



Medizinische Laboratorien DÜSSELDORF

# Kompendium Klinische Chemie

Dr. Stephan Schauseil  
Dr. Dieter Kuschak

## 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

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, Krankenschwester 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 des Scriptes 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)



<b>Testverfahren in der Klinischen Chemie...6</b>			
Grundlagen der Photometrie	6	Chronische Entzündung	17
Extinktion	6	Leberzirrhose	18
Photometer	6	Nephrotisches Syndrom	18
Enzymbestimmungen	6	Chronische Eisenmangel-Anämie	18
Substratbestimmungen	6	Hereditärer Alpha-1-Antitrypsin-Mangel	18
Elektrolytbestimmungen	6	Antikörpermangelsyndrome	18
ISE (Ionenselektive Elektrode)	6	M-(Myelom)-Gradienten oder Störungen	19
Spurenelementbestimmungen	6	Lipidelektrophorese	19
Proteinbestimmungen:	7	Immunfixationselektrophorese	19
Aminosäuren	8	Immunelektrophorese	19
Hormonbestimmungen	8	Isoenzymelektrophorese	20
Vitamine	8	<b>Enzyme .....20</b>	
Medikamentenmonitoring (Drug monitoring)	8	Gamma-GT	20
<b>Nierenerkrankungen .....9</b>		GOT/AST	20
Harnstoff	9	GPT/ALT	20
Kreatinin	9	De-Ritis-Quotient	20
Kreatinin-Clearance, GFR	9	GLDH	21
MDRD-Formel, GFR	9	AP	21
Cystatin C, GFR	10	LDH/HBDH	21
Bicarbonat	10	Cholinesterase	21
Urinuntersuchungen	11	Dibucainzahl	22
Urinstatus	11	Lipase	22
Harnschau	11	Amylase	22
Teststreifen	11	Saure Phosphatase	22
Urinsediment	12	<b>Kohlenhydratstoffwechsel .....23</b>	
Proteine	13	Glukose	23
Urinelektrophorese, -immunfixation	13	HbA1c	23
DISC-Elektrophorese	13	Fructosamin	23
Troponin	14	Insulin	24
CK	14	C-Peptid	24
CK-MB	14	Insulin-Resistenz	24
CRP-ultrasensitiv	15	Proinsulin	25
Myoglobin	15	<b>Fettstoffwechsel .....25</b>	
Akuter Myokardinfarkt	15	Cholesterin	25
Instabile Angina pectoris	15	Triglyzeride	26
Reinfarkt	15	Apolipoprotein-A-I, B	27
Myokardinfarkt bei Polytrauma	15	Apolipoprotein E	27
proBNP	16	Lipoprotein(a)	28
ANP	16	Apolipoprotein B-100	28
<b>Elektrophoresen.....16</b>		<b>Stoffwechsel .....27</b>	
Serumproteinelektrophorese	16	Ammoniak	27
Frühstadium akuter Entzündungen	17	Bilirubin	29
Spätstadium akuter Entzündungen	17	Harnsäure	30



Lactat	31	Chlorid	46
Homocystein	31	Osmolalität	46
Aminosäuren	32	Dichte	47
<b>Fettgewebe</b> .....	<b>32</b>	ADH	47
Leptin	32	<b>Blutgase</b> .....	<b>48</b>
Adiponectin	33	<b>Leber</b> .....	<b>49</b>
Resistin	34	Albumin	49
Neuropeptid Y	34	Prokollagen-III-Peptid	49
Melanocortin	34	CDT	50
Orexin A und B (Hypocretin 1 und 2)	34	Ethylglucuronid	50
Endokrines Fettgewebe	34	Ammoniak	51
Metabolisches Syndrom	35	<b>Spurenelemente Schwermetalle</b> .....	<b>51</b>
<b>Knochenstoffwechsel</b> .....	<b>36</b>	<b>Vitamine</b> .....	<b>52</b>
Calcium	36	<b>Hormone</b> .....	<b>53</b>
Phosphat	36	FT3, FT4	53
Parathormon	36	TSH	53
Vitamin D (1,25-Dihydroxycholecalciferol)	37	Somatostatin	54
Cross-Links	37	STH (Somatotropes Hormon)	54
Isoenzyme Alkalische Phosphatase	38	Somatedin C (IGF-1)	54
Calcitonin	38	ACTH	55
Kollagen-I-Telopeptid (ICTP)	38	Cortisol	55
TRAP	38	LH	55
<b>Magen und Pankreas</b> .....	<b>39</b>	FSH	55
Gastrin	39	LH/FSH	55
Laktose-Intoleranz	39	βHCG	56
Galactosämie	40	Östradiol	56
Chromogranin	40	Östriol	57
Serotonin	40	AFP	57
VIP (Vasoaktives intestinales Peptid)	40	Triple Test	57
Porphyrien	41	Progesteron	58
<b>Eisenstoffwechsel</b> .....	<b>42</b>	Prolaktin	58
Transferrin	42	Testosteron	58
Transferrinsättigung	42	Oxytocin	58
Ferritin	42	Androstendion	59
Transferrin-Rezeptor	42	DHEA-S	59
Prozentsatz hypochromer Erythrozyten	43	Melatonin	59
Absoluter Eisenmangel	43	Aldosteron	59
Eisenmangelanämie	43	Renin	60
Thomas Plot	44	Katecholamine	60
Erythropoetin	45	<b>Gestosen</b> .....	<b>62</b>
<b>Elektrolyte</b> .....	<b>46</b>	<b>Tumormarker</b> .....	<b>62</b>
Kalium	46		
Natrium	46		



<b>Liquoruntersuchungen.....</b>	<b>67</b>
Synovial-Analysen	69
Stuhluntersuchungen	69
Drogennachweis	69



## Testverfahren in der Klinischen Chemie

### Grundlagen der Photometrie

#### Transmission

Ein monochromatischer Lichtstrahl mit der Intensität  $I_0$  durchläuft einen absorbierenden homogenen Körper. Das austretende Licht hat eine kleinere Intensität  $I$ .

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

Der Zusammenhang zwischen Transmission und Absorption ist logarithmisch.

#### Extinktion

ist der negative dekadische Logarithmus der Transmission.  $E = \log 1/T = \log I_0/I$

#### Lambert-Beer'sches Gesetz

Zwischen  $E$ , Konzentration und Schichtdicke der Messküvette besteht bei festgelegter Wellenlänge eine direkte Proportionalität.

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

$\epsilon$  = wellenlängenabhängige Konstante

$d$  = Schichtdicke der Kuvette

$c$  = gesuchte Konzentration

#### Photometer

Man unterscheidet zwischen Spektralphotometern, deren Messwellenlänge kontinuierlich verändert werden kann, und Spektrellinienphotometer, 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-, Aktivorkonzentration, 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. Bei der Rückkehr der Elektronen auf ihre ursprüngliche Bahn wird die zur Anregung aufgenommene Energie in Form von Licht abgegeben (= Emission) Die Wellenlänge und die Farbe sind charakteristisch für die verschiedenen Metalle.

##### ISE (Ionenselektive Elektrode)

Wird 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 Intensität. 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 eingestrahlt Lichtes proportional.

### **Proteinbestimmungen:**

#### Biuret für Gesamtprotein im Serum oder Plasma

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

#### Radiale Immundiffusion für Proteine

Radiale Immundiffusion (RID) – Mancini-Prinzip: In Agarose enthaltene AK präzipitieren im Äquivalenzbereich mit AG, die, in ein Gelloch pipettiert, radial nach außen diffundieren. Der Durchmesser des Präzipittringes ist proportional der Konzentration der aufgetragenen AG - haltigen Lösung.

#### Doppeldiffusion nach Ouchterlony

Diese Methode erlaubt die Zuordnung von AG zu AK bzw. umgekehrt. In die in einem Gel vorgestanzten Löcher werden AG- und AK-Lösungen pipettiert. AG und AK diffundieren in das Gel und ergeben beim aufeinander treffen eine Präzipitation.

#### Latextests als Schnelltest

An Latex gebundene AK reagieren mit dem Antigen. Ab einer bestimmten Antigenkon-

zentration 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 Näpfchen der Mikrotiterplatte) gebunden. Nach Zugabe von Patientenserum mit dem entsprechenden Antigen kommt es zu einer Antikörper-Antigen-Reaktion. Nicht gebundene Antikörper werden durch Waschen entfernt. Durch Zugabe eines enzymmarkierten Zweitantikörpers, der gegen dieses Antigen gerichtet ist, kann diese Reaktion messbar gemacht werden. Modifikationen dieses Systems können in der Art der Markierung (*Fluoreszenz, Radioaktivität (RIA) oder Luminiszenz*), 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 chromatographisches Trennverfahren, bei dem die zu untersuchende Substanz zusammen mit einem Laufmittel, der mobilen Phase, durch eine Trennsäule, die eine stationäre Phase enthält, unter hohem Druck gepumpt wird.

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. Durch Gaschromatographie können nur verdampfbare Substanzen mit entsprechend relativ geringer Molekülmasse untersucht werden.





## Nierenerkrankungen

### Harnstoff

Harnstoff ist das Endprodukt des Eiweißstoffwechsels beim Menschen. Er wird in der Leber aus Ammoniak und Bikarbonat gebildet. Die Synthese aus Ammoniak und Kohlendioxid läuft überwiegend in der Leber ab. Die Ausscheidung erfolgt durch glomeruläre Filtration als farb- und geruchloses, gut wasserlösliches Endprodukt über die Niere.

Mit seiner täglichen Ausscheidung von 20 - 35 g erreicht er die größte Menge aller von den Nieren zu eliminierenden Stoffe. Ein erhöhter Proteinabbau, z.B. bei Fieber, Diabetes mellitus oder Nebennierenüberfunktion, oder vermehrte Proteinzufuhr führt zu einem Anstieg der Harnstoffausscheidung. Bei länger andauernden Hungerphasen nimmt die Ausscheidung von Harnstoff dagegen ab.

Normbereich < 50 mg/dl, Nachweis durch enzymatische Spaltung durch Urease

### 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. Die Kreatininspiegel im Blut sind daher auch abhängig von der Muskelmasse des Patienten.. Kreatinin wird nahezu vollständig filtriert. Bei eingeschränkter Nierenfunktion können die Glomeruli das Kreatinin nicht mehr ausreichend filtrieren.

Serum-Kreatinin wird 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 re-

nale 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 (s.dort) sowie einer Kreatinin-Clearance durchgeführt werden.

Bestimmung 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 gibt Auskunft über die Nierenfunktion. Je niedriger die Kreatinin-Clearance, desto schlechter funktioniert der Niere.

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. Die MDRD-Studie nennt Personengruppen, für die die Formeln nicht getestet sind: Nierentransplantierte, Dialysepatienten, Schwangere, Diabetes-Patienten, die Insulin spritzen und Patienten mit weiteren schweren Krankheiten (Mehrfachdiagnose). Im Zweifel ist eine exakte Messung (z.B. durch 24h-Sammelurin) anzuwenden.



$$\text{GFR} \quad (\text{ml/min}/1,73 \quad \text{m}^2) \quad = \\ 186 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)} - 1,154 \times \text{Alter (Jahren)} - 0,203 \\ \times 0,742 \text{ (für Frauen)} \\ \times 1,21 \text{ (wenn der Patient schwarzer Hautfarbe ist)}$$

## Cystatin C, GFR

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. Die Produktion wird nicht durch entzündliche Reaktionen beeinflusst (kein Protein der akuten Phase). Daher hängt die Plasmakonzentration vorwiegend von der Ausscheidung durch die Nieren ab. Aufgrund seiner geringen Größe wird es in der Niere vollständig glomerulär filtriert. Im renalen Tubulussystem wird es reabsorbiert und abgebaut.

Damit ist Cystatin C ein geeigneter endogener Marker der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Bereits bei geringgradiger Einschränkung der GFR steigt die Cystatin C-Konzentration im Serum an. Cystatin C erscheint daher insbesondere in diesem Bereich in seiner diagnostischen Sensitivität und Spezifität dem Kreatinin deutlich überlegen. Es korreliert gut mit der GFR, so dass eine näherungsweise Berechnung der GFR mit Hilfe der Formel möglich ist.

$$\text{GFR geschätzt [ml/min}/1,73 \text{ m}^2] = 74.84 / \text{Cystatin C} \times \text{exp.}1.33$$

Cystatin C wird im Gegensatz zu Kreatinin 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. Ist die Urinsammlung für eine Clearance-Untersuchung nicht möglich oder unsicher, ist Cystatin C im Serum eine Alternative zur Erfassung von Störungen der glomerulären Filtration.

## 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.

## 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. Sind hierbei nur Normalbefunde zu erheben, ist eine weitere Untersuchung nicht erforderlich.

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 („E+R“) untersucht werden. Dazu sollte unbedingt Mittelstrahlurin oder Katheterurin verwendet werden.

### 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 Urineststreifen

ph erhöht: Steinleiden, Vegetarier

ph vermindert: Diabetes, Gicht, proteinhalti-

ge 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, Stauungsnieren (Rechtsherzinsuffizienz).

Glucose wird normalerweise nicht mit dem Urin ausgeschieden. Erst wenn der Glukosespiegel im Blut die sog. Nierenschwelle von etwa 180 mg/dl (normal bis 120 mg/dl) überschreitet, steigt die Ausscheidung der Glukose im Urin und lässt sich mit dem Streifentest nachweisen. Fast immer deutet



eine solche Glukosurie auf einen Diabetes mellitus hin.

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

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

sierte 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 Erythrozyten beobachten. Die Formveränderung entsteht beim Durchtritt 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 Urat-Kristallen wird durch sauren Harn begünstigt. Diagnostisch bedeutsam sind lediglich Leucin und Tyrosin-Kristalle bei schwerem Leberparenchym-Schaden. Cystinkristalle findet man bei der sehr seltenen angeborenen Cystinurie.

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. Tubulusepithelien finden sich nur bei Tubulusnekro-



sen (z.B. toxisch) und in der polyurischen Phase nach einem Nierenversagen.

## Proteine

In der Niere erfolgt die Filtration der Proteine an der glomerulären Basalmembran, anschließend erfolgt die tubuläre Rückresorption der kleinen Proteine. Eine Proteinurie über ca. 200 mg/ 24 Stunden (bezogen auf ein Harnvolumen von 1.5 Liter) ist klinisch relevant. Physiologisch ist eine Ausscheidung von ca. 3-40 mg Eiweiß/die. An der Proteinurie beteiligt sind: Serumeiweiße, insbesondere Albumin und Transferrin, niereneigene Proteine und Proteine der ableitenden Harnwege. Durch schwere körperliche Anstrengung, Sport oder auch während einer Schwangerschaft kann es zu einer Protein- oder Albuminurie kommen, die keine klinische Bedeutung hat. Eine krankhafte Proteinurie tritt vorübergehend bei Fieber und anhaltend vor allem bei Erkrankungen der Nieren auf. Bei akuten Tubulusschäden finden sich erhöhte Werte von NAG. Mit einem Teststreifen lässt sich zunächst feststellen, ob eine Proteinurie vorliegt (Nachweisgrenze ca. 150 mg Albumin/l). Die Untersuchung des 24-Stunden-Urins dient anschließend der genauen Bestimmung der Zusammensetzung der vorliegenden Proteine und ihrer Konzentrationen.

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 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 untersch. Selektivität (Glomerulonephritis)

Boesken IV: mikromolekular tubulär (Nephritis, akutes Nierenversagen)

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

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

Extrarenal bedingte Proteinurien sind eine Paraproteinurie, Myoglobinurie oder Hämaturie.

Einzelproteinbestimmung können mittels (Immun-) Nephelometrie oder Turbidimetrie zur Ergänzung der SDS-Page durchgeführt werden.

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.



## 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 oligomerer Form).

CK-Erhöhungen finden sich:

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

### 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 (Immunitest), wobei neben der CK-MB auch die CK-BB gemessen



wird. Ein Anteil unter sechs Prozent der CK-MB an der Gesamt-CK spricht für eine Enzymfreisetzung aus der Skelettmuskulatur, ein Anteil über 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.

### **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 kommt im Zytoplasma von Herz- und Skelettmuskulatur vor. Es ist für den Sauerstofftransport innerhalb der Muskelzellen (Myozyten) zuständig und dient auch als Sauerstoffreservoir.

Myoglobin wird in der Diagnostik des Herzinfarktes, des Reinfarktes und für die Beurteilung des Reperfusionserfolges bei Lysetherapie verwendet.

Myoglobin steigt bereits ca. 2 Stunden nach Auftreten der Beschwerdesymptomatik an und gilt daher als früher, aber relativ unspezifischer Marker für einen Myokardinfarkt. In Abhängigkeit der therapeutischen Reperfusionmassnahmen erreicht Myoglobin die Höchstwerte im Blut nach 4-12 Stunden und normalisiert sich nach ca. 24 Stunden.

Bei Schädigung der Skelettmuskulatur tritt bei untrainierten Personen der Höchstwert sofort nach der Belastung auf, bei Trainierten erfolgt die Myoglobinfreisetzung wesentlich später und auch geringer.

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 - 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 Spiegeln von NT-proBNP nachweisen können. Anhand pathologischer Plasmakonzentrationen können herzinsuffiziente Patienten identifiziert werden.

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

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

### **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**

### **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:

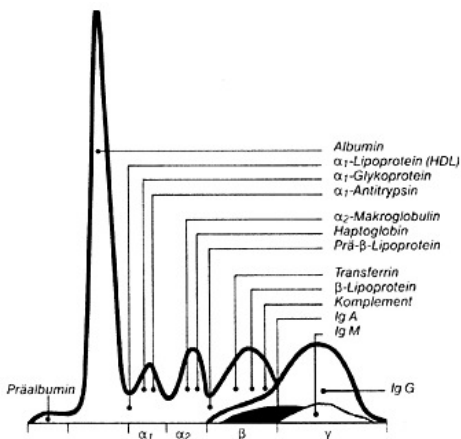
Beweglichkeit der Proteine, definiert durch die Stärke des elektrischen Feldes sowie dem pH-Wert und der Ionenstärke des Puffers, Größe und Form des Moleküls, Elektroendosmose des Trägermediums, Porengröße des Trägermediums, Es erfolgt so Trennung auf Agarosegel bei pH 8,8 in 5 verschiedene Fraktionen, 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,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Globuline. Diese setzen sich aus folgenden Proteingruppen zusammen:



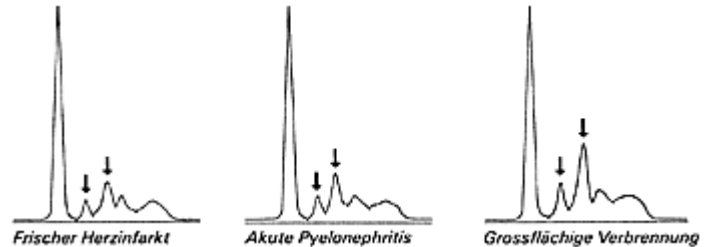
Wanderung von Serumproteinen in der Acetatfolien-Elektrophorese

- 1) Albumin
- 2) Akut-Phase-Proteine wie  $\alpha_1$ -Antitrypsin,  $\alpha_1$ -Glykoprotein, Caeruloplasmin, Haptoglobin
- 3) Lipoproteine:  $\alpha_1$ -, Prae- $\beta$ - und  $\beta$ -Lipoproteine
- 4) Präalbumin und Transferrin
- 5) Immunglobuline: IgG, IgA, IgM

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

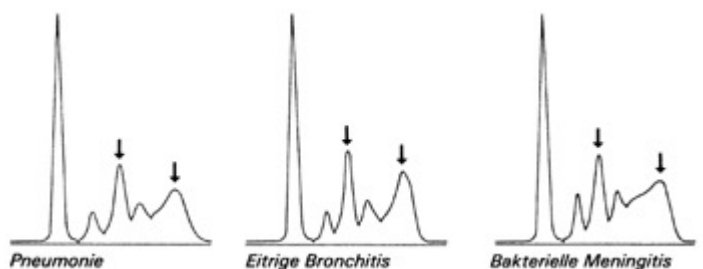
Neben der Angabe in % werden mit Hilfe der Gesamtproteinkonzentration auch die Absolutkonzentration berechnet.

### Frühstadium akuter Entzündungen



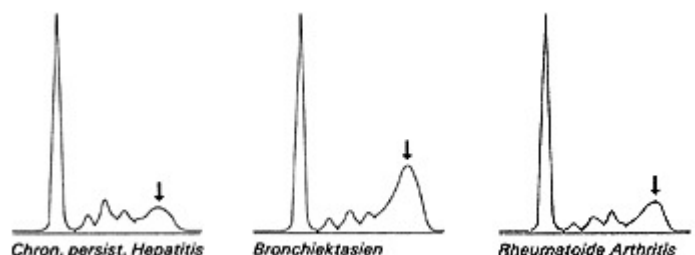
Albuminfraktion normal oder leicht vermindert,  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -Globuline vermehrt,  $\gamma$ -Globuline normal. Auftreten in der frühen Phase einer Infektionskrankheit, OP, Herzinfarkt, Verbrennungen

### Spätstadium akuter Entzündungen



Albumin weiterhin vermindert,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - und auch  $\gamma$ -Globuline vermehrt. Auftreten bei akuten Infektionskrankheiten in der späteren Phase, z. B. Pneumonie, eitrige Bronchitis, bakterielle Meningitis, Pyelonephritis oder Sepsis. Das Ausmass der Hypergammaglobulinämie ist von der Art des Erregers und der Abwehrlage des Patienten abhängig.

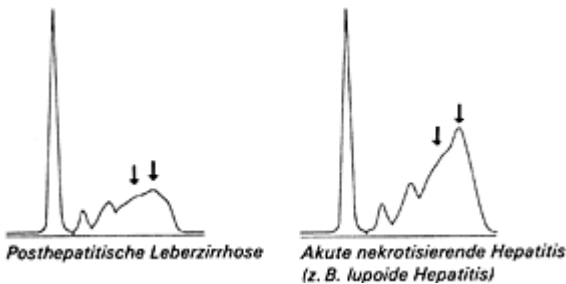
### Chronische Entzündung





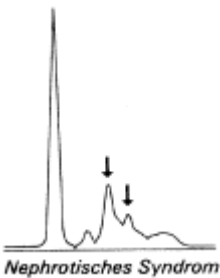
Albuminfraktion vermindert,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Globuline normal,  $\gamma$ -Globuline vermehrt, Auftreten nach chronischen Infektionskrankheiten, Rheumatoide Arthritis oder Autoimmunerkrankungen.

### Leberzirrhose



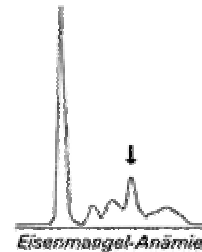
Albumin vermindert,  $\alpha$ -Globuline normal oder vermindert,  $\gamma$ -Globuline ausgeprägt vermehrt, Auftreten bei verschiedenen Formen der Leberzirrhose und chronischer Hepatitis

### Nephrotisches Syndrom



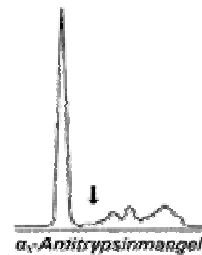
Albumin vermindert,  $\alpha_2$ -Globuline stark vermehrt,  $\beta$ -Globuline vermehrt,  $\alpha_1$ - und  $\gamma$ -Globuline vermindert, Auftreten bei Nierenerkrankungen mit glomerulärer Schädigung und Eiweißverlusten im Urin von mehr als 3 g/Tag

### Chronische Eisenmangel-Anämie



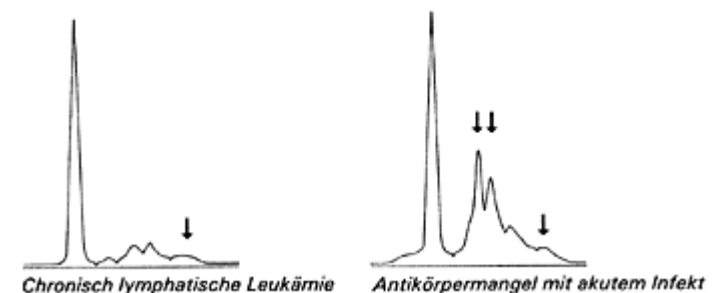
Anstieg der  $\beta$ -Globuline, verursacht durch eine Vermehrung des Transferrins.

### Hereditärer Alpha-1-Antitrypsin-Mangel



Deutlich verminderte  $\alpha_1$ -Globulin-Fraktion durch Fehlen von  $\alpha_1$ -Antitrypsin. Gehäuft sind Infekte der Atemwege zu beobachten.

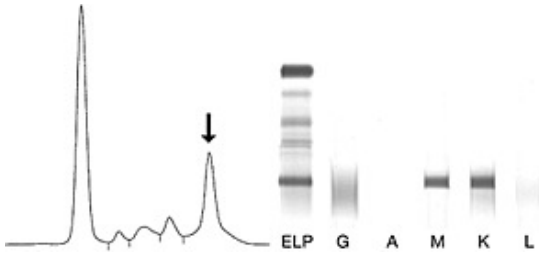
### Antikörpermangelsyndrome



Verminderung der  $\gamma$ -Globuline durch Antikörpermangel: angeborenes Antikörpermangel-Syndrom oder erworbener Antikörpermangel durch Erkrankungen.



## M-(Myelom)-Gradienten oder Störungen



Schmalbasige Fraktion in der Proteinauftrennung, als M-Gradient (Myelomgradient) bezeichnet. Ursächlich kann eine Monoklonale Gammopathie (Plasmozytom oder Morbus Waldenström) vorliegen. Bei Verwendung von Plasma statt Serum sieht man einen Fibrinogen-Peak zwischen  $\beta$ - und  $\gamma$ -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  $\beta$ -Fraktion von der prä- $\beta$ -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 sich anschließende Immunreaktion mit der Bildung von Antigen-Antikörperpräzipitaten.

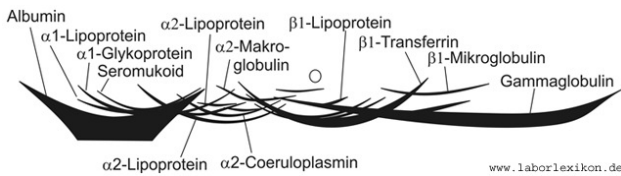
Dabei werden gewöhnlich sechs unterschiedliche „Spuren“ für die verschiedenen Antiseren verwendet. Entlang der Wanderungsachse der Proteine bilden sich Antigen-Antikörperkomplexe, die in der Porenstruktur des Gels festgehalten werden. Auf die erste Elektrophoresespur wird ein reines Proteinfällungsmittel gegeben, womit man eine Referenzelektrophorese des Patienten erhält. Auf die restlichen fünf Spuren werden Antikörper gegen Immunglobulin A, G und M sowie die beiden Leichtketten Kappa und Lambda gegeben.

Aus dem Gel werden dann die löslichen, nicht am Gel fixierten Proteine durch Auswaschen mit NaCl entfernt. Dann wird das Gel getrocknet und mit einem proteinspezifischen Farbstoff gefärbt, um die spezifischen Präzipitationsbanden sichtbar zu machen.

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 Agarsegel. 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.



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.

## Enzyme

### Gamma-GT

GGT, Gamma-GT (Gamma-Glutamyl-Transferase) ist ein in allen Organen vorkommendes Enzym. Erhöhte Konzentration im Serum weisen immer auf eine Leberschädigung 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  $\Delta$   
 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  $\Delta$  GOT  $\Delta$  Glutamat + Oxalacetat

Oxalacetat + NADH + H<sup>+</sup>  $\Delta$  LDH  $\Delta$  Pyruvat + NAD<sup>+</sup>

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

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

Das Enzym katalysiert folgende Reaktion:

Ketoglutarat + Alanin  $\Delta$  GPT  $\Delta$  Glutamat + Pyruvat

Pyruvat + NADH + H<sup>+</sup>  $\Delta$  LDH  $\Delta$  Lactat + NAD<sup>+</sup>

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 Leberschädigung 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. Ein erhöhter De-Ritis-Quotient kann auch bei akutem Herzinfarkt (GOT  $>$  GPT) auftreten. Der Referenzbereich des dimensionslosen De-Ritis-Quotienten beträgt 0,6 - 0,8.

### GLDH

Die GLDH ist in den Hepatozyten ausschließlich intramitochondrial lokalisiert. Ihre Zunahme im Blut wird durch eine Schädigung dieser Zellen hervorgerufen und deutet also 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).

### 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-Aktivität im Blut wird in Wirklichkeit nicht von einem Enzym, sondern von 5 zwar ähnlichen, aber doch verschiedenen Enzymen, den **LDH-Isoenzyme 1 bis 5**, verursacht. Im Herzmuskel und den roten Blutkörperchen 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 Werte finden sich dementsprechend bei Hämolyse, Herzinfarkt, Lebererkrankungen, malignen Erkrankungen, letztlich bei allen Erkrankungen, bei denen es zu einer Zellschädigung kommen kann, ohne jedoch spezifisch zu sein. Auch Leistungssport und körperliche Arbeit können zu Erhöhungen führen. 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.

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

### Cholinesterase

Die CHE ist ein wichtiger Parameter für die Untersuchung der Leberfunktion. Erhöhte Werte treten bei Intoxikation durch Insektizide, Diabetes mellitus und koronaren Herz-



Herzkrankheiten auf. Erniedrigte Werte sind bei chronischer Leberstauung, Lebertumoren, -zirrhose, Virushepatitis und Leukämie zu beobachten.

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

Das zu bestimmende Enzym katalysiert eine Reaktion bei der ein stabiler Farbstoff entsteht. Dieser ist photometrisch messbar.

$S\text{-Butyrylthiocholin} + H_2O \xrightarrow{CHE} \text{Thiocholin} + \text{Butyrat}$

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

### 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

Lipasen spalten Fette und ermöglichen damit deren Aufnahme aus dem Darm in den Stoffwechsel. Die Bildung der Lipasen erfolgt in der Bauchspeicheldrüse. 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. 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. Bei bis zu 3% der Bevölkerung findet man eine sogenannte Makroamylase, die aufgrund ihrer Größe nicht renal ausgeschieden wird und deshalb eine Erhöhung der Amylase im Plasma ohne Pankreatitis bewirkt. Der Nachweis einer Makroamylase hat keine klinische Bedeutung.

### Saure Phosphatase

Saure Phosphatasen (SP) gibt es in fast allen Zellen, v.a. Prostata, aber auch Knochen, Erythrozyten und Thrombozyten. Der Tartrat-hemmbarer Anteil der SP stammt überwiegend aus der Prostata und wird als Prostata-SP bezeichnet.

Erhöht bei Knochentumoren- oder Metastasen, M. Gaucher

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



## Kohlenhydratstoffwechsel

### Glukose

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

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

Hypoglykämien sind seltener und treten bei einer Insulinüberdosierung, aber auch bei 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.

Bestimmungsmethode:

Enzymatischer Farbstest,

Normalbereich nüchtern: 60 – 110 mg/dl

### HbA1c

HbA1c ist der mit Zucker verbundene, glykierte Blutfarbstoff. 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. Zwischen der Höhe des HbA1c und dem Risiko, eine diabetische Retinopathie zu entwickeln, besteht eine eindeutige Beziehung.

Mögliche Ursachen falsch niedriger HbA1c-Werte können sein: Hämoglobinopathien, beispielsweise Sichelzellanämie, HbC oder HbD, hämolytische Anämie, Kugelzellanämie, Blutverlust oder stattgehabte 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

Die Bestimmung von Fructosamin ermöglicht eine retrospektive Beurteilung des Glukosestoffwechsels über einen Zeitraum von 1-3 Wochen gegenüber einem Zeitraum von sechs bis zwölf Wochen beim HbA1c. Damit ist Fructosamin einmal ein



zusätzlicher Parameter für die Therapieeinstellung bei Diabetes mellitus. Bei Diabetes-Patienten mit angeborenen Hb-Anomalien ist der HbA1c-Wert grundsätzlich vermindert und daher nicht verwertbar, sodass in solchen Fällen nur Fructosamin als Langzeitparameter eingesetzt werden kann.

## 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 Glucosepiegel 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

Insulin ist ein Hormon und wird in der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) als Vorläuferversion (Proinsulin) gebildet. Aus Proinsulin 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 stellt auch eine bedeutende Ursache 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  $\beta$ -Zellen des Pankreas produziert. Gesunde haben kaum Proinsulin im Blut. Bei einer Dysfunktion der  $\beta$ -Zellen kommt mehr intaktes Proinsulin in die Blutbahn. Eine Steigerung der Insulinsekretion bei Insulinresistenz oder durch entsprechende Medikamente kann nach einiger Zeit zu einer unvollständigen Prozessierung von Proinsulin führen. Erhöhte intakte Proinsulinspiegel können daher als Zeichen einer funktionell beeinträchtigten Beta-Zelle betrachtet werden und sind somit ein Risikofaktor für Diabetiker und Prädiabetiker.

## 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 besteht. 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 photometrisch bestimmt. Da diese Fällungsmethoden jedoch zeitaufwändig und nicht automatisierbar sind, besteht der Bedarf an einer einfachen und zuverlässigen Bestimmung mit direkter Messung von HDL-Cholesterin wie z. B. durch die direkte Bestimmung mit 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 Referenzme-



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

*LDL-Cholesterin = Gesamtcholesterin - Triglyceride / 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 Farbttest, HDL Fällung durch Präzipitationsmethoden mit anschließendem Farbttest

oder

2) Lipidelektrophorese mit Quantifizierung aller Lipoproteinfraktionen (HDL, LDL, VLDL). Die Lipidelektrophorese beruht auf der elektrophoretischen Auftrennung und qualitativen 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 Triglyceride zu kleineren Chylomikronen-Remnants abgebaut. Nach achtstündiger Nahrungskarenz sind keine Chylomikronen im Blut mehr nachweisbar.

VLDL (very-low-density-lipoproteins) und IDL (intermediate-density-lipoproteins) wandern in der prä-beta-Bande, LDL (low density lipoproteins) in der beta-Bande und HDL (high-density-lipoproteins) in der alpha-Bande. 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**

In den Mucosazellen kommt es zur Resynthese der TG, die dann als Bestandteil der Chylomikronen über die Lymphbahn in den Blutkreislauf gelangt. Die Chylomikronen sind die triglyceridreichsten Lipoproteine und führen nach einer fettreichen Mahlzeit zur Trübung des Serums. Sie werden durch Einwirkung der Lipoproteinlipasen („Klärfaktor“) im Endothel der Kapillaren abgebaut. und als Bestandteil der Lipopro-



teinen sehr niedriger Dichte (VLDL) in die Blutbahn transportiert

Triglyceride werden entweder mit der Nahrung aufgenommen oder im Körper synthetisiert. Wie Cholesterin gehören die Triglyceride in die Gruppe der Nahrungsfette. Sie dienen hauptsächlich als Energiereserve des Organismus. Sie sind aufgebaut aus einem Glycerinmolekül, an dem drei Fettsäuren hängen. Sie werden im Darm durch Lipase gespalten und von den Darmschleimhautzellen aufgenommen. Anschließend werden sie von den Zellen des Darms aufgenommen und wieder zusammengesetzt. Endogene TG werden in der Leber und im Fettgewebe aus freien Fettsäuren gebildet. Gebunden an Eiweiße werden sie als Chylomikronen und VLDL-Körperchen im Blut transportiert und gelangen so zu den verschiedenen Organen.

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

Prognostische Richtwerte Triglyceride < 200 mg/dl

Bestimmungsmethode Triglyceride:  
Enzymatische Triglyceridspaltung, Extinktionsmessung

### **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 sog. HDL, also 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, also 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 (3 Allele). Die 6 Genotypen gehen mit unterschiedlichen LDL- und VLDL-Konzentrationen einher.

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



krankheit; 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

### 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 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 unterschiedlicher Therapiemöglichkeiten ist es von besonderer Bedeutung, die Patienten mit einem familiären Apo B-100-Defekt zu identifizieren, um eine entsprechende Behandlung zu ermöglichen.

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 Merkmalsträger 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

## Stoffwechsel

### Bilirubin

Bilirubin entsteht in der Leber, in der Milz und im Knochenmark beim Abbau des Häm-Anteils des Hämoglobins. **Bilirubin** ist das gelbe Abbauprodukt des Hämoglobins. Bilirubin wird in der Leber an Glucuronsäure konjugiert und 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-farbenen direkten Bilirubins und seinen Abbauprodukten führt zu einer auffälligen Dunkelfärbung des Urins.

### 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-Glukuryltransferase. Diese ist für die Bilirubinausscheidung verantwortlich.

##### 1. Crigler-Najjar-Syndrom Typ I

Das Konjugationsenzym (Bilirubin-UDP-Glukuryltransferase) fehlt vollständig. Folge ist eine indirekte Hyperbilirubinämie (über 20-fach), als Säugling resultiert ein Kernikterus mit neurologischen Störungen. Daher versterben betroffene Patienten unbehandelt in der frühen Kindheit. Labormäßig zeigt sich eine Erhöhung des indirekten Bilirubins.

Therapie: Phenobarbital, als hepatischer Enzyminduktor, kann den Bilirubinspiegel senken, ist aber keine Langzeittherapie. 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  
Therapie: Verminderung des Ikterus durch Enzyminduktion z.B. mit Phenobarbital möglich.

### **Dubin-Johnson-Syndrom**

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

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

### **Rotor-Syndrom**

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

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

### **M. Meulengracht**

Beim Morbus Meulengracht ist die Aktivität der UDP-Glukuronyltransferase herabgesetzt und somit die Ausscheidung des unkonjugierten Bilirubins erschwert. Die Folge daraus ist ein erhöhter Bilirubin-Serumspiegel. Es handelt sich um eine hereditäre Transport- und Stoffwechselstörung von Bilirubin in der Leber ohne zugrundelie-

gende Leberkrankheit und ohne eigenen Krankheitswert.

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 Urin 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.

### **Ammoniak**

Ammoniak ist ein Endprodukt des Proteinstoffwechsels und entsteht im Zellstoffwechsel beim Abbau von Aminosäuren und anderen stickstoffhaltigen Metaboliten. Es wird in der Leber verstoffwechselt 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. Die Probe muss nach der Probennahme sofort zentrifugiert und gekühlt transportiert werden.

### **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. Selten kann es auch durch eine Überproduktion von Harnsäure zu einer primären Gicht kommen. Nach mehreren Gichtanfällen kann sich eine Arthritis urica im Großzehengrundgelenk herausbilden. Stark verminderte Harnsäurespiegel finden sich bei angeborenen Enzymdefekten.

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.

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

### **Homocystein**

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

Zur weiteren Verstoffwechslung und Abbau des Homocysteins sind Vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> und Folsäure notwendig. Daher kommt es bei einem Mangel an Vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> 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 B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> 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 sons-



tigen 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 werden ca. 4 ml frisches Plasma (EDTA, Citrat, Heparin) oder frisches Serum benötigt, für die der MTHFR-Defizienz 4 ml EDTA-Blut. Es sollte 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 bis zu 4 Tagen ist nur mit Plasma möglich.

## Aminosäuren

Aminosäuren gehören zu den Grundbausteinen des menschlichen Körpers und werden eingeteilt in essentielle und nicht essentielle Aminosäuren.

Viele Aminosäuren kann der menschliche Körper zum Teil aus Zucker und anderen Stoffen in der Nahrung selber herstellen. Man spricht daher von nicht essentiellen Aminosäuren. Einige müssen aber auch, ähnlich wie Vitamine, mit der Nahrung direkt aufgenommen werden und heißen daher essentielle Aminosäuren.

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

## Fettgewebe

### Einleitung

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

### 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 pulsativ 3-4mal pro Tag mit einem Gipfel um Mitternacht. 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 $\alpha$ , 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 erniedrigt, bei hochkalorischer Ernährung steigt die Leptinkonzentration schneller als das Körpergewicht, der Leptin/BMI-Quotient ist erhöht. Dieser hormonelle Regelkreis dient dem Wiedererreichen einer ausgeglichenen 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  $\beta$ -Zellen des Pankreas. Leptin soll auch Auswirkungen auf die Reproduktionsfähigkeit, die Lymphozyten-Funktion, den Knochenaufbau und die Angiogenese haben.

#### Störungen

1. Bei sehr seltenen Formen genetisch bedingter Adipositas ist die Leptinkonzentration im Serum nicht messbar. Die betroffenen Kinder sind hyperphag und ausgesprochen

adipös, wachsen aber normal. Die therapeutische Substitution von Leptin normalisiert das Körpergewicht.

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

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

Referenzintervall:

Frauen 3,5-15,0  $\mu\text{g/l}$ , etwa 0,2-1,0 nmol/l

Männer 2,5-10,0  $\mu\text{g/l}$

#### **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 über die Aktivierung der AMP-Kinase die Fettsäureoxidation in den Muskeln und in der Leber und verbessert so die Insulinsensitivität. Bei adipösen Patienten ist die Plasmakonzentration von Adiponectin erniedrigt. Es hat sich eine negative Korrelation mit dem BMI gezeigt.

Eine kurzfristige Erhöhung des Insulinspiegels führt zu einer vermehrten Freisetzung von Adiponectin, chronisch erhöhte Insulinspiegel vermindern den Serumspiegel.

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. Eine Injektion von NPY in die Kernareale des Hypothalamus von Versuchstieren bewirkt eine ungehemmte Nahrungsaufnahme (Hyperphagie). 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 ( $\alpha$ -MSH)**, welches ebenfalls von Neuro-

nen im Nucleus arcuatus gebildet wird und den Appetit hemmt. Beide Populationen inhibieren sich gegenseitig. Die Sekretion von  $\alpha$ -MSH wird durch Leptin gesteigert.

### Orexin A und B (Hypocretin 1 und 2)

Orexin zeigt ein gegenläufiges Verhalten zu Leptin, wird hauptsächlich im Hypothalamus synthetisiert und hat einen stimulierenden Effekt auf die Nahrungsaufnahme, der jedoch nur kurzfristig ist und im Tiermodell nicht zu Fettleibigkeit führt. Außerdem spielt es eine Rolle in der Regulation des Energiehaushaltes und des Schlaf-/Wachrhythmus. Orexin scheint eine Steigerung der Vigilanz zu bewirken. Die Orexin-Expression wird in sehr komplexer Weise reguliert.

Bei Narkolepsie-Patienten wurde beobachtet, dass Orexin A im Liquor fast nie nachweisbar ist. Die Rolle des Orexins bei der Initiierung der Nahrungsaufnahme würde vermuten lassen, dass Narkolepsie-Patienten weniger essen und schlanker sind als der Durchschnitt. Im Gegenteil weisen Narkolepsie-Patienten jedoch eine Tendenz zur Übergewichtigkeit mit erhöhtem BMI auf bei ähnlichem Aktivitätsniveau. Möglicherweise lässt sich dieses Paradoxon dadurch erklären, dass Narkolepsie-Patienten ebenfalls eine erniedrigte Leptinkonzentration im Plasma aufweisen, die eine gestörte Verwertung der zugeführten Energie wahrscheinlich macht. Narkolepsie-Patienten weisen häufiger einen pathologischen oralen 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 Insu-



lin, Katecholamine, GH, Glucagon,  $T_3$ ) und Bildungsort für Hormone, Hormonvorläufer und Transmitter (Adipozytokine oder Adipokine) wie Leptin, Resistin,  $TNF\alpha$ , Angiotensinogen oder Prostaglandine. Damit das Gewicht konstant 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

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. Es ist wichtigster Bestandteil von Zähnen und Knochen. 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 anti-allergische 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 ver-

wendet 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. Aufgrund dieser Wirkungen an verschiedenen Organsystemen findet sich nach Zufuhr von Parathormon im Blut eine Zunahme der Calcium-Konzentration sowie ein Abfall der Phosphat-Konzentration.

Pathologische Konzentrationen des Parathormons können einmal durch einen gestörten Calcium-Stoffwechsel, aber auch eine autonome Überproduktion in den Ne-



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

### **Vitamin D (1,25-Dihydroxycholecalciferol)**

Die Konzentration an Calcidiol (25-Hydroxy-Vitamin D) spiegelt die Zufuhr von Vitamin D mit der Nahrung und die Bildung in der Haut wieder. Indikation: V.a. Vitamin D-Mangel z. B. durch - verminderte intestinale Vitamin D-Absorption - verminderte UV-Licht Exposition - erhöhter Verlust von Vitamin D (nephrotisches Syndrom) Symptome: Hypocalcämie, verminderter Knochenmineralgehalt (Rachitis, Osteomalazie) und Verdacht auf Vitamin-D Überdosierung. In der Niere findet eine Hydroxylierung des Calcidiols zum Calcitriol (1,25-Dihydroxy-Vitamin D) statt. Mit der Bestimmung von Calcitriol kann nicht nur die Calciumhomöostase überprüft, sondern auch die Aktivität der 1-alpha-Hydroxylase in der Niere kontrolliert werden.

### **Cross-Links**

Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD) bilden in Knochen und Knorpeln sogenannte Quervernetzungen, die die einzelnen Kollagenfasern miteinander verbinden. Im Gegensatz zum ubiquitären Hydro-

xyprolin zeigen sie ein recht spezifisches Gewebemuster; PYD findet sich in Knochen, Knorpel, Sehnen und Bändern, während DPD fast ausschließlich im Knochen vorkommt. Erkrankungen, die mit einem gesteigerten Knochen- oder Knorpelabbau einhergehen, führen zu einer Zerstörung des Kollagens durch proteolytische Prozesse. PYD- und DPD-Quervernetzungen (Pyridinolin- und Desoxypyridinolin-Crosslinks) werden freigesetzt, im Organismus nicht weiter metabolisiert und so renal unverändert ausgeschieden. Die Bestimmung von DPD im Urin ist ein äußerst sensibler Marker für alle Erkrankungen, die mit Knochenabbauprozessen assoziiert sind. Dazu gehören insbesondere: Osteoporose (Menopause), Hyperparathyreoidismus, Morbus Paget, Osteolytische oder osteoblastische Metastasen.

Während der frühen Menopause zeigen Frauen leicht erhöhte DPD-Konzentrationen, die sich jedoch bald wieder normalisieren. Kinder und Jugendliche haben ebenfalls, -in Abhängigkeit ihrer Wachstumsgeschwindigkeit-, erhöhte Werte. Frauen, bei denen nach der Menopause eine Osteoporose auftritt, haben deutlich erhöhte DPD-Spiegel, die therapeutisch durch Östrogen-gabe reduzierbar sind.

Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus zeigen deutlich erhöhte DPD-Werte, die sich nach Parathyreoidektomie wieder normalisieren.

Beim M. Paget sind aufgrund der massiven Knochenstoffwechselstörung deutlich erhöhte DPD-Konzentrationen zu erwarten; entsprechendes gilt für alle osteolytischen und osteoblastischen Knochenmetastasen. Zur Beurteilung müssen die entsprechend gemessenen Werte auf die Kreatininkonzentration im Urin bezogen werden. Als Normbereich ist für Desoxypyridinolin folgender Wert anzunehmen: 20 - 50 µg/g Kreatinin



### **Isoenzyme Alkalische Phosphatase**

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

### **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**

Physiologisch erfolgt die Calcitonin-Produktion in den C-Zellen der Schilddrüse; Es reguliert zusammen mit seinem Gegenspieler Parathormon den Calciumhaushalt. Calcitonin senkt den Calcium-Spiegel im Serum durch einen verstärkten Calcium- und Phosphateinbau in die Knochen, einer Reduktion der Calciumaufnahme aus dem Darm sowie eine verminderte renale 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 un-

ter 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**

Osteoklasten bilden bei der Knochenresorption die Tartrat-resistente Saure Phosphatase (TRAP). Die TRAP wird nicht nennenswert durch glomeruläre Filtration eliminiert.

Es bietet sich daher an, bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion TRAP als Marker für Knochenabbau und die BAP (Ostase) als Marker für Knochenanbau zu verwenden. Der immunologische Nachweis für die TRAP zeigt - ähnlich wie der immunologische Nachweis für die BAP - höhere Werte bei Kindern als bei Erwachsenen, ferner werden höhere Werte bei Frauen nach der Menopause gefunden im Vergleich zu prämenopausalen Frauen. Postmeno-pausale Frauen ohne Hormon-



substitution liegen höher als solche mit Östrogensubstitution.

## 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 Pankreasenzymen 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. 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. Die Untersuchung erfolgt durch den Lactose-Intoleranz-Test, bei dem der Patient Lactose oral verabreicht bekommt, oder einen molekulargenetischen Test.

### Galactosämie

Bei der Galactosämie (Häufigkeit im Durchschnitt 1: 50000) kann Galactose, ein Bestandteil des Milchzuckers, nach der Phosphorylierung nicht abgebaut werden. Infolge des Enzymmangels kommt es zum Aufstau von Galactose-1-Phosphat, das toxische Wirkungen hat. Typischerweise resultiert unter anderen Symptomen ein relativ bald einsetzender schwerer Leberschaden sowie 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 Karzinoideumoren, die Serotonin bilden und vermehrt ausschütten, kann das Abbauprodukt des Serotonins, die 5-Hydroxyindolessigsäure, im Sammelurin über 24 Stunden bestimmt werden. Bei Karzinoideumoren, die kein spezielles Hor-

mon 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. Tumore neuroendokrinen Ursprungs gehen normalerweise einher mit erhöhten Chromogranin A-Plasmakonzentrationen. Hohe Spiegel zeigen eine Herkunft aus den neuroendokrinen Geweben an.

### 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 Serotoninmangel im Gehirn zurückzuführen sind, ist umstritten. Die Differentialdiagnose beim sekundären Hypertonus umfasst das Karzinoideumoren 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 abdominelle Beschwerdebilder, sowie phototoxische Hautreaktionen können den Verdacht auf das Vorliegen einer primären Porphyrieform begründen. Die häufigste Porphyrieform in Europa, die **chronisch hepatische Porphyrie** einschließlich ihrer klinischen Manifestation, der **Porphyria cutanea tarda (PCT)**, wird durch einen hereditären oder exogen hervorgerufenen Enzymdefekt der Uroporphyrinogen-Decarboxylase hervorgerufen. Als exogene Manifestationsfaktoren kommen u.a. Alkohol und Östrogene in Betracht. Bei den chronisch hepatischen Porphyrien ist eine progrediente Entwicklung von klinisch inapparenten Formen (Typ A und B) über Typ C (klinisch latente Porphyria cutanea tarda) bis zur kutanen Manifestationsform an einer Änderung der Verteilung von Uro-, Hepta- und Koproporphyrinen im 24 Stunden-Urin feststellbar.

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 Hautpartie, 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 (%) =  $(\text{Serumeisen } (\mu\text{g/dl}) / \text{Transferrin } (\text{mg/dl})) \times \text{Faktor}$ ) ist ein Maß für die Eisenbeladung des zirkulierenden Transferrins, welches für den Transport von Eisen aus den Speichern zum Knochenmark verantwortlich ist. 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  $\mu\text{g/l}$  und für Männer 30 bis 400  $\mu\text{g/l}$ . Die Serum-Ferritin-Konzentration von 100  $\mu\text{g/l}$  repräsentiert etwa 1 g Speichereisen. Werte unter 15  $\mu\text{g/l}$  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 finden sich auch bei Lebererkrankungen, der Hämochromatose, Malignomen und Infektionen, ohne dass 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  $\mu\text{g/ml}$ ) 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 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 sensitiver Parameter für das Vorliegen einer eisendefizitären Erythropoese. Der Prozentsatz dieser hypochromen Erythrozytenpopulation, 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 lang-

anhaltender eisendefizitärer Blutbildung unter Erythropoetin (EPO)-Therapie kann es zu einem Anstieg dieser Hypochromen auf mehr als 50 % kommen.

### CHr

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. 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 hy-



pochrom und mikrozytär (MCH und MCV vermindert, MCHC normal).

### **Funktioneller Eisenmangel**

Ein funktioneller Eisenmangel besteht, wenn zwar die Eisenspeicher ausreichend mit Eisen gefüllt sind (normale Ferritinwerte), es aber trotzdem zu einer unzureichenden Eisenversorgung der Erythropoese kommt. Eine adäquate Eisenversorgung lässt sich durch Messung des retikulozytären Hämoglobingehalts (CHr) und durch die Bestimmung des Prozentsatzes an hypochromen Erythrozyten (HYPO) ermitteln. Steigt der Anteil der hypochromen Erythrozyten deutlich über 2.5 % oder kommt es zu einem Abfall des CHr unter 29 pg, so besteht eine eisendefizitäre Erythropoese.

Ein solcher funktioneller Eisenmangel kann dann auftreten, wenn bei höher dosierter EPO-Therapie die begrenzte Transportkapazität des Transferrins nicht mehr ausreicht, den gesteigerten Eisenbedarf des Knochenmarks zu decken (Ferritin normal, Transferrinsättigung erniedrigt, sTfR-F Index  $> 3.2$ ). Ein funktioneller Eisenmangel findet sich darüber hinaus auch bei chronisch entzündlichen oder malignen Erkrankungen, bei denen Eisen aus der Zirkulation zurück in die Speicher verlagert wird (Ferritin erhöht, Transferrin und Serumeisen erniedrigt, sTfR-F Index  $> 2,0$ ).

Im Vergleich zum Serum-Ferritin stellte sich heraus, dass sTfR unter bestimmten Bedingungen der zuverlässigere Parameter bei der Diagnose einer Eisenmangelanämie ist. Zum einen findet man gleiche Transferrin-Rezeptor-Spiegel bei beiden Geschlechtern, während beim Ferritin erhebliche Unterschiede auftreten. Außerdem ist der Rezeptor-Anstieg mit dem Eisenmangel im Gewebe korreliert, während der Ferritin-Abfall mit der Mobilisierung von Eisenreserven einhergeht, also noch kein eigentlicher Mangel bestehen muss. Der sTfR-F Index kombiniert beide Bestimmungen.

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

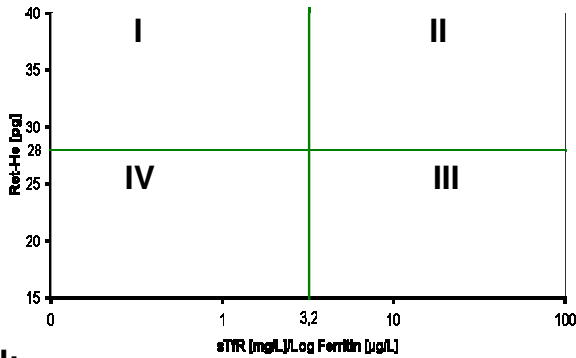
Ein schwieriges Problem stellt auch die Abgrenzung einer Eisenmangel-Anämie von anderen Anämieformen, insbesondere einer hypoproliferativen Anämie, dar. Diese tritt oft bei chronischen Erkrankungen auf, wo das Ferritin aufgrund von Entzündungsprozessen vor allem in der Leber (falsch) hoch bzw. normal bleiben kann, so dass eine tatsächliche Eisenmangel-Anämie nicht über ein erniedrigtes Serum-Ferritin bestätigt werden kann. Der Transferrin-Rezeptor aber korreliert direkt mit der Schwere der Anämie, so dass die Eisenmangel-Anämie über den Rezeptor-Anstieg sicher erkannt werden kann, während der Transferrinrezeptorwert bei der hypoproliferativen Form in der Regel unverändert bleibt.

### **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.

## 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 Gewebhypoxie kommt es regulatorisch zu einer Erhöhung der Erythropoetinkonzentration und damit zu einer sekundären Polyglobulie. Ursachen einer solchen Hypoxie bestehen in einem vermindertem O<sub>2</sub>-Gehalt im arteriellen Blut, Blutverteilungsstörungen und erhöhtem O<sub>2</sub>-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 Tumormformen sowie die Differentialdiagnose zwischen Polyglobulie und Polycythaemia vera.



## 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 wird durch die Nahrung als NaCl (Kochsalz) aufgenommen und regelt mit einer Vielzahl anderer Faktoren die Wasser- und Elektrolytverteilung in den Körperräumen. Der Stoffwechsel von Chlorid ist deshalb eng mit dem des Natriums verbunden. Die diagnostische Relevanz besteht insbesondere bei metabolischen Alkalosen und metabolischen Acidosen.

Normbereich: 97-108 mmol/l

### Osmolalität

Unter Osmolalität versteht man die Konzentration aller osmotisch aktiven, gelösten Teilchen in einem Kilogramm einer Körperflüssigkeit. Hierbei spielt insbesondere die



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

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

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

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

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

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

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

Das spezifische Gewicht von Urin ist ein Maß für die Konzentrationsfähigkeit der Niere. Wasser hat ein spezifisches Gewicht von 1000 g/l. Ist der Urin konzentrierter, steigt das spezifische Gewicht an auf Werte bis etwa 1020 oder 1030. Aus einer hohen Dichte (über 1.020) kann man folgern, dass die Niere den Harn konzentrieren kann. Dies schließt schwere Nierenschäden oder ein Fehlen einer ADH-Wirkung (Diabetes insipidus) meist aus. Leichtere Nierenschäden sind dadurch aber keineswegs ausgeschlossen. Ursachen einer hohen Dichte des Harns sind geringe Trinkmengen oder Flüssigkeitsverluste außerhalb der Niere wie Schwitzen, Fieber oder Durchfälle. Genaue Messungen erfolgen mit einem 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

Blutgasuntersuchungen werden fast ausschließlich im klinischen und intensivmedizinischen Bereich durchgeführt, da im Allgemeinen die Bestimmung der Blutgaswerte nur bei schwer kranken Patienten oder pulmonal Erkrankten erforderlich 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. Eine Verminderung des  $p\text{CO}_2$ -Wertes kommt bei zu tiefer oder zu schneller Atmung vor.

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

Der **pH-Wert** ist der negative dekadische Logarithmus der Aktivität der Wasserstoffionen und im Blut das Ergebnis des Gleichgewichts von Säuren und Basen. Der Blut-pH-Wert gibt auf einer Skala von 0 bis

14 an, wie sauer oder basisch das Blut ist. Verschiedene Stoffwechselreaktionen haben auf dieses Gleichgewicht unterschiedlichen Einfluss. 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 Kohlensäuresystem, 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 das Abatmen von Kohlendioxid in der Lunge gestört ist, bildet sich im Blut vermehrt Kohlensäure und es entsteht eine respiratorische Azidose.

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

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

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

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

**$\text{HCO}_3$ , Bicarbonat**, ist eine Puffersubstanz und entsteht aus dem Kohlendioxid im Blut. Der Kohlendioxid-Gehalt des Blutes und





der Bicarbonat-Gehalt stehen 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. Eine Verringerung des Bicarbonat-Gehalts entsteht durch Funktionsstörungen der Niere, bei anhaltenden Durchfällen oder als Folge eines verminderten  $p\text{CO}_2$ -Wertes.

Referenzbereich Standardbicarbonat: 22-26 mmol/l

Der **Basenüberschuss** ist wie das Standardbicarbonat ein rechnerischer Wert, der die Zahl der Puffersubstanzen im Blut beschreibt. Der Basenüberschuss (Base Excess, BE) 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. Bei Lungenerkrankungen kann nicht genug Sauerstoff über die Lunge ins Blut gelangen, die Folge ist 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  $\text{SpO}_2$ : 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

Im Bindegewebe der Leber werden überwiegend Kollagene vom Typ I und III gefunden. 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 histologische 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  $\beta$ -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 Alkohol-

konsum 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 relativ weiten Normbereich und ist zudem von einer größeren Zahl nicht durch Alkohol bedingter Erkrankungen beeinflusst (einseitige Ernährung, Magen-erkrankungen, 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 abge-



baut 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. Eine endogene Bildung ohne Ethanolkonsum ist, soweit bekannt, nicht nachweisbar.

Somit schließt EtG die diagnostische Lücke zwischen der direkten Alkoholbestimmung im Blut und den oben erwähnten Langzeitmarker 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 Endprodukte des Proteinstoffwechsels und entsteht im Zellstoffwechsel beim Abbau von Aminosäuren und anderen stickstoffhaltigen Metaboliten. Es wird in der Leber metabolisiert und erscheint daher erhöht bei schweren Leberschäden mit reduzierter Entgiftungskapazität. Hohe Ammoniakspiegel im Blut können eine Enzephalopathie bedingen, die Höhe des Ammoniak-Spiegels korreliert jedoch nur bedingt mit dem Schweregrad der Enzephalopathie.

Indikationen sind eine dekompensierte Le-

berzirrhose, 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 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. Schwermetalle sind Metalle mit einer Dichte über 4,5 g/cm<sup>3</sup>. Zu den Schwermetallen zählen z. B. Chrom, Eisen, Kupfer, Mangan, Zink, Blei, Quecksilber, Cadmium, Nickel 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 cancerogen, 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. Sie sind daher wichtige Bestandteile von Gemüse, Obst, Milch und Fleisch und werden unterteilt in wasserlösliche (B-Vitamine, Folsäure und Vitamin C) und fettlösliche Vitamine (Vitamin A, D, E, K). 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 Ra-



dikale 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** ( $\beta$ -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 kardiovaskulären 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 einseitige Ernährung, chronischer Alkoholismus verantwortlich sein.

## Hormone

### FT3, FT4

Die Schilddrüse produziert die beiden Hormone T3 (Trijodthyronin) und T4 (Tetraiodthyronin). 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 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

TRH (Thyreotropin Releasing Hormon) ist das Hormon, das aus der Hypophyse TSH freisetzt. 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.

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

Der altersabhängige Normbereich für Erwachsene beträgt 0,3-4,5 mU/l. Bei Einnahme von Schilddrüsenhormonen kann das TSH trotz normaler fT3- und fT4-Werte zu niedrig 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.

Die Diagnose der Hypothyreose wird durch erniedrigte FT3- und/oder FT4-Werte im Blut gestellt. Der TSH-Wert ist bei der primären Hypothyreose erhöht, bei der sekundären Hypothyreose erniedrigt.

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

### Schilddrüsenantikörper

Schilddrüsenantikörper reagieren mit dem Schilddrüsenengewebe und verhindern oder steigern (Basedow) die Hormonproduktion. Anti-TPO (Schilddrüsenperoxidase-Antikörper) und Anti-Thyreoglobulin-Antikörper kommen bei Hashimoto-Thyreoiditis (mit hohen Konzentrationen, meist >5000 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). So-

matostatin wird außerdem in den D-Zellen des Verdauungstraktes und der Bauchspeicheldrüse gebildet, wobei es die Ausschüttung von Glucagon und Insulin aus den  $\alpha$ - und  $\beta$ -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 sehr kurzen Impulsen während der ersten Stunden des Schlafes ausgeschüttet und bleibt nur wenige Minuten im Kreislauf. In der Leber wird es in Somatomedin-C (IGF-1) umgewandelt. STH kontrolliert das Längenwachstum vor der Pubertät. Es fördert das Wachstum der inneren Organe und beeinflusst den Stoffwechsel. Zusätzlich ist es an der Verknöcherung des Skeletts beteiligt und an der Bildung von Glucose in der Leber. Die Freisetzung von STH wird über den Hypothalamus kontrolliert.

Verminderte Werte finden sich bei hypophysären Zwergwuchs bei Erwachsenen, hypothalamisch-hypophysären Minderwuchs bei Kindern und Wachstumsverzögerung. Erhöhte Werte finden sich bei: hypothalamisch-hypophysärer Großwuchs bei Kindern, Akromegalie bei Erwachsenen, ektopische STH-Produktion bei Pankreas- und Bronchial-Ca sowie Karzinoiden.

### Somatedin 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

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 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 Cortisolspiegel werden über das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse kontrolliert. CRH (Corticotropin- Releasinghormon) stimuliert den Hypophysenvorderlappen zur Ausschüttung von ACTH, das wiederum Cortisol aus der Nebennierenrinde freisetzt. 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 Erkennung eines Cushing Syndroms ist die Bestimmung von Cortisol im 24-Stunden

Urin besonders geeignet, 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. Die Bestimmung von Cortisol im Speichel ist besonders 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 Frauen zusammen mit dem FSH auf die Reifung und Produktion der Geschlechtszellen: dem Follikelsprung bei der Frau und der Spermienreifung beim Mann.

Bei der Frau ist vor dem Eisprung ein steiler Anstieg der LH-Konzentration im Blut nachweisbar. Es unterstützt Eireifung und Eisprung sowie die Bildung des Gelbkörpers. Beim Mann wird die Bildung des Testosterons in den Leydig-Zwischenzellen des Hodens stimuliert.

## FSH

Das follikelstimulierende Hormon (FSH) ist ein Glykoprotein und wird im Vorderlappen der Hypophyse gebildet. FSH wirkt auf die Hoden und Eierstöcke. Bei der Frau fördert es die Bildung von Östrogen und die Follikelreifung im Eierstock. Beim Mann fördert es die Spermienbildung. Die Ausschüttung des FSH wird durch ein im Hypothalamus gebildetes Releasing-Hormon, geregelt, das auch für die Freisetzung des des Luteinisierenden Hormons (LH) verantwortlich ist.

## LH/FSH

In den Wechseljahren kommt es zu einer deutlichen Erhöhung der Hormone LH und



FSH. Der Östrogenspiegel allein ist nicht ausreichend für eine sichere Diagnose. 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 in Menstruationszyklus zu berücksichtigen. Daher ist zur sicheren Diagnose eine dreimalige Kontrolle der Werte unter gleichbleibenden Bedingungen notwendig.

## **βHCG**

Plazentares Choriongonadotropin wird vom Trophoblasten produziert; es ist ein Glykoprotein mit einem molekularen Gewicht von ca. 30.000 Dalton, welches die Rückbildung des Corpus luteum in der Frühschwangerschaft verhindert und die Östrogensynthese fördert.

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 serielle Bestimmung von HCG (HCG-Profil) wichtige Hinweise auf das Vorliegen einer Intrauterin- bzw. ektopen Gravidität.

Bei einer ektopen Schwangerschaft liegt die HCG-Progression deutlich unter der Norm. Erniedrigtes HCG tritt bei Patientinnen mit Extrauteringravidität oder Abortus incompletus auf. Entsprechend erhöhte Werte finden sich bei der Blasenmole, bei Mehrlingsschwangerschaften und bei Trisomien. Als Tumormarker ist HCG/β-HCG von Bedeutung, da humanes Choriongonadotropin sowohl von Ovarial-, Tumor-, Blasen-, Pankreas-, Magen-, Lungen- und Lebertumoren sezerniert wird.

## **Östradiol (E2)**

Im Organismus ist Cholesterin der Ausgangsstoff für die Östradiol-Synthese. Über Pregnenolon, Progesteron, 17-alpha-Hydroxyprogesteron und Testosteron entsteht Östradiol. Östradiol wird bei der Frau überwiegend in den Granulosazellen des reifenden Follikels produziert, in kleinen Mengen auch in der Plazenta. Östradiol E2 ist als das natürliche Östrogen der Frau für die Ausprägung ihrer sekundären Geschlechtsmerkmale verantwortlich. In der Pubertät bewirkt es die Ausbildung der typischen weiblichen Geschlechtsmerkmale (Busen, hohe Stimme und weibliches Behaarungs- und Fettverteilungsmuster). Östrogene fördern die Reifung einer befruchtungsfähigen Eizelle, deren Transport und Nidation im Uterus. Während der Entbindung fördert Östrogen die Kontraktionsbereitschaft des Uterus. Östrogene stimulieren die Knochenreifung, senken den Cholesterinspiegel und führen zu vermehrter Wassereinlagerung im Gewebe. Bei der Frau bewirkt E2 die Stimulation des Geschlechtstriebes. Frauen haben perimenopausal nur noch geringe Östradiolspiegel. Bei Männern werden geringe Mengen Östrogen in den Hoden und der Nebennierenrinde gebildet. Bei Männern finden sich erhöhte Oestradiolwerte 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, Andro-





gene und einige Psychopharmaka. Die Follikelreifung stimulierende Medikamente erhöhen die Östradiolkonzentration als Folge der Follikelreifung.

Bei gestörter Funktion der Ovarien findet man in der Regel in Abhängigkeit von der Art der Ovarfunktionsstörung leicht bis extrem erniedrigte Östradiolspiegel; bei chronischer Anovulation sind die Östradiolspiegel 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 (E<sub>3</sub>)

Östriol ist ein quantitativ wichtiges Stoffwechselprodukt von Östradiol und Östron. Es besitzt durch schwache Östrogenrezeptorbindung nur eine schwache Östrogenwirkung. Das Östriol im Blut der Schwangeren wird von Fetus und Plazenta produziert. Die Bestimmung von Östriol dient daher der Beurteilung der fetoplazentaren Funktion. Pathologische Abweichungen des **freien** Östriols nach unten finden sich bei allen Zuständen, die mit einer fetoplazentaren Insuffizienz vergesellschaftet sind, sowie bei kindlichen Fehlbildungen wie Anecephalie und Down-Syndrom. Wichtig ist Östriol im Rahmen der Pränataldiagnostik zusammen mit  $\beta$ HCG und AFP (Triple-Test) .

### AFP

Bei einer Reihe von kindlichen Missbildungen (Spina bifida, Anecephalie, 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 au-

tosomalen 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 Triso-



mien 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, bildet sich das Corpus luteum zurück. 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. Bis zu 25% der Hyperprolaktinämien können auf die Gegenwart von biologisch inaktivem Makroprolaktin (an Immunglobulin -G gekoppeltes Prolaktin) zurückgeführt werden. Eine Differenzierung wird durch eine spezielle Serumvorbehandlung 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 kerspintomographischen Prolaktinom-Darstellung.

### **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%. Testosteron hemmt durch eine Rückkopplung die Freisetzung von LH aus der Hypophyse.

Bei nahezu allen Zielorganen der Androgene ist jedoch nicht Testosteron, sondern Dihydrotestosteron das eigentlich wirksame Hormon. Testosteron ist der unmittelbare Prekursor.

Testosteron wird bei Frauen zu 25% in den Ovarien und weiteren 25% in der Nebennierenrinde produziert. Die restlichen Anteile entstehen durch Metabolisierung aus anderen Vorstufen (Androstendion, DHEA). Beim Mann bewirkt Testosteron die Entwicklung der Geschlechtsorgane, die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale wie Behaarung, Stimme etc. sowie die Samenproduktion. Bei der Frau steigert es die Libido, führt aber bei einer Überproduktion zu einer Virilisierung. Die Blutentnahme sollte wegen des circadianen Rhythmus möglichst morgens zwischen 7 und 9 Uhr erfolgen.

Erniedrigte Werte findet man bei Männern mit primären Hypogonadismus, nach Traumata der Hypophyse oder des Hypothalamus und physiologisch im fortgeschrittenen Alter.

Erhöhte Werte bei Frauen können für ein polycystisches Ovar, Late-onset-AGS, androgenproduzierende Tumore des Ovars oder der Nebennierenrinde sprechen.

### **Oxytocin**

Oxytocin wird im Hypothalamus gebildet und über den Hypophysenhinterlappen direkt in die Blutbahn ausgeschüttet. Es be-



wirkt 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, indem es in Testosteron, aber auch in Östrogene umgewandelt werden kann. 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 ste-

tig 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 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 jedem Patienten mit Hypertonie soll eine sekundäre Genese ausgeschlossen werden. Die Häufigkeit des primären Hyperaldosteronismus (PHA) als Ursache einer Hypertonie wird in Lehrbüchern mit 0,1–1 % angegeben. Patienten mit PHA hatten eine längere Hypertoniedauer, höhere Blutdruckwerte und brauchten mehr Antihypertensiva als Patienten mit essentieller Hypertonie (EH). Die von Conn beschriebene Trias Hypokaliämie, metabolische Alkalose und Hypertonie ist als Screening-Kriterium ungeeignet. Der beste Screening-Test erscheint der Aldosteron-Renin-Quotient

(ARQ) in Kombination mit dem Plasmaaldosteron (PA) zu sein.

Die Kombination von ARQ > 300 mit PA > 150 pg/ml erreicht eine akzeptable Sensitivität (84 %) bei ausgezeichneter Spezifität (97 %).

Ein Problem bei der Abklärung eines PHA liegt in der Forderung, grundsätzlich alle Antihypertensiva für 2 - 4 Wochen abzusetzen. Bei Patienten mit PHA zeigte sich kein Effekt der meisten Antihypertensiva. Aldosteron-Rezeptorantagonisten müssen grundsätzlich 2 - 4 Wochen abgesetzt sein.

## Katecholamine

Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin steigern in Sekundenschnelle die Herz-Kreislauf-Funktionen und versetzen den gesamten Körper in Alarmbereitschaft. Die Herzaktion wird beschleunigt, der Blutdruck erhöht und die Muskulatur stärker durchblutet.

**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 sensitiver 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

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 liegen ab 140/90 mmHg) benannt.

Nur bei Auftreten von mindestens zwei Symptomen besteht Anlass zur Besorgnis. Andere Bezeichnungen für eine Gestose sind Präeklampsie und Schwangerschaftshochdruck. 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 Therapie

Maßnahmen. In schweren Fällen muss die Schwangerschaft manchmal sogar vorzeitig durch einen Kaiserschnitt beendet werden.

Beim so genannten HELLP-Syndrom ((H) hemolysis - Hämolyse (EL) elevated liver enzymes - erhöhte Leberenzyme (LP) low platelets - erniedrigte Thrombozytenzahl) kommt es als Sonderform der Präeklampsie zur Hämolyse der Erythrozyten, einer Schädigung der Leber und zu einer Thrombozytopenie. Das HELLP-Syndrom kann sich ohne die klassische Symptome der Präeklampsie (Hypertonie und Proteinurie) manifestieren.



Bei fetaler Reife ist die rasche Schwangerschaftsbeendigung die Methode der Wahl. Bei Thrombozyten < 50/ml kann in Abhängigkeit von der subaqualen Blutungszeit oder vergleichbaren Tests die Gabe von Thrombozytenkonzentraten oder Gefrierplasma erwogen werden.

## 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. Krebsmarker sind Proteine. Manche Tumormarker können auch wie Enzyme Stoffwechsellvorgänge im Körper beeinflussen. Bis auf wenige Ausnahmen (PSA und AFP) sind Tumormarker wegen mangelnder Sensitivität und Spezifität nicht für Screeningzwecke geeignet und eignen sich in erster Linie für die Verlaufsbeurteilung einer Krebserkrankung. Wichtiger sind Tumormarker für die Kontrolle nach einer Tumorbehandlung wie Operation oder Chemotherapie. Ein erneuter Anstieg eines Tumormarkers kann auf ein Rezidiv hinweisen. Dauerhaft verminderte Werte sprechen für eine vollständige Entfernung des Gewebes.

### Bronchialkarzinome

Mit der Neuronspezifischen Enolase (**NSE**) steht für das kleinzellige Bronchialkarzinom ein recht spezifischer und sensibler 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.

**CY**tokeratine sind Strukturproteine, die insbesondere in epithelialen Zellen vorkommen. Ein bestimmtes **FRA**gment wird in be-

sonders großer Konzentration im menschlichen Lungengewebe gefunden und kann daher bei unkontrolliertem Wachstum wie z.B. einem Karzinom in hoher Konzentration in das Blut freigesetzt werden. Mit **CYFRA 21-1** existiert nun ein äußerst sensibler und spezifischer Marker gerade für das Plattenepithel- und Adenokarzinom, welcher in Diagnose, Therapieüberwachung und Rezidivdiagnostik von großer Bedeutung werden kann. CYFRA 21-1 ist vor allem in Plattenepithel- und Adenokarzinomen nachzuweisen.

### Mammakarzinom

Bei Therapie und Verlaufskontrolle (Rezidive vor der klinischen Diagnosestellung) eines 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.

### Gastrointestinaltrakt

Für Therapie und Verlaufskontrolle von Karzinomen des Gastrointestinaltrakts kommen insbesondere CEA, aber auch CA 72-4 (Magen), CA 19-9 und CA 50 (Kolon-Rektum) in Frage.



**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 Adrenalin Noradrenalin	bis 450 bis 20 bis 10	µg/d µg/d µg/d	Phäochromozytom Neuroblastom Melanom
Lactatdehydrogenase (LDH), Isoenzyme	bis 200	U/l	Kleinzelltumore Lebermetastasen



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





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, CEA i. Urin
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	CA 19-9, TPA, CA 50
Leber-Ca (primäres)	AFP, CA 19-9	CA 195
Leukämien und Lymphome	Immun-Elektrophorese, Fixation, zellulärer Immunstatus	- $\beta$ 2-Mikroglobulin, Ferritin, Thymidinkinase, 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), Hämpoxin
Neuroblastom	Homovanillinsäure, Vanillinmandelsäure Dopamin (Urin), NSE, Chromogranin A	Vanillinmandelsäure, Katecholamine (Urin)
Niere und harnableitende Organe	TPA, NSE, Erythropoetin, NMP 22 im Urin	Neopterin
Nebenniere	Cortisol, DHEAS, Aldosteron, NSE	Erythropoetin
Ovarial-Ca	CA 125, CA 72-4	CA 15-3, CEA, TPA



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 β2-Mikroglobulin	Ig-Subklassen
Prostata-Ca	PSA, PAP	TPA
Prolactinom	Prolactin	
Schilddrüsen-Ca papilläres/follikuläres medulläres	Thyreoglobulin (HTG) Calcitonin	NSE



## Liquoruntersuchungen

### Allgemeines

Da zelluläre Liquorbestandteile sehr schnell verändert und zersetzt werden, muss die Probe so schnell wie möglich 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. Die 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 / $\mu$ l 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).

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

Gleichschwere Moleküle lassen sich durch die IEF nach ihren unterschiedlichen La-



dungszuständen bei unterschiedlichen pH-Werten trennen. Bei der IEF wird ein pH-Gradient aufgebaut, an dem sich die Proteine im elektrischen Feld entlang bewegen, bis sie den pH-Wert erreicht haben, der ihrem isoelektrischen Punkt entspricht. 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 Immundefixierung 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

Intrathekal produzierte spezifische Immunglobuline sind im Liquor neben der aus dem Serum hindurchgetretenen Fraktion

nachweisbar. Hier sind von besonderer Bedeutung AK gegen:

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

#### 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-Erkrankung basiert auf einer krankhaften Ablagerung von Beta-Amyloid in für Alzheimer typischen Plaques. Verminderte Amyloid-Werte im Liquor sprechen für einen M. Alzheimer.

Erhöhte Konzentrationen von 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.

Protein 14-3-3 ist ein ubiquitär exprimiertes, im Zentralnervensystem insbesondere in Nervenzellen nachweisbares Protein. 14-3-3 wird aber auch in zahlreichen anderen Zellen des Organismus gebildet, so beispielsweise in Erythrozyten.

Bei neurologischen Erkrankungen, die mit einer relativ raschen Nervenzellschädigung einhergehen wie z. B. übertragbare spongiforme Encephalopathien wie Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJK), virale Encephaliden oder Insulten kann 14-3-3 in den Liquorraum 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. Demzufol-



ge 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 Erregeranzüchtung sowie Untersuchung der Zellzahl mit Zelldifferenzierung, Rhagozytennachweis sowie der quantitativen Bestimmung von Gesamteiweiß, Harnsäure, Glucose, CRP, Rheumafaktoren und Immunglobulinen.

### **Stuhluntersuchungen**

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 Hämooccult-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 entscheidendes Schlüsselenzym für die Regulation 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 erfasst werden. Die Tumor-M2-PK soll eine weitaus höhere Sensitivität und Spezifität als die bislang eingesetzten Tests auf Blut im Stuhl besitzen. Sie sollte immer zusammen mit anderen etablierten Tumormarkern wie dem Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex bestimmt werden.



## 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.

**Urinuntersuchung:** Grundsätzlich ist Urin das geeignetste 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 läßt sich auch der Drogenkonsum nachweisen, da die Zerfallsprodukte über den Blutkreislauf des Körpers durch die Haarwurzel in die Haare einwachsen (Beispiel: 12 cm lange Haare lassen in den meisten Fällen Rückschlüsse auf 12 Monate zu).

<b>Substanz</b>	<b>Nachweiszeit</b>
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
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 eingige Stunden im Blut
Methadon	1-3 Tage im Urin bis 2 Tage im Blut
Opiate	2-3 Tage im Urin bis 8 Stunden