisher nicht nachgewiesen. Anti-Kell ist der häufigste Immunantikörper gegen Erythrozyten außerhalb des ABO- und Rhesus-Systems.

Probleme mit irregulären Antikörpern treten bei Transfusionen und als Erythroblastosis fetalis oder Morbus haemolyticus neonatorum – überwiegend aus dem Rhesus- und Kell-System - bei Schwangerschaften auf. Die Bestimmung des Rhesusfaktors ist daher insbesondere für Schwangere wichtig und gehört daher zu den gesetzlich vorgeschriebenen Laboruntersuchungen.

Denn bei Schwangerschaften kann sich folgende ungünstige Konstellation ergeben: Die Mutter ist Rh-negativ (dd) und der Vater ist Rh-positiv (DD oder Dd).

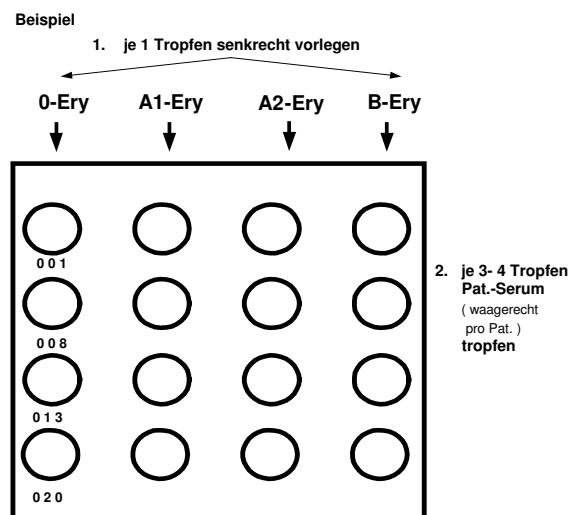
Reinerbig Rh-positiv (DD) Väter vererben das Rhesus-Antigen D in jedem Fall, der Fetus wird ebenfalls Rh-positiv sein. Bei gemischterbigen Rh-positiven Vätern (Dd) ist das Kind zu 50% Rh-positiv und zu 50 % Rh-negativ.

Blutgruppenhauptbestimmung: Hinprobe



- Die Platten werden zuerst mit Patientennummern versehen
- Pro Pat.: Blutkuchen, Leerröhrchen f. Aufschwemmung u. Serumröhrchen stehen hintereinander auf dem Ständer
- etwas Nativblut in einem Plastikröhrchen mit 1 ml NaCl (0,89 %) vermischen = Aufschwemmung
- Die Platten werden 10- 15 Minuten auf das Schüttelgerät gestellt
- Das Ergebnis wird in die Arbeitsplatzliste - Spalte a-AB, a-B, a-A , EK eingetragen

Blutgruppenhauptbestimmung: Rückprobe



- Die Platten werden zuerst mit Patientennummern versehen
- Pro Pat.: Blutkuchen, Leerröhrchen f. Aufschwemmung u. Serumröhrchen stehen hintereinander auf dem Ständer
- etwas Nativblut in einem Plastikröhrchen mit 1 ml NaCl (0,89 %) vermischen = Aufschwemmung
- Die Platten werden 10- 15 Minuten auf das Schüttelgerät gestellt
- Das Ergebnis wird in die Arbeitsplatzliste - Spalte 0 , A1 , A2 , B eingetragen



Blutgruppen, Antikörper, HLA-System

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 das eingedrungene Blut 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.

Seltenere mütterliche Antikörper sind Anti-E, e, C und c im Rhesus-System sowie Anti-Kell, bei denen allerdings eine Antikörperprophylaxe nicht möglich ist.



Kälteagglutinine

Die Kälteagglutininkrankheit beruht auf der Bindung von Autoantikörpern an Erythrozyten bei Temperaturen, die unterhalb der physiologischen Körpertemperatur an den der Kälte ausgesetzten Körperteile 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 sehr wenige solcher Kälte-Autoantikörper besitzt, haben Patienten mit einem *Kälteagglutinin-syndrom* so viel mehr Antikörper, dass die Agglutination bereits bei einem Absinken der Temperatur in den Blutgefäßen auf 20 bis 25 C ° zustande kommt.

Bei der sehr seltenen angeborenen *Kälteagglutininkrankheit* 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 Kälteagglutininkrankheit

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 Plasmazytom (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 der rötlich verfärbter Harn. Kommt es auch 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. Allgemein treten alle Beschwerden in der kalten Jahreszeit verstärkt auf.

Eine ursächliche Therapie steht leider 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 1 bis 2 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, Plasmazytom, 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, autoimmunem



Blutgruppen, Antikörper, HLA-System

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 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-Lymphzyten 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.

HLA-Antigene haben also 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 kön-



Blutgruppen, Antikörper, HLA-System

nen. Die HLA-Bestimmung kann also niemals die Diagnose sichern, jedoch die Wahrscheinlichkeit ihrer Richtigkeit erhöhen. Zur Erläuterung sollen nachfolgend ausgewählte Erkrankungen dienen:

Adrenogenitales Syndrom (AGS)

Es besteht eine Assoziation mit den HLA-Genotypen B14 und B47

Dermatitis herpetiformes

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.

Lupus erythematoses

Der chronisch diskoider Lupus erythematoses zeigt Assoziationen mit HLA-B7, -B8, -Cw7, -DR2, -DR3 und -DQw1 in wechselnder Kombinationen. Der akute kutane Lupus erythematoses 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 sind befallen und meist auch die Haut. Es liegt eine erhöhte Koppelung mit HLA-B27 vor.

Rheumatoide Arthritis

Die Rheumatoide Arthritis (RA) oder chronische Polyarthritis 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. Alle RA-



Blutgruppen, Antikörper, HLA-System

assozierten 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.

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).HLA-Merkmale bei verschiedenen Erkrankungen.

**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, BAL

Lymphozytentypisierung

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 auf Einzelzellebene analysieren werden.

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 Oberflächenantigen (CD-Expression) verschiedenen Subpopulationen zuordnen.

So werden derzeit drei verschiedene Gruppen unterschieden:

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.

Die Funktion der T-Lymphozyten sind sehr vielfältig. Man unterscheidet CD4-Helferzellen, welche durch Antigen-Kontakt aktiviert werden und über die Produktion von Interleukin eine stimulierende Wirkung auf andere Abwehrzellen, unter anderem die B-Zellen, haben.

Innerhalb der CD8-Lymphozyten gibt es Suppressorzellen, die die Proliferation anderer Abwehrzellen, z.B. der B-Zellen, hemmen. Die zytotoxischen T-Zellen 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.

Das Zusammenspiel dieser hochspezialisierten Abwehrzellen ist von komplexer Natur; schon geringe Störungen auch nur einer Zellpopulation können zu schwerwiegenden Krankheiten (Immunschwäche, überschießende Immunabwehr) führen.

Eine Indikation für die Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen ergibt sich bei folgenden Krankheitsbildern:

Verlaufsbeobachtung von HIV-positiven Patienten

gehäufte bakterielle und virale Infektionen

Verlaufsbeobachtung bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen (LE)

Patienten mit immunsuppressiver oder immunstimulierender Therapie

Tumorpatienten

unklare Lymphozytose (DD zur CLL)

Transplantatabstoßung

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.

BAL

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.



Lymphozyten, BAL

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.

Eine weitere Möglichkeit der Differentialdiagnostik interstitieller Lungenerkrankungen besteht in der Analyse der Lymphozytensubpopulation in der BAL. Ein erhöhter CD4/CD8-Quotient spricht für eine Sarkoidose der Lunge.

Molekulargenetik

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 infektologischen 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.

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 kann 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 Neph-

ropathie 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 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-a1-Antitrypsin akkumulieren in den Hepatozyten und bilden Einschlusskörperchen, was zu **einer juvenilen Leberzirrhose** und **hepatocellulärem Carcinom** führen kann.

Klinisch auffällig werden Personen erst dann, wenn die α -1-Antitrypsin-Konzentration auf 30-40% des Referenzbereiches 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 Referenzbereich 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-



Molekulargenetik

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 4mal 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 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.

Apo B-100

Arteriosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen verursachen mehr als die Hälfte der Todesfälle der westlichen Welt. Wichtigste Ursache sind 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. Die Symptome, die aus der Mutation des Apo B-100 resultieren, ähneln denen der familiären Hypercholesterinämie und führen zu einer Hyperlipidämie. 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 Bereich 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 Merkmals-träger liegt zwischen 250 und 600 mg/dl, das homozygoter zwischen 600 und 1200 mg/dl. Der ApoB-100 Defekt soll gegenüber der familiären Hypercholesterinämie anders zu behandeln sein. Aufgrund ihres erheblich höheren Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen ist

APC-Resistenz, Faktor V-Mutation, Faktor-II (Prothrombin)-Mutation

Protein C wird wie AT III in der Leber gebildet. Seine Synthese ist Vitamin K abhängig und wird durch Marcumar inhibiert. Für seine Aktivierung benötigt Protein C einen Co-Faktor, der als Protein S bezeichnet wird und dessen Synthese ebenfalls Vitamin K abhängig ist. Aktiviertes 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) kann u.a. durch einen angeborenen Funktionsdefekt des Gerinnungsfaktors V

(Faktor V-Leiden-Mutation) bedingt sein. Die Faktor II-Mutation führt zu einer erhöhten Prothrombinkonzentration mit ebenfalls erhöhter Thromboseneigung im venösen und arteriellen Bereich.

Homocystein entsteht als Intermediärprodukt des Methionins und kann als potentiell toxische Substanz die Gefäßwände schädigen und verschiedene Gerinnungsprozesse auslösen. Phospholipidantikörper treten insbesondere bei Autoimmunerkrankungen auf und können zu schweren arteriellen und venösen Thrombosen führen.

Ein Protein C-Mangel kann angeboren oder erworben sein. Die Prävalenz eines angeborenen Protein C-Mangels liegt bei Patienten mit einer klinisch manifesten Thrombose bei ca. 8%, also ähnlich wie bei angeborenem Antithrombin III-Mangel. Darüber hinaus kann es bei Patienten mit einem Protein C-Mangel in der Einleitungsphase einer Marcumartherapie zum Auftreten von sogenannten Cumarinnekrosen 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. Exogene Zufuhr von Östrogen begünstigt das Auftreten venöser Thrombosen. Daher ist es anzuraten, etwaige Protein C-, S-, ATIII-Mangelzustände vor Einleitung einer Therapie zu erfassen und solche Patientinnen von einer Östrogentherapie auszuschließen. Erworbene Protein C- und Protein S- Mangelzustände sind weiterhin bei Verbrauchskoagulopathie, bei Lebererkrankungen und postoperativ beschrieben worden. Eine pathologische APC-Resistenz findet sich bei ca. 7% der Bevölkerung, ohne sich jedoch bei allen klinisch auszuwirken. Insbesondere bei jüngeren Patienten mit Thrombose findet sich bei 20-50 % eine pathologische APC-Resistenz. Eine pathologische APC-Resistenz ist wesentlich damit häufiger als der angeborene Mangel an Protein C, S und ATIII zusammen.

Frauen mit pathologischer APC-Resistenz haben bei Einnahme oraler Kontrazeptiva ein 30-fach höheres Risiko für Thromboembolien, so dass diese Patientinnen unbedingt vorher erkannt werden müssen. Ursache einer pathologischen APC-Resistenz können erworben (z.B. hohe Faktor VIII-Spiegel) oder angeboren (Faktor V-Mutation) sein. Eine Faktor II-Mutation findet sich bei ca. 3 % der Bevölkerung, bzw. 18 % von Patienten mit familiärer Thrombophilie. Phospholipidantikörper und Homocystein sind in zahlreichen Publikationen als weitere Risikofaktoren für periphere Thromboembolien beschrieben worden.

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. Folge ist eine unkontrollierte Vermehren 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 entsprechende Defekte 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.

Chorea Huntington

Chorea Huntington (CH) (Huntington-Krankheit, Morbus Huntington, erblicher Veitsanz) ist eine neurologische Erkrankung, die mit dem Abbau von Gehirnschicht in bestimmten Gehirnbereichen einhergeht und mit



Molekulargenetik

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 **psychiatrische Symptome** und entwickeln im Verlauf der Erkrankung eine **Demenz**. Die Krankheit ist durch Zelluntergang, besonders im Putamen und Caudatum, gekennzeichnet. Sie verläuft progredient 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)-Tripletts 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 zur Zeit 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 Neurologen (WFN) Richtlinien erarbeitet, nach denen auch die Diagnostik in Deutschland durchgeführt wird.

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 eine Karzinom übergehen.

Eine molekulargenetische Analyse des APC-Gens kann Anlageträger betroffener Familien



Molekulargenetik

frühzeitig erkennen. Durch eine rechtzeitige chirurgische Entfernung des Dickdarms kann dann ein Karzinom verhindert werden. Manifestationen außerhalb des Kolons sind Netzhautveränderungen (CHRPE), Osteome, Zahnanomalien und ein erhöhtes Risiko für ein Hepatoblastom im Kleinkindesalter.

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 Thalassämien 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 Haupthistokompatibilitätskomplex (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.

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 kationisches Trypsinogen (PRSS1)

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 mit einer chronischen, kalzifizierenden Pankreatitis mit erhöhtem Karzinomrisiko fort. Im Zentrum der Pathogenese stehen eine Punktmutationen von Trypsinogen/Trypsin (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.)

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 Leukocyte 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.

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 (HPF)

Die Hereditären Periodischen Fiebersyndrome (HPF) umfassen eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen. Sie treten vorwie-

gend 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 TNF receptor-1-associated syndrome (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 auftretenden Fiebersyndrome charakterisiert werden. Entsprechende Adressen können wir gerne zur Verfügung stellen.

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 handelt.

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.

Laktoseintoleranz

Die Laktose-Intoleranz (Milchzuckerunverträglichkeit) ist eine der häufigsten Verdauungsstörungen. Verursacht wird sie durch einen Mangel oder eine verminderte Aktivität des milchzuckerspaltenden Enzyms Laktase. Zur Absorption wird Laktose im Dünndarm durch das Enzym Laktase in Glukose und Galaktose auf-gespaltet. Fehlt dieses Enzym oder ist zu wenig davon vorhanden, kann die Laktose 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 Laktose 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 sind für die bei der Laktoseintoleranz auftretenden Beschwerden wie Durchfall, Blähungen und Darmkrämpfe verantwortlich.

Man unterscheidet zwischen

1. angeborenem (primären) Laktasemangel: Diese Form des Laktasemangels ist erblich bedingt und mit einer bestimmten genetischen Konstitution (homozygoter Genotyp an Position -13910 des LCT-Gens) assoziiert. Die Laktaseproduktion liegt im Kindes- und Jugendalter meistens noch vor und bildet sich erst in späteren Lebensjahren, bzw. nach der Pubertät, zurück. Die Laktaseaktivität in der Dünndarmschleimhaut wird im Verlauf so niedrig, dass Milch oder milchzuckerhaltige Lebens-



Molekulargenetik

mittel, in größeren Mengen verzehrt, Beschwerden auslösen können.

2. erworbenem (sekundären) Laktasemangel: Diese Art eines Laktasemangels 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 Laktasemangel (= Alactasie): Hierbei handelt es sich um einen angeborenen, sehr seltenen Enzymdefekt mit komplettem Laktasemangel.

Bei manchen genügen bereits kleinste Mengen an Milchzucker, um die entsprechenden Verdauungsprobleme auszulösen. Eine Laktose-Intoleranz kann sich nicht nur aufgrund der gastrointestinalen Symptomatik nachteilig auswirken. Vielmehr hat eine langfristige Belastung des Darms mit unverdauter Laktose 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 Laktosespaltung normalerweise sehr gut funktioniert, verlieren manche Menschen mit zunehmendem Alter diese Fähigkeit. In Europa sind etwa 15 % der Bevölkerung davon betroffen.

Prinzipiell lassen sich ein funktionelle und genetische Testverfahren unterscheiden. Bisher wurde der Laktasemangel mit dem Laktose-Intoleranz-Test, dem aufwendigen Laktose-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 Laktose-Intoleranz nachweisen. Folgende Genvarianten können auftreten:

Genotyp -13910 C/C: primärer Laktasemangel (10-20% unserer Bevölkerung)

Genotyp -13910 C/T: primärer Laktasemangel ist unwahrscheinlich (ca. 30% unserer Bevölkerung)

Genotyp -13910 T/T: primärer Laktasemangel ist ausgeschlossen (ca. 50% der deutschen Bevölkerung)

Sekundäre Ursachen eines Laktasemangels sollten ausgeschlossen werden.

Eine laktosearme 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 Laktoseintoleranz ist nicht lebensbedrohlich, ein Verstoß gegen die Diät führt zu oben beschriebenen klinischen Beschwerden. Laktose 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.

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.

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 Bilirubin-UDP-Glukuronyl-transferase

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 Enzym 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 Bin-



Molekulargenetik

dehaut 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 schließt 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.

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 so-

mit 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 extrahepatische 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 Codons 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 Serumspiegel für Kupfer und Coeruloplasmin sowie eine massiv erhöhte, das 10-fache der Norm übersteigende Ausscheidung von Kupfer im Urin. Der



Molekulargenetik

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 irreversible Organschäden vorzubeugen.

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.

Multiple Endokrine Neoplasie (MEN)

MEN steht für multiple endokrine Neoplasie. Gemeint ist hiermit das Auftreten von mehre-

ren, 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 1 ist eine autosomal-dominant vererbte 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 3 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 marfanoider 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.

Thalassämie

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.

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 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 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 Eingangsdagnostik empfiehlt sich eine Hb-Elektrophorese, mit der auch andere Hä-

moglobinopathien 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 -Thalassämie minor nachgewiesen, ist eine genetische Beratung anzuschließen.

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. Be-

stimmte 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 Osteoporoserisiko 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.

Infektionsserologie

Testverfahren

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. Erreger-spezifische genetische Sequenzen werden, inmitten großer Mengen menschlicher Erbsubstanz, in einem zyklischen Prozess exponentiell vervielfältigt. Der Nachweis gelingt selbst bei nur minimalen Erregermengen. Dadurch kann die PCR früher als alle anderen Screening-Tests eine Infektion nachweisen.

Serologie

Antikörpernachweise

Von entscheidender Bedeutung zum Nachweis von spezifischen 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.

KBR (Komplementbindungsreaktion)

Die KBR ist die klassische Nachweisreaktion zum Nachweis von Erreger-spezifischen Antikörpern. Auch wenn sie heute nur noch selten 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 sind, 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.

Widal

Bei der Widal-Reaktion werden abgetötete oder inaktivierte Bakterienaufschwemmungen als Antigen eingesetzt und mit Patientenserum inkubiert. Wird die Bakterienaufschwemmung agglutiniert, spricht dies für die Präsenz des korrespondierenden Antikörpers im Patientenserum.

Immunfluoreszenztest

Abgetötete oder inaktivierte Bakterienaufschwemmungen werden auf einem Objektträger 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. Diese Antigen-Antikörper-Reaktion kann dann durch einen fluoreszenzmarkierten Zweitantikörper, gerichtet gegen humanes Immunglobulin G, A oder M, unter dem Fluoreszenzmikroskop sichtbar gemacht werden.

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 oder Nöpfchen der 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. Durch Zugabe eines enzymmarkierten Zweitantikörpers, der gegen 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 Lumineszenz), der gewählten Festphase (Mikropartikel, kompetitiv ohne Festphase) oder der Spezifität des Zweitantikörpers („Sandwich“, wiederum gegen das Erregerantigen gerichtet) bestehen. Alle diese verschiedenen Testmodifikationen haben unterschiedliche Vor- und Nachteile, die hier aber nicht näher erläutert werden können.

Immunoblot

Aufgereinigte und aufgetrennten 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.

IgG-Avidität

Die IgG-Avidität wird zum ungefähren Abschätzen des Zeitpunkts einer Infektion herangezogen. Dabei 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., Röteln und CMV.

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 Rota-Viren 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 3 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 immunkompromitierten Patienten.

Bornaviren

Das Virus ist verwandt mit den Erregern von Staupe, Tollwut und Masern. Der Zusammenhang zwischen Borna-Virus-Infektionen und psychiatrischen Erkrankungen, vor allem manischer Depression und Schizophrenie, bleibt wissenschaftlich umstritten. Zum Nachweis einer Bornavirus-Infektion stehen prinzipiell zwei Möglichkeiten zur Verfügung: indirekte serologische Methoden über Antikörper-Nachweis und direkte Methoden (PCR), mit welchen man Virusbestandteile erfasst.

Borrelien

Borrelien gehören zu großen, schraubenförmiger 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 IgG-Antikörper, die erst später gebildet werden und lebenslang als Hinweis auf einen stattgefundenen Kontakt mit dem Erreger im Blut nachweisbar bleiben. Bei Verdacht auf eine Neuroborreliose muss eine Liquoruntersuchung durchgeführt werden. Borreliose wird nur bei Auftreten von Krankheitsanzeichen behandelt. Beim alleinigen Nachweis von Borrelienantikörpern ist eine Therapie bei entsprechender "Zeckenanamnese" zu erwägen. Bei vorliegendem erythema migrans sind Borrelien-Antikörper nicht immer nachweisbar. Man geht jedoch davon aus, dass es sich um eine Borreliose handelt, und es wird die Behandlung mit einem Antibiotikum begonnen.

Klinische Formen sind Erythema migrans, Lyme-Arthritis, Lyme-Enzephalitis, Übertragung durch Zeckenbiss

Im ersten Stadium (erythema migrans, Wanderröte) verwendet man z. B. Doxycyclin (nicht bei Kindern!) oder Amoxicillin zum Schlucken für zwei bis drei Wochen; alternativ Erythromycin oder Citromax. 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.

Im Spätstadium der Borreliose muss das Antibiotikum in Form von Spritzen oder Infusionen über mindestens 14 Tage verabreicht werden, man verwendet meist Cephalosporine (z. B. Ceftriaxon). Der Erfolg der Therapie lässt sich mit Hilfe von Untersuchungen der Antikörperspiegel im Blut nicht immer sicher

Infektionsserologie

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 Vorhandensein spezifischer, mit Borreliose verknüpfter Beschwerden abhängig gemacht werden.

Campylobacter

Die routinemäßige Untersuchung des Stuhls auf bakterielle Erreger erfasst die Anzucht von Salmonellen (Typhus-, Paratyphus-, Enteritisgruppe = TPE), Shigellen (Erreger der bakteriellen Ruhr) sowie *Yersinia enterocolitica* in besonderen Fällen. Mittels spezieller Nährmedien gelingt darüberhinaus auch die Anzucht von *Campylobacter jejuni*. *Campylobacter jejuni*, 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 beweist die lokale Infektion und indiziert eine antibiotische Therapie. Unklar bleibt jedoch, ob die Infektion

- 1) auf die Zervix beschränkt ist,
- 2) sie tiefere Epithelschichten erreicht hat,
- 3) sie schon zu den Tuben aufgestiegen ist,
- 4) sie nach antibiotischer Therapie weiterschwelt 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 erfolgverspre-

Infektionsserologie

chend. 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=Papageien-krankheit), 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 Verlaufskontrolle bei Patienten eingesetzt werden, die unter antibiotischer Therapie stehen.

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 Kokkzidioidomykose oder Tal-, bzw. Wüstenfieber. Nach Einatmung vermehrt *Coccidioides immitis* sich in der Lunge 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.

Coxsackie-Viren

Coxsackie-Viren sind unbehüllte RNA-Viren der Gattung Enteroviren mit den Stämmen Coxsackie-A und Coxsackie-B. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfchen- und Schmierinfektion. Die Übertragung erfolgt über nasopharyngeale Sekrete oder, wenn die Kinder Husten oder Niesen. "Hand-, Mund-, Fußkrankheit", "Sommergrippe", "Bornholmer-Krankheit" sind gebräuliche Synonyme. Vorwiegend sind Kinder unter 10 Jahren betroffen. 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 Coxsackie-Viren sind respiratorische Erkrankungen, Meningitis, Enzephalitis, Konjunktivitis und eine uncharakteristische Sommergrippe. Spezifische Antikörper können labordiagnostisch nachgewiesen werden.

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 über die

Infektionsserologie

Luft übertragen. Durch eine Impfung kann man vor einer Infektion geschützt werden. Die Impfung richtet sich gegen inaktiviertes Toxin. Der Nachweis von entsprechenden Antikörpern im Blut spricht für eine Immunität, die Diagnose einer akuten Infektion erfolgt kulturell.

EBV

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.

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

Infektionsserologie

der Zystischen Echinokokkose als einzelne Zyste und bei der Alveolaren 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.

Die Diagnose gelingt über den Nachweis spezifischer Antikörper oder Antigene im Blut, manchmal ist eine Eosinophilie zu beobachten. Die Therapie besteht in der Entfernung der Zyste, bzw. des befallenen Organs. Kommt eine operative Entfernung nicht in Frage, ist eine Langzeitbehandlung mit einem Parasitenmittel wie Mebendazol notwendig.

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 RNS-Viren, werden das Poliovirus, das Coxsackievirus und das Echo-Virus gezählt.

Fasciola hepatica

Fasciola hepatica ist der weltweit verbreitete große Leberegel, ein blattförmiger Gallengangparasit bei Säugern u. beim Menschen, Zwischenwirte sind Süßwasserschnecken. Klinisch zeigen sich Oberbauchschmerzen und Fieber. Die Diagnose erfolgt durch den Nachweis spezifischer Antikörper.

Francisella tularensis

Francisella tularensis ist ein gram-negativer Erreger und kommt in der gesamten nördlichen Hemisphäre vor. Als hochkontagiöser Er-

reger 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 blutsaugenden Parasiten (Zecken, Mücken, Fliegen). Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist nicht bekannt.

Die Inkubationszeit beträgt bis zu 10 Tagen. 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.

FSME

FSME wird durch Viren (ARBO-Viren) 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.

Hanta-Viren

Hantaviren gehören neben Puumala-, Seoul- und Sin Nombre-Viren zur 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 hämorrhagischen Syndrom. 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

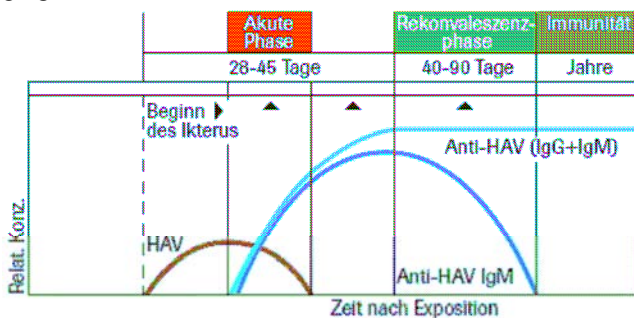
Infektionsserologie

durch Produktion von basischen Substanzen überstehen. Die Ursache der durch *Helicobacter pylori* bedingten Entzündungen ist noch nicht bekannt.

Zur Erstellung der Diagnose diente bislang die Anzuchtung aus Biopsie-Material (Magen-schleimhaut aus dem Antrum-Bereich). Diese ist jedoch zeitraubend und zudem recht unempfindlich. Deutlich einfacher ist der Direkt-nachweis im Stuhl oder mittels Atemtest. Der Nachweis spezifischer Antikörper ist ebenfalls möglich und kann als Therapieverlaufskontrolle eingesetzt werden. Mögliche therapeutische Ansätze bestehen in der Gabe von Wismut-Salzen, Antacida sowie Amoxicillin oder Metronidazol. Durch eine gezielte Behandlung fallen die spezifischen IgG-Antikörper nach einigen Wochen deutlich ab.

Hepatitis A

Das Hepatitis-A-Virus (HAV) gehört in der Familie der Picornaviren und ist häufigste Ursache der akuten viralen Hepatitis. Die Verbreitung erfolgt durch fäkal-oral Kontakt- oder Schmierinfektion. Der Virus wird mit dem Stuhl ausgeschieden, durch engen körperlichen Kontakt weitergegeben oder stammt aus fäkal verunreinigtem Trinkwasser oder Muscheln.



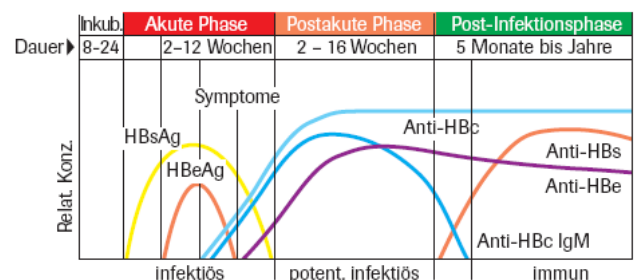
Antikörper bei HAV-Infektion (Roche)

Die Erkrankung verläuft meist asymptomatisch und heilt meist 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.

Die Diagnose erfolgt durch die Bestimmung des Serum-Anti-HAV-IgM. Differentialdiagnostisch kommt 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 zwischen 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 bleiben 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.



Antikörper bei HBV-Infektion (Roche)

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 normalen Verlauf zunächst Anti-HBe und dann Anti-HBs gebildet. Sind die entsprechenden Antikörper gebildet, ist das entsprechende Antigen in der Regel nicht

Infektionsserologie

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.

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, alle anderen, auch solche mit nachweislicher Infektion, müssen geimpft werden.

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 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 besten geeignete Messgröße für das Vorliegen einer aktiven Infektion sowohl im akuten als auch während des chronischen Stadiums.

Alpha Interferon (subkutan 3 mal wöchentlich über 6 Monate) scheint für die erfolgreiche Behandlung der chronischen aber auch der akuten Hepatitis C sehr vielversprechend zu sein. Das Verschwinden der HCV-RNA einen Monat nach Therapiebeginn ist in fast 90% mit einem Therapieerfolg verbunden. Persistierende HCV-RNA nach 3 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.

Hepatitis D

Die Übertragungswege entsprechen der der Hepatitis B. Es werden aber nur gleichzeitig Virusträger von Hepatitis B (HBs-Antigen+) befallen. Eine Infektion mit Hepatitis D, einem nur aus einem 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 Leberverschleim. Der Nachweis erfolgt über einen Antikörpernachweis. 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 1985 in Rußland isoliert. Die Hepatitis E ähnelt klinisch der Hepatitis A. Infektionen treten vor allem bei Erwachsenen auf. Die Erkrankung verläuft im allgemeinen gutartig und wird nie chronisch. 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. Wegen der bisher fehlenden spezifischen Diagnostik besteht möglicherweise eine hohe Dunkelziffer.

Die Inkubationszeit beträgt ca. 2 - 9 Wochen (im Mittel 40 Tage). Die ersten Anzeichen der Hepatitis E Infektion bestehen aus einem all-

gemeinen 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. Bei fulminanten Krankheitsverläufen kommt es innerhalb weniger Tage zu einem massiv nekrotischen Zerfall der Leber. Es bilden sich ein Aszites und ein ausgeprägter Ikterus aus. Unter dem Vollbild der Leberinsuffizienz verstirbt der Patient binnen kurzer Zeit.

Ein Impfstoff gegen HEV steht z. Zt. nicht zur Verfügung. Immunglobulinpräparate aus Europa oder den USA sind nicht 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. Der Nachweis von Antikörpern gegen das Hepatitis E Virus ist mit Hilfe eines Enzymimmunoassays möglich.

Hepatitis F

Das Virus wurde erst vor ca. 10 Jahren entdeckt. Seine Übertragungswege ähneln denen von Hepatitis A und E. Ein valider Labortest existiert noch nicht.

Hepatitis G

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 Blutprodukten 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. je-

doch noch unklar ist und die auch labormäßig noch nicht sicher zu erfassen ist.

Herpes-simplex-Virus-(HSV)

Herpes simplex Virus (HSV), ein behülltes, doppelsträngiges DNA-Virus, wird in die Formen 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 meist durch Speichel übertragen, es resultieren meist Haut- und Schleimhaut-Infektionen, während HSV-2 überwiegend genital übertragen wird und meist 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.

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 immu-

supprimierten 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 3 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 Retrovirus 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 gebo-

Infektionsserologie

renen Kinder werden selbst mit dem HIV-Virus infiziert. 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 1-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

Gebärmutterhalskrebs stellt nach dem Brustkrebs den zweithäufigsten bösartigen Tumor bei Frauen dar. Neben genetischen Veranlagungen gelten Humane-Papillomaviren heute als die Krebsauslöser.

Humane Papillomaviren sind weltweit die häufigsten Erreger sexuell übertragbarer Viruserkrankungen. Häufigstes klinisches Zeichen sind die benignen genitoanal 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 die Begünstigung einer maligne Entartung von Genitaltumoren. Neben den fünf häufigsten HPV-Stämmen gibt es über 80 seltene Stämme. Das Risiko, einen bösartigen Tumor zu entwickeln, ist dabei jedoch nicht bei jedem HPV-Typ gleich hoch. Bestimmte HPV-Stämme sind mit einem höheren Risiko verbunden als andere. Bei weit über 90% aller an Gebärmutterhalskrebs erkrankten Frauen konnten die HPV-Stämme 16 und 18 nachgewiesen werden.

Zum Nachweis von Papillomaviren werden Gensonden eingesetzt. Werden Humane Pa-

pillomaviren nachgewiesen, kann durch eine weitere Untersuchung festgestellt werden, ob ein Hochrisikostamm vorliegt. Wenn ein solcher Risikonachweis erbracht wird, sollten solche Patienten engmaschiger zytologisch kontrolliert werden, um möglichst früh eine Behandlung einzuleiten.

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 sinn und Wirksamkeit am höchsten, aber auch für bereits sexuell aktive Personen bietet die HPV-Impfung eine hohe Schutzwirkung.

Influenza

Das Influenza-Virus 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-Virus sind die Hämagglutinine (H1-H9) und die Neuraminidase (N1-N7). A/H1N1 ist der Erreger der Spanischen Grippe von 1918, der Subtyp A/H5N1 ist einer von mehreren Auslösern der Geflügelpest. H5/N1 ist bislang nicht von Mensch zu Mensch übertragbar. Die Gefahr besteht jedoch in einer Mutation und Anpassung an den Menschen mit Folge einer Pandemie.

Influenza wird durch Tröpfcheninfektion, Trinkwasser oder Kontaktinfektion übertragen. Wichtigste Symptome sind ein ausgeprägtes Krankheitsgefühl im ganzen Körper mit hohem Fieber, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Schnupfen und Müdigkeit.

Die Diagnose gelingt mittels PCR oder Schnelltest (Antigennachweis mittels EIA) aus einem Nasenabstrich, Trachealsekret, Bronchoalveoläre Lavage sowie Nasen- oder Rachenspülflüssigkeit. Im Blut lassen sich nach wenigen Tagen entsprechende Antikörper, jedoch ohne Spezifizierung, nachweisen.

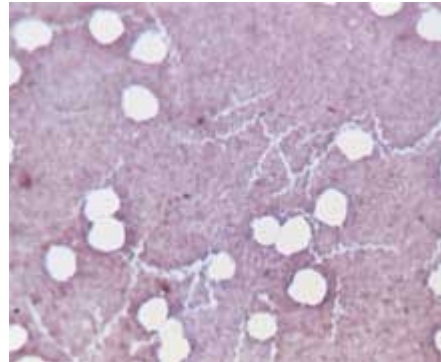
LCM (Lymphozytäre Choriomeningitis)

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.

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 connata*).

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: TPHA (*Treponema pallidum-Hämagglutinations-Assay*) als Screening, VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory, Cardiolipin-Antikörper*) als Aktivitätsparameter, Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptions-Test (*FTA-Abs*) als Bestätigung und FTA-Abs-IgM-Test und Treponemen-Blot als Zeichen einer frischen Infektion. Der FTA-ABS-Test wird etwa 3-4 Wochen post infectionem, der TPHA-Test etwa 1 Woche später reaktiv; beide Tests bleiben lebenslang positiv.



T. pallidum, Bildquelle Fa. Roche

Die Diagnose einer Neurolues ist durch die gleichzeitige Beurteilung von Serum und Liquor möglich. Die Lues ist nach dem Bundes-Seuchengesetz bei Erkrankung oder Tod meldepflichtig. Mittel der Wahl ist Penicillin. Eine Behandlung und Aufklärung der Geschlechtspartner sollte gleichzeitig erfolgen.

Leishmanien

Leishmanien (*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 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.

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 Per-

Infektionsserologie

sonengruppen 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 Milch oder Käse. Eine Infektion mit Listerien wird häufig nicht bemerkt. 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.

Malaria

Die Malaria 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 wird der Erregernachweis im Blutausschlag und dicken Tropfen sowie einem Immunoblot und den Antikörpernachweis eingesetzt. Weitere Details sind im mikrobiologischen Teil zu finden.

Masern

Das Masernvirus (*Morbilli*) gehört zu den Paramyxoviren und ist eine hochansteckende, systemische Infektionserkrankung. Die Verbreitung erfolgt durch Tröpfcheninfektion

oder direkten menschlichen Kontakt. Die Erkrankung ist äußerst ansteckend und beginnt zunächst mit Fieber, Konjunktivitis und katarhalischer 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 Abblässen 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. Masern hat 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. IgG-AK-Spiegel bleiben auch nach Impfung in der Regel über lange Zeit bestehen.

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-Antikörperanstieg 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

Infektionsserologie

eine Hodenentzündung. 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

Parainfluenza-Viren, die zur Gruppe der Paramyxoviren zählen, gehören zu den häufigsten Erregern respiratorischer viraler Infektionen bei Kindern. Ähnlich wie Influenza-Viren kommen Parainfluenza-Viren in drei Serotypen vor; in der Hülle finden sich Hämagglutinine und Neuraminidase. 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: 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 Immunmangelsyndromen.

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 2 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 untypischem 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, gram-negative 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 Seroconversion oder ein signifikanter Titeranstieg innerhalb von 14 bis 21 Tagen. Aus dem altersabhängigen Befundmuster der spezifischen Antikörperklassen A, G und M kann oft

Infektionsserologie

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 jedoch die Diagnose einer kürzlich abgelaufenen Infektion. Alternativ kann der Direktnachweis aus Nasen/Rachensekret versucht werden.

Polioviren

Polioviren gehören zu den Enteroviren, die außer beim Menschen noch beim Affen vorkommen. Durch Impfmaßnahmen ist das Virus vornehmlich in Afrika und Asien 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. Die Antikörperbestimmung aus dem Serum kann nur die Immunitätslage 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 Exanthemausbruch ist der Patient infektiös. Erste Krankheitszeichen sind eine leichte Entzündung der Atemwege und eine Gesichtsrötung. Dann folgt ein mehrere Tage andauernder Hautausschlag aus, der von der Haut erhaben ist und kleine, rote Knötchen bildet. Als klassische Kinderkrankheit verlaufen ca. die Hälfte der Erkrankungen asymptomatisch. In der Schwangerschaft erkrankte Patientinnen müssen schwere Schäden des ungeborenen Kindes rechnen, daher sollte bei allen jungen Mädchen der Immunitätsstatus festgestellt und

ggf. geimpft werden. Entsprechende Antikörpernachweise

(HAH=Hämagglutinationshemmtest und EIA) stehen laboranalytisch zur Verfügung.

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 können. 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. Die Diagnostik erfolgt mittels Direktnachweises aus dem Stuhl.

RSV

Respiratorisches Synzytial-Virus (RSV) ist ein einzelsträngiges, umhülltes RNA-Virus aus der Gruppe der Paramyxoviren. Die Übertragung erfolgt über Tröpfcheninfektion und verursacht Symptome im oberen Respirationstrakt. RSV ist die häufigste Ursache für Pneumonien bei Säuglingen und Kleinkindern. Die Inkubationszeit beträgt bis zu 7 Tagen, der Antikörpernachweis ist frühestens nach einer Woche positiv. Klinisch zeigen sich unterschiedlich stark ausgeprägte atypische Pneumonien.

Salmonellen

Salmonellen sind gramnegative, sporenlose begeißelte Stäbchenbakterien aus der Familie der *Enterobacteriaceae*. Die Infektion wird entweder direkt mittels Schmierinfektion über den Stuhl eines Erkrankten oder durch Verzehr von infizierten Eiern bzw. Eiprodukten 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

Infektionsserologie

paratyphi, hervorgerufen. Jede Salmonella-Infektion ist meldepflichtig. Serologische Untersuchungen sind nicht zur Diagnostik einer akuten Salmonellen-Infektion geeignet, sondern postinfektiös bei der Differentialdiagnose unklarer Gelenkbeschwerden.

Shigellen

Bei den Shigellen handelt es sich ebenfalls um gramnegative Stäbchenbakterien aus der Familie der *Enterobacteriaceae*. Die Infektion wird über den Stuhl eines Erkrankten (Schmierinfektion) weitergegeben. 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 Gelenkbeschwerden.

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.

Streptokokken

Streptokokken 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 postinfektiös bei der Differentialdiagnose unklarer Gelenkbeschwerden. In der Regel genügt der Nachweis von Antistreptoly-

sin, 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-DNAse B: 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. ca. $\frac{3}{4}$ der Hautinfektionen nachweisbar; im Krankheitsverlauf von Streptokokkeninfektionen jedoch später als Antistreptolysin.

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 Tiere. Aber auch kleinste Verletzungen der Schleimhäute können das Eindringen des Virus ermöglichen. Etwa 20 bis 50 Prozent der gebissenen Personen erkranken 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

Infektionsserologie

gegen Tollwut. Valide serologische Tests sind noch nicht entwickelt.

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 zurück-

haltend 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 zu 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. 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 zu Sicherung der Diagnose eine Fruchtwasseruntersuchung erfolgen.

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. Wegen ihrer Symptome wird sie auch als bezeichnet. Sie fällt unter die meldepflichtigen 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.



Prionen

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 DNS oder RNS. 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.

Tiererkrankungen

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 verfüttert Milchersatzprodukte. Die Inkubationszeit beträgt mehrere Jahre betragen, ein BSE-Test ist bis heute nur nach dem Tode möglich ist. 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 Krank-

heit 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 anderen Körperregulationsproblemen 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 Prion-kontaminierte Wachstumshormon oder durch neurochirurgische Eingriffe mit Dura-Transplantate, beschrieben. Bei den infektiös erworbenen Formen sind Inkubationszeiten bis 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 Men-



Prionen

schen 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 unauffälligen 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.



Infektionsserologische Untersuchungen in der Schwangerschaft

Auch in der letztgültigen Fassung der Mutterchaftsrichtlinien (MuRiLi vom 30.09.1994) 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 Toxoplasmose 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 beraten zu werden". Es ist wohl immer eine menschliche Tragödie, wenn durch unterlassene diagnostische Maßnahmen vor und in der Schwangerschaft ein Kind verloren geht oder bleibende Schäden behält. Die MuRiLi schreiben ein Minimalprogramm vor, legen aber die gesamte 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 Möglichkeiten 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 Fruchtschädigungen. Die Antikörperbestimmung erlaubt eine Differenzierung zwischen Immunschutz, Noch-Empfänglichkeit und frischer Infektion.

Ringelröteln

Bei Primärinfektion mit Parvovirus B19 der Mutter kann es zum Knochenmarkbefall des Feten kommen (selektiv). Folge ist eine fetale Anaemie (bis 20%), die zum Absterben des Feten führen kann. Die Infektion ist heute diagnostizierbar durch spezifische IgG- und IgM-Antikörper.

Chlamydien

Die bisher wenig beachtete Chlamydieninfektion liegt bei bis zu 5% der Schwangeren vor. Für das Neugeborene besteht ebenfalls ein hohes Übertragungsrisiko mit Konjunktivitis, Pneumonie und weiteren Folgeschäden. Ein Screening der Schwangeren ist daher angebracht (Direktnachweis aus Cervix und Urethra mittels spezieller Abnahmeverfahren bzw. spezifische IgG- und IgA-Diagnostik aus Serum).

Cytomegalie (CMV)

Häufigste Virusinfektion in der Schwangerschaft. Bei primärer Infektion (im Gegensatz zur Reaktivierung) besteht ein Risiko von bis zu 10% einer Fruchtschädigung. Die Differenzierung der Infektionsform (primär-reaktiv-Immunität) ist durch spezifische IgG- und IgM-Antikörper möglich.

Gonokokken

Die Übertragung ist unter der Geburt möglich, es besteht daher die Pflicht der Crede'schen Prophylaxe beim Neugeborenen. Die Untersuchung des Vaginalabstrichs vor der Geburt erfaßt ggf. *Neisseria Gonorrhoeae*, die o.g. Listerien wie auch Streptokokken.

Hepatitis B

Die Infektion findet fast ausschließlich unter der Geburt statt. Die so (in 50% der Fälle) akquirierte Hepatitis B verläuft häufiger chronisch mit den Risiken der Zirrhose-Bildung und Karzinomfolge. Bei HBs-AG positiven Müttern ist daher die kombinierte Aktiv-Passiv-Impfung des Neugeborenen notwendig.



Infektionen in der Schwangerschaft

HIV

Bei HIV-positiven Frauen erfolgt in 25% eine diaplazentare Übertragung des Virus.

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.

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 großen 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 zurückliegender Impfung gedacht werden.

Serologisch ist die Immunitätslage bei den folgenden Parametern überprüfbar:

Diphtherie

Standardimpfung

Weniger als 50% der Erwachsenen haben schützende Antikörperspiegel. Z.Zt. dramatische Wiederkehr der Diphtherie in den Staaten der ehemaligen UdSSR und Südamerika.

FSME

Reiseimpfung

Endemiegebiete sind Bayern, Baden-Württemberg, Österreich, Polen, Tschechien, Slowenien, Rußland, Ungarn, Finnland und Schweden.

Haemophilus influenzae-B (Hib)

Standardimpfung

Ca. ein Drittel aller bakteriellen Infektionen im Kindesalter ist durch Haemophilus influenzae (Hib) bedingt, in 45% - 75% ist eine Meningitis die häufigste Manifestation.

Hepatitis A

Reiseimpfung

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 anzuraten.

Hepatitis B

Indikationsimpfung

Die Impfung ist indiziert bei Menschen mit erhöhtem Hepatitis-B-Risiko. Kontrolle der Impfung zur Bestimmung der Impfschutzdauer und des Impferfolges (Non-Responder) indiziert.

Masern

Standardimpfung

Meist Kombination von Mumps, Masern und Röteln. Indiziert bei nicht-immunen Erwachsenen bei Verdacht auf erhöhte Masernexposition (Pädiatrie, Kindergärten usw.), Passivimpfung erhältlich. Bei einer Impfquote von über 90 Prozent in Deutschland sollen die Masern laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) bis 2010 eliminiert sein.

Mumps

Standardimpfung

Siehe Masern (Kombinationsimpfung), Passivimpfung nicht erhältlich.

Pertussis

Standardimpfung

Bei einer z.Zt. bestehenden Durchimpfungsrate von ca. 50% hohe Zunahme der Keuchhustenmortalität und -mortalität.

Röteln

Standardimpfung

Alle Frauen im gebärfähigen Alter sollten auf Immunität gegen Röteln untersucht werden. Bei Impfung Kontrolle nach 8-10 Wochen indiziert, Passivimpfung nicht erhältlich

Tetanus

Standardimpfung

Bei zu häufigen Tetanusimpfungen besteht die Gefahr von Überempfindlichkeitsreaktionen (Überimpfung)

Varizellen

Indikationsimpfung

Die Impfung ist bei nicht-immunen Patienten, für die eine Varizellen-Infektion ein hohes Risiko darstellt (Leukämien, immunsupprimierende Therapien, Immundefekte) indiziert. Die Kontrolle des Impferfolges ist ratsam, Passivimpfungen sind erhältlich.



Impfungen

Eine Kontrolle des Impfschutzes bei Polio, Gelbfieber, Typhus abdominalis, Tuberkulose, Tollwut, Cholera und japanischer Enzephalitis ist z. Zt. nicht möglich.



Mikrobiologische Untersuchungsverfahren

Mikroskopische Untersuchungsverfahren

Nativpräparate

Deckglaspräparat

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 Hohlschliff-Objektträgers wird mit Vaseline umrahmt (Haftmittel). Auf ein Deckglaschen wird mit einer sterilen Öse ein Tropfen des Untersuchungsmaterials (junge Flüssigkultur) gebracht. Der mit Vaseline versehene Objektträger wird nun so auf das Deckglaschen 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 Hohlschliffs am Deckglaschen 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 Tuschenpräparat 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 Tuschefilm, 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



Mikrobiologie

% 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)

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. kurz 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 Quellereffekt).

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

menten 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 Antibiotika-empfindlichkeit unterscheiden. Daneben gibt es aber auch einige Bakterien, die sich gramlabil darstellen.

Färberezept:

1. Luftgetrocknetes (evtl. neben der Flamme), hitzefixiertes Präparat 1 Minute mit Karbolgentianaviolett 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 Alko-



Mikrobiologie

holeinwirkung 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.

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 min 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,...) ausgelöst. Die Sporen sind gegen Hitze, UV-Strahlung,... 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 rotbraunen 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 gelbbraun 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



Mikrobiologie

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.

Fleischwasser: Eiweißquelle. Dehydriertes Konzentrat von wässrig abgekochtem magerem 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 Bakt. wie Pseudomonaden, Nocardien); einzelne körnige Zellaggregate (Staphylokokken).

In flüssiger Kultur können zudem charakteristische 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 ein-



Mikrobiologie

zelne 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, dass 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 Zugabe von Hemmstoffen, Veränderung des pH-Wertes oder Änderung der Kulturbedingungen kann man die Bedingungen so ändern, dass sich auch ansonsten benach-

teiligte 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

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

Mikrobiologie

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,...)



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, chemischen oder biologischen 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 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.

Keimzüchtung 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 Automati-



sierung 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 enthaltenem Farbstoff. Eine Leuchtdiode projiziert Licht auf den Sensor. Das reflektierte Licht wird von einem Fotodetektor gemessen. Je mehr CO₂ vorhanden ist, desto mehr Licht wird reflektiert. Die Rohdaten von dem Fotodetektor 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 fluorige 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 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 Computerdigramm 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 braun-schwarzen Komplex.

Optochin-Test

Der Optochin-Test wird zur Abgrenzung von *S. pneumoniae* von anderen vergrü-



Mikrobiologie

nend wachsenden Streptokokken eingesetzt. Bei einer mit Pneumokokken beimpften Blutplatte entsteht nach Bebrütung um das aufgelegte Optchinblättchen (Äthylhydrocupreinhydrochlorid) 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 En-

zym, 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, Schaferythrozyten zu hämolysieren.

Bei B-Streptokokken zeigt sich im Bereich der durch das Staphylokokken- β -Lysin bedingten Lysezone 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.

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



Mikrobiologie

Wasserstoffperoxid in Wasser und molekularen Sauerstoff um.

Etwas Koloniematerial auf einem Objektträger verreiben und einen Tropfen Reagenz (3%ige H₂O₂-Lösung) auftropfen.

Positiv: Entwicklung von Gasblasen

Lackmusmilch

Dient dem Nachweis der Gasbildung bei der Laktosespaltung. 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 muss 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 Aussehen (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 Präparat:

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 (CO₂ und anaerob), eine Kochblutplatte, eine Thioglycolat-Bouillon und ein Hemmstofftest benötigt. Bei Verdacht auf tuberkulöse Meningitis ist auf das Vorhandensein eines Spinnwebgerinnsel zu



Mikrobiologie

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 Keimbildung 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 (CO₂), Kochblut, Kochsalzmannit und Sabouraud.

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.

Kulturansatz 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 Keime (*Tb*, Milzbrand) werden praktisch alle Keimarten, die als Erreger von Infektionen in Frage kommen in den höheren Abschnitten des Respirationstraktes auch 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

Mikrobiologie

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 Vaginaltrakt. Hände und Geschlechtssteile 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 Harnstrahl 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 (Morgengewinn) vor antibiotischer Therapie oder 3 Tage nach Beendigung.

Ansatz: Der Urin wird vor der Verarbeitung gut durchmischt. Der Ansatz erfolgt aus unzentrifugiertem Urin. Als erstes 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 Columbiaplatte 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 Urinproben auf antibakterielle Hemmstoffe getestet.

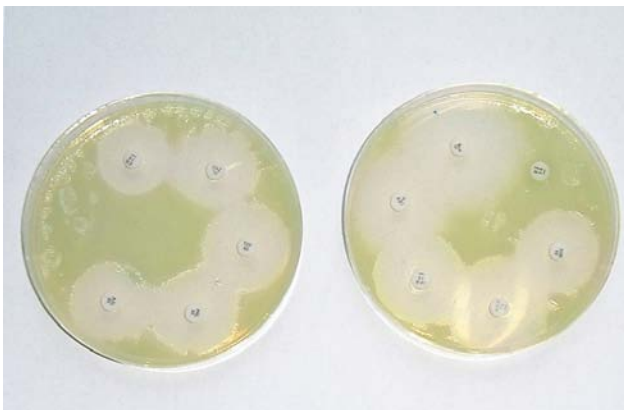
Bei Urineintauchnährböden erfolgt die Beurteilung der Keimzahl semiquantitativ durch die Beurteilung des Cled-Agars auf Bakterienwachstum mit Hilfe der mitgelieferten Ableseschablone. Die Keimzahlangabe erfolgt von 10^3 bis $\geq 10^6$. Bei makroskopisch sichtbarem Bakterienwachstum wird eine Subkultur 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.

Mikrobiologie

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

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-assoziiertes 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 verhalten 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. Penicil-

line, 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

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, Glucose und Lactose nicht spalten und sind Oxidase positiv.

Therapie

Therapie der Wahl ist eine Kombination von Doxycyclin und Rifampicin. Kinder un-



Mikrobiologie

ter 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 zusammen mit Salmonellen der häufigste 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

Stuhl

Diagnostik

Die Diagnose erfolgt durch die 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 meisten anderen Arten abgrenzen sind Urease, Nalidixinsäureempfindlichkeit und Cephalothinresistenz.

Therapie

Makrolide und Gyrase-Hemmer sind meist gut wirksam, die Häufigkeit von Resistenzen nimmt jedoch zu.

Gattung Chlamydia

Stichworte

Chlamydia trachomatis, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*

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 okularen 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)

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 Papageienvögel), **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 Stoffwechsellzyme 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



Mikrobiologie

hohe Empfindlichkeit dieser Methode ermöglicht den Nachweis auch aus keimarmen Proben wie Urin, Ejakulat oder Douglaspunktat.

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“ Antikörperpositiven 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 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 Arten mit Krankheiten sind:

C. pseudodiphtheriticum fak. pathogen, Endokarditis, Atemwegsinfektionen

C. amycolatum Haut-/Schleimhautflora

C. striatum Haut-Schleimhautflora

C. minutissimum Hautflora, Erythrasma

C. matruchotii orale Schleimhautflora, Augeninfektionen

C. jeikeium Sepsis, Endokarditis, Weichteilinfektionen

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

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 mehr 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

Escheria Coli



Mikrobiologie

Citrobacter
Enterobacter
Klebsiella
Serratia
Proteus
Morganella
Providencia
Hafnia
Salmonellen
Shigellen

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 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 Glucose 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. 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 und Meropenem. 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

EHEC, EPEC, ETEC, EIEC

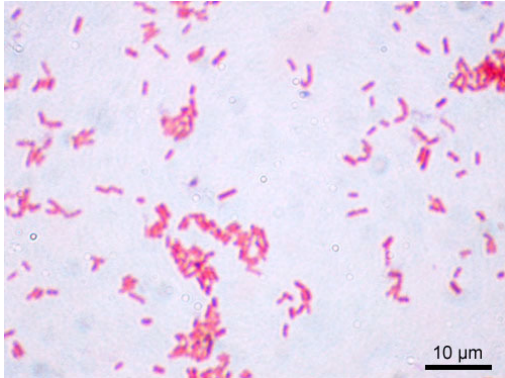
Vorkommen

Escherichia coli ist ein normaler Bewohner des menschlichen und tierischen Dickdarms und wird als Indikator für fäkale Verunreinigungen herangezogen. Es gibt sowohl fakultativ als auch obligat pathogene Stämme. Auf die fakultativ pathogenen Stämme, die Lokalinfektionen 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

Mikrobiologie

Peritrich begeißeltes, gram-negatives Stäbchen



microscopic image of *Escherichia coli*, aus wikipedia

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

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.

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)

1. Kulturelle Untersuchung einer Stuhlprobe (Aussagekraft wird durch Untersuchung mehrerer, voneinander unabhängig gewonnener Proben erhöht) mit unterschiedlichen Nährmedien (Selektivagar) und Anreicherungsverfahren.
2. Serologische Identifizierung mit polyklonalen und monoklonalen
3. ~~Toxiserachweis~~ Toxiserachweis 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.



Mikrobiologie

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* werden oft aerogen (Verbreitung über Klimaanlagen) vom Körper aufgenommen. Sie führen dann zur Entstehung von Atemwegsinfektionen und Pneumonien, können aber auch Sepsis und Harnwegsinfektionen hervorrufen. *K. pneumoniae* ssp. *ozaenae* und ssp. *rhinoscleromatis* können Entzündungen der Nasenschleimhaut verursachen.

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 Patho-



Mikrobiologie

genitätsfaktor 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.

Klinik

Citrobacter-Arten sind Opportunisten bei Wundinfektionen, Infektionen des Respirationsstraktes, Septikämien, Meningitis, Otitis und seltener bei Harnwegsinfektionen.

Gattung Morganella

Klinik

Morganella morganii ist Erreger von Harnwegsinfektionen, im Krankenhaus auch von Atemwegs-, Wund- und generalisierten Infektionen. 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 Darmsymptomen.

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.

Mikrobiologie

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.

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 Antiseren.



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. Bei schweren Formen mit Fieber und blutigen Stühlen oder bei immunsupprimierten Patienten muss 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 Antiseren.

Therapie

Aufgrund der zunehmenden und schnellen Resistenzentwicklung der Shigellen gegen Ampicillin, Cotrimoxazol und Tetracyclin sollte sich die Behandlung nach dem Antibiogramm richten. Wegen der hohen Infektiosität ist eine Behandlung dringend erforderlich. Bei Erwachsenen werden je nach



Mikrobiologie

Empfindlichkeit Gyrase-Hemmer und bei Kindern Cotrimoxazol empfohlen.

Gattung Gardnerella

Stichworte

Gardnerella vaginalis

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.

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 ist Metronidazol. Beim Fehlen einer anaeroben Begleitflora eignen sich auch Penicillin und Ampicillin. Cephalosporine, 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 Konjunktivalschleimhaut 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 Ulcus 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.

Mikrobiologie

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.

Probenmaterial

Biopsiematerial von Magen- oder Duodenalschleimhaut, Stuhlproben

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 ü-

ber 7 Tage verabreicht. Die Protonenpumpeninhibitoren sollten nach Abschluss der Kombinationstherapie noch 4 Wochen weiter gegeben werden.

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. Legionellen-haltiges Wasser ist nicht zwingend gesundheitsgefährdend. Erst das Einatmen von bakterienhaltigen Aerosolen, insbesondere mit infizierten Amöbenpartikeln, kann 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



Mikrobiologie

Verlauf gekennzeichnet. Infektionen durch *Legionella* sp. sind meldepflichtig.

Probenmaterial

Sputum, bronchoalveoläre Lavage und Pleurapunktat, seltener Blut und Liquor, Antikörpernachweis 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

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, z.T. 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. Betroffen sind insbesondere ältere Personen, Immunsupprimierte, Zu-



Mikrobiologie

gewanderte 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 „**Atypische**“ **Mykobakterien** werden Mykobakteriumarten zusammengefasst, die in der Regel nicht von Mensch zu Mensch übertragen werden (z. B. *M. goodii*).

Eine Übersicht über relevante Mykobakterien-Arten ist dem Anhang zu entnehmen.

Klinik

Die Infektion beginnt typischerweise als Tröpfcheninfektion durch das Einatmen erregereicher Aerosole, 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 unspezifischen Beschwerden einer TBC.

Diagnostik

Valide **serologische** Verfahren zum Nachweis einer TBC-Infektion existieren nicht. Ein positiver Tuberkulintest kann durch eine mögliche Kreuzreaktion mit nicht pathogenen Mykobakterien oder durch eine vorausgegangene BCG-Impfung bedingt sein. Ein negatives Testergebnis schließt eine Tuberkulose jedoch nicht sicher aus, da insbesondere im frühen Stadium der Erkrankung noch keine Antikörper da sein können. Daher müssen die Erreger **direkt** nachgewiesen werden:

- **Sputum** aus den tieferen Luftwegen, ggf. gewonnen durch Provokation mittels Inhalation von 5 %-iger NaCl-Lösung
- **Bronchialsekret**
- **Bronchoalveoläre Lavage (BAL)**
- **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.

Mikrobiologie

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 positivem Ergebnis führen.

Die **langsame Kultur** ist spezifisch und empfindlich. Durch die langsame 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 Genabschnitte werden mittels PCR exponentiell vermehrt. In einem nachgeschalteten Schritt erfolgt die Detektion mit markierten Sonden.

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.

Übersicht über relevante Mycobakterien-Spezies

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. goodii</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,

Mikrobiologie

	disseminierte Infektion bei immunsupprimierten Patienten
<i>M. tuberculosis</i>	Erreger der Tuberkulose beim Menschen
<i>M. xenopi</i>	pulmonale Erkrankungen; langsam wachsend

* 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 Wachstoffsstoffe 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 zudem meist gegen Makrolide und neuere Gyrase-Hemmer empfindlich.

Gattung Neisseria

Stichworte

Neisseria gonorrhoeae

Gonokokken, Gonorrhoe

Neisseria meningitidis

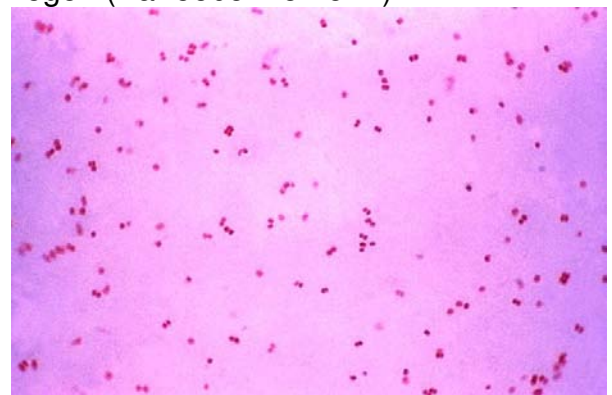
Meningokokken, Meningitis

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 Go-



Mikrobiologie

norrhoe (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 durch Prüfung der Säurebildung in CTA-Röhrchen mit je 1% Glucose, Maltose, Saccharose und Laktose.

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. Bewusstseinsstrübung, 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 stark erhöht und der Zucker-Gehalt 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 erfolgt 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.



Mikrobiologie

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 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

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

Klinik

Moraxella spp. können Infektionen der Ohren und des oberen und unteren Respirationstrakts verursachen, wie z.B. Otitis media, Sinusitis, Laryngitis, akute Bronchitis, Pneumonie und Bronchopneumonie

Probenmaterial

Sputum, bronchoalveoläre Lavage, Pleurapunktat, Abstrich

Therapie

M. catarrhalis-Stämme produzieren häufig β -Laktamase, daher Amoxicillin/Clavulansäure

Gattung Bordetella pertussis

Stichworte

Pertussis, Keuchhusten

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

Ein- bis zweiwöchige Inkubationszeit, Subfebrile Temperaturen, Hustenanfälle, häufig nachts

Komplikationen: Pneumonie, Enzephalitis

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 Anzuchtung

Untersuchungsmaterial: Spezialabstrichnährmedium Amies schwarz

Es muss ein Spezialabstrichtupfer (Calciumalginat) mit Holzkohletransportmedium verwendet werden, 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 Erfolg versprechend. Der Vorteil ist, dass die Anzucht des Erregers als beweisend gilt, da langfristiges gesundes Keimträgetum nicht bekannt ist. Für die Anzuchtung sind 3 bis maximal 6 Tage notwendig.

Direktnachweis mit Immunfluoreszenz

Untersuchungsmaterial:

2 getrocknete Objektträger

Das gewonnene Material auf zwei Objektträger ausstreichen (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 Abstrichtupfer 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.



Mikrobiologie

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 Standorte sind Waschbecken, Luftbefeuchter, Inhalationsgeräte, Waschlappen und Kosmetika. *P. aeruginosa* ist ein häufiger Hospitalismus-Keim, dessen Bekämpfung in vielen Krankenhäusern wegen der relativen Widerstandsfähigkeit gegen Desinfektionsmittel ein Problem darstellt.

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, Elasta-

se, 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 und sie erkranken besonders häufig an *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, Pyoverdin) 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 wird häufig Ceftazidim in Kombination mit einem Aminoglycosid oder Gyrasehemmer empfohlen.

Gattung Staphylococcus

Stichworte

Staphylococcus aureus, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*

MRSA : Methicillin-resistenter *S. aureus*

Mikrobiologie

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 koagulase negative Arten.

Staphylococcus aureus

Vorkommen

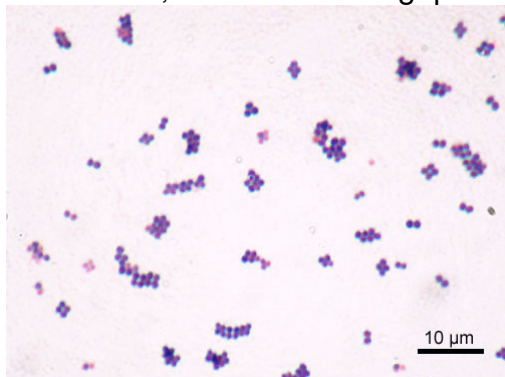
S. aureus ist bei 20-50% der Menschen normaler Kommensale der Hautoberfläche, insbesondere im Bereich der vorderen Nasenhöhle, im Rachen und in geringerem Umfang auch im Darm. Die Nachweisfrequenz ist im Krankenhausbereich generell höher.

Aussehen

grampositive, meist in Haufen gelagerte Kokken

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

Die Pathogenität wird durch unterschiedlich ausgeprägte Zelloberflächenstrukturen (Protein A, Kapsel) sowie extrazelluläre Produkte (Plasmakoagulase, Hämolysine, Hyaluronidase, Bacteriocine) und Toxine (Leukozidin, Exfoliativtoxin, Enterotoxine, Toxic-Shock-Syndrom Toxin 1) vermittelt. Die Übertragung erfolgt typischerweise durch Schmierinfektion und im Krankenhaus auch durch direkten Kontakt zwischen Patienten, Ärzten und Pflegepersonal.



microscopic image of *Staphylococcus aureus*, aus Wikipedia

Klinik

Die Infektionen durch *S. aureus* lassen sich in drei Gruppen einteilen:

- lokal-oberflächliche Infektionen (Abszess, Furunkel, u. a.)

- systemische Infektionen (Sepsis, Endokarditis, 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-Binde-Protein 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.

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



Mikrobiologie

vitro wirksam, auch Clindamycin und Cotrimoxazol.

Koagulasenegative Staphylokokken

Koagulasenegative Staphylokokken bilden eine Gruppe mit vielen Arten aus unterschiedlichen natürlichen Habitaten. Aus klinisch-mikrobiologischen 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

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 Katheter) kann *S. epidermidis* aber von großer Bedeutung sein. 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, evtl. kombiniert mit Gentamicin, Rifampicin oder Fosfomycin eingesetzt werden.

Gattung Streptococcaceae

Stichworte

Streptokokken

Streptococcus pyogenes

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Pneumokokken

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.



Mikrobiologie

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.

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.

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.

Mikrobiologie

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.

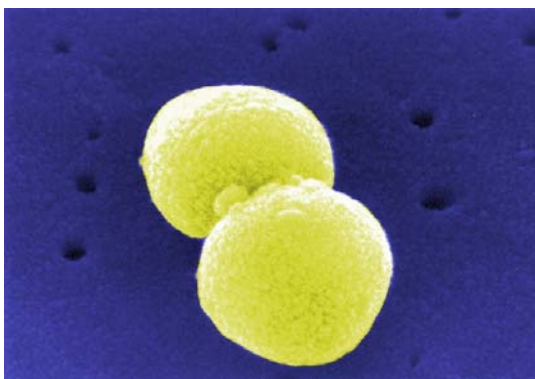
Therapie

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. Ungekapselte („rauhe“) Stämme wurden bisher nur bei Hornhautinfektionen isoliert.

Klinik

Sinusitis und Otitis media sind die häufigsten Pneumokokken-bedingten Infektionen. Typisch ist auch die 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.



Mikrobiologie

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

Blut (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 diabetisch bedingten Fußinfektionen isoliert. Dort kommen sie häufig zusammen mit gramnegativen Stäbchen und obligaten Anaerobiern vor.

Weiter sind Enterokokken Erreger von kateterassoziierten Infektionen, Sepsis, Endokarditis lenta und Infektionen des Respirationstraktes.

Probenmaterial

Urin, Blut, diverse Abstriche, Sekrete oder Punktate

Diagnostik

Die Kolonien sind nach 24 h auf Schaffblutagar 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 Carbapeneme 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 dann mit einer Kombination aus Quinupristin und Dalfopristin oder Linezolid erfolgen.

Als Spirochaeten wird eine Gruppe schraubenförmiger, sich aktiv bewegendes Bakterien bezeichnet. Zu ihnen zählen die Gattungen Leptospiren, Treponemen und Borrelien

Gattung Leptospira

Stichwort

Zu der Familie der Leptospiraceae zählen die Leptospira, u. a. mit den Spezies *Leptospira interrogans* mit verschiedenen pathogenen Serovaren, u.a. *Leptospira icterohaemorrhagiae*.

Vorkommen

Leptospirosen kommen auf allen Kontinenten bei Menschen und Tieren vor. Sie sind



Mikrobiologie

typische Zoonosen, Infektionsquellen sind Haustiere wie Schweine und Nagetiere. Sie sind Verursacher des Feld-, und Canicolarfiebers, 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 icterohaemorrhagiae*, 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

Stichwort

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 hämatogene Streuung kommt es sekundär zu einem generalisierten infektiösen Exanthem mit Fieber und feuchten Papeln (Condylomata lata, infektiös), generalisierter Lymphknotenschwellungen sowie gelegentlich diffusem Haarausfall.

Folge diese allgemeinen Organbefalls, als tertiäre Syphilis bezeichnet, ist eine Granulombildung, die zu einem Aortenaneurysma, myokardiale Insuffizienz, ZNS-, Haut-, Knochen-, Magen-, Leber-Befall 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

Stichwort

Die Spezies *Treponema pallidum*, subsp. *endemicum* ist Verursacher der endemischen Syphilis. Diese ist endemisch im östl. Mittelmeerraum, Balkan, Asien und Afrika. Die Infektion erfolgt durch direkten Kontakt, aber auch indirekt über Kleider, Essgeschirr u.ä.

Stichwort

Die Spezies *Treponema pallidum*, subsp. *pertenue* ist endemisch im feuchtwarmem Klima und verursacht die Framboesie: Nach einem indolenten Primäraffekt entstehen im Sekundärstadium sogenannte Riesenpapeln; 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.

Stichwort

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



Mikrobiologie

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, 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 Citromax, im Spätstadium der Borreliose verwendet man meist Cephalosporine als intravenöse Therapie, siehe auch Infektionsserologie.

Stichwort

Borrelia recurrentis, Rückfallfieber

Vorkommen

Verursacht das durch die Kleiderlaus übertragene epidemische- Rückfallfieber, das in unseren Breiten nicht mehr vorkommt.

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.

Stichwort

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 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 eltor* 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 Kommabakterium

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 und mikroskopischer Nachweis

Therapie

Zur Behandlung empfiehlt die WHO abgekochtes Wasser, Glucose, Kochsalz und eventuell Kalium.

Mikrobiologie

Parasitosen

Malaria

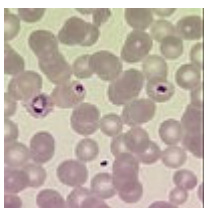
Stichworte

Malaria

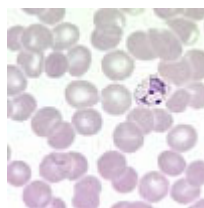
Vorkommen

Die Malaria tritt vor allem in wärmeren Ländern auf und wird durch verschiedene Arten der Gattung Plasmodium über die Anopheles-Mücke übertragen.

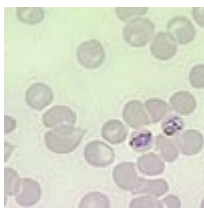
Aussehen



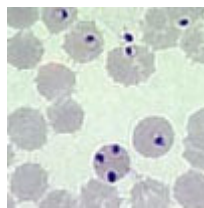
P. ovale



P. vivax



P. malariae



P. falciparum

Eigenschaften

Von insgesamt über 120 Plasmodienspezies befallen nur vier 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

Neben dem klinischem Bild und der Schwere der Erkrankung unterscheiden sich diese auch bezüglich der Behandlung, sodass eine Differenzierung notwendig ist.

Plasmodium	Inkubationszeit	Malariaform	Fieberanfalle
<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 zu keinen Rezidiven. *P. malariae* kommt überall in Afrika vor.

Plasmodium falciparum

Das klinische Bild der "Malaria tertiana maligna", "M. pernicioosa", "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,



Mikrobiologie

Papua Neuguinea, Haiti und der Dominikanischen Republik. In allen Gebieten sind chloroquinresistente Stämme bekannt.

Klinik

Fiebertypus, 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, Druckdolenz und Konsistenzvermehrung, 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 v.a. auf den Erregernachweis im Blutausstrich und im dicken Tropfen sowie im Immunoblot sowie im 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 Meflo-

quin oder Atovaquon/Proguanil oder Artemether/ Lumefantrin behandelt. In schwereren Fällen ist eine stationäre Behandlung mit Chinin angezeigt.

Gattung Norwalk-Like-Viruses

Stichworte

Norwalk-Like-Viruses (NLV, Noroviren), Genogruppe 1 und 2, Virale Gastroenteritis, Nahrungsmittelkontamination

Vorkommen

Norwalk-Viren (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 abdominalen Krämpfen und Diarrhöen. Erbrechen scheint bei Kindern häufiger zu sein, während die Diarrhöe bei Erwachsenen das vorherrschende Symptom ist. Kopf-



Mikrobiologie

schmerzen, 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 weniger als 2 Wochen ausgeschieden, die Patienten sind meist asymptomatisch. Die Bedeutung der Ausscheidungsdauer hinsichtlich der Kontagiosität ist noch unklar. Eine fehlende Langzeitimmunität kann zu wiederholten Infektionen führen.

Probenmaterial

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.

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 immuninkompetenten 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, lebensgefährlichen Dehydrierung führen. Bei oft monatelanger Persistenz führen sie zu Malabsorptionsstörungen evtl. mit Begleitpankreatitis.

Diagnostik

Folgende Stühle werden auf Kryptosporidien untersucht:

Patienten mit Verdacht auf Kryptosporidiose, Patienten mit Immunschwäche und Patienten mit flüssigen Stühlen nach Auslandsaufenthalt.

Probenmaterial

Antigennachweis im Stuhl mittels EIA.

Therapie

Leichte Krankheitsverläufe bedürfen keiner Therapie. Symptomatische Maßnahmen sind bei schweren Verlaufsformen ange-



Mikrobiologie

zeigt. Eine spezifische Therapie mit Spiramycin wurde beschrieben. Sie gilt aber eher als Therapieversuch.



Pilze

Aspergillus (Hyalohyphomyzeten)

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.

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, eine Kombinationstherapie mit Flucytosin oder Rifampicin 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 nur 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 können zu einer Candidamykose führen.

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 nässenden und geröteten Effloreszenzen kommen. Im Rahmen einer Sekundärinfektion, insbesondere die Lunge und die 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

Therapie

Behandlung der Grunderkrankung, ggf. Therapie mit geeigneten Polyen- (Nystatin,



Mikrobiologie

Amphotericin B) oder Azol-Anti-mykotika (Imidazole, wie z. B. Clotrimazol, Econazol-Nitrat, Miconazol-Nitrat, Fenticonazol-Nitrat u.a.)

Cryptococcus neoformans

Vorkommen

Cryptococcus neoformans, ein Hefepilz, findet sich überall im Erdboden, insbesondere bei Kontamination mit Taubenkot. Durch Inhalation des trockenen, erregerhaltigem Staub erfolgt dann 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

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 Fluconazol weitere Sekundärbehandlung mit Fluconazol 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, Geschwüre in Mund, Nase, Zunge und Darm hämatogene Streuung können 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 pulmonale Histoplasmosen eine antimykotischen 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 verrottendem 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 kommen.

Diagnostik

Mucoraceae lassen sich leicht auf Nährböden anzüchten.

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 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

Schuppender Herde oder auch Blasendecken

Therapie



Mikrobiologie

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.

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 a-pathogenen 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 kom-

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. Bei Hefepilzbefall sollte die Ernährung auf eine zuckerfreie Antipilzkost umgestellt werden. Die **Anti-Pilz-Diät** sollte in der Regel mindestens vier Wochen konsequent eingehalten werden. Alle Mahlzeiten sollten zuckerarm und faserreich sein. Folgende Nahrungsmittel sollten vermieden werden: Zucker in jeder Form, Teigwaren (weiße Mehlerzeugnisse, Nudeln), süßes Obst, gesüßte Getränke. Erlaubt sind: Kartoffeln, Vollkornbrot, Milchprodukte, Fleischwaren, Eierspeisen, Gemüse, Salat und saures Obst. 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®, Omnicflora®) wieder hergestellt werden.

Indikationen

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 soll 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 Senkung zusammen mit einem kleinen Blutbild.

Die nachfolgende Übersicht möglicher Laboruntersuchungen ist unterteilt mit einer Seite von sog. Routine- oder Eingangsprofile und ein darauf folgendes Indikationsverzeichnis mit den zugehörigen Laboruntersuchungen. Bei den verschiedenen Profilen wurde neben dem grundsätzlichen Sinn einer Untersuchung auch seine Kosten berücksichtigt, um auch eine wirtschaftliche Diagnostik darstellen zu können. Zur Erläuterung der Kosten sind die 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 bei	Laborparameter
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, ggf. Retikulozyten (0,50 €/1,10 €/)
Lebererkrankungen	GOT, GPT, GGT, AP (1,- €) Bei V a. infektiöse Hepatitis: Hepatitis A; B, C „Stufendiagnostik“
Nierenerkrankung	Kreatinin, Harnstoff, K (0,75 €) Bei grenzwertigem Kreatinin: Cystatin, MDRD-Formel
Schilddrüse	TSH, FT3, FT4, (11,30 €) ggf. TPO, TRAK
Fettstoffwechsel	Cholesterin, HDL, LDL, Triglyzeride, (1,- €) ggf. Lipidelektrophorese, Lp(a) GOT, GPT, GGT, AP (1,- €)
Magen, Darm, Pankreas	Ggf. Autoantikörper gegen Intrinsic Faktor, Parietalzellen, Helicobacter, AA Darm, AA Pankreas
Fieber	Großes Blutbild, CRP (6,40 €) ggf. Blutkultur
Knochenerkrankungen	AP mit Isoenzymen, Ca, (0,50 €) Ostase, Crosslinks
Diabetes	Glukose, HbA1c, (4,25 €)
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 Ferritin (4,90 €)
Eisenstoffwechsel	ggf. Thomas Plot mit kleinem Blutbild, Retikulozyten, Transferrin, Transferinsättigung, Transferinrezeptor und CRP



Indikation oder Erkrankungsverdacht	Laborparameter
A	
ABO-Inkompatibilität	<i>In der Schwangerschaft</i> Antikörpersuchtest, Blutgruppe (ggfs. auch des Vaters)
Abdomen, akutes	<i>Allgemeine</i> <i>Übersicht</i> Amylase, Lipase, GOT, gamma-GT, CK, LDH, Kreatinin, Bilirubin, Natrium, Kalium, Calcium, Porphyrine, β -HCG, Quick, PTT, Urinstatus, Blutbild, Blutzucker
Abort, habituellem	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, Glucose, 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	<u><i>Basisuntersuchungen:</i></u> Glukose, CRP, Blutbild, IgG, IgM, IgA, Zink <u><i>Endokrinologie:</i></u> DHEAS, Testosteron, SHBG, freier Androgen-Index, Androstendion, Prolaktin, LH, FSH, Östradiol, Dihydrotestosteron, Cortisol, TSH <u><i>Bakteriologie:</i></u> Abstriche aus Pusteln



Indikation oder Erkrankungsverdacht	Laborparameter
Akromegalie	STH, STH-Suppressionstest, Somatomedin C
Alkoholismus	<i>Diagnose:</i> Gamma-GT, MCV (kl. BB), CDT, Ethylglucuronid im Urin <i>Verlauf:</i> 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
Amyloidose	<u>Blut:</u> Kreatinin, Harnstoff, Kreatinin-Clearance, 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)



Indikation oder Erkrankungsverdacht	Laborparameter
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 simplx-Virus Typ1 (AK), Varizellen-Zoster, rheumatisches Fieber, Coxsacksie A-AK, Maul – und Klauen-seuche, 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, Borre-lien-, 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, Lipopro-tein (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, Hämo-pexin, direkter Coombstest, Erythrozy-tenenzyme, 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
Autoimmunthyreoiditis	TSH, FT3, FT4, TPO-AK, TRAK



Indikation oder Erkrankungsverdacht	Laborparameter
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	Chlamydomphila pneumoniae-, Mykoplasmen-, Legionellen-, RSV-, Bordetellen-Ak
Budd-Chiari-Syndrom	Phospholipid-Ak
Bullöses Pemphigoid	Epidermale Basalmembran-Ak



Indikation oder Erkrankungsverdacht	Laborparameter
C	
Calcinosis cutis	ANA, ENA
Carcinoid	5-Hydroxyindolessigsäure (=5-Hies) im Urin, Serotonin
Cardiotrope Erreger	ECHO-Viren, Influenza-Viren, Parainfluenza-Viren, Cytomegalie-Virus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Adeno-Viren, 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, Creatinin, Harnstoff, Glukose, Amylase, Lipase, Pankreas-Eleastase, Haptoglobin <u>Urin:</u> Urinstatus und –sediment <u>Stuhl:</u> Hämoglobin/Haptoglobinkomplex, Elastase
Chronisch lymphatische Leukämie	Großes Blutbild mit mikroskopischer Differenzierung, GOT, GPT, γ GT, LDH, Haptoglobin, Eisen, Ferritin, Immunfixation, 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)



Indikation oder Erkrankungsverdacht	Laborparameter
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, Glucose, Eosinophile
Cystische Fibrose	Molekulargenetik
<hr/>	
D	
Dauerblutung	LH, FSH, Östradiol, Progesteron



Indikation oder Erkrankungsverdacht	Laborparameter
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
Diarrhö	Erregernachweis, Pankreas-Elastase, VIP, Darmautoantikörper
Diathese, hämorrhagische	Quick, PTT, Thrombinzeit, Gerinnungsfaktoren, Fibrinogen
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
<hr/>	
E	
Echinokokkose	Echinokokken-AK
Eisenmangel	Eisen, Ferritin, Transferrin, Transferrin-Sättigung, Transferrin-Rezeptor, Thomas Plot



Indikation oder Erkrankungsverdacht	Laborparameter
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-, Coxsackie-, 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, Coxsacksie –B, ECHO-Viren, Streptokokken Gruppe A, Humanes Herpesvirus 6 (HHV6), Borrelien;
Exophthalmus	FT3, FT4, TSH, Schilddrüsen-AK



Indikation oder Erkrankungsverdacht	Laborparameter
Extrauterin gravidität	β-HCG (Verlauf)
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, Spermogramm ggf. TSH, SHBG, GnRH-Test, βHCG, 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



Indikation oder Erkrankungsverdacht	Laborparameter
Gaucher-Erkrankung	Saure Phosphatase, ACE, Cerebrosid-b-Glucosidase (β -Glukoserebrosidase), Molekulargenetische Abklärung möglich
Gelenkpunktat (Synovial-Analyse)	Rheumafaktor, CRP, AST, LDH, HS, Eiwei β , ANA, Sediment, Immunglobuline
Gerinnung, intravasale	D-Dimer, Fibrinogen, Thrombozyten
Gerinnungsstörung	Quick, PTT, Fibrinogen, Gerinnungsfaktoren, Thrombozytenfunktion
Gestationsdiabetes	Glukose, oGGT, 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	
Grippe	Influenza-, Parainfluenza-Ak
Gürtelrose	Varizellen-Ak
Guillain-Barré-Syndrom	Isoelektrische Focussierung, Proteindiagnostik in Liquor und Blut, Gangliosid-Ak, Erregerdiagnostik
Gynäkomastie	Östradiol, LH, FSH, Testosteron, Prolaktin, TSH, Abklärung der Leberfunktion, AFP, β HCG, CA15-3, Ferritin, Medikamente, evt. Chromosomenanalyse
<hr/>	
H	
Haarausfall	FT3, FT4, TSH, Schilddrüsenantikörper, Zink
Hämaturie	Urin E+R, Nierendiagnostik
Hämochoomatose	Molekulargenetischer Nachweis



Indikation oder Erkrankungsverdacht	Laborparameter
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)	Antiköpernachweis
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	Antiköpernachweis



Indikation oder Erkrankungsverdacht	Laborparameter
HIV-Infektion	HIV 1+2-AK, quantitativer Virus-Direktnachweis, Lymphozytendifferenzierung, Resistenzbestimmung, Medikamentenspiegel
Hodentumor	AFP, β -HCG, PLAP,
Hörsturz	Mumps-, Masern-, Influenza, EBV-, Varizellen-, Adenoviren-AK
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, Glucose
Hyperhidrosis	Hyperthyreosedagnostik, Phäochromozytom, Klimakterium, seltene Hormonstörungen, Medikamente (Kortikosteroide)
Hyperthyreose	FT3, FT4, TSH, Schilddrüsen-AK (TPO, TAK, TRAK)
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, Glucose-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



Indikation oder Erkrankungsverdacht	Laborparameter
Hypospagma	kl. BB, Quick, PTT, Fibrinogen, Faktoren
Hypothyreose	FT3, FT4, TSH, Schilddrüsen-AK (TPO, TAK, TRAK)
Hypotonie	Na, Protein, Creatinin, Harnstoff, Urinstatus
I	
Ikterus	Bilirubin, GLDH, Hepatitis-Serologie, LDH, C3, C4, CH100
Immundefekt	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, Glucose-Tagesprofil, Hungerversuch
Insulinresistenz	Insulin, Glucose
Iridocyclitis	s. Uveitis
ITP	Thrombozyten-Ak, Thrombozyten
J	
Juckreiz	Gallensäuren, Hepatitis-Diagnostik
K	
Kaposi Sarkom	HHV-8
Kardiomyopathie	CRP, ANA, ENA, Herzmuskel – AK, Cardiolipin – AK, Screening Virusserologie: Coxsacksie –B-, Influenza-, Adeno- und Herpes-Viren



Indikation oder Erkrankungsverdacht	Laborparameter
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
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
<hr/>	
L	
Lactasemangel	Molekulargenetischer Test, Lactose-Toleranz-Test
Lactatazidose	Chlorid, Glucose, 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



Indikation oder Erkrankungsverdacht	Laborparameter
-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	Immunfixation, Immunelektrophorese, quantitative Leichtkettenbestimmung
Leukämie	ALL und AML: Knochenmarkspunktion 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	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 erythematodes	ANA, ENA, DNA-, Histone-, Cardiolipin-AK
Lymphadenopathie	Chlamydien-, CMV-, Toxoplasma-, HIV-AK
Lymphogranuloma venerum	Chlamydien-Serologie, -Direktnachweis
Lymphom	Lymphozytendifferenzierung, Blutbild, Beta-2-Mikroglobulin
Lymphopenie	Großes Blutbild, Knochenmarkzytologie, Immunglobuline, Medikamentenanamnese



Indikation oder Erkrankungsverdacht	Laborparameter
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	Malaria-AK, Direktnachweis, Blutbild, dicker Tropfen
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, Glucose, 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, IGF-1
Mittelmeerfieber	Molekulargenetik
Monoklonale Gammopathie	Immunfixation im Serum und Urin, BSG, CRP, großes Blutbild, Ca, AP, Creatinin, Harnstoff, Harnsäure, β 2-Mikroglobulin, Kälteagglutinine, Kryoglobuline
Mononukleose	EBV-AK, Blutbild



Indikation oder Erkrankungsverdacht	Laborparameter
M. Bang	Brucellen-Antikörper
M. Bechterew	HLA-B 27
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
Multiples Myelom	Immunfixation
Muskeldystrophie	Aldolase, CHE, Kreatinin, Kreatin, CK, GOT, LDH, Myoglobin
Muskelerkrankungen	Aldolase, CK, Myoglobin, ANA, ENA, ACE
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	Aldolase, GOT, LDH, Kreatinin, RF, DNA-AK, ENA
<hr/>	
N	
Narkolepsie	HLA-DQ/DR-Typisierung
Nasenbluten	Gerinnungsdiagnostik, Thrombozyten



Indikation oder Erkrankungsverdacht	Laborparameter
Nasensekret/ Liquor-Differential-Diagnose	Glucose, Protein, K, Beta-2-Transferrin
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 i.U.
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
<hr/>	
O	
Ödeme	Eiweiß, Elektrophorese, Elektrolyte, Eiweiß i. Urin
Ornithose	Chlamydophila psittaci-AK
Osteomyelitis	CRP, , großes Blutbild, Blutkultur
Osteoporose	Calcium, Crosslinks i. Urin, Osteocalcin, Vitamin D, anorganisches Phosphat, Ostase, AP, VDR-Genotyp, Cortisol, LH, FSH, Östradiol, Testosteron, TSH, Immunelektrophorese, Calcitonin, Parathormon
Osteosarkom	AP-Isoenzyme



Indikation oder Erkrankungsverdacht	Laborparameter
Otitis medis	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
Ovulation	LH, FSH, Östradiol, Progesteron
Oxidativer Streß	Vitamin A, -E, -C, beta-Caroten, Selen
<hr/>	
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
Paradontose	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 i. Stuhl
Paroxysmale Kältehämoglobinurie	Donath-Landsteiner-Antikörper
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie	PNH-Diagnostik, Haptoglobin, Retikulozyten, Bilirubin, Ferritin
Pemphigus	Desmosomen–Autoantikörper
Petechien	Thrombozytenzahl, Quick, PTT, PFA-Thrombozytenfunktionstest, ggf. Faktoren



Indikation oder Erkrankungsverdacht	Laborparameter
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
Polyarthrit, 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
Psittakose	Chlamydienserologie
Psoriasis	HLA-B13, HLA-B17, HLA-Cw6, ANA



Indikation oder Erkrankungsverdacht	Laborparameter
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	Ca, P, AP, 25-OH-Vitamin-D3, Pyridinoline im Urin, Parathormon, 25-Dihydroxy-Vitamin-D3, Ca, P 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, 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 i. Fruchtwasser
Rotor-Syndrom	Direktes Bilirubin
S	
Salpingitis	Chlamydia-trachomatis-Direktnachweis (Urin oder Abstrich), Chlamydia-trachomatis-AK



Indikation oder Erkrankungsverdacht	Laborparameter
Sarkoidose	Bronchiallavage-Analyse, ACE, Interleukin-2-Rezeptor
Scharlach	Rachenabstrich, Streptokokken-Ak
Schilddrüsen-erkrankungen	FT3, FT4, TSH basal, Schilddrüsen-AK (TPO, TAK, TRAK)
Schilddrüsenkarzinom	Thyreoglobulin, Calcitonin
Schwangerschaftsnachweis	HCG
Schwermetalle	Cadmium, Blei, Quecksilber, Kupfer
Seminom	HCG
Sharp-Syndrom	ANA, ENA, Anti DNS, CRP, BSG
Sichelzellanämie	Hb-Elektrophorese
Sjögren-Syndrom	ANA, ENA, 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
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, Lymphozyten-differenzierung
Tetanie	Magnesium, Calcium, PTH
Thalassämie	Hb-Elektrophorese, abnorme Hämoglobine (PCR), großes Blutbild



Indikation oder Erkrankungsverdacht	Laborparameter
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
<hr/>	
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
<hr/>	
V	
Vaskulitis	ANA, ANCA, Gefäß-AK, HLA-Status, C3, C4, C-100
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



Indikation oder Erkrankungsverdacht	Laborparameter
W	
Wachstumsstörungen	STH, Somatomedin C
Waldenström	Immunfixation 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
Z	
Zeckenbiß	FSME-Virus-AK, Borrelien-AK
Zellzerfall	Interleukine, Tumornekrosefaktor, Harnsäure
Zöliakie	Ak gegen Transglutaminase, Endomysium, Gliadin
Zoster	Varizellen-AK



Quellen

M. Barthels, H. Poliwoda, Gerinnungsanalysen, Thieme Verlag

H. Begemann, Praktische Hämatologie, Thieme Verlag

S. Böse-o`Reilly et al., Leitfaden Umweltmedizin, Urban & Fischer Verlag, 2. Auflage

F. Burkhardt, Mikrobiologische Diagnostik, Thieme Verlag

H. Brandis, H.J. Otte, Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie

R. Dörries, G. Geginat Medizinische Mikrobiologie, Thieme Verlag

H. Greiling, A. M. Gressner, Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, Schattauer

H. Keller, Klinisch-chemische Labordiagnostik für die Praxis, Thieme Verlag

W. Rick, Klinische Chemie und Mikroskopie, Springer-Verlag, 6. Auflage

P. C. Scriba et al., Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik, Springer-Verlag

L. Thomas, Labor und Diagnose, Dade Behring, 6. Auflage



Sachverzeichnis

- Abdomen 269, 271
ABO 125, 170, 171, 269, 289
ABO-Inkompatibilität 269
Abort 211, 212, 269
ABO-Systeme 170
Abstriche 15
ACA 157, 159
Acanthosis nigricans 269
ACE 73, 87, 182, 276, 278, 285, 290
ACE-Polymorphismus 182
Acetylcholinrezeptoren 166, 167, 282
Acetylcholin-Rezeptoren 166, 285
Acinetobacter 235
Acrodermatis 269
Acrodermatitis chronica atrophicans 269
ACTH 14, 68, 77, 79, 86, 88, 91, 92, 94, 269, 274, 280, 283, 286
ACTH-Kurztest 86, 87
Addison-Krankheit 269
Adenoviren 200, 266, 280, 282
Adeno-Viren 273
ADH 13, 14, 59, 60, 73, 87, 89, 275, 288
Adhäsion 125, 126, 133, 134, 135, 253
Adiponectin 46, 47
Adipositas 44, 46, 47, 48, 92, 134, 269
Adnexitis 201, 250, 269
ADP 125, 126, 135
Adrenalin 46, 73, 74, 77, 87, 288
Adrenogenitales Syndrom 176
AFP 70, 71, 76, 77, 79, 277, 278, 280, 283, 286, 287, 288, 289
Aggregationshemmer 146
Agranulozytose 105, 269
AGS 59, 72, 86, 176, 178, 269, 282
AH 100 154
Ahornsirupkrankheit 45, 269
AIDS 107, 208, 249, 263, 269
Akne 266, 269
Akromegalie 63, 68, 94, 270
Akute vordere Uveitis 178
Albumin 11, 24, 26, 30, 31, 43, 63, 68, 71, 81, 82, 88, 275, 281, 283, 284, 285, 286, 291
Aldolase 283, 285, 288
Aldosteron 14, 39, 72, 73, 79, 87, 90, 269, 272, 274, 280, 286
Alkalische Phosphatase 34, 77, 273, 277, 280, 288
Alkalose 49, 61, 73
Alkoholismus 37, 49, 65, 66, 119, 270
ALL 110, 112, 114, 283
Alopezie 270
Alpha-1-Antitrypsin 31, 283
Alpha-1-Mikroglobulin 278
Alport-Syndrom 270
ALS 270
Aluminium 65
Alzheimer 41, 82, 183, 184, 270
AMA 157, 161, 162, 271, 279, 288
Amalgam 89, 270
Amenorrhö 270
Aminopenicilline 241
Aminosäuren 21, 45, 46, 47, 64, 162, 191, 226, 249, 269
AML 110, 112, 113, 283
Ammenphänomen 230, 245
Ammoniak 14, 22, 64, 140, 282, 283
Amoxicillin 259
Amphetamine 85, 275
Amphiphysin 168
Ampicillin 241, 242, 243, 244, 247, 253, 256
Amylase 33, 36, 52, 269, 271, 273, 285, 287, 288
Amyloidose 270
Amyotrophe Lateralsklerose 270
ANA 157, 158, 159, 160, 162, 271, 273, 274, 278, 279, 281, 282, 283, 285, 288, 289, 290, 291
Anabolikaeinnahme 270
Anaerobier 228, 233, 256
Anämiediagnostik 270
Anämien 56, 100, 101, 115, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 153, 154, 212
Anaphylaktischer Schock 270
ANCA 157, 160, 162, 271, 273, 274, 277, 278, 279, 286, 288, 291, 292
ANCA-Differenzierung 157
Androgenmangel 91, 92, 270
Androstendion 71, 72, 86, 269, 279, 287
Angina pectoris 27, 28, 270
Angina tonsillaris 270
Angioneurotisches Ödem 270
ANNA-1 168
ANNA-2 168
ANNA-3 168
Anorexia nervosa 271
Anovulation 70, 271
ANP 29
Anreicherungsmedien 227, 228
Anti-Amphiphysin 166, 168
Anti-CCP 156, 274
anti-CRMP5 168
Anti-CV2 166, 168
Antigennachweis 198, 200, 209, 232, 262, 263
Anti-Hu 168
Antikoagulans 135, 136
Antikoagulantientherapie 131, 132
Antikoagulantien-Therapie 138, 271
Antikörperdiagnostik 272
Antikörpermangelsyndrome 31, 151
Antikörpernachweise 198, 213, 264, 266
Antikörper-Reaktivitäten 168



Sachverzeichnis

- Anti-Ma 168
Antiphospholipid-Syndrom 271
Anti-Recoverin 168
Anti-Ri 168
Anti-SMA 160
Anti-Ta/Ma2 168
Antithrombin III 129, 134, 185, 276, 286, 291
Antithrombin-III 141, 147
Antithrombotische Therapien 145
Anti-Titin 168
Anti-Tr 168
Anti-Yo 168
AP 10, 11, 34, 35, 50, 79, 268, 272, 273, 274, 276, 284, 285, 286, 287, 288, 289
APA 142, 159
APC-Resistenz 14, 135, 141, 147, 185, 268, 276, 291
Aphten 271
Apo B-100 42, 184
Apolipoprotein A1 277
Apolipoprotein B-100 41, 42
Apolipoprotein E 41, 82, 183, 184
Apolipoprotein-A-I 41
Appendizitis 271
Appetitlosigkeit 65, 111, 211, 215, 271
Apudom 77, 79
Argininbelastung 86
Arteriitis temporalis 271
Arthralgie 271
Arthritis 44, 156, 158, 160, 177, 189, 200, 201, 215, 236, 271
Äskulin-Spaltung 229
ASL 214, 289
Aspergillus 264, 266
AST 34, 214, 229, 278
Asthma 62, 152, 264, 271
Aszitis 271
Atemwegsinfektionen 202, 237, 238, 241, 242
Äthanol 12, 275
Atherosklerose 39, 41, 45, 192, 271
Atomabsorption 19, 49
Autoantikörper bei Rheumatoide Arthritis 156
Autoimmun- 271
Autoimmunadrenalitis 271
Autoimmun-hämolytische Anämie 271
Autoimmunhepatitis 157, 160, 161, 271
Autoimmunthyreoiditis 164, 271
Azidose 44, 49, 61, 272
Azithromycin 243
Aztreonam 241
B – Lymphozyten 107
Bakteriämie 257, 272
BAL 180, 181, 248, 264, 265, 276
Bandwurmbefall 272
Bang 235, 272, 285
Bannwarth-Syndrom 272
Barbiturate 85, 275
Barrter-Syndrom 272
Bartonella henselae 200
Basalmembran 25, 157, 164, 165, 272, 286
Basedow 67, 272
Basenüberschuss 61, 62
Basophile 104, 105, 106
Basophilie 105, 272
BCR-ABL-Gen 186
Becherzellen 162, 163
Bechterew 272
Behcet 272
Belegzellen 52, 162, 291
Benzethonium-Methode 20
Benzodiazepine 85, 275
Beta-Amyloid 82, 274
Bicarbonat 23, 61, 62
Bilharziose 272
Bilirubin 10, 14, 24, 25, 43, 44, 63, 118, 120, 174, 192, 193, 268, 269, 271, 273, 274, 275, 279, 281, 282, 283, 284, 285, 287, 288, 289, 290
Biochemisches Grundprofil 268
biologische Rhythmen 10
Biopsiematerial 233, 246
Biotin (Vit. H) 14
Biphasische Autoantikörper 121
Birdshot-Chorioretinopathie 178
Biuret 20
Black Birds 85
Blasen-Carcinom 272
Blasenmole 69, 77, 79
Blasen-Mole 272
Blasten 110, 112, 113
Blastomyces dermatitidis 264
Blastomyzeten 264
Blei 14, 65, 88, 89, 272, 290
Blei-Intoxikation 272
Bleivergiftung 53, 123
Blutalkohol 13
Blutausstrich 100, 102, 103, 104, 119, 135, 210, 211, 223, 261
Blutbild 14, 101, 104, 111, 113, 116, 120, 122, 147, 200, 263, 267, 268, 269, 270, 272, 273, 274, 276, 277, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 288, 291
Blutgase 61
Blutgruppen 10, 170
Blutkörperchen 35, 58, 96, 97, 99, 118, 119, 154, 174
Blutkultur 220, 268, 272, 277, 286, 291
Blutkultursysteme 229
Blutsenkung 11, 14, 154, 200
Blutstillung 125, 126, 135



Sachverzeichnis

- Blutungen 112, 123, 130, 131, 146, 187, 251, 258, 259, 272
Blutungsübel 132
Blutzucker 37, 38, 47, 269, 275
B-Lymphozyten 106, 107, 108, 151, 174, 180, 203
BNP 29, 270, 279
Bordetellen 252, 272
Bornaviren 200
Bornholm-Krankheit 272
Borrelien 200, 219, 257, 258, 259, 271, 274, 276, 277, 285, 292
Borrelienserologie 269, 272
Bronchial-Ca 68, 77, 78, 79
Bronchialflüssigkeit 232
Bronchialkarzinom 51, 68, 76, 86, 272
Bronchialkarzinome 76
Bronchialsekret 248
Bronchitis 30, 152, 200, 236, 251, 272
Brucella 235
Brucellen-Antikörper 272, 285
BSG 14, 30, 154, 156, 270, 271, 272, 274, 276, 281, 284, 285, 288, 289, 290
BSG-Röhrchen 14
Budd-Chiari-Syndrom 272
Bullöses Pemphigoid 272
C1-Esterase-Inhibitor 154, 270, 279
C3 117, 153, 154, 271, 278, 281, 286, 288, 289, 291
C4 117, 153, 154, 271, 278, 281, 288, 289, 291
Ca 77, 78, 79, 80, 106, 128, 166, 188, 207, 211, 221, 241, 252, 268, 272, 273, 274, 280, 284, 286, 287, 289, 290, 291
CA 125 76, 77, 79, 80
CA 12-5 284, 287
CA 15-3 76, 77, 79, 284
CA 195 77, 79, 80
CA 19-9 10, 76, 77, 79, 80, 272, 274, 275, 277, 282, 287
CA 50 76, 77, 79, 80, 282, 287
CA 549 76, 77, 79, 284
CA 72-4 77, 79, 80, 274, 275, 282, 287
Cadmium 65, 290
CAG 187
CAG-Repeats 187
Calcinosis cutis 273
Calcitonin 13, 14, 49, 51, 77, 79, 80, 86, 87, 93, 154, 286, 290
Calcium 49, 50, 51, 63, 86, 128, 137, 139, 141, 167, 269, 276, 280, 282, 284, 285, 286, 290
Calciumionen 127
Calprotectin 83
Camp-Test 230
Campylobacter 201, 236, 266, 271, 277
c-ANCA 157, 160
Candida 228, 264, 266
Cannabinoide 85, 275
Captopril-Test 87, 280
Carbapeneme 239, 242, 244, 254
Carcinoid 78, 79, 273
Cardiolipin-Ak 271
Cardiolipin-AK 157, 283, 289
Cardiotrope Erreger 273
CCP 156, 157, 289
CDT 11, 63, 64, 270, 282
CEA 11, 76, 77, 79, 80, 87, 271, 272, 274, 275, 277, 282, 283, 287
Cefazolin 242
Cefotaxim 241, 242, 250, 251
Cefoxitin 242
Ceftazidim 253
Ceftriaxon 200, 241, 242, 243, 245, 250, 251
CENP 159
Centromer-AK 157, 274
Cephalosporine 200, 235, 239, 241, 244, 245, 247, 249, 250, 253, 254, 256, 257, 259
Cerebrosid-b-Glucosidase 278
Cervix-Ca 78, 79
CFS 273
CH 100 154
Chemical sensitivity Syndrom 273
Chlamydia 201, 236, 237, 238, 282, 290, 291
Chlamydien 201, 219, 236, 237, 269, 271, 276, 283
Chlamydienserologie 288
Chlamydomphila pneumoniae 272
Chloramphenicol 227, 245
Chlorid 19, 59, 269, 272, 274, 276, 280, 282
Cholangitis 273
Cholestase 35, 42, 43, 129, 184, 273
Cholesterin 32, 39, 40, 42, 45, 48, 52, 68, 119, 184, 185, 192, 249, 268, 271, 272, 277, 280, 284, 288
Cholinesterase 35
CHr 55, 56, 57, 58, 123
Christmas – Faktor 127
Chromintoxikationen 65
Chrommangel 65
Chromogranin 53, 77, 79
Chronisch lymphatische Leukämie 273
Chronisch myeloische Leukämie 273
Chronische Eisenmangel-Anämie 31
Chronische Entzündung 31
Chronische Hepatitis 157
Chronische Polyarthitis 274
Chronischer Abdominalschmerz 273
Chronisches Müdigkeitssyndrom 274
Churg-Strauss-Syndrom 274
Chymotrypsin 52, 287
Ciprofloxacin 245, 247, 251
Citrat 14, 45, 135, 229, 286
Citrat-Blut 14, 135
Citrobacter 239, 242
Citrullin 156



Sachverzeichnis

- CJD 217, 218
CJK 82, 217, 218
CK 10, 11, 27, 28, 33, 269, 270, 274, 279, 285, 288, 289
CK-MB 27, 28, 270, 279
Clarithromycin 246
Clearance 12, 22, 23, 70, 129, 286
Clindamycin 244, 254
CLL 110, 112, 113, 180, 283
Clonidin-Test 87
CLSI 229, 234
CML 106, 110, 111, 112, 283
CMV 81, 199, 202, 205, 219, 269, 273, 274, 276, 279, 281, 283
CO₂-Spannung 228
Cocain-Metab 85
Coccidioides immitis 202
Coeruloplasmin 154, 194, 292
Colistin 227, 250
Colitis ulcerosa 140, 162, 163, 191, 274
Colon-Carcinom 274
Condylomata acuminata 274
Conn-Syndrom 274
Coombstes 117
Corticotropin-Releasing-Hormon-Test 88
Cortisol 10, 13, 39, 41, 46, 68, 79, 86, 88, 91, 92, 269, 271, 274, 280, 286
Corynebacterium 202, 225, 238
Coxsackie-Ak 279
Coxsackie-Viren 81, 202
Coxsacksie -Viren 273
C-Peptid 38, 79, 92, 275, 280, 281
Crack 85
C-reaktives Protein 154
Creatinin 273, 281, 284
Crest-Syndrom 274
CREST-Syndrom 157, 158, 159
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit 83, 217
Creutzfeldt-Jakob-Syndrom 274
Criggler-Najjar-Syndrom 43
Crigler-Najjar-Syndrom 43, 274
CRMP5 168
Crohn 140, 162, 274, 285
Cross-Links 50
CRP 11, 28, 45, 56, 57, 83, 143, 154, 156, 157, 192, 200, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 276, 277, 278, 280, 281, 284, 285, 286, 288, 289, 290
CRP-ultrasensitiv 28, 280, 284
Cryptococcus neoformans 265
Cumarinspiegel 271
Cushing-Syndrom 68, 88, 105, 274
Cyfra 76, 77, 79, 272, 283
Cystatin 22, 23, 268
Cystische Fibrose 274
Cytochrom P450 162, 163, 194
Cytokeratine 76
Cytomegalie 82, 219, 273, 290
Cytotoxische T8-Lymphozyten 107
D weak 170
Darm 35, 39, 40, 43, 49, 51, 65, 70, 83, 106, 116, 152, 191, 192, 213, 239, 243, 244, 253, 265, 268
Darmautoantikörper 275
Darmerkrankungen 83, 162, 189, 191
Dauerblutung 274
D-Dimer 129, 130, 144, 268, 276, 278, 280, 291
Deckglaspräparat 223
Deferoxamin-Test 88
Defibrinierungssyndrome 132
Dehydrogenasemangel 86, 119
delta-Aminolävulinsäure 272, 288
Demenz 41, 82, 183, 184, 187, 217
Depression 200, 275
De-Ritis-Quotient 34
Dermatitis 152, 176, 178, 189, 275
Dermatitis herpetiformes 176, 189
Dermatitis herpetiformis 176, 178
Dermatophyten 265
Desmosomen–Autoantikörper 287
Dexamethason-Kurztest 68, 88
Dexamethason-Test 274, 275
DHEA 71, 72, 268, 270, 274, 276, 279, 286, 291
Diaminoxidase 152
Diarrhö 275
Diathese 24, 134, 144, 275
Dibucainzahl 35
Dichte 40, 41, 60, 65
Differentialnährböden 227
Dihydrostestosteron 269
Dihydroxycholecalciferol 50
Dimaval-Test 88, 270
Diphtherie 202, 221, 282
Diphtherie 202, 221, 238, 281
Direktnachweise 198
Disc-Elektrophorese 275, 278, 280, 286
DISC-Elektrophorese 24, 26, 288
Dixies 85
DMPS-Test 88, 289
DNA Bindung 168
Dopamin 14, 73, 74, 77, 79, 286, 288
Doppelstrang DNS 159
Down-Syndrom 70, 275
Doxycyclin 200, 202, 235, 238, 252, 258, 259
Dreitagefieber 275
Dressler-Syndrom 275
Drogenscreening 275
ds-DNA 157, 159
Dubin-Johnson-Syndrom 43, 275
Duchenne-Syndrom 275
Duodenalulcus 275
Durchflusszytometrie 107, 117, 122, 180



Sachverzeichnis

- Durstversuch 89, 288
D-Xylose-Test 94, 284
Dysbiose 266
Dyspepsie 275
Dysproteinämie 49, 275
Dystrophia myotonica 275
EAST 151, 152, 270, 286
EBV 108, 203, 205, 269, 270, 273, 274, 279, 280, 281, 284, 285, 291
Echinococcose 203
Echinokokkose 203, 204, 275
Echo-Viren 204
ECHO-Viren 273, 276
ECP 152, 270, 271, 275, 287
Ecstasy 85
EDTA-Blut 14
EDTA-Fluorid-Blut 14
EHEC 239, 240, 241
EHLERS-DANLOS-Syndrom 132
EIA 20, 160, 161, 163, 199, 209, 212, 213, 262, 263
EIEC 239, 240
Eisen 55, 56, 57, 65, 88, 90, 115, 119, 123, 188, 270, 271, 272, 273, 275, 278, 279, 282
Eisenmangel 31, 55, 56, 57, 58, 64, 90, 115, 117, 196, 275
Eisenmangelanämie 37, 56, 57, 58, 90, 115, 122, 123, 267
Eisenresorptionstest 90
Eisenspeicherkrankheit 188
Eisenspeicherprotein 55
Eisenstoffwechsel 55, 57, 268
Eisentransport 55
Eisenversorgung 55, 56, 123
Eiweiß 25, 32, 49, 52, 72, 146, 192, 251, 268, 278, 282, 283, 284, 286, 287, 288
Eiweißelektrophorese 270, 276, 286
Eklampsie 276
Elastase 52, 160, 183, 253, 273, 275, 285, 287
Elektivmedien 227
Elektrolytbestimmungen 19
Elektrolyte 59, 285, 286, 291
Elektrolythaushalt 276
Elektrophoresen 30
ELISA 20, 158, 159, 161, 164, 199, 212, 246, 252
Embolie 134, 276
ENA 157, 159, 271, 273, 274, 281, 282, 283, 285, 288, 289, 290
Endocarditis 276
Endogenes System 126
Endomysiale-AK 284
Endomysium 162, 278, 290, 292
Enteritis 200, 236, 242, 243, 291
Enterobacter 239, 241
Enterobacteriaceae 213, 214, 215, 235, 238, 239, 241, 242
Enterococcus 244, 255
Enteroviren 202, 204, 213
Enterovirus-Nachweis 272
Entnahmetechniken 15
Entzündung 24, 25, 55, 56, 108, 117, 163, 176, 188, 202, 213, 242, 245, 250, 267, 276
Enzephalitis 168, 200, 202, 204, 208, 211, 214, 222, 251, 265
Enzephalomyelitis 168
Enzephalomyelizis 276
Enzyme 11, 13, 27, 33, 34, 76, 106, 118, 152, 163, 182, 194, 255
Enzymimmunoassay 20, 21, 149, 162, 199
Eosinophile 104, 105, 106, 152, 269, 270, 274, 275, 276, 287
Eosinophilie 104, 105, 152, 204, 276
EPEC 239, 240
EPH-Gestose 75, 276
Epididymitis 237, 250, 276
Epiglottitis 245, 276
Erektile Dysfunktion 276
Ernährung 11, 39, 40, 44, 45, 46, 64, 65, 66, 119, 192, 196, 266
Erregbarkeit 276
Erysipel 276
Erythema exsudativum multiforme 122, 276
Erythema infectiosum 212, 276
Erythema marginatum 276
Erythema migrans 258, 276
Erythema nodosum 215, 276
Erythroblastose 170
Erythromycin 200, 201, 202, 238, 246, 259, 266
Erythropoese 55, 56, 113, 115, 122, 123
Erythropoetin 56, 58, 77, 79, 288
Erythrozytendurchmesser 100
Erythrozytenenzyme 14, 118, 120, 271
Erythrozytenfragmentierung 122
Erythrozytenmorphologie 270
Erythrozytenporphyrine 272
Erythrozytenvolumen 11, 100
Erythrozytenzahl 99, 100
ETEC 239, 240
Ethylglucuronid 64, 270
EVANS-Syndrom 132
Exanthem 203, 208, 212, 258, 276
Exogenes System 126
Exophthalmus 276
Extinktion 19, 98
extrahierbare nukleäre Antigene 158
Extrauterin gravidität 69, 277
Fabry-Erkrankung 277
Faktor I 126, 127, 139
Faktor II 126, 127, 129, 132, 142, 146, 147, 185, 186
Faktor III 127
Faktor IV 127



Sachverzeichnis

- Faktor IX 127, 128, 129, 132, 143, 146, 279
Faktor V 127, 138, 141, 142, 144, 147, 185, 186, 245, 279
Faktor VII 126, 127, 128, 129, 139, 146, 185
Faktor VIII 127, 128, 131, 132, 133, 134, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 147, 186, 279, 291, 292
Faktor X 126, 127, 128, 129, 141, 146, 245
Faktor XI 127, 128, 129, 143
Faktor XII 126, 127, 128, 129, 134, 139, 142, 291
Faktor XIII 127, 128, 137, 138, 140
Faktorentests 136, 138, 140
Faktor-II-Mutation 276, 291
Faktor-V-Mutation 147, 291
Familiäre adenomatöse Polyposis coli 187
familiären Apo B-100-Defekt 42, 184
familiären Hypercholesterinämie 42, 184, 185
FANCONI-Syndrom 132
Fasciola hepatica 204
Favismus 120, 277
Fazialisparese 277
Fehler 10, 12, 100, 105
Fehlermöglichkeiten 12
Fehlerquellen 11
Felty-Syndrom 176, 178, 277
Ferritin 55, 56, 57, 77, 79, 115, 268, 270, 272, 273, 274, 275, 278, 282, 283, 285, 287
Fertilitätsstörungen Frau 277
Fertilitätsstörungen Mann 277
feste Nährböden 226, 227, 235, 241
Fettgewebe 40, 46, 48
Fettstoffwechsel 39, 268, 277
FFI 217
Fibrin 125, 126, 127, 128, 129, 130, 136, 140, 143, 144
Fibrinmonomere 130, 138
Fibrinogen 32, 45, 126, 127, 128, 129, 130, 137, 138, 139, 140, 143, 144, 154, 192, 230, 268, 275, 278, 280, 281, 283, 291
Fibrinogenspaltprodukte 130, 143
Fibrinolytisches System 130
Fibromyalgie 160, 277
Filagrin 156
Fixierung 123, 224, 252
Fluoreszenzimmunoassay 20
Flush-Syndrom 78, 277
flüssige Nährmedien 226
Fodrin-Antikörper 159
Folsäure 45, 66, 101, 115, 117, 119, 192, 196, 270, 271, 274, 278, 285, 288
Folsäuremangel 66, 119
Fosfomycin 254
Fragiles X-Syndrom 277
Fragment 76
Francisella tularensis 204, 291
Freies Hämoglobin 118
Fructosamin 37
Fructose-Belastung 90
Frühstadium 30, 156, 200
FSH 13, 69, 79, 91, 92, 93, 268, 269, 270, 271, 274, 276, 277, 278, 280, 282, 286, 287, 289, 290, 292
FSME 204, 221, 292
FT3 67, 268, 269, 270, 271, 272, 274, 276, 278, 280, 281, 290, 291
FT4 67, 268, 269, 270, 271, 272, 274, 276, 278, 280, 281, 290, 291
Funktionsteste 86
Furosemid - Test 90
Fußkrankheit 120, 279
GADA 163
Galactosämie 53
Gallengangs-Ca 79
Gallensäuren 39, 273, 281
Gallenwege 25, 34, 39, 43, 277
Gamma-GT 34, 35, 63, 64, 270
Gammopathie 30, 32, 113, 114, 150, 277, 284
Gangliosid-Ak 270, 278
Gangliosid-Autoantikörper 166
Gangliosidose 277
Gardnerella 244
Gastrin 14, 52, 77, 79, 80, 87, 90, 94, 275, 277, 291
Gastritis 94, 162, 204, 245, 277
Gastroenteritis 44, 200, 254, 262, 263, 277
Gastrointestinaltrakt 77, 78, 265
Gaucher-Erkrankung 278
GBM-Ak 164
GBS 166
Gefärbte Präparate 223
Gelenkblutungen 131
Gelenkpunktat 259, 278
Gentamicin 244, 247, 254
Gerinnungsfaktoren 126, 129, 135, 136, 137, 140, 142, 144, 145, 146, 185, 272, 275, 278, 291
Gerinnungsstatus 139
Gerinnungsstörung 278
Gerinnungssystem 125, 130, 138, 141, 142, 146
Gerinnungstests 11, 136, 140
Geschlecht 10
Gestationsdiabetes 278
Gestosen 75
Gewärmtes Vollblut 14
Gewebeproben 233, 235
Gewebehromboplastin 13, 127
Gewethrombokinase 127
Gewicht 10, 25, 48, 60, 69
GFR 22, 23
GGT 11, 34, 268
Gicht 24, 44, 278
GLDH 34, 281, 282, 283
Gliadin 162, 278, 290, 292
Globaltests 136, 139



Sachverzeichnis

- Glomerulonephritis 24, 25, 26, 153, 157, 160, 164, 175, 178, 214, 255, 278
Glossitis 278
Glucagon 14, 38, 48, 53, 67, 77, 79
Glucose 13, 14, 24, 37, 48, 68, 81, 83, 90, 91, 92, 94, 235, 239, 250, 259, 269, 274, 280, 281, 282, 284, 286
Glukagonom 278
Glukose 11, 14, 24, 25, 37, 38, 44, 52, 59, 67, 81, 90, 91, 94, 118, 119, 120, 190, 268, 269, 271, 272, 273, 277, 278, 280, 283, 284, 288
Glukosetoleranztest 90, 269, 284
Glutamatdecarboxylase-AK 275
Gluten 162, 177, 278, 284
GM1-Ak 166, 277
GnRH-Test 91, 93, 277, 289
Gonokokken 219, 250, 251
Goodpasture-Syndrom 164, 178, 278
GOT 11, 14, 34, 119, 268, 269, 271, 273, 274, 276, 279, 280, 282, 283, 285, 288
GOT/AST 11, 34
GPT 11, 34, 268, 273, 274, 276, 277, 280, 282, 283, 288
GPT/ALT 11, 34
Gramfärbung 224, 247
Granulozytopoese 108, 109, 112, 113
Grippe 202, 209, 211, 278
Guillain-Barré-Syndrom 166, 203, 278
Gürtelrose 278
Gynäkomastie 70, 278
Gyrasehemmer 215, 239, 241, 253
G-Zellen 52
Haaranalyse 85
Haarausfall 65, 66, 258, 278
Haemophilus 151, 221, 245
Haemophilus influenzae-B 221
Hafnia 239, 242
Hageman – Faktor 127
Hämagglutination 199
Hämatokrit 11, 99, 100, 101
Hämatome 131
Hämaturie 24, 25, 26, 131, 278
Hämochoomatose 117, 278
Hämochromatose 14, 55, 88, 122, 188, 189
Hämoglobin 10, 43, 62, 83, 96, 97, 98, 100, 102, 117, 118, 119, 120, 122, 123, 174, 192, 255, 271, 273, 279, 284
Hämoglobinbestimmung 97, 99
Hämoglobinopathie 117, 120, 196, 279
Hämoglobinsynthese 115, 116, 195
Hämolyse 11, 35, 59, 75, 116, 117, 118, 119, 121, 131, 174, 193, 195, 198, 227, 244, 254, 255, 256, 279
Hämolsine 117, 253, 271
Hämolytische Transfusionsreaktionen 121
hämolytisch-urämisches Syndrom 132
Hämopexin 79, 117, 120, 271
Hämophilie A 127, 131, 132, 133, 134, 139, 144, 279
Hämophilie B 127, 132, 279
Hämorrhagische Diathesen 130
Hämosiderose 88, 279
Handkrankheit 12, 59, 96, 120, 202, 212, 219, 228, 279
Hängender Tropfen 223
Hanta-Viren 204
Haptoglobin 30, 83, 117, 120, 122, 154, 270, 271, 273, 276, 279, 285, 287, 290
Harnblasen-Ca 79
Harnblasen-Carzinom 279
Harnfarbe 24
Harnsäure 44, 83, 271, 272, 273, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 292
Harnschau 24
Harnstoff 22, 59, 91, 226, 235, 268, 270, 274, 276, 279, 281, 284, 286, 291
Harnstoff 273
Hashimoto-Thyreoiditis 67, 178
Hautpigmentierungen 188
HbA1c 10, 11, 14, 37, 56, 123, 268, 269, 275, 278
Hb_E 100
Hb-Elektrophorese 117, 118, 196, 270, 271, 290, 291
HCG 69, 71, 77, 79, 91, 269, 270, 271, 272, 277, 278, 280, 282, 287, 288, 289, 290
HCO₃ 61
HDL 39, 40, 41, 48, 268, 271, 277, 280, 284
Helicobacter 83, 91, 204, 245, 246, 268, 271, 275, 277, 291
Helicobacter pylori 83, 91, 204, 245, 246, 275
HELLP-Syndrom 75, 279
Hemmkörper 132, 140
Heparinblut 14
Heparin-induzierte Thrombozytopenie 165
Hepatitis A 205, 207, 221, 268, 281
Hepatitis B 205, 206, 207, 219, 221, 291
Hepatitis C 161, 206, 207, 285
Hepatitis D 207
Hepatitis E 207
Hepatitis G 207
Hereditäre Akanthozytose 119
Hereditäre Elliptozytose 119
Hereditäre Pankreatitis 188
Hereditären Periodischen Fiebersyndrome 190
Hereditärer Alpha-1-Antitrypsin-Mangel 31
Hereditäres angio-neurotisches Ödem 279
Herpes-simplex-Virus 208
Herzinfarkt 27, 28, 29, 30, 34, 35, 45, 105, 192, 279
Herzinsuffizienz 29, 134, 279
Heuschnupfen 178, 279



Sachverzeichnis

- HHV-6 208, 275, 285
HHV-8 281
Hib 221
HIPPEL-LINDAUsche Krankheit 132
Hirsutismus 72, 279
Histamin 14, 52, 106, 151, 152, 275
Histon-AK 277
Histone 157, 283, 289
HIT-II 279
HIV 14, 107, 108, 160, 180, 202, 203, 208, 212, 219, 220, 247, 265, 269, 274, 280, 281, 283
HLA-Antigene 162, 175, 177
HLA-B 27 285
HLA-System 175, 189
Hodentumor 79, 280
HOMA 38, 269
Homocystein 14, 45, 93, 142, 147, 185, 186, 191, 192, 271, 280, 284
Homovanillinsäure 73, 74, 79, 80, 280, 286, 288
homozygote Punktmutation 188
Hormonbestimmungen 21, 91
Hormone 13, 48, 67, 68, 69, 86, 268, 291
Hormonstatus 280
Hörsturz 280
HPA-1a/1b-Polymorphismus 190
HPL 77, 79
HPLC 21, 37
HS 268, 278
HSV 81, 208, 285
Humane-Papillomaviren 209
Huntington 186, 187, 273
HUS 122, 131, 279
Hyalohyphomyzeten 264
Hyperaldosteronismus 59, 73, 87, 90, 280
Hyperbilirubinämien 43
Hypercholesterinämie 24, 41, 42, 184, 280
Hyperfibrinolyse 130, 132, 138, 143, 144, 280
Hyperglykämie 37, 280
Hyperheparinämie 132
Hyperhidrosis 280
Hyperthyreose 39, 49, 51, 67, 91, 94, 280
Hyperthyreosedagnostik 280
Hypertonie 44, 48, 59, 73, 75, 87, 122, 182, 280
Hypocretin 1 und 2 47
Hypoglykämie 280, 284
Hypogonadismus 72, 91, 92, 93, 280
Hypokalzämie 280
Hypoparathyreoidismus 27, 49, 280
Hypophosphatämie 50, 280
Hypophyse 67, 68, 69, 71, 72, 77, 78, 79, 280
Hypoprothrombinämie 132
Hypospagma 281
Hypothyreose 27, 37, 39, 42, 67, 68, 94, 184, 281
Hypotonie 281
IA2A 163
IAA 163
iatrogene Infektionen 217
ICA 163
Idiopathische Hämochromatose 178
IgD 149, 151, 190
IgE 79, 149, 151, 152, 162, 264, 270, 271, 272, 274, 275, 276, 279, 286, 287, 291
IGF-1 14, 68, 280
IGF-BP3 14, 289
IgG-Subklassen 150
Ikterus 43, 44, 116, 117, 119, 121, 122, 161, 193, 195, 205, 207, 258, 261, 281
Imipenem 235, 239, 241
Immunantikörper 171
Immundefekt 281
Immundefixation 26, 32, 270, 273, 277, 283, 284, 285, 287, 288, 292
Immundefixationselektrophorese 32
Immunfluoreszenztest 158, 199
Immunglobuline 10, 13, 26, 30, 82, 99, 107, 113, 149, 150, 174, 175, 230, 273, 274, 275, 278, 281, 283, 285, 286, 288
Immunkomplexe 141, 175, 198, 271, 281, 287, 288, 289, 291
Immunoblot 199, 206, 211, 261
Immunologie 107, 121, 149, 274
Immunthrombozytopenien 132
Impfstatus 281
Impfungen 149, 221
Infektionsserologie 198, 199, 258, 259, 274, 288
Influenza 209, 212, 273, 278, 280, 281, 282, 287
Inokulation 17
Inselzell-AK 275
Insulin 22, 37, 38, 46, 47, 48, 67, 68, 77, 79, 86, 91, 92, 275, 280, 281, 284
Insulin-AK 275
Insulinhypoglykämietest 91
Insulinom 77, 79, 92, 281
Insulinresistenz 38, 48, 269, 281
Insulinrezeptor-AK 269
Interleukine 154, 155, 281, 291, 292
Intrinsic-Faktor-AK 270, 277
Iridocyclitis 281
ISE 19
Isoenzyme 28, 50, 77, 79, 273, 287
Isoenzymelektrophorese 33
Isoxazolylpenicilline 254
IT15-Gen 187
ITP 124, 131, 132, 165, 281
Juckreiz 209, 212, 217, 281
Juvenile chronische Arthritis 178
Kalium 14, 19, 59, 118, 259, 269, 271, 272, 274, 276, 280, 282, 283
Kallikrein-Kinin-System 128
Kälteagglutinine 14, 118, 174, 271, 273, 284



Sachverzeichnis

- Kälteautoantikörper 121
Kanal-Autoantikörper 167, 282
Kapillarblut 11, 61, 96, 102, 138
kapilläre Abnahme 11
Kaposi Sarkom 281
Karbolfuchsinfärbung 224
Kardiomyopathie 65, 188, 281
Karzinoid-Syndrom 282
Katalasetest 230
Katecholamine 11, 12, 14, 48, 73, 74, 77, 79, 80, 126, 280, 286
KBR 198
Keimzelltumoren 79
Keimzüchtung 228
Kell-System 170, 172
Keuchhusten 105, 251, 282
Kinyoun-Färbung 225
Klebsiella 239, 241
kleinzelliges-Ca 79
Klimakterium 280, 282
Knochenerkrankungen 35, 268, 282
Knochenmarkt-Aplasie 132
Knochenmarkzytologie 283
Knochenstoffwechsel 49
Knochentumoren 36, 79
Koagulase 143, 230, 254
Koagulopathien 130, 131, 132, 144
Kohlendioxid 22, 44, 61
Kohlenhydratstoffwechsel 37
Kollagen I C-terminales Propeptid 51
Kollagen-I-Telozeptid 51
Kollagenosen 153, 157, 158, 159, 160, 277, 282
Kolarektales Ca 79
Kolarektal-Karzinom 282
Kombinationen 176, 235
Komplementbindungsreaktion 198, 212
Komplementsystem 149, 153, 154
Konjunktivitis 202, 211, 219, 237, 245, 257, 282
Körperlage 10
Körperliche Aktivität 11
Korsakow-Syndrom 282
Kreatinin 22, 23, 50, 89, 226, 268, 269, 270, 274, 275, 276, 279, 280, 285, 286, 291
Krupp 282
Kryoglobuline 14, 174, 273, 284
Kryptorchismus 282
Kryptosporidien 262, 263, 269
Kugelzellanämie 37, 118, 119, 282
Kulturpräparat 223
Kultursysteme 228
Kunststoffmaterialien 17
Kupfer 20, 65, 88, 89, 129, 193, 194, 290, 292
Kupferintoxikation 65
Kupfermangel 65
Kuru 217
Laboranforderungsscheine 12
Lackmusmilch 231
Lactasemangel 92, 282
Lactat 11, 14, 34, 35, 44, 81, 272, 282, 283, 284
Lactatazidose 282
Lactatdehydrogenase 11, 77
Lactose-Belastung 92
Laktoseintoleranz 52, 190
Laktose-Intoleranz 52, 190, 191
Lambert-Beer'sches Gesetz 19
Lambert-Eaton Syndroms 167
Lambert-Eaton-Syndrom 282
Lamblien-AK 277
LAP 273, 277
Laryngitis 251, 282
Lasernephelometrie 20
Latexagglutination 230, 251, 254
Latextest 20
LCM 210, 284
LDH 11, 14, 28, 33, 34, 35, 77, 119, 120, 122
LDH/HBDH 35
LDH-Isoenzyme 35
LDL 39, 40, 41, 42, 184, 268, 271, 277, 280, 284
Leberabszess 282
Lebercyste 282
Lebererkrankungen 30, 35, 37, 42, 55, 63, 66, 119, 129, 138, 141, 143, 151, 183, 184, 185, 268, 282
Leberparenchymschäden 283
Leberzellkarzinom 206, 283
Leberzirrhose 31, 34, 43, 47, 49, 63, 64, 70, 99, 124, 129, 183, 188, 193, 206, 207, 283
Legionella 246
Legionellen 246, 272
Leichtketten-Paraproteinämie 283
Leishmanien 210, 287
LEMS 167, 168
Leptin 46, 47, 48
Leptospira 210, 257, 258
Leptospiren 210, 257
Leukämien 73, 79, 97, 99, 110, 112, 113, 132, 134, 154, 221
Leukopenie 104, 105
Leukozytenphosphatase 111, 285, 288
Leukozytenzählung 96, 97
Leukozytose 104, 105, 106, 108, 113, 122, 283
Levofloxacin 246, 247
Lewis-System 170
LH 13, 69, 71, 79, 91, 92, 93, 268, 269, 270, 271, 274, 276, 277, 278, 280, 282, 284, 286, 287, 289, 292
LH-RH-Test (Gn-RH-Test) 92
Lichen planus 283
Linezolid 244
Linksverschiebung 104, 105, 106, 111
Lipase 35, 40, 241, 253, 269, 271, 273, 287



Sachverzeichnis

- Lipidelektrophorese 268
Lipidelektrophorese 32, 40, 277, 280
Lipidstatus 269
Lipoprotein(a) 41
Liquores 16
Liquorfistel 283
Liquoruntersuchungen 81
Listeria 211, 246, 247
Listerien 211, 219, 220, 227, 247, 284
LKM 157, 161, 162, 271, 279
LSD 85
Lues 121, 159, 161, 210, 219, 220, 258, 283
Luminiszenzimmunoassay 20
Lunge 35, 53, 61, 62, 73, 77, 78, 87, 106, 130, 152, 168, 183, 202, 203, 204, 232, 253, 264, 265
Lungen-Carcinom 283
Lungen-Emphysem 283
Lungenerkrankungen 62, 181, 183, 249
Lupus erythematodes 41, 158, 159, 161, 176, 178, 283
Lupus-Antikoagulanzen 142
Lymphadenopathie 200, 283
Lymphogranuloma venereum 283
Lymphome 79, 113, 114, 174, 203, 284
Lymphopenie 263, 283
Lymphopoese 108
Lymphozytäre Choriomeningitis 210
Lymphozytendifferenzierung 280, 283, 284, 290, 292
Lymphozytose 105, 108, 180, 202, 284
Lyssa 214
M-(Myelom)-Gradienten 32
M. Addison (idiopathisch) 178
M. Basedow 67, 164, 178
M. Bechterew 178, 285
M. Behçet 176, 178
M. haemolyticus 285
M. Hodgkin 168
M. Meulengracht 43, 44, 193, 285
M. Reiter 178
M2-PK 83
MAG 166
Magnesium 270, 276, 286, 290, 291
Magnesiumintoxikation 65
Magnesiummangel 65
Makrolide 236, 245, 250, 252, 256, 257, 258
Malabsorptions-syndrom 284
Malaria 102, 211, 260, 261, 277, 284, 287
Malignitätsgrad 113, 114
Malondialdehyd 14
Mamma 76, 77, 78, 79, 168
Mamma-Ca 77, 78, 79
Mammakarzinom 76, 284
Manganintoxikation 65
Manganmangel 65
Mangelanämie 115
Marfan-Syndrom 284
Masern 82, 121, 149, 160, 200, 208, 211, 221, 276, 280, 281, 285, 287
Materialgewinnung 13, 15, 232, 252
MCH 10, 56, 100, 101, 116, 123, 267
MCHC 56, 101
MCP-Test 93
MCTD 157, 158
MCV 10, 11, 56, 63, 64, 100, 101, 267, 270
MDRD-Formel 22, 268
Medikamentenmonitoring 21
Medikamentenspiegel 269, 280
Melanoblastome 74
Melanocortin 47
Melanom 74, 77, 78, 79, 284
Melatonin 72
Membrandefekte 119
MEN 87, 195
Meningitis 30, 45, 81, 202, 204, 208, 210, 211, 220, 221, 231, 232, 239, 241, 242, 245, 247, 250, 251, 256, 257, 284
Meningoencephalitis 284
Menopause 50, 51, 70, 284
Merlin 229
Meropenem 239, 241
Metabolisches Syndrom 48, 284
Metanephrin 288
Methadon 85
Methämoglobinämie 284
Methylenblaufärbung 224
Methylmalonsäure 66, 274, 285
Metronidazol 205, 245, 246
Meulengracht 44, 192, 193, 284
Mezlocillin 244
M-Gradient 32, 284
MHA 122
Microbeadsenzymimmunoassay 20
Mikrobiologischen Probenentnahme 15
Mikrohämaturie 284
Mikroskopie 118, 223, 224, 225, 226, 273, 285
Minderwuchs 68, 284
Mischkollagenose 157, 285
Mischungsverhältnisse 11
Mittelmeerfieber 190, 284
Monochrome Färbungen 224
Mononukleose 34, 121, 202, 203, 284, 285
Monovetten 14, 96, 136
Monozyten 103, 104, 105, 106, 108, 110, 149
Morbus Addison 37, 49, 176, 189
Morbus Bechterew 176, 189
Morbus Crohn 162, 163, 191
Morbus Wilson 193
Morganella 239, 242
MOSCHCOWITZ-Syndrom 132
Moxifloxacin 246



Sachverzeichnis

- MTHFR-Mutation 45, 147, 191, 192, 271, 291
Mucoraceae 265
Müdigkeit 101, 111, 205, 207, 209, 261, 285
Mukoviszidose 189, 253, 285
Multiple Sklerose 82, 176, 178, 285
Multiples Myelom 174, 285
Mumps 82, 121, 149, 211, 221, 276, 280, 281
Mundabstrich 232
Mundkrankheit 279
Muskeldystrophie 285
Muskelerkrankungen 285
Muskefilament 168
Muskelkrämpfe 285
Muskelspezifische Tyrosin-Kinase 166
Myasthenia gravis 158, 166, 167, 168, 178
Myasthenie 166, 285
Mycobacterium 247, 249
Myelin-Assoziiertes Glykoprotein 166
Myelodysplastisches Syndrom 285
Myelozyt 109
Mykoplasmen 272, 282
Myocarditis 204, 285
Myoglobin 27, 28, 279, 285, 288, 289
Myokardinfarkt 28
Myositis 285
N-Acetyltransferase 2 194
Nahrungskarenz 11, 40, 91
Narkolepsie 48, 176, 178, 189, 285
Nasenabstrich 81, 209, 213, 232, 238, 251
Nasenbluten 112, 131, 286
Nasensekret 286
NAT2 194
Nativpräparate 223
Natrium 19, 59, 96, 118, 119, 135, 269, 274, 275, 276, 280
Nebenniere 72, 79, 130
Nebennieren-AK 269
Nebennierenrinde 68, 70, 71, 72, 73, 86, 163, 286
Nebenschilddrüse 286
Neisser-Färbung 225
Neonatale alloimmun. Thrombopenie 178
Neoplasie 77, 78, 79, 80, 195
Neopterin 78, 79
Nephelometrie 20, 26
Nephritis 26, 153, 210, 257, 286
Nephrolithiasis 286
Nephrotisches Syndrom 31, 286
Neuralrohrdefekt 286
Neuroblastom 74, 77, 78, 79, 168, 286
Neurodermitis 152, 266, 286
Neuropathie 166, 168
Neuropeptid Y 46, 47
Neutrophile 104, 105, 106
Nierenerkrankung 66, 119, 268
Nierenfunktion 22, 23, 51, 286
Nierensteine 286
NK-Lymphozyten 106, 107, 108
NMP22 272
NNR 72, 73, 86, 88, 91, 163, 164
Noradrenalin 73, 74, 77, 87, 288
Normalwerte 95, 99
Normetanephrin 288
Normwerte 10
Noroviren 262
Norwalk-Like-Viruses 262
NSE 76, 78, 79, 80, 218, 272, 274, 283, 284, 286, 288
Nukleosomen-Ak 159
Nukleosomen-AK 157
Ödeme 75, 286
Ohrabstrich 232
Operationsmaterialien 16
Opiate 85, 275
Optochin-Test 229
Oraler Methionin Belastungstest 93
Orexin A und B 47
Ornithose 237, 286
Osmolalität 59, 60, 89, 272, 275, 282, 286, 288
Ösophagus-Ca 80
Ostase 35, 50, 51, 79, 268, 282, 286
Osteocalcin 51, 79, 282, 286
Osteomyelitis 254, 256, 286
Osteoporose 50, 51, 196, 286
Osteosarkom 287
Östradiol 10, 13, 69, 70, 268, 269, 270, 271, 274, 276, 277, 278, 279, 280, 282, 284, 286, 287, 289, 292
Östradiol (E₂) 69
Östriol (E₃) 70
Otitis medis 287
Ochterlony 20
Ovar 72, 77, 168, 287
Ovarial-Ca 77, 79
Ovarialkarzinom 76, 287
Ovarialtumor 287
Ovulation 69, 71, 72, 287
Oxacillin 254
Oxalsäure 286
Oxidase 230, 235, 236, 244, 245, 246
Oxidativer Streß 287
Oxytocin 71, 72
Paget 50, 51, 63, 287
p-ANCA 157, 160, 278
Pankreas 36, 37, 38, 46, 48, 52, 68, 69, 77, 78, 80, 93, 161, 162, 195, 268, 273, 275, 285
Pankreaselastase 52
Pankreasinsuffizienz 52, 287
Pankreaskarzinom 76, 287
Pankreatitis 28, 35, 36, 37, 49, 52, 105, 188, 189, 287



Sachverzeichnis

- Pankreolauryltest 52, 93
PAP 78, 80
Papillomaviren 209, 274
Paracetamol 275
Paradontose 287
Parainfluenza 212, 273, 278, 282, 287
paraneoplastische Ätiologie 168
Paraneoplastische neurologische Antikörper 167
Paraproteinämie 132, 287
Parasiten-Infektionen 287
Parasitosen 152, 260
Parathormon 14, 49, 51, 78, 79, 286, 289, 291
Parathormon related Peptide 14
Paratyphus 201, 213, 242, 243, 291
Parietalzell-AK 270
Parietalzellen-AK 277
Paroxysmale Kältehäoglobinurie 287
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie 117, 121, 287
Partielle Thromboplastinzeit 137
Parvoviren 212
Parvovirus 212, 219, 271, 276
PBC 142, 157, 161, 162, 288
PCA 162, 168
pCO₂ 61, 62
PCR 13, 14, 41, 43, 81, 112, 118, 142, 182, 184, 188, 198, 200, 201, 202, 206, 208, 209, 237, 246, 248, 250, 252, 254, 259, 262, 269, 271, 282, 291
PCT 54
Pemphigus 153, 164, 165, 287
Penicilline 235, 249, 256
Pentagastrintest 86
Pentagastrin-Test 93
Pep Pills 85
Perniziöse Anämie 162, 178
Pertussis 212, 221, 251, 281, 282, 288
Petechien 131, 135, 261, 288
PFA 133, 135, 146, 288
Pfeiffer'sches Drüsenfieber 108
Phäochromozytom 77, 80, 87, 195, 280, 288
Phäochromozytome 73
Phasentests 136, 138
Phenylalanin 288
Phenylketonurie 45, 288
Philadelphia-Chromosom 112, 186, 273, 283
Phosphat 35, 49, 50, 53, 65, 118, 119, 268, 277, 280, 282, 286
Phospholipid-Ak 268, 272, 291
pH-Wert 19, 61, 82, 225, 227
Phytansäure 289
Pilze 81, 105, 155, 223, 226, 227, 229, 264, 265, 269
Piperacillin 244, 256
PKD 168
Plasminogen 144
Plasmatisches System 131
Plasmaustauschversuch 140
Plasmodium falciparum 260
Plasmodium malariae 260
Plasmodium ovale 260
Plasmodium vivax 260
Plasmozytom 32, 80, 114, 154, 174, 288
Plättchenfaktor 3 125, 126, 127, 128, 137, 139
Plattenepithel-Ca 78, 79
PLE 168
Pleurapunktat 246, 251, 288
Pneumocystis 269
Pneumonien 202, 213, 235, 237, 241, 253
PNP 165
Polioviren 213
Poliovirus 204
Polyarthritis 156, 176, 212, 288
Polychrome Färbungen 224
Poly-Dermatomyositis 157
Polydipsie 288
Polyglobulie 58, 288
Polymyositis 158, 159, 288
Polymyxin 241, 242
Polyneuritis 288
Polyneuropathie 288
Polyneuropathien 165, 166
Polyurie 59, 89, 288
Polyzythämie 123, 132, 288
POMA 168
Porphyrie 53, 54, 94, 288
Porphyrine 14, 269, 288
Postinfektiöse Arthritis 178
Präanalytik 10
Präeklampsie 75, 142, 159, 276
Pränataldiagnostik 70, 71, 288
Prionenerkrankungen 217
Proaccelerin 127
Probenidentifikation 12
Probenmenge 13
proBNP 29
Procalcitonin 154, 155, 267, 276
Proconvertin 127
Profile 267
Progesteron 69, 71, 86, 268, 269, 270, 271, 274, 277, 279, 280, 287, 291
Proinsulin 38
Prokollagen-III-Peptid 63, 283, 288
Prolactinom 78, 80
Prolaktin 71, 78, 93, 94, 268, 269, 271, 276, 277, 278, 282
Prolaktinom 71, 93, 288
Prostata-Ca 78, 80
Protein C 14, 129, 134, 135, 141, 145, 147, 185, 268, 276, 291
Protein S 134, 141, 147, 185, 268, 274, 276, 291



Sachverzeichnis

- Proteinaseinhibitor 183
Proteinbestimmungen 20
Proteine 10, 11, 13, 20, 24, 25, 26, 27, 30, 32, 33,
41, 53, 76, 82, 102, 121, 129, 152, 154, 168, 175,
189, 199, 217, 224, 254, 255, 256
Proteinurie 24, 25, 26, 75, 288
Proteus 227, 239, 241, 242
Prothrombin 126, 127, 128, 142, 185, 230
Provitamin A 66
PRSS1 188, 189
PSA 76, 78, 80
Pseudomonas 252
Psittakose 202, 237, 288
Psoriasis 176, 178, 289
Psoriasis vulgaris 176, 178
PTH 79, 280, 282, 286, 290
PTT 14, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142,
143, 145, 268, 269, 271, 272, 275, 276, 278, 279,
280, 281, 285, 288
Pubertas praecox 93, 289
Puffersubstanzen 61, 62
Punktate 16
Punktionstechnik 16
Purpura fulminans 132
Pyruvatkinasemangel 118, 120
Quecksilber 65, 88, 89, 270, 289, 290
Quecksilber-Intoxikation 289
Quecksilberkonzentrationen 65
Quick 14, 135, 137, 138, 139, 143, 146, 269, 271,
272, 275, 278, 280, 281, 283, 288
Quick-Test 137, 139, 146
Quincke Ödem 289
Quotient (ARQ) 73
Rabies 214
Rachenabstrich 81, 232, 238, 253, 287
Rachitis 50, 289
Radioimmunoassay 20, 21
Rasse 10
RAST 266, 270, 286
Rauchen 11
Raynaud-Syndrom 289
Rechtsverschiebung 104, 105, 106
Recoverin 168
Refsum-Syndrom 289
Regelkreise 48
Reinfarkt 28
Reiter 176, 189, 201, 237, 289
Rektum-Carcinom 289
Renin 14, 72, 73, 87, 90, 272, 280
Reptilase 138
Resistenzbestimmung 81, 233, 235, 239, 248, 250,
253, 266, 269, 280
Resistenzmechanismen 229
Resistin 46, 47, 48
Retikulozyten 55, 56, 57, 108, 118, 119, 122, 123,
268, 270, 271, 272, 279, 282, 285, 287, 290
Retina 168
Retinopathie 37, 168
RF 156, 157, 274, 277, 285
Rhabdomyolyse 289
Rhesus-Inkompatibilität 289
Rhesus-Systeme 170, 171
Rheuma 156, 289
Rheumafaktor 174, 271, 278, 288, 289
Rheumafaktoren 83, 156
Rheumatoide Arthritis 31, 156, 157, 176, 178
Rh-Faktor 285, 289
Rhombenzephalitis 168
RH-Test 91, 92, 287
Rifampicin 235, 245, 246, 248, 251, 254, 264
Ringelröteln 212, 276
Risikoschwangerschaft 289
Ristocetin-Cofaktor 127, 133, 279, 292
RNA Bindung 168
Röhrchenkoagulase 230
Rosenthal-Faktor 127
Rotaviren 213, 262
Röteln 149, 199, 208, 213, 219, 221, 276, 281, 285,
290
Rotor-Syndrom 43, 289
RSV 213, 272, 282, 287
Rumpel-Leede Test 134
S 100 78, 79, 284
Saccharomyces cerevisiae 162
Salicylate 275
Salmonella 18, 213, 239, 242, 243
Salmonella enteritidis 18
Salmonellen 201, 213, 227, 228, 236, 239, 240, 242,
243, 266, 271, 291
Salpingitis 237, 290
Sammelurin 12
Sarkoidose 49, 290
Sauerstoff 61, 62, 228, 231
Säulenchromatographie 21
Saure Phosphatase 36, 51, 278
SCC 76, 78, 79, 80, 272, 283
Scharlach 255, 290
Schilddrüse 49, 51, 65, 67, 86, 164, 268, 272, 285
Schilddrüsenkarzinom 50, 195, 290
Schilddrüsenperoxidase 67, 164
Schilling-Test 116, 277
Schlangengiftzeit 138
Schleimhaut-Chlamydiosen 236
Schwangerschaftsnachweis 290
Schwermetalle 65, 88, 290
SCLC 168
Scrapie 217
Sekretin-Provokationstest 90, 94, 277, 291
Sekretor Status 170



Sachverzeichnis

- Selektivnährböden 227
Selenintoxikation 65
Selenmangel 65
Seminom 77, 78, 168, 290
Serologie 156, 161, 198, 200, 202, 203, 220, 279, 281, 283, 285, 288
Serologie der Autoantikörper 156
Serotonin 14, 53, 71, 72, 78, 79, 106, 125, 126, 273, 275, 280, 282
Serotypen 204, 210, 212, 236
Serumeisenwert 55
Serumproteinelektrophorese 30
Sharp-Syndrom 158, 290
SHBG 38, 71, 268, 269, 270, 276, 277, 279, 280, 282, 287, 291
Shigella 239, 243
Shigellen 201, 214, 239, 243, 266, 271
Sichelzellanämie 37, 120, 212, 290
Sjögren-Syndrom 158, 159, 178, 290
Sklerodermie 157, 158, 159, 178
SLE 153, 157, 158, 159
SMA 157, 160, 162, 271, 279
Sofortpräparat 223
Somatomedin C 68, 270, 284, 292
Somatostatin 38, 67
Spätstadium 30, 200, 259
Speichereisen 55, 123
Spermatogenese 92, 290
Spermiogramm 277, 290
Sphärozytose 118, 119, 212, 290
Spina bifida 70, 290
Spirochaeten 210, 257
Spondylitis ankylosans 290
Spontanurin 12
Sporenfärbung 225
Sprue 290
Spurenelementbestimmungen 19
Spurenelemente 65
Sputum 232, 246, 248, 251, 253, 254, 257, 264, 276
β2-Mikroglobulin 77, 79, 80
Staphylococcus aureus 81, 253, 266
Staphylokokken 143, 226, 227, 230, 253, 254
Statur 10
Steinanalyse 286
sTfR-F Index 56, 57, 58
STH 11, 48, 67, 68, 78, 79, 86, 91, 92, 94, 270, 271, 280, 284, 292
Stiff man-Syndrom 168
Stimulationstest 86, 93, 94, 286
Stoffwechsel 35, 43, 49, 59, 68, 72, 75, 225, 229
STORCH 290
Streptokokken 81, 203, 214, 219, 220, 227, 229, 230, 232, 255, 256, 257, 270, 276, 281, 284, 289, 290
Stress 11
Struma 67, 290
Stuart – Prower – Faktor 127
Stuhl 12
Stuhlluntersuchungen 12, 15, 83, 239
Subakute Thyreoiditis de Quervain 178
Substitution 45, 46, 122, 144, 192
Substratbestimmungen 19
Suppressionstest 94, 270
SYNACTHEN-Test 94
Synovial-Analyse 278
Synovial-Analysen 83
Tachykardie 259, 261, 290
Tageszeit 10
TAK 164, 280, 281, 290, 291
Taubenzüchterallergie 290
Tau-Protein 82, 218, 274
Technik 12, 223, 233, 234, 248
Teicoplanin 244
Testosteron 10, 69, 71, 72, 86, 91, 269, 270, 271, 276, 277, 278, 279, 280, 282, 286, 287, 289, 291
Teststreifen 12, 24, 26, 37, 60, 199
Testverfahren 19, 83, 191, 198
Tetanie 290
Tetanus 221, 281
Thalassämie 116, 117, 120, 123, 195, 196, 291
Thalassämien 10, 116, 117, 118, 188, 195, 196, 212
Thomas Plot 57, 268, 274, 275
Thrombelastogramm 135
Thrombinzeit 138, 139, 143, 275, 280
Thromboembolie 134, 144, 291
Thrombopoese 108
Thrombose 125, 127, 129, 134, 141, 185
Thromboseneigung 121, 129, 142, 147, 160, 185, 268
Thromboseursache 142
Thrombozytäres System 131
Thrombozytenantikörper 165
Thrombozytenfunktion 130, 135, 278
Thrombozytenfunktionstest 288
Thrombozytopenien 131, 132, 133, 144
Thrombozytose 123, 124
Thymidinkinase 78, 79, 273, 284
Thymom 166, 168
Thyreoglobulin 67, 78, 80, 164, 290
Thyreoglobulin (HTG) 78, 80
Thyreoglobulin-Antikörper 67, 164
Thyreoiditis 67, 178, 291
tissue-Plasminogen Aktivator 130, 144
Titin 166, 168, 285
Titinantikörper 166
T-Lymphozyten 106, 107, 112, 113, 180, 247
TNF 14, 190
Tolbutamidtest 92
Tollwut 200, 214, 222
Tonsillenabstrich 232, 238



Sachverzeichnis

- Topoisomerase 159
TOX 269
Toxoplasmose 81, 199, 214, 215, 219, 220, 290
TPA 78, 79, 80, 277, 283, 286
TPE 201, 291
TPHA 210, 220, 283
TPO 67, 164, 268, 271, 272, 280, 281, 290, 291
TPZ 268
Trachom 236, 291
TRAK 164, 268, 271, 272, 280, 281, 290, 291
Transferinrezeptor 268
Transferinsättigung 268
Transferrinrezeptor 55, 56, 57
Transferrinsättigung 55, 56, 57, 188
Transfusionen 165, 170, 172
Transglutaminase 162, 278, 292
Transmission 19, 98, 135
TRAP 51
Tremor 291
Treponema 210, 219, 258
TRH-Test 94, 275
Triglyceride 40, 41, 48, 99, 268, 271, 277, 284, 288
Trimethoprim 266
Triple Test 70
Triple-Test 70, 290
Troponin 27, 28, 29, 270, 279
Trypsin 78, 80, 188, 287
TSH 67, 79, 94, 164, 268, 269, 270, 271, 272, 274, 276, 277, 278, 280, 281, 282, 286, 289, 290, 291
TTP 122, 131
Tuberkulose 81, 222, 247, 248, 249, 288
Tularämie 204, 291
Tumor 24, 43, 52, 69, 83, 90, 115, 167, 194, 209, 286
Tumormarker 10, 53, 69, 76, 77, 79, 80, 83, 269
Tumornekrosefaktor 154, 292
Turbidimetrie 20, 26
Tuschepräparat 223
Typhus 201, 213, 222, 242, 243, 291
Tyrosinphosphatase-AK 275
Ulcus duodeni 94, 291
Universalnährböden 226, 227, 228
Untersuchungsmaterialien 15, 16, 231
Urämie 37, 105, 131, 138, 291
Urinelektrophorese 26
Urinsediment 12, 25, 270
Urinstatus 24, 269, 270, 273, 274, 276, 280, 281, 285
Urinzytologie 272
Urogenitale Infektionen 201, 237
Uroporphyrin 272, 288
Urtikaria 291
Uterus 70, 130, 144, 168, 172
Uveitis 215, 281, 291
Vacutainer 14, 96, 136
Vancomycin 244, 250, 254
Vanillinmandelsäure 73, 74, 79, 80, 280, 286, 288
Varizellen 220, 221, 271, 277, 278, 280, 292
Vasculitis 157
Vaskulitis 160, 291
Vasopathien 130, 131, 132, 134, 144
VDR 196, 286
Venenblut 96, 135
venöse Abnahme 11
venösen Abnahme 99
Verbrauchskoagulopathie 121, 131, 138, 144, 185, 291
Verbrennung 291
Vesikel Endozytose 168
Vibrio 259
VIP 14, 53, 78, 275
Vipom 53, 291
Virilisierung 72, 291
Vitalfärbung 223
Vitamin A 14, 66, 282, 284, 287
Vitamin B 12-Mangel 66, 119
Vitamin B 1-Mangel 66
Vitamin B 2-Mangel 66
Vitamin B 6-Mangel 66
Vitamin B1 14, 270, 282, 283, 288, 290
Vitamin B12 45, 115, 116, 119, 122, 192, 270, 271, 274, 285
Vitamin B2 270
Vitamin B6 45, 192, 270, 278, 282
Vitamin C 14, 66
Vitamin D 39, 49, 50, 196, 274, 280, 286
Vitamin E 14, 66, 284
Vitamin-D3 196, 289
Vitamine 21, 45, 65, 66, 192
Vitamin-K 132
Vitiligo 291
Vogelzüchterlunge 292
VRDL 283
VWF 133, 134
Wachstumsstörungen 292
Waldenström 32, 99, 114, 174, 292
Wärmeautoantikörper 120
WATERHOUSE-FRIDERICHSEN-Syndrom 132
Wechseljahre 292
Wegnersche Granulomatose 157, 292
Werlhoff 131, 292
Widal 198, 199
Willebrand-Faktor 126, 133, 134, 143
WILLEBRAND-JÜRGENS-Syndrom 132
Willebrand-Syndrom 133, 134, 144, 292
Wilson-Krankheit 292
WISKOTT-ALDRICH-Syndrom 132
Wundabschluss 127
Wundabstriche 232
Yersinien 215, 239, 266, 271, 288



Sachverzeichnis

Zählgeräte 97, 99, 135	Zinkmangel 65, 89
Zählkammerverfahren 96	Zöliakie 162, 177, 178, 189, 191, 292
Zeckenbiß 292	Zoster 82, 113, 271, 292
Zellzerfall 292	Zygomyceten 265
Zentrifugationsmethode 99	Zytologie 271, 290, 292
Zink 65, 88, 89, 269, 270, 274, 278, 291	Zytozentrifugenpräparate 180
Zinkintoxikation 65	