

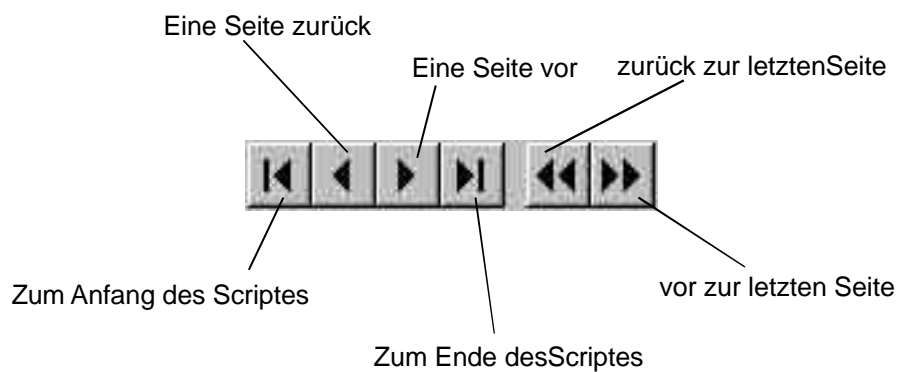
Dieses Script ist ein kostenloser Service

von



Erstellt wurde dieses Script von den Medi-Learn Dozenten.

Erläuterungen zum Umgang mit den Acrobatreader:



Viel Spaß und viel Erfolg bei der Vorbereitung wünscht Medi-Learn.



Medizinische Repetitorien

Bahnhofstr. 26b, 35037 Marburg
Tel.: 06421/681668
Fax: 06421/961910
e-mail: info@medi-learn.de
Internet: <http://www.medi-learn.de>

Gesamtübersicht

Repetitorien

- **Physikum**
 - ✓ 6 Wochen Intensivkurs
 - ✓ 3 Wochen Kompaktkurs
 - ✓ Fachkurse (je 12-14 Tage)
 - Anatomie
 - Biochemie
 - Physiologie

- 1. Staatsexamen
- 2. Staatsexamen
- 3. Staatsexamen

Workshops

- Effektive Examensvorbereitung

Seminare (für Studenten *aller* Fachrichtungen)

- Prüfungsangstbewältigung
- Rhetorik

Kostenlose Serviceleistungen im Internet: [www. MEDI-LEARN.de](http://www.MEDI-LEARN.de)

Beiträge:

Prüfungsschwerpunkte
Rechtsfragen
u.v.m.

Interaktive Datenbanken:

Studienplatzringtausch
Prüfungsprotokolle
Bücherbörse
NEWSBOARDS zu vielen Themen
UNI-ONLINE-RANKING

Kostenlose Downloads:

ausgewählte Skripte
Original Prüfungsfragen

Klinische Chemie

von

Christian Kühne
(Bremerhaven)

1 Allgemeine klinische Chemie	8
1.1 Aufgaben der klinischen Chemie und medizinische Beurteilung	8
1.2 Untersuchungsmaterial	8
1.3 Störfaktoren	9
1.3.1 Transport und Aufbewahrung von Probenmaterial	9
1.3.2 Ernährung und Lebensstil	9
1.3.3 Blutentnahme	11
1.3.3.2 Antikoagulation und Glykolysehemmung	11
1.3.3.3 Verwendungszweck	11
1.3.4 Schwangerschaft	13
1.3.5 Alter	13
1.4 Nachweis- und Analyseverfahren	14
1.4.1 Nachweismethoden	14
1.5 Fehlerarten und Qualitätssicherung	25
1.5.1 Fehler	25
1.5.2 Kontrollen	28
1.6 Analysenergebnis und Befunderstellung	30
1.6.1 Analytische Beurteilung	30
1.6.2 Medizinische Beurteilung	30
1.6.3 Anforderungen an Tests	31
2 Harnsäure	34
3 Aminosäuren, Proteine und Enzyme	36
3.1 Tyrosin, Phenylalanin	36
3.1.1 Phenylketonurie	36
3.1.2 Alkaptonurie	37
3.2 Tryptophan	37
3.2.1 Hartnup-Krankheit	37
3.3 Valin, Leucin u. Isoleucin	38
3.3.1 Ketoacidurie (Ahornsirupkrankheit)	38
3.4 Plasma- und Serumproteine	38
3.5 Gesamteiweiß	39
3.6 Serumeiweißelektrophorese	40
3.6.1 Diagnostik:	41
3.7 Wichtige Bestandteile der einzelnen Fraktionen	41
3.7.1 Albumin	41
3.7.2 α_1 - Antitrypsin	42
3.7.3 α_1 - Lipoprotein	43
3.7.4 Coeruloplasmin	43
3.7.5 Haptoglobin	44
3.7.6 α_2 - Makroglobulin	44
3.7.7 Transferrin	45
3.7.9 CRP (s.a. Entzündung)	45
3.7.8 Immunglobuline	46
3.7.9 Akute-Phase-Proteine	49
4 Fettstoffwechsel	49
4.1 Cholesterin	49

4.2 Triglyceride	51
4.3 Lipoproteine	52
5 Kohlenhydrate	56
5.1 Glucose im Blut	58
5.3 Oraler Glukose-Toleranztest (oGTT)	60
5.4 Tolbutamid-Test	62
5.5 Insulin	62
5.6 C-Peptid	62
5.7 Glykosylierte Hämoglobine	63
5.8 Glykosylierte Serumproteine	65
6 Enzyme	65
6.1 Isoenzyme	66
6.1.2 Lactatdehydrogenase (LDH)	67
6.1.3 (Kreatinkinase) CK	69
6.1.3 Alkalische Phosphatase (AP)	70
6.1.4 Saure Phosphatase (SP)	72
6.1.5 α -Amylase	72
6.1.6 Lipase	74
6.1.7 Cholinesterase (CHE)	74
6.1.8 Leberspezifische Enzyme	75
6.3 Reaktionsbedingungen bei Enzymbestimmungen	79
6.3.1 Aktivität	79
7 E'lyt und Wasserhaushalt	81
7.1 Osmolalität	81
7.2 Natrium	81
7.3 Störungen des Salz-Wasserhaushaltes	83
7.3.1 Isotone Dehydratation	83
7.3.2 Isotone Hyperhydratation	83
7.3.3 Hypertone Dehydratation	83
7.3.4 Hypertone Hyperhydratation	85
7.3.5 Hypotone Dehydratation	85
7.3.6 Hypotone Hyperhydratation	85
7.4 Chlorid	85
7.5 Kalium	86
8 Säure-Basen-Haushalt	86
8.1 Metabolische Azidose	88
8.2 Metabolische Alkalose	88
8.3 Respiratorische Azidose	88
8.4 Respiratorische Alkalose	89
8 Hormone	90
8.1 Sexualhormone	90
8.1.1 Regulation	90
8.1.2 Östrogene	90
8.1.3 Gestagene	91

8.1.4 Prolaktin	91
8.1.5 Störungen der weiblichen Sexualhormone	92
8.1.6 Testosteron	92
8.1.7 Choriongonadotropin (HCG)	95
8.2 Somatotropin (STH, GH)	96
8.2.1 STH-Provokationstests	97
3 Schilddrüsenhormone	98
8.3.1 Schilddrüsen-Störungen	100
8.3.2 Thyreoglobulin	101
8.3.3 Calcitonin (s.a. Nebenschilddüse))	103
8.3.4 Schilddrüsen-Antikörper	103
8.3.5 Funktionstests	103
8.4 NNR-Hormone	104
8.4.1 Glucocorticoide	104
8.4.2 Mineralokortikoide	104
8.4.3 Störungen der NNR-Hormone	104
8.4.4 Funktionstests	105
8.5 Aldosteron und Renin	108
8.6 Biogene Amine	108
8.6.1 Serotonin	108
8.6.2 Katecholamine	109
8.5 Adiuretin	111
8.5.1 Funktionstest	112
9 Gerinnung	112
10.1 Globaltests	113
10.1.1 Lee-White-Test	113
10.1.2 Duke-Test	114
10.1.3 Thromboelastogramm	114
10.2 Phasentests	115
10.2.1 Quick-Test (Thromboplastinzeit, Prothrombinzeit)	115
10.2.2 PTT (Partielle Thromboplastinzeit)	115
10.2.3 (Plasma)Thrombinzeit ((P)TZ)	116
10.3 Suchtests	117
10.3.1 Reptilase-Zeit	117
10.3.2 Euglobinlysezeit	117
10.4 Inhibitoren des Gerinnungssystems	118
10.4.1 Antithrombin III:	118
10.4.2 Heparin-Ko-Faktor II	118
10.4.3 Protein C & S (Ko-Faktor von Prot. C)	118
10.4.4 Heparin	120
10.4.5 Cumarine	120
10.5 Fibrinolyse	120
10.5.1 Fibrinogenbestimmung	120
10.5.2 Fibrin(ogen)spaltprodukte	121
10.5.3 DIC (dissiminierte intravasale Koagulopathie)	121
10.5.4 Hyperfibrinolyse	121
11 Blutzellen und blutbildende Organe	123
11.1 Erythrozyten	123
11.1.2 Zählung	123
11.1.3 Hb.Bestimmung	124

11.1.4 HK-Bestimmung	124
11.1.5 Erythrozyten-Indices	124
11.1.7 Eisenstoffwechsel	128
11.1.8 Retikulozyten	133
11.1.9 Häm-Synthese und ihre Erkrankungen	135
11.2 Leukozyten	137
11.2.1 Granulozyten	139
11.2.2 Lymphozyten	141
11.2.3 Monozyten	141
11.2.3 Differential-Blutbild	143
11.3 Thrombozyten	146
12 Niere	149
12.1 Kreatinin	149
12.1.1 Kreatinin-Clearance	150
12.2 Harnstoff	153
12.3 Proteine im Urin	154
12.3.2 Glomerulopathien	155
12.3.3 Eiweiß-Nachweis-Methoden	155
12.3.5 Osmolalität und spezifisches Gewicht	156
12.3.6 Urin-Status	158
12.4 Harnsediment	162
12.4.1 Erythrozyten	163
12.4.2 Leukozyten	163
12.4.3 Epithelien	163
12.4.4 Hyaline Zylinder	163
12.4.5 Wachsylinder, granulierte Zylinder	165
12.4.7 Bakterien	165
12.4.8 Candida	165
12.4.9 Trichomonaden	165
12.5 Nephrolithiasis	166
12.5.1 Calciumsteine	166
12.5.2 Uratsteine	167
12.5.3 Phosphat/Infektstein	167
12.5.4 Cystinstein	167
12.5.5 Xanthinsteine	167
12.5.6 Konkrementanalyse	167
13 Tumormarker	168
13.1 CEA (Carzinoembryonales Antigen)	168
13.2 AFP (Alpha-1-Fetoprotein)	168
13.3 HCG (Humanes Choriongonadotropin)	169
13.4 PAP & PSA (Prostata-spezifische saure Phosphatase & Prostataspez. Antigen)	169
13.5 NSE (Neuronspez. Enolase)	170
13.6 Calcitonin	170
13.7 Thyreoglobulin	171
13.8 CA-125	171
13.9 CA 15-3	171
13.10 CA-19-9	173

13.11 Weitere	173
14 Leber	173
14.1 Enzyme	173
14.1.1 AST (siehe Kapitel 6)	173
14.1.2 ALT (siehe Kapitel 6)	174
14.1.3 GIDH	174
14.1.4 γ GT	174
14.1.5 AP	175
14.1.6 LAP (Leuzaminopeptidase)	175
14.1.7 Cholinesterase	176
14.2 Bilirubin und "Verwandte"	177
14.2.1 Abbau	177
14.2.2 Bilirubin	178
14.2.3 Urobilinogen	180
14.3.2 Galaktose-Belastungstest	181
14.3.4 Beurteilung der Syntheseleistung der Leber	181
14.4 Hepatitis	183
15 Herz	187
15.1 CK (s. Kapitel 6)	187
15.1.1 CK-MB (s. Kapitel 6)	187
15.2 LDH/HBDH (LDH₁₊₂)	187
15.3 AST	188
15.4 Myoglobin	188
15.5 Kardiales Troponin T	189
15 Entzündung	190
15.1 BSG (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit)	190
15.2 CRP (s.a. Kapitel 6)	191
15.3 Komplementsystem	191
15.3.1 C1-Esteraseinhibitor (C1-INH)	192
15.4 Autoimmunerkrankungen	192
16 Gastrointestinaltrakt	193
16.1 Magensaftsekretion	193
16.1.1 Magensaftsekretionsanalyse	194
16.1.2 Gastrin	194
16.1.3 Sekretin	195
16.1.4 Sekretin-Test	195
16.2 Intestinale Resorption	196
16.2.1 Malassimilation	196
16.2.2 Prüfung der gastralen/intestinalen Assimilation	196
16.3 Pankreasfunktion(stests)	199
16.3.1 α -Amylase (s.a. Kap. 6)	200
16.3.2 Lipase (s.a. Kap. 6)	200
16.3.3 Stuhluntersuchungen	200
16.3.4 Sekretin-Pankreozymin-Test	202
16.4 Mukoviszidose	202

16.5 Hämocult-Test® u.ä.	203
17 Binde-, Stützgewebe und Knochen	205
17.1 Calcium- und Phosphatstoffwechsel	205
17.1.1 Parathormon	205
17.1.2 D-Hormone	205
17.1.3 Calcitonin	207
17.2 Calcium- und Phosphat-Haushalt	207
17.2.1 Calcium	207
18 ZNS	209
18.1 Liquoruntersuchung	209
18.1.1 Liquorentnahme	209
18.1.2 Zellzahl/verteilung i. Liquor	210
18.1.3 Eiweiß im Liquor	211
18.1.4 Glucose und Lactat im Liquor	213

1 Allgemeine klinische Chemie

1.1 Aufgaben der klinischen Chemie und medizinische Beurteilung

- Anhand klinisch-chemischer Meßgrößen (Parameter), leitet man einen klinisch-chemischen Befund ab, der dem behandelnden Arzt bei der medizinischen Beurteilung einer manifesten Erkrankung, ihres Verlaufs, einer Verdachtsdiagnose oder dem Erkennen einer noch latenten Erkrankung dient.
- Der medizinischen Beurteilung dienen:
 - **Plausibilitätskontrolle**
 - **Longitudinalbeurteilung**
 - **Transversalbeurteilung**
 - **Berücksichtigung des individuellen Krankheitsbildes**
 - **Berücksichtigung biologischer Daten**

1.2 Untersuchungsmaterial

- Als Untersuchungsmaterial stehen dem Arzt/Labormediziner zur Verfügung:
 - Blut (art., venös, kapillär)
 - Plasma (Blut ohne korpuskuläre Bestandteile)
 - Serum (Plasma ohne Fibrinogen)
 - Blutbestandteile
 - Urin(sediment)
 - Magensaft
 - Galle
 - Liquor
 - Knochenmark u.a.
- man muß sich darüber im klaren sein, daß
 1. bestimmte Ergebnisse nur bei der Verwendung bestimmter Untersuchungsmaterialien erwartet werden und
 2. Verfälschungen durch endo- und exogene Ursachen entstehen können, wie z.B.:
 - **Aufbewahrung**
 - **Transport**
 - **Tageszeit (zirkadiane Rhythmik)**
 - **Ernährung**
 - **Abnahmetechnik/ort**
 - **Laborfehler**
 - **Alter und Geschlecht**
 - **Medikamente**

1.3 Störfaktoren

1.3.1 Transport und Aufbewahrung von Probenmaterial

- Ziel sollte es hierbei sein, das Analysat möglichst im Anschluß an die Gewinnung zu verarbeiten und zu untersuchen. Sonst kann es z.B. zu folgenden Verfälschungen kommen.

Liquor	<1h post punctionem	Glucose ↓ und Leuko-Zerfall
pH im Vollblut	<2h anaer. Lager. i. Eiswasser	pH-Verschieb. wg. Diff. zw. Luft/Blut
Harnsediment	einige Stunden	bakt. Besiedlung
24h Urin	kühl und lichtgeschützt	Photolyse v. Billirubin
Spontanurin	<4h	bakt. Besiedlung
Vollblut	<5h	K ⁺ , LHD ins Serum; Cl ⁻ i. die Erys
Venenblut f. Glc.	kurze Zeit	Glucose ↓

- Lagerungszeiten/arten

Serum f. kli.-chem. Analytik	24h	+4°C
EDTA-Vollblut (BB/Thrombos)	24h	Kühlschrank
Serum f. Immunglobuline	1 Wo	+4°C
Serum f. Hormone	3 Tage	Raumtemp.
Zitratplasma	1 Mo	-20°C

- bei einer Schockgefrierung mit flüssigem Stickstoff auf -20°C für eine Langzeitaufbewahrung, muß bei Wiederverwendung der Probe auf ein langsames Auftauen geachtet werden (24h).

1.3.2 Ernährung und Lebensstil

Proteinzufuhr	Hst, Hs, Krea und Glc steigen
Cholesterin	Chol steigt
fettreich (einmal)	TG steigen, Chol normal
Kohlenhydrate	Glc steigt, K ⁺ u. Phosphat sinken (Insulinwirk.)
Alkohol (chron.)	γ-GT, Tansaminasen u. MCV steigen
Raucher	Leukos, CEA u. CO-Hb erhöht
körp. Aktivität	CK-MM, GOT, LDH, Krea, Lactat, Pyruvat steigen Chol, LDL Gluckosesinken, HDL steigt

Immobilisation

Blutvol. sinkt; Ausscheidung v. Ca Ammonium, Phosphat,
Natrium u. Chlorid steigt, Adrenalin sinkt

1.3.3 Blutentnahme

1.3.3.1 Technik

- möglichst immer zu gleichen Tageszeiten
- 12h Nahrungskarenz
- Patient sollte liegen
- kurze Stauzeit (< 30 sek)
- großvolumige Kanülen verwenden und schonendes Aspirieren, sonst Hämolysegefahr
- bei anämischen Pat. ⇒ Hyperämisierung durch Wärme
- Hämolyse durch:
 - **starkes Aspirieren**
 - **starkes Ausspritzen**
 - **Schütteln der Probe**
 - **Kälte**
 - **Feuchtigkeit**
 - **langes Stehenlassen der Probe**
 - **lange Venenstauung**

1.3.3.2 Antikoagilation und Glykolysehemmung

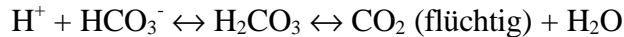
Natriumfluorid (kein Natrium-Oxalat) und Enteiweißung (Perchlorsäure o. Uranylacetat)	Glucosebestimmung
EDTA-Blut	hämatolog. Untersuchungen (Hb-,Diff.-BB) Lipoprotein-Analyse
Natrium-Citrat/Oxalat/Fluorid	Gerinnung (Blut:Citrat = 9:1) BSG (Blut:Citrat = 4:1)
Heparin	E ^l yte, Enzyme, BGA

1.3.3.3 Verwendungszweck

art. Blut	Lungenfunk., BGA
Kapillarblut	BZ, BGA (Empf. d. WHO)
Vollblut	BB
Plasma	Gerinnung
Serum	E ^l yte, Hormone

1.3.3.4 pH-Wert

- zwischen Raumluft und der Oberfläche der Blutprobe kommt es zu Diffusionsvorgängen, mit konsekutiver Verschiebung des Blut-pH in den alkalischen Bereich.



- durch den Verbrauch von Glucose in der noch laufenden Glykolyse kommt es jedoch auch zum Anstieg der Lactatkonzentration, was im weiteren zum Ansäuern der Probe führt, was zu Verschiebung des Blut-pH in den sauren Bereich führen kann.
- pH des venösen Blutes ist niedriger, als der des arteriellen Blutes.
- Bei Lagerung auf 4°C bleibt er einige Stunden stabil (dies gilt auch für andere Werte, die im Vollblut bestimmt werden).
- Keine Verwendung von Na-Citrat als Antikoagulanzen \Rightarrow Verdünnung durch Erythrozytenschrumpfung und Hämolysegefahr bei Verwendung höherer Konzentrationen.

1.3.3.5 Konzentrationsveränderungen durch Hämolyse

- verschiedene Moleküle und Stoffe liegen in den Erythrozyten in höherer Konzentration als im Plasma vor. Bei einer Hämolyse kommt es daher sekundär zum Anstieg der in den Erythrozyten enthaltenen Moleküle bzw. Stoffe.
- der Quot. Ery.-Konz. / Plasma-Konz. ist hierbei wie folgt verändert

LDH	160
SP	65
GOT	20
K⁺	24
GPT	5
Krea	2
Mg	3

1.3.3.6 Körperlage

- bei Lageänderung des Körpers vom Liegen zum Stehen kommt es zu einer Zunahme des hydrostatischen Druckes; hiermit verbunden ist eine Verminderung des intravasalen Blutvolumens mit konsekutiver Konzentrationserhöhung (bis 10%) aller **korpuskulären (Erys, Leukos, Thrombos und somit auch Hb und HK), hochmolekularen (Proteine, Enzyme, Lipide) und proteingebundenen Bestandteilen (Hormone, Ca²⁺, Eisen, TG, Chol, FS)**.
- die Blutspiegel von **Renin, Angiotensin und Noradrenalin steigen** ebenfalls beim Wechsel vom Liegen zum Stehen.
- **E'lyte** bleiben weitestgehend **unbeeinflusst** durch die Körperlage.

1.3.4 Schwangerschaft

- während der Schwangerschaft kann es zu folgenden Veränderungen kommen:

alk. Phosphatase steigt	placentare Bildung
Hämatokrit sinkt	intravasale Volumenzunahme
α_1-Fetoprotein steigt	fetale Bildung
Progesteron, Östriol, Prolactin, Oxytocin, periph. Leukozyten steigen	schwangerschaftsbedingte hormonelle Veränderung

1.3.5 Alter

- Zu verschiedenen Zeitpunkten des Lebens können altersbedingt unterschiedliche Konzentrationen einzelner Blutbestandteile beobachtet werden.
 1. so sind die **Hb- und Erythrozytenwerte post partum** wegen des intrauterinen Sauerstoff-Mangels **erhöht**.
 2. das **indirekte Billirubin** ist in der 1. Wo post partum wegen der Unreife der Leber (Glucoronidierungsschwäche) **erhöht**.
 3. die **alk. Phosphatase** ist z.Zt des Längenwachstums **erhöht**.
 4. **Kretinin** ist abhängig von der Muskelmasse und der Nierenfunktion; daher ist während des **Kindes- und Jugendalters (zunehmende Muskelmasse) und mit steigenden Alter (Nachlassen der GFR) eine Zunahme zu beobachten**.

1.4 Nachweis- und Analyseverfahren

1.4.1 Nachweismethoden

1.4.1.2 Nephelometrie

- Trübungsmessung (nephele = Nebel) mit niedriger Nachweisgrenze
- Geeignet für die Bestimmung von
 - **Medikamentenspiegeln**
 - **Tumormarkern**
 - **Immunglobulinen**
 - **Hormonen**
 - **Keimzahl (selten)**
- Streuung des Lichts an kolloiden Partikeln (AkAg-Komplexe, Medikamente). Über die Veränderung der Intensität des entstehende Streulichts wird die Konz. von Teilchen z.B. in einer Flüssigkeit quantifiziert.
- Grundlage dieses Verfahrens ist der sog. **Tyndalleffekt**. Dieser tritt bei Teilchen auf, die kleiner sind als die Wellenlänge des Lichts und kommt durch den Brechungsunterschied zwischen den beiden Phasen (der kolloiden Teilchen) und die auftretende Streuung zustande.
- Wegen guter Mechanisierung und kurzer Reaktionsdauer zur quantitativen Bestimmung von Immunglobulinen im Routinelabor angewendet.

1.4.1.3 Turbidimetrie

- Trübungsmessung (turbidus = trübe)
- Prinzip wie bei der Nephelometrie; allerdings wird hierbei nicht die veränderte Intensität des Streulichts direkt gemessen, sondern über die Abschwächung des austretenden Lichtstrahls indirekt ermittelt.
- Geeignet für die Bestimmung von
 - **Medikamentenspiegeln**
 - **Tumormarkern**
 - **Immunglobulinen**
 - **Hormonen**
 - **Keimzahl (selten)**

1.4.1.4 Flammenemissionsphotometrie

- Einsatz dieses Verfahrens zur **Bestimmung von Natrium, Kalium und Lithium** im Serum/Harn.
- Im Gegensatz zur Photometrie wird nicht die Absorption, sondern die **Emission von Licht gemessen**.
 - Methode: Valenzelektronen (Elektronen der äußeren Atomshale) werden durch die Energie einer Flamme auf ein höheres Energieniveau gehoben (auf weiter außen liegende Schalen). Kurz darauf fallen sie wieder - unter Abgabe von Energie (Licht spez. Wellenlänge) - auf ihre ursprüngliche Schale zurück. Die Menge des abgegebenen Lichts ist der Menge der Atome proportional.

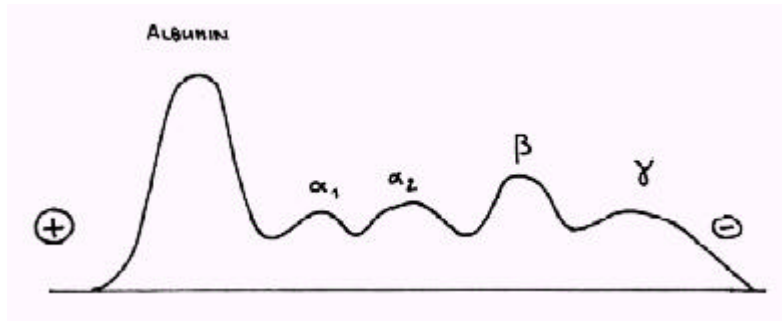
1.4.1.5 Atomabsorptionsspektroskopie (AAS)

- Einsatz zur Bestimmung von **Calcium-, Magnesium- und Eisen-Ionen** in Serum/Harn.
- **Methode:** Eine Hohlkathodenlampe strahlt ein Licht aus, das von Atomen, welche in eine Flamme gesprüht wurden, **elementspezifisch absorbiert** wird. Der Anteil des absorbierten Lichts der Hohlkathodenlampe, ist der Anzahl der freien Atome in der Flamme proportional.
- **Da von der Lichtquelle kein Kontinuumslicht geliefert wird, wird für jedes Element eine spez. Lampe benötigt.**

1.4.1.6 Eiweißelektrophorese

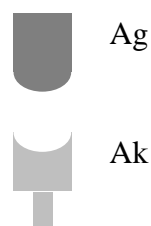
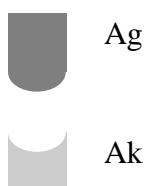
- Es handelt sich hier um ein Verfahren zur **Trennung verschiedener Substanzgemische in einem elektrischen Feld; vor allem zur Analyse von Proteinen und Nukleinsäuren**.
- Das Substanzgemisch wird auf eine Trägerlösung (häufig Celluloseacetatfolie = CAF) aufgetragen und bei pH 8.6 gestartet.
- Die Wanderungsgeschwindigkeit der Substanz ist hierbei abhängig von:
 - **der Ladung der Proteine**
 - **der Größe der Proteine**
 - **der angelegten Spannung** (durch Zugabe von anorg Detergenzien, z.B. SDS, tragen alle Proteine die gleiche Ladung, so daß ihr Wanderungsverhalten hauptsächlich von der Größe abhängt).
 - **Der Trägersubstanz** (Gittergröße)

- Bei der Auftrennung der Serumproteine können 5 Fraktionen unterschieden werden. Sie können auf der Trägerfolie eingefärbt und ihre Extinktion kann photometrisch gemessen werden.



1.4.1.7 Immunoassay

- Das Immunoassay dient immunologischen und serologischen Untersuchungen.
- Mittels einer Ag/Ak-Reaktion gelingt der Nachweis von antigenen Substanzen (Proteinen, Hormonen, Viren, Pharmaka u.a.).
- Die gebildeten Immunkomplexe lassen sich
 1. nephelometrisch o. turbidimetrisch
 2. durch Verwendung fluoreszierender o. radiomarkierter Substanzen messen.





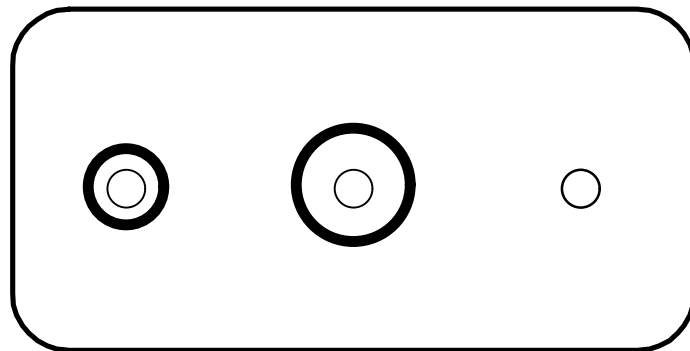
radioaktiver oder fluoreszieren-
der Ak

**turbidi- o- nephelometri-
sche Messung**

**Messung der Radioaktivität bzw fluoreszenzpho-
tometrisch**

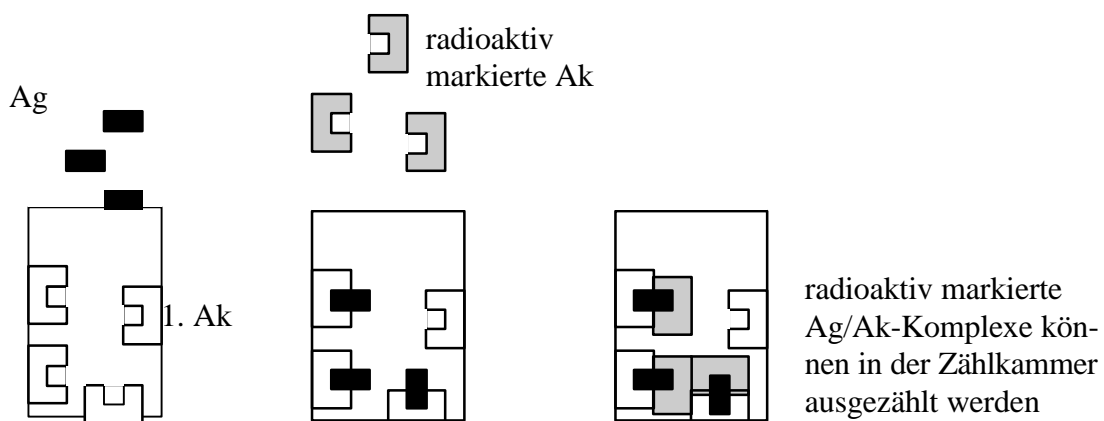
1.4.1.8 Radiale Immundiffusion

- Verwendung zur Bestimmung von Serumproteinen
- In eine Agarplatte, die ein bestimmtes Antiserum enthält, werden in kleine Stanzlöcher ca. 5 μ l der zu untersuchenden Seren pipettiert. Die Seren diffundieren in die Agarplatte und fallen als Präzipitate an den Stellen aus, an denen sie auf die Ak des Antiserums treffen. Die Größe der auftretenden Präzipitatrings ist abhängig von der Ag-Menge in den untersuchten Seren.



1.4.1.9 Radioimmunassay (RIA)

- **Empfindlichste und spezifischste Methode zum Nachweis niedriger Konzentrationen antigener Substanzen.**
- **Methode:**
 1. Ein an unlösliche Träger (oder fest an die Röhrenwand) gebundener Antikörper liegt im Überschuss vor.
 2. Alle Antigene in der Probe werden gebunden. Es entstehen Ag/Ak-Komplexe.
 3. Zentrifugieren der Probe und Dekantieren des Überstandes, im dem die nicht gebundenen Antikörper und Antigene vorliegen.
 4. Zugabe eines zweiten Antikörpers, der eine radioaktive Markierung trägt. Dieser Antikörper ist wiederum gegen das Antigen gerichtet.
 5. Röhren in ein Zählgerät stellen.



Ag/Ak-Komplex

1.4.1.10 Kompetitiver RIA

- **Methode:**

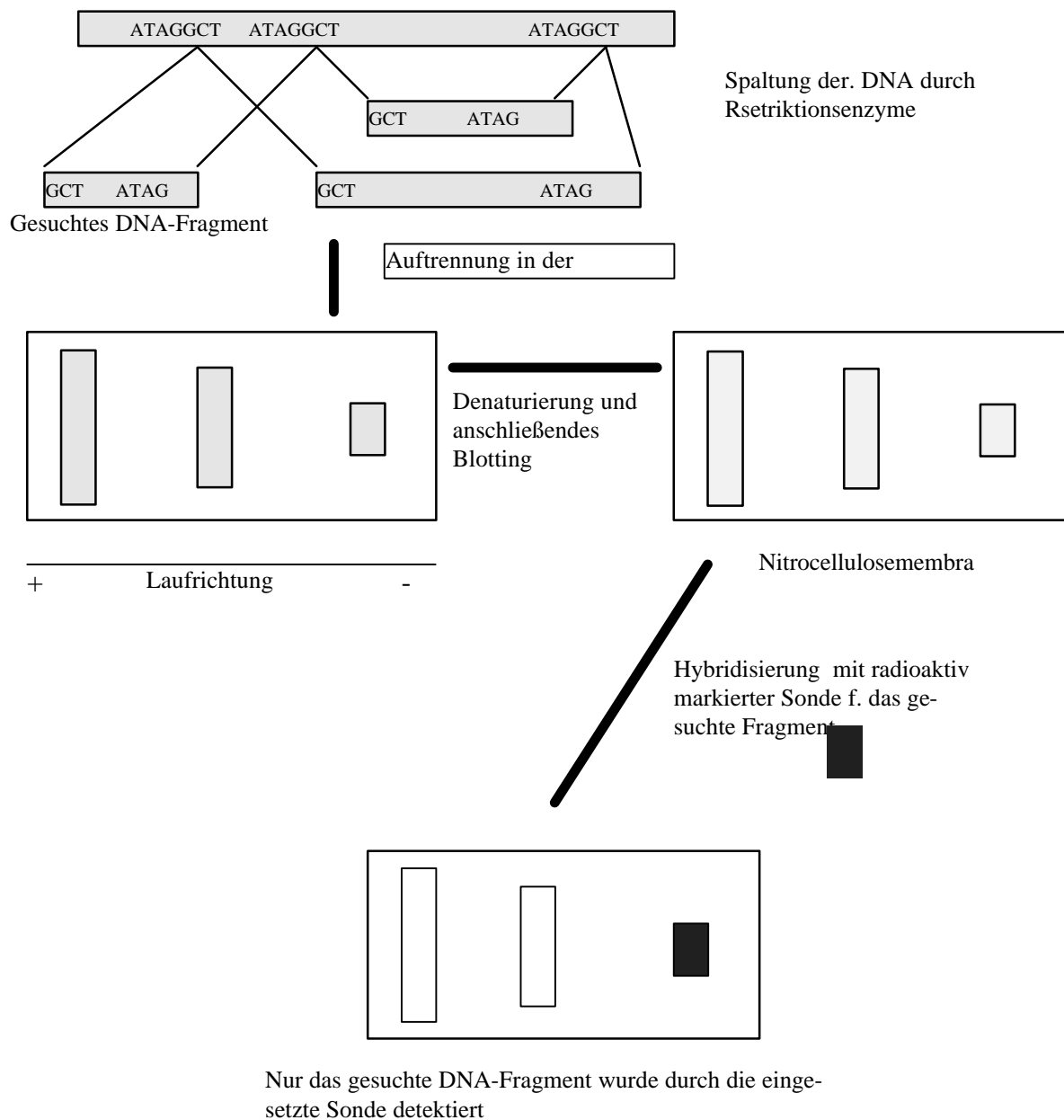
1. Den in einer Probe vorkommenden Antigenen wird ein radioaktiv markiertes Antigen (identisch mit dem zu untersuchenden Ag) zugesetzt.
2. Zugabe eines Antikörpers gegen das (markierte) Antigen.
3. Markiertes und nicht markiertes Antigen konkurrieren um die Antikörper.
4. Zugabe eines zweiten Antikörpers, welcher gegen den ersten Ak gerichtet ist; hierdurch werden alle Ag/Ak-Komplexe gebunden.
5. Zentrifugieren und Dekantieren.
6. Je nach Menge an Ag/Ak-markiert und Ag/Ak-unmarkiert, enthalten die untersuchten Proben unterschiedliche Mengen an Radioaktivität.
7. Die Probe mit der ursprünglich geringsten Menge an Antigen, weist nun die höchste Menge an Radioaktivität auf.
8. Der Rückschluß auf die vorliegende Menge an Antigen wird über Kontrollen und Eichkurven ermittelt.

1.4.1.11 ELISA (enzym linked immunosorbent assay)

- Im analytischen Ablauf mit dem kompetitiven RIA identisch; Anstelle des radioaktiv markierten zweiten Antikörpers benutzt man hier aber einen enzymmarkierten Antikörper, der dann in einem weiteren Reaktionsschritt ein zugesetztes Chromogen spaltet.
- Die Aktivität des gebundenen Enzyms wird dann photometrisch gemessen.

1.4.1.13 Blotting-Verfahren

- Sie dienen dazu elektrophoretisch aufgetrennte Substanzen, auf eine geeignete Membran (z.B. Nitrocellulose) zu übertragen und in einem weiteren Schritt sichtbar zu machen.
- 3 verschiedene Verfahren kommen zur Anwendung:
 1. **Southern-Blot** = für DNA-Moleküle
 2. **Northern-Blot** = für RNA-Moleküle
 3. **Western-Blot** = für Proteine
- Die in der Membran fixierten Moleküle erlauben nun zahlreiche Untersuchungen, die im Gel nur schlecht möglich sind, da z.B. verwendete Antikörper nur schlecht in sie eindringen können.



- Bei der radioaktiv markierten Sonde handelt es sich um einen DNA-Einzelstrang, der exakt komplementär zur gesuchten DNA-Sequenz ist.
- Hierdurch ist es möglich geworden ein bestimmtes Fragment unter Millionen ähnlicher Fragmente herauszusuchen (sowohl in Bezug auf die Größe, wie auch hinsichtlich der Sequenz).

- Ganz ähnlich funktioniert auch der Western-Blot; er kann z.B. benutzt werden, um die Infektion eines Patienten zu erkennen oder nachzuweisen.

- Bsp.: Virusbestandteile werden in einem SDS-Gel aufgetrennt

Transfer auf Nitrocellulose

Inkubation mit Patienten-Serum

+

Zugabe markierter Antikörper,
die gegen menschl. IgG o. IgM
gerichtet sind

Menschl. IgG o. IgM gegen Virusbestandteile wird sichtbar u. spricht somit für eine (stattgehabte) Infektion

1.4.1.14 Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR)

- Mit der PCR ist es möglich geringste DNS/RNS-Sequenzen nachzuweisen. Als Beispiel sei z.B. auf die Surenuche in der forensischen Medizin hingewiesen (Speichel an Zigarettenfiltern).

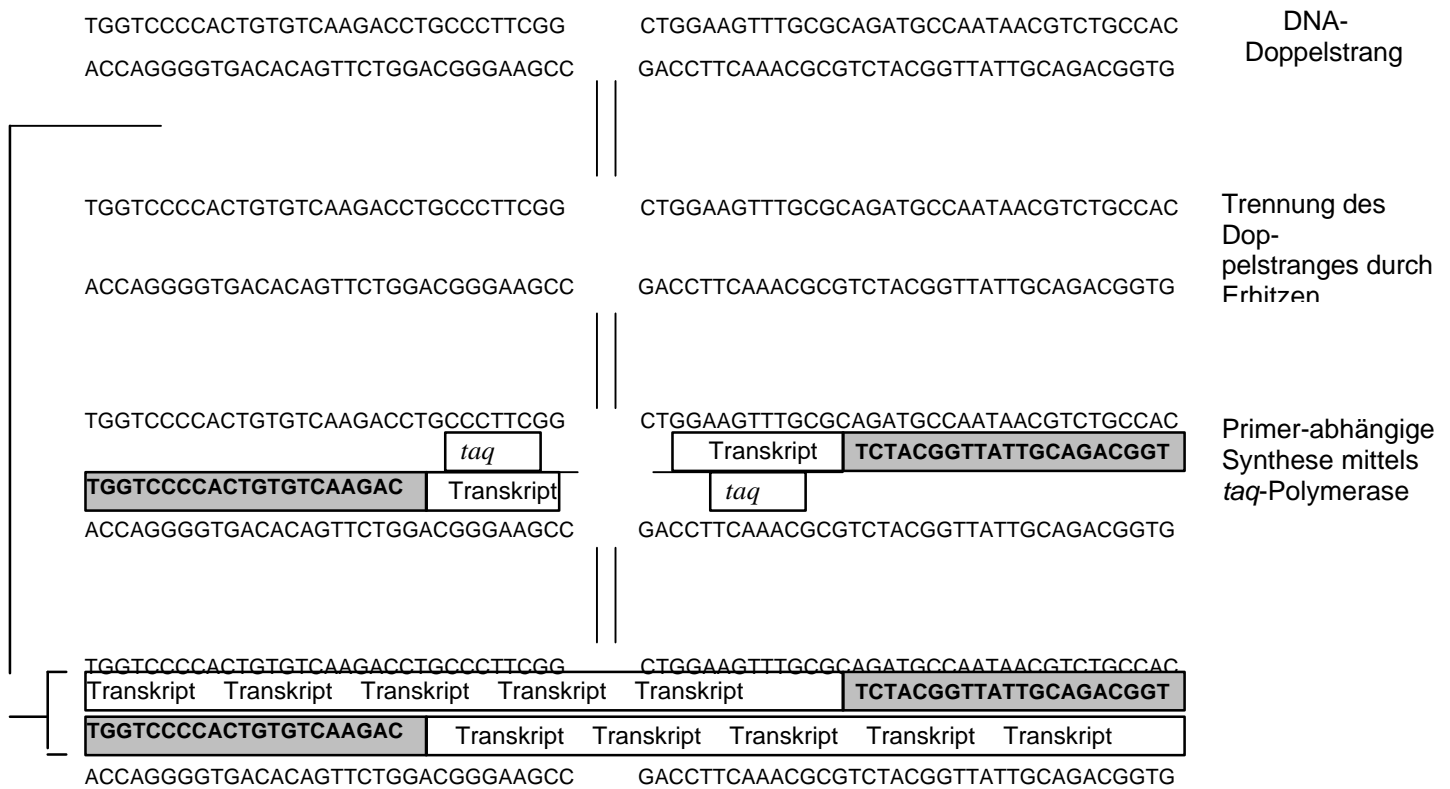


Abb.: Polymerasekettenreaktion (PCR). Auf durch Erwärmen getrennte DNA-Doppelstränge werden zwei Oligonucleotid-Primer hybridisiert und anschließend unter Zugabe einer hitzestabilen Polymerase (*taq*-Polymerase aus *Thermus aquaticus*) elongiert. Die Stränge werden erneut durch Erwärmen getrennt und die Reaktion wiederholt.

- Anschließend werden die vervielfachten Fragmente im Gel aufgetrennt, angefärbt und ggf. im Southern-Blot detektiert, wenn dies nötig ist.

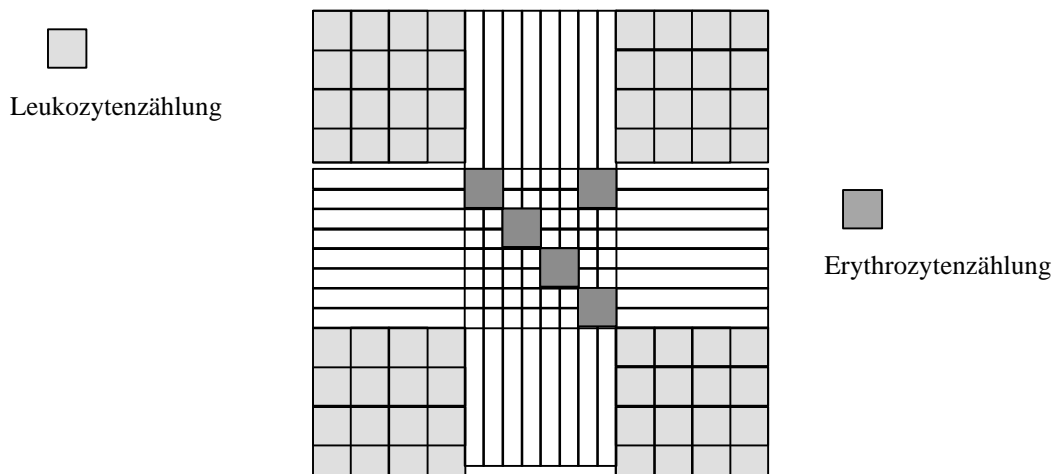
1.4.1.15 Zellzählung

- Die manuelle Zählung der Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten geschieht in einer speziellen Zählkammer (Neubauer, Schilling u.a.).
- Wenn die Zellzahl im Blut stark vermindert ist (Chemo-Therapie) und die automatischen Zählautomaten zu ungenau werden, wird die manuelle Auszählung auch heute noch angewendet.

1.4.1.15.1 Leukozytenzählung

1. Verdünnung des Blutes mit 3%iger Essigsäure (1:20)
2. 2min mischen (Hämolyse der Erythrozyten)
3. Auszählung mit 80facher Vergrößerung in der Neubauerkammer: Hier werden die Leukozyten in den 4 großen Eckquadranten gezählt.
4. Brechnung nach folgender Formel:

$$\frac{\text{(L) ausgezählte Leukos} \times \text{Verdünnung}}{\text{ausgezählte Probenmenge (0.4)}} = \frac{\text{L} \times 20}{0.4} = \text{L} \times 50$$



1.4.1.15.2 Erythrozytenzählung

1. Verdünnung des Blutes mit isotoner Flüssigkeit (1:200)
2. Auszählung von 5 Gruppenquadraten zu je 16 Kleinstquadraten (s. Zeichnung). Die auf den rechten und oberen Quadratseitenlinien liegenden Erythrozyten werden nicht gezählt.
3. Zur Berechnung der Erythrozytenzahl:

$$\text{ausgezählte Erythrozyten} \times 10\,000$$

Generell muß man sagen, daß die Zählkammermethode eine ungenaue Methode ist. Ihr Variationskoeffizient liegt bei mehr als 10%. Bei Vorkommen von nur geringen Zellzahlen (s.o.) wird sie aber weiterhin angeandt, da die Zählautomaten hier ungenauer arbeiten.

1.4.1.15.4 Elektronische Zählkammer

- Sie kommt routinemässig in Großlaboratorien zum Einsatz.
- Grundprinzip ist die Impedanzmessung (Messung eines Widerstands).
- **Prinzip:**
 - Die Stromstärke zwischen zwei Elektroden wird durch die Größe einer Öffnung in einem Kapillarröhrchen und durch die umgebende Lösung bestimmt.
 - Die Lösung wird mit Blut (40 µl) verdünnt (1:50 000 f. Ery- und 1:5 000 f. Leukozytenzählung).
 - Durch ein Vakuum in dem Kapillarröhrchen werden die korpuskulären Blutbestandteile durch die Öffnung gesogen, wodurch sich bei jedem Durchtritt - abhängig von der Größe des korpuskulären Teilchens - die Leitfähigkeit ändert. Blutzellen besitzen nämlich eine geringere Leitfähigkeit, als die umgebende Lösung. **Es gilt:** große Zellen = große Änderung; kleine Zellen = kleine Änderung.
 - Jede Zellen ist einem bestimmten Impedanzbereich zugeordnet, der somit gezählt werden kann.

1.5 Fehlerarten und Qualitätssicherung

1.5.1 Fehler

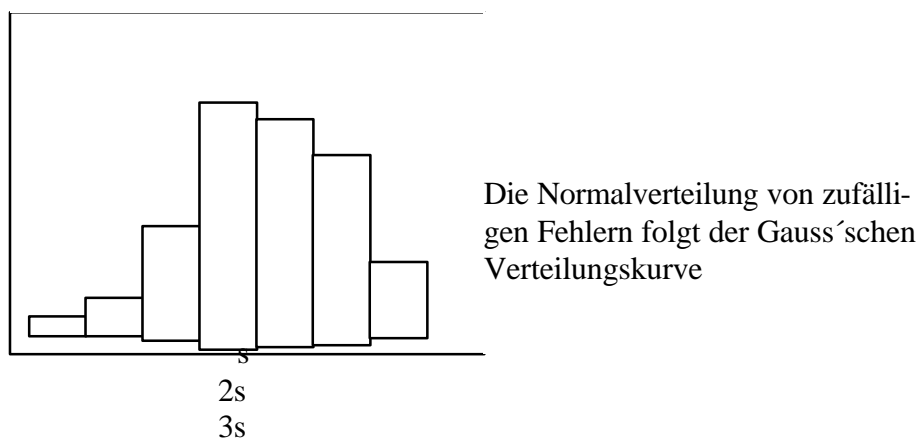
- 3 verschiedene Fehler können unterschieden werden:

1. Zufälliger Fehler
2. Systematischer Fehler
3. Grober Fehler

Longitudinalberurteilung (s.u.), statistische Qualitätskontrolle (s.u.) und Richtigkeitskontrolle (s.u.) dienen ihrer Erkennung.

1.5.1.1 Zufällige Fehler

- Zustandekommen durch **technische Mängel (ungenau Pipettieren, Temperaturschwankungen, Photometerfehler u.a.)**.
- Sie treten bei **jedem Analysengang** auf.
- Sie bewirken eine Abweichung (nach oben oder unten) um einen Mittelwert. Die Abweichung in beide Richtungen ist gleichwahrscheinlich; größere Fehler treten seltener, kleinere Fehler häufiger auf.
- Die **Präzision** ist die Kenngröße der zufälligen Fehler, sie ist ein **Maß für die Wiederholbarkeit des Analyseergebnisses**.
- Durch den **Mittelwert** (\bar{x}), die **Standardabweichung** (s) und den **Variationskoeffizienten** (VK) können die zufälligen Fehler charakterisiert werden.



- Der Mittelwert entspricht dem höchsten Punkt der Gauß-Glockenkurve.
- Die Standardabweichung macht eine Aussage über die Abweichung der Einzelwerte vom Mittelwert.
- Variationskoeffizient = Verhältnis der Standardabweichung zum Mittelwert in %.

$$VK = \frac{s}{\bar{x}} \times 100$$

- Um die Richtigkeit von Patienten-Werten richtig beurteilen zu können, wird in jeder Analysenserie eine Präzisionskontrolle (s.u.) mitgeführt (Kenngröße f. zufällige Fehler). Liegt der ermittelte Wert innerhalb des +/- 3s-Bereichs, ist die Analyse "unter Kontrolle" und die Patienten-Werte wurden exakt ermittelt.

1.5.1.2 Systematische Fehler

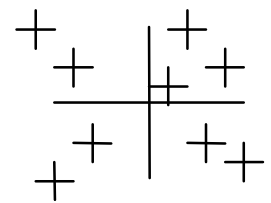
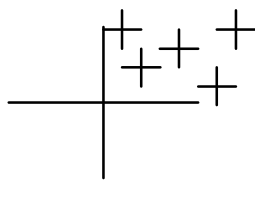
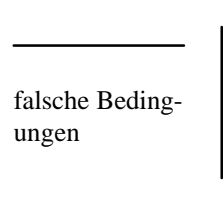
- Sie treten auf beim Verwenden **unbrauchbarer Standardlösungen, falsch kalibrierter Geräte, falsch geeichter Photometerskalen u.a.**
- Ihr Auftreten ist **regelmäßig** und ergibt Werte, die alle in dieselbe Richtung verschoben sind.
- Kenngröße für die systematischen Fehler ist die **Richtigkeit**, Sie ist ein **Maß für die Übereinstimmung von Istwert und Sollwert.**
- Definiert als die **Differenz zwischen dem wahren Wert und dem Mittelwert einer Meßreihe.**
- Liegt der Istwert (Iw) nahe am Sollwert (Sw) ist der Fehler gering; liegt der Iw entfernt vom Sw, so ist der Fehler groß.

$$\text{Richtigkeit} = \frac{S_w - I_w}{S_w}$$

- **Systematische Fehler werden über die Richtigkeitskontrolle (s.u.) erkannt.**

1.5.1.3 Grobe Fehler

- Sie treten auf, wenn z.B. **Patientenseren verwechselt werden, falsche Entnahmeröhrchen, falsche Photometerfilter oder ungeeignete Lichtquellen (z.B bei der AAS) verwendet werden.**
- Grobe Fehler treten zwar auf, sind jedoch i. allg. vermeidbar.
- **Grobe Fehler können durch die Longitudinalbeurteilung (s.u.) erkannt werden.**

	Zufällige Fehler	Systemat. Fehler	Grobe Fehler
			
Präzision	-	+	-
Richtigkeit	+	-	-
Kenngröße	Präzision	Richtigkeit	keine
Vermeidung	Präzisionskontrolle	Richtigkeitskontrolle	Longitudinalbeurteilung

1.5.2 Kontrollen

1.5.2.1 Qualitätskontrolle

- Für die Qualitätskontrolle stehen mehrere käufliche Kontrollproben zur Verfügung.
- Folgendes kann mit diesen Proben im Labor überprüft werden:
 - **Präzision**
 - **Richtigkeit**
- Die Proben sind so zusammengesetzt, daß sie
 - **stofflich mit den zu untersuchenden Patienten-Proben fast identisch sind**
 - **über einen längeren Zeitraum konstante Werte liefern.**

1.5.2.1.1 Präzisionskontrolle

- **Einsatz zum Erkennen zufälliger Fehler.**
- Durchführung:
 1. Analyse des Kontrollserums an 20 aufeinanderfolgenden Tagen.
 2. Berechnung von Mittelwert, der Warngrenze ($\pm 2s$) und der Kontrollgrenze ($\pm 3s$)
 3. Der Variationskoeffizient muß ≤ 3 sein.
- Die Methode ist außer "Kontrolle" bei:
 - **absteigender Tendenz 7 aufeinanderfolgenden Werte**
 - **aufsteigender Tendenz 7 aufeinanderfolgender Werte**
 - **7 aufeinanderfolgende Werte liegen über oder unter dem Mittelwert**
 - **Ein Einzelwert liegt außerhalb des erlaubten Bereichs ($\pm 3s$)**
- **Das Mitführen von Präzisionskontrollen in jeder Analysenserie ist vorgeschrieben.**

1.5.2.1.2 Richtigkeitskontrolle

- Einsatz zum Erkennen **systematischer Fehler.**
- Kontrollseren müssen **in jeder 4. Analysenserie** mitlaufen.
- Bei den Kontrollseren handelt es sich um kommerzielle Proben, deren Sollwerte (Abweichung $\leq 10\%$) über anerkannte Referenzinstitute ermittelt wird.

1.5.2.1.2.1 Ringversuche

- Hierbei handelt es sich um eine **externe Qualitätskontrolle, die gesetzlich vorgeschrieben ist.**
 - Die Proben werden von Referenzinstituten an verschiedene Laboratorien verschickt und dort analysiert. Die Zielwerte sind dabei unbekannt.
 - Die ermittelten Meßwerte werden den Referenzinstituten mitgeteilt und dort mit den wahren Werten verglichen.

1.6 *Analysenergebnis und Befunderstellung*

1.6.1 Analytische Beurteilung

1.6.1.1.1 Präzision von Tag zu Tag

- Untersucht man eine Probe mehrmals am selben Tag (**Streuung der Serie**), so wird man feststellen, daß die Werte nicht so stark abweichen, wie bei der Untersuchung der Probe an unterschiedlichen Tagen (**Streuung von Tag zu Tag**).

1.6.2 Medizinische Beurteilung

1.6.2.1 Plausibilitätsprüfung

- Vergleich der Ergebnisse mit
 - **vorrausgegangenen Untersuchungen (Transversalbeurteilung)**
 - **der Klinik des Patienten**
 - **der Arbeitsdiagnose**
- Grobe Fehler sollen hierdurch erkannt werden.
- Sie beinhaltet die:
 - **Extremwertkontrolle (+/- 3s-Grenze):** Vereinbarkeit des Wertes mit dem Leben/Geschlecht des Patienten?
 - **Trendkontrolle:** s. Longitudinalbeurteilung
 - **Konstellationskontrolle:** Befundmuster möglich?

1.6.2.2 Longitudinalbeurteilung

- Beurteilung eines Ergebnis mit früheren Werten desselben Patienten.
- Geeignet zur Beurteilung des Verlaufs einer Krankheit oder zur Kontrolle einer Therapie.
- Durch die Präzision von Tag zu Tag wird die Aussagekraft der Longitudinalbeurteilung limitiert.

1.6.2.3 Transversalbeurteilung

- Vergleich des Patientenwertes mit Referenzwerten

1.6.3 Anforderungen an Tests

- Nicht jeder Test ist gleichermaßen für verschiedene Untersuchungen geeignet. Man muß sich daher immer fragen, was der Test mißt und wie hoch seine Validität (Brauchbarkeit eines Testverfahrens) ist.

1.6.3.1 Prävalenz

- Sie beschreibt die die Anzahl der Erkrankten in der Bevölkerung zu einem bestimmten Zeitpunkt.

$$\text{Prävalenz} = \frac{\text{Erkrankte}}{\text{Erkrankte} + \text{Gesunde}}$$

1.6.3.2 Sensitivität

- Sie beschreibt die Fähigkeit eines Tests, die Erkrankten durch ein pos. Testergebnis zu erkennen.

$$\frac{\text{Testpositive Kranke}}{\text{Kranke}}$$

- Zu den Kranken gehört auch jener Personenkreis, der vom Test als gesund ausgewiesen wurde, **also falsch-negativ ist.**

1.6.3.3 Spezifität

- Fähigkeit eines Tests, die Nichterkrankten durch ein neg. Testergebnis zu erkennen.

$$\frac{\text{Testnegative Gesunde}}{\text{getestete Gesunde}} \\ \text{(auch falsch-positiv)}$$

- Zu den getesteten Gesunden zählen auch die Personen, die durch den Test als krank ausgewiesen wurden, **also falsch-positiv waren.**

1.6.3.4 Prädiktiver Wert

- Es muß unterschieden werden zwischen

1. **positivem prädiktiven Wert** = Wahrscheinlichkeit der Testpositiven, tatsächlich die Krankheit zu haben.

$$\frac{\text{testpos. Kranke}}{\text{testpos. Kranke} + \text{testpos. Gesunde}}$$

2. **negativer prädiktiver Wert** = Wahrscheinlichkeit der Testnegativen, tatsächlich gesund zu sein.

$$\frac{\text{testneg. Kranke}}{\text{testneg. Gesunde} + \text{testneg. Kranke}}$$

- mit steigender Prävalenz steigt ebenfalls der prädiktive Wert eines positiven Befundes.

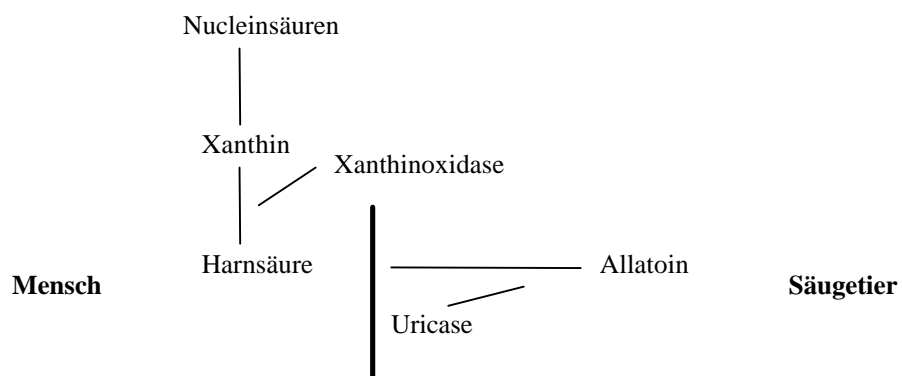
	Kranke	Gesunde
Positive	richtig-positive RP	falsch-positive FP
Negative	falsch-negative FN	richtig-negative RN
	Sensitivität $\frac{RP}{RP + FN}$	Spezifität $\frac{RN}{RN + FP}$

2 Harnsäure

Ref.:

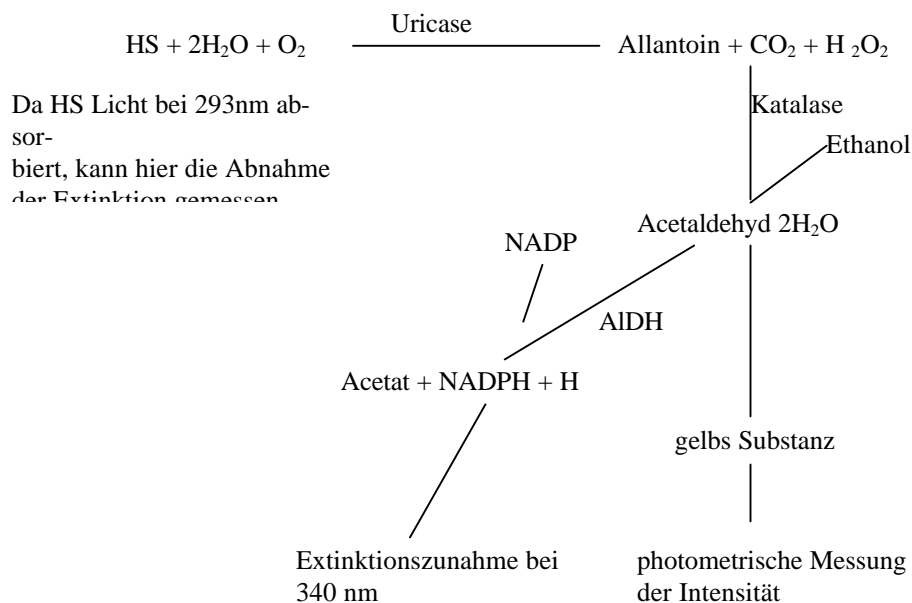
Serum	Urin
Männer: 2.2-7.8 mg/dl	350-2000 mg/24h
Frauen: 2.0-6.5 mg/dl	

- Harnsäure entsteht beim Abbau von Purinen: Es ist das Endprodukt beim Menschen und höheren Affen.
- Glomeruläre Filtration und bis zu 90%ige Rückresorption.



- Harnsäure kann in Plasma, Serum und Harn bestimmt werden. Vor der Harnstoffbestimmung sollte über 3 Tage eine purinarme Kost eingenommen und körperliche Arbeit vermieden werden. Harnsäure-Kristalle im Urin können in einem warmen Wasserbad oder durch alkalisieren in Lösung gebracht werden.

- Bestimmungsmethoden:



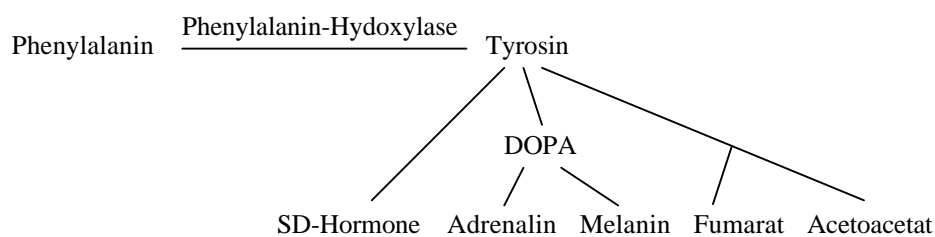
erhöhte Harnsäure
Prim. Hyperuricämie
Lesch-Nyhan-Syndrom
Sek. Hyperuricämie
• Chemo-Therapie
• Niereninsuff.
• Tumor
• Nulldiät
• Medikamente
• Thiazid-Diuretika
• ASS

3 Aminosäuren, Proteine und Enzyme

3.1 Tyrosin, Phenylalanin

3.1.1 Phenylketonurie

- autosomal-rezessiv
- Inzidenz 1.10 000 (Heterozygote 1:50)
- Enzymdefekt der Phenylalanin-Hydroxylase



- Es kommt zur Akkumulation von Phenylalanin und seiner Stoffwechselprodukte.
 - **Phenylbrenztraubensäure**
 - **Phenyllessigsäure**
 - **Phenylacetylglutamin**
- Folgen sind geistige Retardierung bis hin zum Schwachsinn.
- **Frühd Diagnose bei Neugeborenen durch den Guthrie-Test ab dem 5. Lebenstag möglich (jetzt erst genügende Zufuhr durch die Nahrung).**
- **Verfälschung des Tests durch Antibiotikabehandlung möglich.**

- **Guthrie-Test:**

Ref.:

< 2 mg/dl

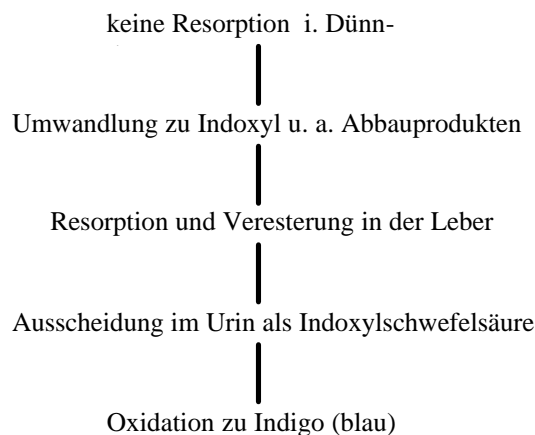
- Prinzip: Das Wachstum von *Bacillus subtilis* wird durch einen Nährboden mit β -Alanin gehemmt. Bei Zugabe von Vollblut mit Phenylalanin (Antagonist vom β -Alanin) wird diese Hemmwirkung aufgehoben und es kommt zu Bakterienwachstum.
- Die Größe der Wachstumshöfe gilt als Maß für die Konz. im Neugeborenen-Blut.

3.1.2 Alkaptonurie

- Hier liegt eine **Blockade des Homogentisinabbaus** vor; diese wird im Urin ausgeschieden, wo es durch Oxidation zur Bildung eines Alkaptons kommt, was zur **Dunkelfärbung des Urins führt**.
- Diese Alkaptonbildung vollzieht sich ebenfalls im Organismus und es kommt zur Einlagerung, vornehmlich im Knorpel, der sich dadurch dunkel färbt (**Ochronosis**).
- Homogentisin hat die Eigenschaft, Silber-Lsg. reduzieren zu können, wodurch ein positiver Nachweis geführt werden kann.

3.2 Tryptophan

3.2.1 Hartnup-Krankheit

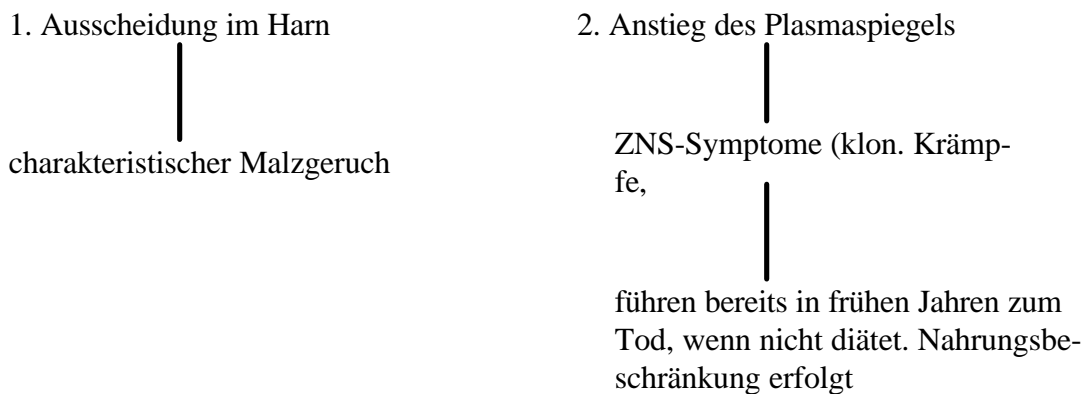


- Klinik: ZNS-Symptome

3.3 Valin, Leucin u. Isoleucin

3.3.1 Ketoacidurie (Ahornsirupkrankheit)

- Abbau von Valin, Leucin u. Isoleucin (essentielle AS) gestört. Es kommt zu:



- Der Nachweis erfolgt durch einen bakteriellen Hemmtest, ähnlich dem Guthrie-Test.

3.4 Plasma- und Serumproteine

Ref.:

Serum/Plasma		Urin	Liquor
Erwachsene:	66-83 g/l	150 mg/24h	15-43 mg/dl
ältere Kinder:	60-80 g/l		
Säuglinge:	48-76 g/l		
Neugeborene:	46-68 g/l		

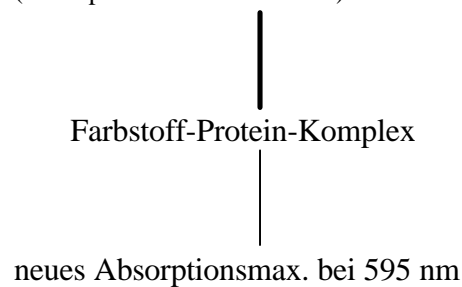
- Plasma und Serumproteine erfüllen folgende Funktionen:
 - **Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks (Albumin)**
 - **Puffereigenschaft (14% an der Gesamtpufferkapazität)**
 - **humorale Infektabwehr (Ig's/Komplement)**
 - **Transportfunktion (Transferrin, Coeruloplasmin, Albumin u.a.)**
 - **Gerinnung und Fibrinolyse**
 - **Enzyme und Proteohormone**
 - **Entzündungsreaktion (CRP)**

- Eiweißbestimmungsmethoden

1. **Biuret-Methode:** Proteine sind in ihrer Struktur Polypeptide (Verbindung mehrerer AS). Sie sind über Peptidbindungen miteinander verknüpft.

- Spezifisch für Proteine; keine Reaktion mit stickstoffhaltigen Verbindungen, wie **AS, Harnstoff, Harnsäure o.a.**
- Bei Zugabe des Biuret-Reagenz - bestehend aus Kupfersulfat, Kalium- und Natriumtartrat, Kaliumjodid und Natronlauge - kommt es bei alkalischem pH zu einer **Anlagerung der Kupfer-Ionen an die Peptidbindungen** der Proteine.
- Hierdurch bildet sich ein **rotvioletter Farbkomplex**, dessen Intensität der Menge an Peptidbindungen proportional ist.
- **Messung der Intensität bei 546 nm).**
- Liegen die Proteine in zu geringer Konzentration vor (z.B. Lioquir o. Urin) lassen sie sich mit Trichloressigsäure ausfällen, abzentrifugieren und erneut in Lösung bringen, wobei sie nun höher konzentriert werden. Im Anschluß hieran wendet man die Biuret-Methode an.

2. **Coomiasemethode:** Coomiase-Farbstoff + Protein
(Absorptionsmax. bei 465 nm)



Die Verschiebung des Farbstoff-Protein-Komplexes von 465 nm nach 595 nm ist fast linear zur Proteinkonzentration.

- Folgende Störfaktoren z.B. können bei der Eiweißbestimmung auftreten:
 - **Körperlage (bis zu 10% Konzentrationsunterschied)**
 - **Lipämische oder trübe Seren (Leerwertbestimmung)**
 - **Infusionslösungen (Gelantine, Dextrane z.B.)**

3.5 Gesamteiweiß

- Eine Störung der Gesamteiweißproduktion (Hyper/Hypoproteinämie) kann verursacht sein durch
 - **eine veränderte Syntheseleistung**
 - **eine Störung im Wasserhaushalt (HK-Bestimmung u. E´phorese)**

vermindertes Gesamteiweiß	vermehrtes Gesamteiweiß
verminderte Synthese (absol.)	gesteigerte Synthese (absol.)
Verlustsyndrome (absol.)	Exikose (rel.)
Überwässerung (rel.)	

- Eine absolute Veränderung des Gesamteiweiß kommt meist zustande durch:

1. Albuminverminderung:

- **angeboren**
- **Leberschädigung** (Hepatitis, NPL, Intox.)
- **Malabsorption** (Sprue, Pankreasinsuff.)
- **Mangelernährung** (Kwashiorkor, GI-NPL)
- **Verlustsyndrome** (nephrot. Syndrom, M. Crohn, Verbrennungen, nässende Ekzeme, große Punktionen)
- **AK-Mangel-Syndrom** (Bruton)

1. Ig-Vermehrung:

- **chron. Infektionen:** Syphilis, Sarkoidose, chron.-aktive Hepatitis (Werte selten über 100 g/l)
- **monoklonale Gammopathie:** Plasmozytom (M. Kahler), M. Waldenström (Werte bis 140 g/l möglich)
- **hepatisch:** Zirrhose im kompensierten Stadium IgG[↑] (im dekompenzierten Stadium eher Hypoproteinämie)

- **Pseudohypoproteinämie:** Blutverlust, Wasser-Intoxikation, Gravidität
- **Pseudohyperproteinämie:** Diuresesteigerung (Diab. insipidus, Diuretika), Vomitus

3.6 Serumeiweißelektrophorese

Ref.:

	%	g/l
Albumin	55-69	35-50
α_1 -Globulin	2-6	1-4
α_2 -Globulin	6-12	5-11
β -Globulin	8-13	6-12
γ -Globulin	12-18	6-15

- Unterteilung in 5 Fraktionen (siehe dort).
- Einsatz zur Diagnose und/oder Verlaufskontrolle der in der Tabelle (s.u.) aufgeführten Erkrankungen.

3.6.1 Diagnostik:

- es ist zubeachten, daß die durch die E´phorese sichtbaren Fraktionen, jeweils aus verschiedenen Proteinen bestehen (s.u.).
- Die bei versch. Krankheiten auftretende Dysproteinämie führt zu qualitativen und quantitativen Veränderungen der Fraktionsbestandteile, so daß diese Veränderungen in der E´phorese sichtbar werden und als Indikator bestimmter Krankheiten benutzt werden können.

Akute Entzündung	$\alpha_1 \uparrow$	$\alpha_2 \uparrow$	Albumin \downarrow
chron. Entzündung	$\beta \uparrow$	$\gamma \uparrow$	Albumin \downarrow
akute Hepatitis u. Zirrhose	$\gamma \uparrow$		Albumin \downarrow
nephrot. Syndrom	$\alpha_2 \uparrow$	$\beta \uparrow$	Albumin \downarrow
AK-Mangel	$\gamma \downarrow$		Albumin normal
Paraproteinämie	$\beta \uparrow$ oder	$\gamma \uparrow$	Albumin normal oder \downarrow

3.7 Wichtige Bestandteile der einzelnen Fraktionen

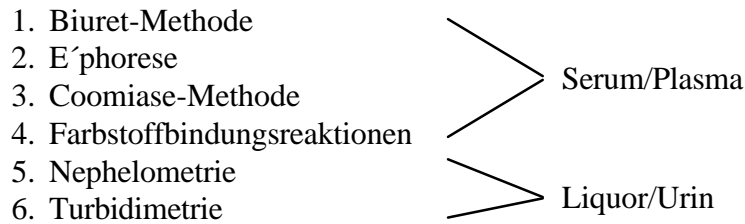
3.7.1 Albumin

Ref.:

Serum	Urin	Liquor
Männer: 37-50 g/l Frauen: 36-50g/l	unter 20 mg/l	100-350 mg/l

- Syntheseort ist die Leber (10-16 g/die)
- Bedeutsamstes Plasmaprotein
- HWZ: 20 Tage
- MG: ca. 66 kD
- Vorkommen: Serum/Plasma, Urin, Liquor
- Funktion:
 1. Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckes
 2. Transportfunktion für Plasmaproteine
- Diagn. Wert:
 1. Erkrankungen, die mit einer Veränderung des Gesamteiweiß einhergehen.
 2. Parameter zur Überprüfung der Leberfunktion.

- Nachweismeth.:



3.7.2 α_1 - Antitrypsin

Ref.:

1-4 g/l (je nach Alter)

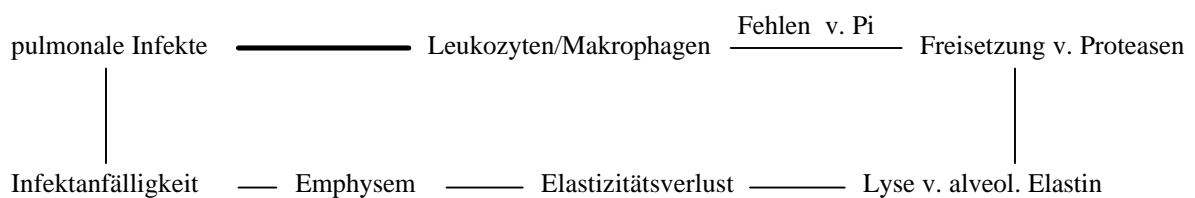
- Läuft in der α_1 -**Globulin-Fraktion**
- Synthese in der Leber
- MG: 54 kD
- Bedeutsamer **Proteinasefaktor** (von Kininen, Kollagenase, Elastase, Chymo/Trypsin) im Serum.
- Schutz von Organen vor z.B. Autolyse.

- Diagn. Wert:

1. V.a. angeborenen α_1 - Antitrypsin-Mangel bei:

- **Lungenemphysem oder progressiver Lungendystrophie im jungen Erwachsenenalter.**
- **Icterus prolongatus bei Säuglingen.**
- **unklare Hepatopathie im frühen Kindesalter.**

- Von α_1 - Antitrypsin sind 30 verschiedene Varianten bekannt.
- Der homozygote Typ Pi^{MM} tritt bei ca 95% der Bevölkerung auf.
- Die Mangelallele S, Z und 0 kommen seltener vor und bedingen eine erniedrigte Konzentration von α_1 - Antitrypsin (z.B. erreicht Pi^{SS} nur ca. 60% der Konz. Von Pi^{MM}).



- **Schwere Formen von α_1 - Antitrypsin-Mangel, können sich durch ein Fehlen der α_1 - Globulin-Fraktion zeigen.**

α_1 - Antitrypsin-Erhöhung	α_1 - Antitrypsin-Erniedrigung
akute Entzündung (Akute-Phase-Prot.) akute Schübe chron. Entzündungen Malignome Gravidität	angeborener Mangel

3.7.3 α_1 - Lipoprotein

- α_1 -Globulin-Fraktion
- Synthese in der Leber
- MG: 200 kD
- Akute-Phase-Protein
- Transportprotein

3.7.4 Coeruloplasmin

Ref.:

30-58 mg/dl 1-57 mg/dl Neugeb.

- α_2 - Globulin-Fraktion
- Akute-Phase-Protein
- Synthese in der Leber
- MG: 160 kD
- Funktion:
 1. Transport und Bindung von Kupfer (95% des Serumkupfers liegen in gebundener Form vor).
 2. Oxidierung von Eisen(II) zu Eisen(III); wichtig für den Einbau in Transferrin.
- Diagnost. Wert: V.a. M. Wilson (hepatolentikuläre Degeneration) und Menkes-Syndrom (x-chromosomal-rezessiv; pädiatrische Erkrankung des Kupfersoffwechsels).

Cp-Erhöhung	Cp-Erniedrigung
Entzündung Gravidität/Kontrazeptiva Cholestase Malignom	M. Wilson Menkes-Syndrom

3.7.5 Haptoglobin

Ref.:

100-300 mg/dl

- **α_2 - Globulin-Fraktion**
- Akute-Phase-Protein
- Synthese in der Leber
- MG: 100 kD

- Funktion: **Bindung von extraerythrozytärem Eisen**

- Diagnost. Wert: Hämatologische Erkrankungen (s. dort)

Hp-Erhöhung	Hp-Erniedrigung
Infektion	Hämolyse
Malignom	Hepatopathie
Cholestase	Malaria
nekrot. Prozesse	Ahaptoglobulinämie

3.7.6 α_2 - Makroglobulin

Ref.:

bis 2.6 g/l

- **α_2 - Globulin-Fraktion**
-
- Synthese in der Leber
- MG: 800 kD

- Funktion: Inaktivierung von Thrombin (gerinnungshemmend)

- **Diagnost. Wert: beim nephrotischen Syndrom kommt es wegen des hohen Molekulargewicht kaum zu einer nennenswerten Filtration; in der E'phorese sieht man deswegen einen stark erhöhten α_2 - Globulin-Wert, im Gegensatz zu den übrigen Eiweiß-Fractionen.**

3.7.7 Transferrin

Ref.:

Männer: 210-340 mg/dl
Frauen: 200-320 mg/dl

- β_1 -Globulin-Fraktion
- Synthese in der Leber
- MG: 80 kD

- Funktion:
 1. bindet und transportiert freies Eisen(III) im Serum. Normalerweise sind nur 1/3 der Gesamtbindungskapazität ausgenutzt; den Rest bezeichnet man als freie Eisenbindungskapazität (s.u.).
 2. Apotransferrin - die direkte Vorstufe des Transferrin - besitzt eine direkte bakterizide Wirkung.

- Diagnost. Wert:
 - Eisenmangelzustände, Hämochromatose

Transferrin-Erhöhung	Transferrin-Erniedrigung
Eisenmangel (gesteigerte Bildung; geringere Sättigung) <ul style="list-style-type: none"> • Blutungen • Malabsorption • Alkoholabusus • Gravidität 	Hämochromatose (höhere Sättigung) <ul style="list-style-type: none"> nephrot. Syndrom hyperchrome Anämie NPL * Entzündung *

* Es handelt sich hierbei um eine Eisenverteilungsstörung; obwohl die Serumeisenwerte erniedrigt sind, befindet sich im RHS viel Eisen, das hier jedoch fixiert wird \Rightarrow innerer Eisenmangel bei vollen Eisendepots.

3.7.9 CRP (s.a. Entzündung)

Ref.:

Erw.: <10 mg/l
Kinder: <15 mg/l

- CRP ist das Akute-Phase-Protein (starker Anstieg bereits in den ersten Stunden bei bakteriellen Infekten).
- Synthese in der Leber
- MG: 135 kD

- Funktion:

Phagozytose-Förderung (Komplementaktivierung, Opsonierung und Lyse werden initiiert)

Diagnost. Wert:

- **unspezifischer Entzündungsparameter z.B. zur Beurteilung von**
 - **Antibiotika**
 - **der Aktivität rheumatischer Erkrankungen**
 - **immunsuppressiven Therapien**

3.7.8 Immunglobuline

- Diagnost. Wert:

Hypoimmunglobulinämie:

1. primär (hereditär):

- **IgA-Mangel:** Defekt IgA-produzierender B-Zellen \Rightarrow Infektionen des Respirationstraktes, Erkrankungen des GI-Traktes.
- **M. Bruton:** Reifungsstörung der B-Lymphozyten mit konsekutivem Fehlen aller Klassen von Ig-Typen \Rightarrow bakterielle Infekte (Pneumonie, Otitis media, Meningitis).
- **SCID** (severe combined immunodeficiency): B- und T-Zellen sind hier betroffen.

2. sekundär (erworben):

- Lymphome, schwere Infekte, Zytostatika-Therapie, Bestrahlung, Hyperthyreose (gesteigerter Abbau von Ig's).

Hyperimmunglobulinämie:

1. Polyklonal: Immunantwort auf Infektionen, häufig mit Bevorzugung einer gewissen Ig-Klasse (s. Tab.)

2. Monoklonal: im höheren Alter häufig (1-2%) und benigne (benigne monoklonale Gammopathie).

3. Maligne: Produktion von einzelnen Ketten oder monoklonalen Ig's ohne spez. Ak-Funktion \Rightarrow Paraproteine, die von einem Klon lymphoider Zellen des KM oder der LK's stammen.

1. Plasmozytom (M. Kahler; Multiples Myelom)

- Pathologische Produktion von **Paraproteinen**
- Beim **Bence-Jones-Plasmozytom** ausschließliche Produktion von **Leichtketten**.
- Lokalisation im KM \Rightarrow Spontanfrakturen oder sog. "Lochschädel" im CT.
- Niereninsuff. durch die Ausscheidung von Paraproteinen in Kombination mit Amyloidablagerung.
- Verdrängung der Blutzellbildung im KM \Rightarrow Anämie, Granulozytopenie, Thrombopenie.

1. Waldenström (Makroglobulinämie)

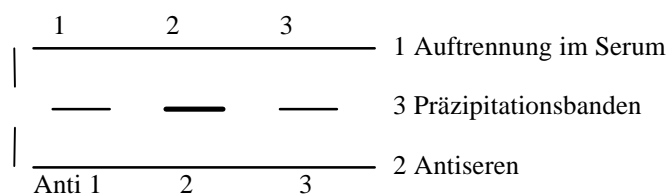
- Sog. **IgM-Plasmozytom**
- Plasmazellproliferation im KM, LK, Milz und Leber mit **Paraproteinämie (IgM) \Rightarrow Hyperviskositäts-Syndrom mit konsekutivem M. Raynaud.**
- Verhalten nicht so skelettaggressiv wie das Plasmozytom.

	L-Ketten-Ausscheidung	M-Gradient	Nierenschaden
Plasmozytom	60-70%	ja	ja
Bence-Jones-P.	fast immer	anfangs nicht	eher nicht
M. Waldenström	80%	ja	ja

Nachweis:

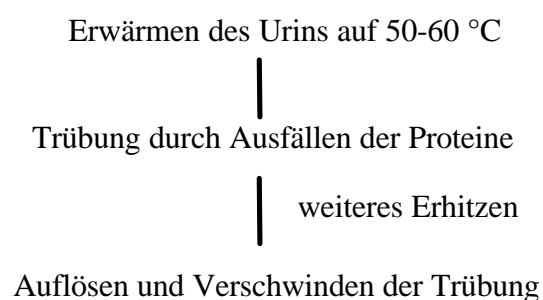
1. Immunelektrophorese:

- Phoretische Auftrennung der Ig's.
- Zugabe von Antiseren mit Präzipitationsbanden und entsprechender Verstärkung bei Paraproteinämien.



2. Nephelometrie (s. dort)

3. Bence-Jones-Proteine:



3.7.9 Akute-Phase-Proteine

- In der Leber gebildete Plasmaproteine
- Stimulierung durch IL-6.
- Anstieg bei akuten Entzündungen und akuten Schüben chronischer Leiden.
 - **CRP**
 - **α_1 - Antitrypsin**
 - **Haptoglobin**
 - **Coeruloplasmin**
 - **Saures α_1 -Glykoprotein**
 - **Fibrinogen**
 - **Serum-Amyloid-A-Protein**
 - **Komplementbestandteile**
 - **Faktor VIII**
- Konsekutiv mit dem Anstieg der Akute-Phase-Proteine kommt es zu einem Abfall bestimmter anderer Proteine, der sog. **Anti-Akute-Phase-Proteine**.
 - **Albumin**
 - **Präalbumin**
 - **Transferrin**
 - **α_1 - Lipoprotein**

4 Fettstoffwechsel

- Eine erhöhte Konz. der Lipide und Lipoproteine ist einer der Hauptrisikofaktoren (Rauchen, Diab. mell., art. Hypertonie, Streß u.a.).
- Die Gesamtcholesterin und Triglyceridbestimmung zählt daher zu den Basisuntersuchungen in der Klinik.

4.1 Cholesterin

Ref.:

<220 mg/dl (<30 J)	<240 mg/dl (<40J)	<250 mg/dl (<50J)
--------------------	-------------------	-------------------

- Grundsubstanz der Steroidhormone und Gallensäuren.
- Endogene Produktion (60%): Biosynthese in der Leber und Mukosa des Darms.
- Exogene (Nahrungs)zufuhr (40%).

- 30% kommt als freies Cholesterin in der Blutbahn vor, 70% mit Fettsäure verestert (Cholesterinester).
- Transport geschieht durch β -Lipoproteine (s. Dort).
- Cholesterin wird bilär sezerniert und zum größten Teil enteral rückresorbiert \Rightarrow enterohepatischer Kreislauf.

- **Diagnost. Wert:**

1. **prim. Hypercholesterinämie (genetisch)**

2. **sek. Hypercholesterinämie:** entweder alimentär bedingt, oder bei folgenden Erkrankungen:

- **Hypothyreose**
- **Diab. Mell.**
- **Nephrot. Syndrom**
- **M. Cushing**
- **Glykogenose Typ I, Multiple Myelome, Kontrazeptiva**

- Meist sind die Triglyceride erhöht.

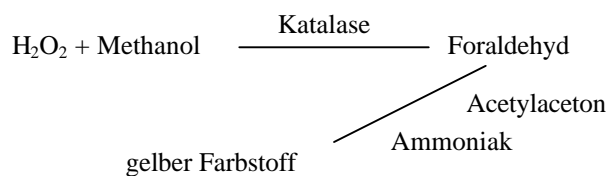
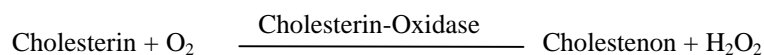
3. **prim. Hypocholesterinämie:** Lipoproteindefekte (Bassen-Kornzweig; Tanger-Disease)

4. **sek. Hypocholesterinämie:**

- **Malignome**
- **postoperativ**
- **Hyperthyreose**
- **Hyperparathyroidismus**

- **Nachweismeth.:**

1. enzymatisch: z.B. Katalase-Methode (Kageyama-Reaktion):



- **Risikobeurteilung**

Alter	kein Risiko	mässiges Risiko	hohes Risiko
< 30J	< 220 mg/dl	220-250 mg/dl	> 250 mg/dl
< 40J	< 240 mg/dl	240-260 mg/dl	> 260 mg/dl
< 50J	< 250 mg/dl	250-270 mg/dl	> 270 mg/dl

4.2 Triglyceride

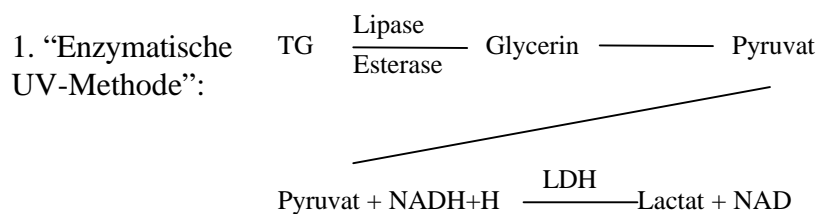
Ref.:

< 150 mg/dl (kein Risiko)
150-200 mg/dl (grenzwertig)
> 200 mg/dl (erhöhtes Risiko)

- Glycerin + Fettsäure(n)
- Endogene TG's werden vor allem in der Leber synthetisiert.
- Exogene TG's werden mit der Nahrung aufgenommen.
- Transport von TG's in Lipoproteinen und Chylomikronen.

Hypertriglycerinämie	Hypotriglycerinämie
Primär bei: <ul style="list-style-type: none"> • Lipoproteinlipasemangel (Typ I) • Rezeptor-Defekt (Typ IIb) • idiopathisch (Typ III) • Kalorien-induziert (Typ V) • Hypertriglyceridämie (Typ IV) sekundär bei: <ul style="list-style-type: none"> • Diab. mell. • Alkoholabusus • aliment. Adipositas • Ende der Gravidität 	Formen der Malabsorption

- Nachweismeth.: (gekürzt)



Photometrische Extinktionsabnahme des NADH (365 nm); die verbrauchte NADH-Menge ist der TG-Menge proportional.

Die Umrechnung von mmol/l Glycerin im mg/dl Triglyceride kann anhand der Annahme einer durchschnittlichen Molmasse der Triglyceride von 885 durchgeführt werden.

- Erhöhungen von freiem Glycerin im Serum, kann zu falsch-hohen Werten führen, z.B. bei:
 - **glycerin-haltiger i.v.-Ernährung**
 - **Diabetikern**
 - **Hepatopathien**

4.3 Lipoproteine

- Es handelt sich um Komplexe aus:
 - **Cholesterin(ester)**
 - **Phosphatiden**
 - **Triglyceriden**
 - **Apolipoproteinen**
- Synthese in der Leber und dem Darm (Chylomikronen).
- Transportfunktion für Lipide, Cholesterin und Vitamine.
- Versorgung der Organe und Gewebe mit Cholesterin und Fettsäuren.
- Sie werden in versch. Klassen eingeteilt:
 - **Chylomikronen**
 - **VLDL**
 - **LDL**
 - **HDL**
 - **(IDL)**
- Sie unterscheiden sich durch Molekülgröße, Lipidzusammensetzung und Apolipoprotein-komponente.

4.3.1 Lipoproteine

	Chylomikronen	VLDL	LDL	HDL
Zusammensetz. (%)				
Apoprotein	1	10	20	50
Triglyceride	90	50	10	<5
Cholesterin	6	20	45	20
Phospholipide	3	20	25	25-30
E'phorese-Fraktion	keine	prä-β	β	α
Durchmesser (nm)	100-1000	30-70	15-70	7.5-10
Apolipoproteine	A; B; C	A; B; C	B	A; E

4.3.1.1 Chylomikronen

- Bildung in der Mucosa des GI-Trakts.
- Abbau durch die Triglycerid-spaltende Lipoprotein-Lipase. Hierbei entstehen freie FS, die an Albumin gebunden zu den Organen und Geweben transportiert werden und für die Trübung des Serums nach fettreicher Mahlzeit verantwortlich sind. Eine Aufklärung dieser getübten Seren kann durch die Lipoprotein-Lipase erreicht werden, die durch Einwirkung von Heparin aus den Endothelzellen freigesetzt werden kann.

Kühlschranktest: Nüchternserum wird für einige Stunden in den Kühlschrank gestellt;

1. klare Seren sprechen hierbei für unauffällige Triglyceridwerte
2. trübe Seren für eine erhöhte Konz. an VLDL
3. Chylomikronen setzen sich als eine rahmige Schicht über dem Serum ab, das restl Serum ist

klar \Rightarrow Typ I

trübe \Rightarrow Typ V

4.3.1.2 VLDL

- Bildung in der Leber und Abgabe zur Zirkulation in der Blutbahn.
- Abbau von VLDL durch Lipoprotein-Lipase führt zu:
 - **LDL (cholesterinreich)**
 - **Fettsäuren**

4.3.1.3 LDL

Ref.:

Männer (<30 J): <170 mg/dl	Männer (<50 J): <200 mg/dl	Männer (<60 J): <215 mg/dl
----------------------------	----------------------------	----------------------------

- Aufnahme in die Leber über bestimmte Rezeptoren, was konsekutiv zu einer negativen Rückkopplung der Cholesterinsynthese führt (Rezeptormangel kann daher zu einer Hyperlipoproteinämie führen).
- Höchster Anteil an Cholesterin von allen Lipoproteinen.

hohe LDL-Spiegel = hohes Arterioskleroserisiko

4.3.1.4 HDL

Ref.:

Männer: 30-65 mg/dl
Frauen: 30-77 mg/dl

- Synthese in der Leber
Ist befähigt zellmembrangebundenes Cholesterin aufzunehmen und dieses mittels der Lecithin-Cholesterin-Acetyltransferase (LCAT) in Cholesterinester zu überführen.
- HDL-Cholesterin kann durch einen Rezeptor, der die Apoprotein-E-Komponente erkennt in die Leberzellen aufgenommen werden, von wo das Cholesterin über die Galle ausgeschieden werden kann.

Arteriosklerose-protective Wirkung

4.3.1.5 LDL-Cholesterin-Bestimmung

- bei hochnormalem oder grenzwertigem Gesamtcholesterin.
- Dient der atherogenen Risikobeurteilung.
- Berechnung: $LDL = \text{Gesamtcholesterin} - \left(HDL + \frac{TG}{5} \right)$

(Die Triglyceride müssen für diese Berechnung unter 400 mg/dl liegen)

4.3.1.6 LDL-Cholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient

Ref.:

< 2 (normal)
 > 2 (verdächtig)
 > 4 (schlechte Prognose)

- Dient ebenfalls der atherogenen Risikobeurteilung.
- Berechnung: $\frac{LDL\text{-Cholesterin}}{HDL\text{-Cholesterin}}$

Die Bestimmung der LDL-Cholesterin-Konzentration und des LDL-Cholesterin/HDL-Cholesterin-Quotienten bestimmt das atherogene Risiko mehr als die Gesamtcholesterinkonzentration.

- primäre Hyperlipoproteinämien nach Fredricksen

	VLDL	LDL	Chol.	TG	Lipid-E'phorese-	Pathobio-Chem.	Atherog. Risiko	Serum
Typ I	normal	normal		↑	Chylomikronen ↑	Lipoprot.-Lipase-Mangel	gering	milchig/rahmig
Typ IIa	normal	↑	↑	normal	β-Lipoprot. ↑	Membran-Rezeptor-Defekt	sehr hoch	klar
Typ IIb	↑	↑	↑↑	↑	prä-β & β-Lipoprot. ↑	Membran-Rezeptor-Defekt	sehr hoch	klar - trüb
Typ III	↑	↑	↑	↑	prä-β & abnormes β-Lipoprot.ein	Apoprot.-Synthese-Defekt	hoch	klar - trüb
Typ IV	↑	normal	↑	↑	prä-β-Lipoprot. ↑	?	hoch	klar - trüb
Typ V	↑	normal	↑	↑↑	prä-β-Lipoprot. & Chylomikro-		gering	milchig bis

					nen ↑	?		rahmig
--	--	--	--	--	-------	---	--	--------

- Praktisch alle Hyperlipidämien gehen mit einem erhöhten Cholesterinspiegel einher, bei dem Typ IIb sind diese jedoch stark erhöht.
- Nur beim Typ IIa findet man normale Triglycerid-Spiegel.

- **Sekundäre Hyperlipoproteinämien**

- **Diabetis mellitus**
- **Alkoholabusus**
- **Leberschädigungen**
- **nephrot. Syndrom**
- **Hypothyreose (Hyperthyreose ⇒ Hypolipoproteinämie)**
- Übergewicht
- Medikamente
 - Kontrazeptiva
 - Kortikoide
 - β -Blocker
- Hyperuricämie

5 Kohlenhydrate

- Als zentrales Stichwort sei hier der Diab. mellitus genannt.
- Folgende Typen können hier unterschieden werden:

- **Typ I (IDDM):**

Nachlassen der endogenen Insulinproduktion, bis hin zum vollständigen Insulinmangel.

Genetische Prädisposition

Virale und autoimmune Faktoren

- **Typ II (NIDDM):**

Keine viralen oder autoimmunen Faktoren

Typ IIa: normalgewichtig (Minderheit)

Typ IIb: übergewichtig (Mehrheit)

Relativer Insulinmangel bei peripherer Insulinresistenz der Organe und Gewebe.

Sonderform: MODY (maturity onset diab. of the young): Auftreten vor dem 25. LJ. Meist mit milder Klinik (ohne Spätkomplikationen).

- **Schwangerschaftsdiabetes:**

Verschlechterung eines klinischen Diab. oder Manifestation eines bislang latenten Diab.

Ursachen: placentare Hormone

Insulinabbau in der Placenta

Serumkortisolanstieg

5.1 Glucose im Blut

Ref.:

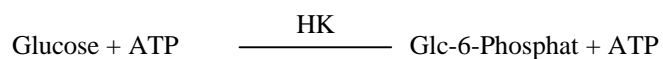
nüchtern	70-100 mg/dl	100-130 mg/dl (Kontrolle)	> 130 mg/dl (patholog.)
1h postprandial	<130 mg/dl	130-180 mg/dl (Kontrolle)	> 180 mg/dl (patholog.)

- Als Untersuchungsmaterial kann dienen:
 - Kapillarblut/art. Blut (bis 20 mg/dl höhere Werte als im Venenblut)
 - Venenblut

Hyperglykämie	Hypoglykämie
Diab. mell.	Überdosierung oraler Anti-diabetika/Insulin
M. Cushing	Insulinom
Akromegalie	M. Addison
Phäochromozytom	Hypothyreose
Hyperthyreose	Mangelernährung
akute/chron. Pankreatitis	körperl. Arbeit
Hämochromatose	Glykogenosen
	Galaktose/Fruktoseintoleranz
	Salizylate
	Alkoholintoxikation

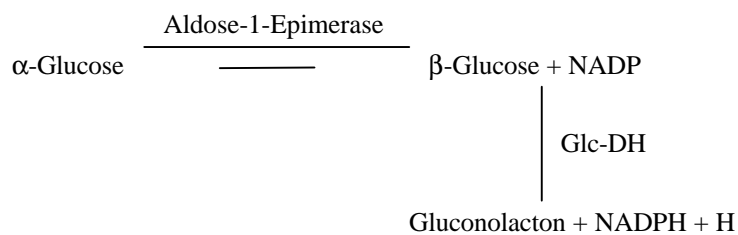
- Nachweismeth.:

1. Hexokinase-Reaktion:



Photometrische Messung bei 365 nm

2. Glucose-DH-Methode:



GOD-Methode (Glucose-Oxidase):



Photometrische Messung

Bei dem 1. Schritt dieses Verfahrens ist es ebenso möglich die Abnahme des O₂ mittels einer Sauerstoffelektrode zu messen; allerdings muß hierbei Serum und kein Vollblut verwendet werden.

- Teststreifen arbeiten ebenfalls mit GOD und POD. Sie sind geeignet um eine Hyper-, Normo- oder Hypoglykämie abschätzen zu können.

5.3 Orale Glukose-Toleranztest (oGTT)

Ref.:

nüchtern	100 mg/dl	100-130 mg/dl (Grenzbereich)	130 mg/dl (Diab. mell.)
60 min	160 mg/dl	160-220 mg/dl (Grenzbereich)	220 mg/dl (Diab. mell.)
120 min	120 mg/dl	120-150 mg/dl (Grenzbereich)	150 mg/dl (Diab. mell.)
180 min	100 mg/dl	100-130 mg/dl (Grenzbereich)	130 mg/dl (Diab. mell.)

- bei V.a. Diab. mell. bei grenzwertigem BZ
- Testprinzip:
 - 3 Tage kohlenhydratreiche (250 mg/24h) Nahrung
 - störende Medikamente absetzen (Steroide, Östrogene, Salizylate, Schilddrüsenhormone, Saluretika, Laxantien)
 - 12h Nahrungskarenz vor Testbeginn
 1. Bestimmung des Nüchtern-BZ
 2. 100 g Glukose (in 300 ml Wasser)
 3. Kapillarblutentnahmen nach 60, 120 & 180 min nach Beginn
- **Einflußfaktoren:**
 - **verzögerte oder beschleunigte Magenentleerung (Billroth II)**
 - **Malabsorption (Enteritis, Colitis, Disaccharidase-Mangel)**
 - **Immobilisation**
 - Herzinfarkt
 - Leberzirrhose (fehl. Glykogenspeicherung)
 - Streß
 - Schwangerschaft
 - Menstruation (3tägiger Abstand)

- Kaliummangel

5.4 Tolbutamid-Test

- Durchführung bei Erkrankungen, die Einfluß auf die Glucoseresorption haben (s.o.).
- Testprinzip:
 1. Nüchtern-BZ
 2. Gabe von 1 g Tolbutamid (führt zur Sekretion von Insulin aus den β -Zellen des Pankreas).
 3. BZ-Bestimmung nach 5, 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 150 & 180 min.
- **Gesunde** zeigen ein rasches Absinken des BZ mit einem Minimum (ca. 50% des Nüchtern-BZ) nach ungefähr 30-45 min, einen raschen Anstieg des Insulins auf Maximalwerte von 45-90 mU/l nach ca. 5 min.
- **Insulinom-Patienten** zeigen ebenfalls rasch abfallende BZ-Werte (cave: gefährliche Hypoglykämie) und Insulinanstiege auf Werte über 200 mU/l in den ersten 5 min.
- **Verzögerte Insulinfreisetzung** macht sich durch nur langsam abfallende BZ-Werte bemerkbar.

5.5 Insulin

Ref.:

8-24 mU/l

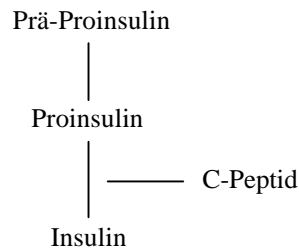
- Die Bestimmung des Insulins dient der Abklärung unklarer hypoglykämischer Perioden (Insulinom).
- 2 Tests stehen hierfür zur Verfügung.
 1. **Fastentest:** Durch eine totale Nahrungskarenz über 72h wird eine Hypoglykämie provoziert (nur stationär durchführen). Der Test ist einfach und billig.
 - Diagnost. Wert: **Gesunde** zeigen während des Tests keine Veränderung der Blutglukose- und der Insulin-Werte. **Insulinom-Patienten** hingegen haben während des Fastens starke BZ-Abfälle bis unter 40 mg/dl und einem Insulin/Glukose-Quotienten über 0.3.

5.6 C-Peptid

Ref.:

1.1-3.6 ng/ml

- Vorstufe des Insulins
- Bildung in den β -Zellen des Pankreas



- Das C-Peptid wird im Organismus nicht metabolisiert und kann daher zu Bestimmung der Sekretionsleistung der Inselzellen herangezogen werden. Die Bestimmung erfolgt radioimmunologisch.

C-Peptid-Erhöhung	C-Peptid-Erniedrigung
Insulinom	Diab. mell.

Insulinüberdosierung: C-Peptid/Insulin-Quotient < 1

5.7 Glykosylierte Hämoglobine

Ref.:

Gesunde:	Diabetiker:
3-6 %	<8 % (optimal)
	<10 % (befried.)
	10-12 % (unbefried.)
	>12 % (dekomp. D.m.)

- Hb besteht aus den Komponenten (in unterschiedlichenKonz.)

HbA₁ ($\alpha_2\beta_2$)

HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$)

HbF ($\alpha_2\gamma_2$)

- Hb des Erwachsenen besteht zu 98% aus HbA₁
- HbA₁ kann in 3 weitere Fraktionen aufgeteilt werden HbA_{1 a, b & d}
- Diagnost. Wert:
 - Im Organismus(gesunder) Personen findet eine nicht-enzymatische Anlagerung von Glukose an die β -Ketten von Hb statt \Rightarrow es entsteht HbA_{1 c}
 - Beim Gesunden liegen etwa 3-6% des Hb als HbA_{1 c} vor.
 - **Bei Personen mit diabetischer Stoffwechsellaage kann der Anteil des HbA_{1 c} am Gesamt-Hb - abhängig von der Glukose-Konzentration der vergangenen 4-6 Wochen - auf ca. 20%Ansteigen.**

- Mit der Bestimmung des HbA_{1c} kann die BZ-Einstellung der vergangenen 4-6 Wochen ermittelt werden und somit eine Einhaltung der Therapie, bzw. die Compliance des Patienten überprüft werden.

5.8 Glykosylierte Serumproteine

Ref.:

Gesunde: < 280 mmol/l	Diabetiker: < 320 mmol/l 320-370 mmol/l > 370 mmol/l
---------------------------------	--

- Albumin stellt hier das bevorzugte Protein dar.
- Im Vergleich zu HbA_{1c} besitzt es eine kürzere HWZ (20 Tage).
- Die Glukoseanlagerung findet an eine NH₂-Gruppe des Proteins statt und ist ebenfalls von der Blutglukose-Konzentration und der Dauer der Hyperglykämie abhängig.

6 Enzyme

- Sie beschleunigen den Ablauf biochemischer Reaktionen.
- Sie sind reaktionsspezifisch.
- Sie sind substratspezifisch.
- Die Enzymdiagnostik dient der Klärung
 - des Erkrankungsstadiums
 - der Gravität der Erkrankung
 - der Lokalisation der Erkrankung
 - der Beurteilung des Gewebeschadens
 - der Diagnose

Enzym	Organ/Gewebe	Kompartiment	HWZ
aPh	Leber/Knochen	ZM	5 Tage
CK	Herz/Muskel/Hirn	ZP	12h
γ-GT	Leber	ZM	4 Tage
AST(GOT)	Leber/Herz	ZP & mitochondrial	10-20h
ALT(GPT)	Leber	CP	40-50h
LAP	Leber		
Lipase	Pankreas		6h
α-Amylase	Pankreas/Parotis		6h
SP	Prostata/Knochen	Lysosomen	
CHE	Leber		10 Tage
LDH₁	Herz	ZP	3-7 Tage
GLDH	Leber	mitochondrial	18h

- Anhand bestimmter sog. Leitenzyme (spezifisch für bestimmte Organe und Gewebe), ihrer HWZ und ihrer Kompartimentlokalisierung lassen sich Aussagen über Ort, Schwere und Stadium der Erkrankung treffen. Es ist jedoch unablässig die Enzymveränderungen im klinischen und klinisch-chem. Kontext zu beurteilen, da Enzymveränderungen nichts über die genuine Ursache der Krankheit aussagen.
- Zur genaueren Aussage über die Erkrankung muß sich evtl. eine weitere Enzymanalyse anschließen:
 1. **Isoenzymdiagnostik**, da gleiche Enzyme häufig in mehreren Organen/Geweben vorliegen.
 2. **Enzymmuster**: Bewertung verschiedener Enzyme und ihr komplexes Zusammenspiel; z.B.:
 - Infektanämie: Hb↓, Ferritin↑, Transferrin↓, Leukozyten↑
 - Fe-Mangelanämie: Hb↓, Ferritin↓, Transferrin↑, keine Leuko-Veränderung

6.1 Isoenzyme

- Enzyme mit gleicher Substratspezifität
- Sie unterscheiden sich in ihrer Proteinstruktur, ihren physikalischen Eigenschaften und ihrem Vorkommen in unterschiedlichen Geweben, was zum Nachweis bestimmter Organschäden herangezogen werden kann.

LDH	LDH ₁ - LDH ₅ LDH _{1/2} (Herz)
CK	CKMM (Skelletmuskel) CKMB (Herzmuskel) CKBB (Gehirn)
AP	Leber/Knochen,Placenta
SP	SP ₁ -SP ₆ SP ₂ (Prostata)
α-Amylase	P (Pankreas) S (Speicheldrüse)

6.1.2 Lactatdehydrogenase (LDH)

Ref.:

LDH	HBDH
80-240 U/l	55-140 U/l

- Enzym der Glykolyse



- Besteht aus 4 Polypeptidketten (H o. M-Typ)
- Es existieren 5 Isoenzyme

LDH ₁	HHHH (Herz, Erys)
LDH ₂	HHHM (Herz, Erys)
LDH ₃	HHMM (Granulozyten, Lunge)
LDH ₄	HMMM (Leber, Muskel)
LDH ₅	MMMM (Leber, Muskel)

- LDH kommt zwar praktisch in allen Organen und Geweben vor, jedoch zeigt das Vorkommen bestimmter Isotypen ein recht charakteristisches Verteilungsmuster.
- Diagnost. Wert: Diagnose und Verlaufskontrolle von:

intravasalen Anämien (LDH_{1/2})

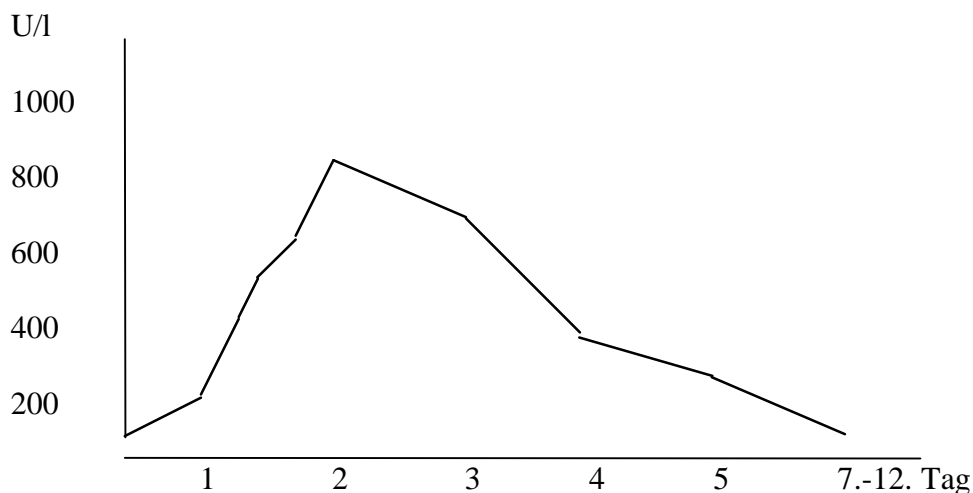
Leukämien

Spät-diagnostik beim Herzinfarkt (LDH_{1/2})

Lungeninfarkt (LDH₃)

Leberzellnekrosen (LDH₅)

- **Herzinfarkt: LDH & HBDH erreichen ihr Maximum beim Herzinfarkt nach ca. 2-3 Tagen und fallen dann innerhalb von 1-2 Wochen auf den Normalwert zurück.**



- Die Aktivität von LDH_{1 & 2} (HBDH) kann durch den spezifischen Umsatz von 2-Oxobutyrat gemessen werden.

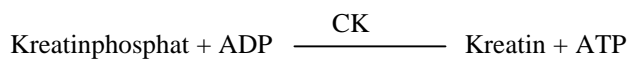


6.1.3 (Kreatinkinase) CK

Ref.:

10-80 U/l	CK-MB-Anteil <1 %
-----------	-------------------

- Sie bewerkstelligt die Resynthese von ATP für Muskelkontraktionen.



- Es existieren 3 Isotypen (M- und B-Untereinheit)

CK-MM (Muskel)
 CK-MB (Herz)
 CK-BB Gehirn

- Diagnost. Wert:

- akuter Herzinfarkt:** Anstieg des CK-MB auf einen Anteil von 6-22 % der Gesamt-CK innerhalb von 4-6h nach dem Ereignis (max. Wert nach 24h).
- Skelettmuskelerkrankungen:** Anstieg der CK-MM
- cerebraler Insult: Anstieg der CK-BB (keine klin. Anwendung)

- Nachweismeth.:

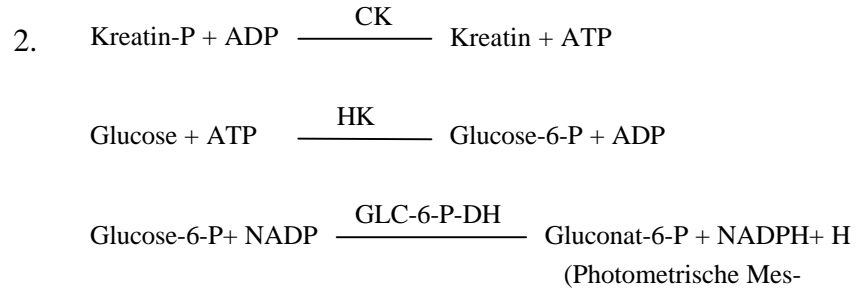
1. Immuninhibition

Antikörper gegen die CK-M-Untereinheit

|
vollständige Inhibition von CK-M

|
Teilinhibition von CK-MB
(CK-B-Untereinheit reagiert)

Da CK-BB im Serum nicht vorkommt (außer beim Neugeborenen), kann mit dieser Methode CK-MB nachgewiesen werden. Multiplikation des CK-B-Wertes mit dem Faktor 2 ergibt die CK-MB-Aktivität der Probe:



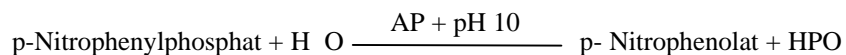
6.1.3 Alkalische Phosphatase (AP)

Ref.:

Männer: 50-155 U/l
 Frauen: 60-170 U/l
 Kinder im Wachstums-
 schub: <700 U/l

- Die AP kommt vor in:
 - **Knochen**
 - **Leber**
 - Dünndarm
 - Placenta
 - sog. Regan-AP bei bestimmten malignen Tumoren
- Hohe Konzentrationen finden sich in der Mineralisationszone des Knochens, den Gallenwegsepithelien und der Dünndarmmukosa

Nachweismeth.: Diese Methode wird auch zum Nachweis der SP angewandt (bei pH 6).



Gelber Farbstoff, der photometrisch gemessen wird und der AP-Konzentration proportional ist

AP-Erhöhung
Knochenerkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • M. Paget • Osteosarkom • Knochenmetastasen • Rachitis
Gallenwegserkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> • Verschlußikterus <ul style="list-style-type: none"> • Stein • Tumor

- Entzündung

6.1.4 Saure Phosphatase (SP)

Ref.:

5-13 U/l

- 5 Isotypen:
 - SP-1: Erythrozyten
 - SP-2: hauptsächlich Prostata (Hemmung durch Tartrat)
 - SP-3: Thrombozyten
 - SP-4: Monozyten
 - SP-5: Granulozyten, Gaucher-Zellen, Knochen
- Diagnost. Wert: zur Primärdiagnostik eher schlecht geeignet; besser zur Bestätigung eines klinischen Verdachts.

SP-Erhöhung
Prostatitis nach digitalen Untersuchungen Skeletterkrankungen Hämolyse Megaloblast. Anämie

6.1.5 α -Amylase

Ref.:

unterscheidet sich je nach angewandter Methode, von denen es unzählige gibt

- Spaltung von Polysacchariden
- Man unterscheidet:

Pankreas-Amylase (P)
Speicheldrüsen-Amylase (S)

Diagnost. Wert:

1. **akute Pankreatitis** (gürtelförmige Oberbauchbeschwerden)
Mesenterialinfarkt (Pankreasbeteiligung)

Anstieg erfolgt innerhalb von Stunden mit einem Maximum nach ca. 30h. Die α -Amylase kann auch im Urin nachgewiesen werden (6-10h später), die Lipase (s.u.) nicht.

2. **Parotitis**: Erhöhung der S-Amylase

Zur Unterscheidung einer Pankreatitis von einer Parotitis kann man:

1. eine Isoenzymbestimmung durchführen
2. die Lipase bestimmen, welche ebenfalls Pankreas-spezifisch ist und daher bei Speicheldrüsenerkrankungen nicht ansteigt.

6.1.6 Lipase

Ref.:

< 190 U/l

- Sie besitzt eine höhere Spezifität bei der Panreatitis als die α -Amylase.
- Sie besitzt eine längere HWZ als die α -Amylase. Die Feststellung einer abgelaufenen Pan-
kreatitis ist daher auch nach Tagen noch möglich (Normalisierung der Werte nach 5-10 Ta-
gen). Ein rascher Abfall ist hier ein prognostisch günstiges Zeichen.
- Nach jahrelanger chronischer Pankreatitis ist keine erhöhte Lipaseaktivität mehr zu beobach-
ten.
- Sie kommt im Organismus vor als:

- Pankreas-Lipase
- endotheliale, heparininduzierbare Lipoprotein-
Lipase (s.a. VLDL & Chylomikronen)

- Nachweismeth.: Turbidimetrie

Triolein + Desoxycholat

Trübung

Zugabe von Lipase

Abbau des Trioleins mit Abnahme der Trübung
(Triolein wird fast ausschließlich durch die Pan-
kreas-Lipase abgebaut).

6.1.7 Cholinesterase (CHE)

Ref.:

3500-8500 U/l

- Spaltung von Acetylcholin in Essigsäure und Cholin
- Synthese in der Leber (Parameter für die Syntheseleistung der Leber bei chron. Erkrankun-
gen).
- 11 Pseudocholinesterasen sind bekannt, deren Funktionen im einzelnen unklar sind.
- Diagnost. Wert:
 - **Syntheseleistung (s.o.)**
 - **Vergiftungen mit Alkylphosphaten (E 605) und anderen ACh-
Esterase-Hemmern.**
 - Narkoseuntersuchung (Maligne Hypertonie)
 - Pränataldiagnostik (Neuralrohrdefekte: CHE-Konz. > 9000 U/l)

6.1.8 Leberspezifische Enzyme

6.1.8.1 Gamma-Glutamyltranspeptidase (γ -GT)

Ref.:

Männer: 4-18 U/l
Frauen: 6-28 U/l

- Vorkommen in der

Leber
Niere

- Transport von AS in die Zellen.
- Übertragung von Glutamyresten (Glutathion) auf AS und Peptide.
- Isoenzyme sind bekannt, aber ohne diag. Bedeutung.

- Nachweismeth.: γ -Glutamyl-p-nitranilid + Glycylglycin

|
 γ -GT

γ -Glutamylglycylglycin + p-Nitranilin (405 nm)
(Photometrische Messung der Extinktionszunahme)

γ-GT-Erhöhung
Cholestase
Lebererkrankungen
• akute Virus-Hepatitis $\uparrow\uparrow$
• chron. Hepatitiden \uparrow
Medikamente (Enzyminduktion)
Nierenerkrankungen

- Die γ -GT besitzt eine hohe Sensitivität, jedoch eine schlechte Spezifität.

6.1.8.2 Glutamatdehydrogenase (GIDH)

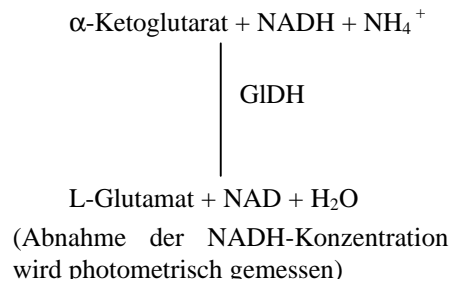
Ref.:

Männer: 4 U/l
Frauen: 3 U/l

- Vorkommen vor allem in den Mitochondrien der Leberzellen.
- Beteiligung am Ammoniakstoffwechsel.

- Diagnost. Wert: Beurteilung des Ausmasses der Leberzellschädigung (s. A. Schmidt-Quotient)

- Nachweismeth.:



GLDH-Erhöhung
Vergiftungen
• Knollenblätterpilz
• Tetrachlorkohlenstoff
Leberdurchblutungsstörung
• Leberventhrombose
• Rechtsherzbelastung
Verschlußikterus
• biliäre Zirrhose
• Metastasenleber
Hepatitis

- **Schmidt-Quotient:**
$$\frac{\text{GOT} + \text{GPT}}{\text{GIDH}}$$

- Je kleiner der Quotient (je höher also das GIDH), desto schwerwiegender die Schädigung.

Knollenblätterpilz-Intox.	≈ 1
Verschlußikterus	< 20
chron. Akute Hepatitis	20-50
akute Hepatitis	> 50
akute alkohol-tox. Hepatitis	> 50

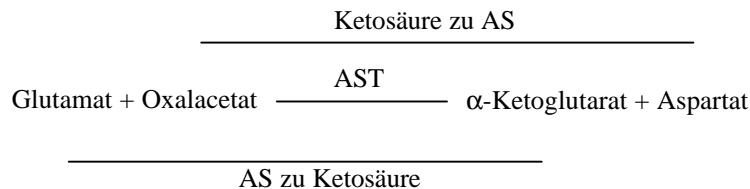
6.1.8.3 Transaminasen (AST/GOT & ALT/GPT)

- Beteiligung bei Transaminierungsreaktionen:

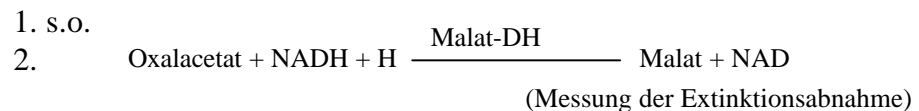
Abbau der AS
 Synthese von AS
 Synthese neuer α -Ketosäuren

6.1.8.3.1 AST/GOT

- Vorkommen in Leber, Herz und Hirn (**cytoplasmatisch und mitochondrial**)
- kürzere HWZ als ALT/GPT
- Beteiligung bei:



- Nachweismeth.:

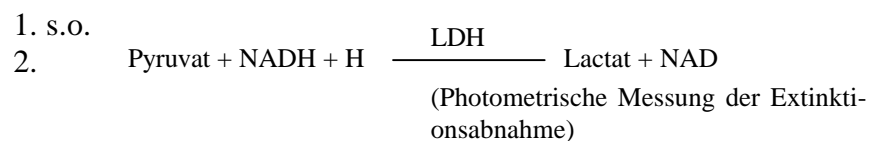


6.1.8.3.2 ALT/GPT

- Vorkommen in Leber, Herz, Muskel (**nur cytoplasmatisch**).
- Beteiligung bei:



- Nachweismeth.:



- Diagnost. Wert von AST und ALT: **Lebererkrankungen**

1. Leberzellnekrosen: Knollenblätterpilz-Intox. (Phallotoxine zerstören die Zellmembranintegrität, was zu schwersten Rupturen und Nekrosen führt \Rightarrow **stärkste Transaminasenanstiege**)

2. akute Virushepatitis: **starker Transaminasenanstieg** (AST geringer als ALT, da größtenteils nur cytoplasmatische Schädigung).

3. Chron. Hepatitis: **geringerer Transaminasenanstieg**

4. Leberzirrhosen: **geringerer Transaminasenanstieg**

5. Herzinfarkt: **geringerer Transaminasenanstieg** (ungünstige Prognose bei AST-Anstieg >200 U/L)

	AST	ALT
Kompartiment	cytoplasmt. & mitochondrial	cytoplasmatisch
Verteilung	Leber : Herz = 1.2 : 1	Leber : Herz = 5 : 1
HWZ	kürzer als ALT	längere HWZ als AST
Isotypen	2 (ohne Bedeutung)	keine
Ref.:	Männer: 5-19 U/l Frauen: 5-15 U/l	Männer: 5-23 U/l Frauen: 5-19 U/l

- **de Ritis-Quotient:** er dient ebenfalls dazu eine Aussage über die Schwere des Leberzellschadens machen zu können (GOT/AST zu 70% mitochondrial und zu 30% cytoplasmatisch)

$$\frac{\text{GOT}}{\text{GPT}}$$

Werte > 1 oder 2 = schwerer Schaden

Werte < 0.7 = leichter Schaden

cave: Durch die längere HWZ von ALT/GPT kann es bei späten Enzymbestimmungen trotz schweren Schadens zu einem de-Ritis-Quotienten <1 kommen.

6.3 Reaktionsbedingungen bei Enzymbestimmungen

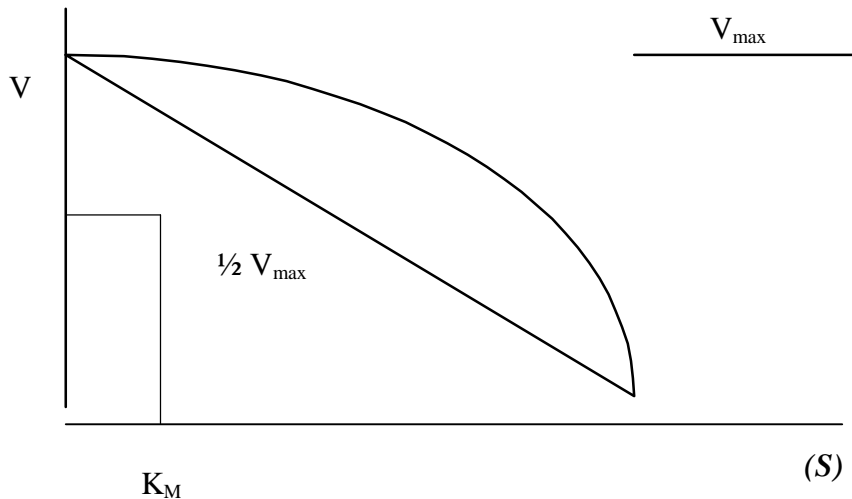
Dieses Gebiet soll hier nur angeschnitten werden; für eingehende Studien s. Lehrbücher der Biochemie.

6.3.1 Aktivität

- Die Aktivität eines Enzyms ist abhängig von:
 - **Enzym-Substrat-Verhältnis**
 - **Temperatur**
 - **pH-Wert**
 - **Puffer**
 - **Coenzym-Konzentration**
 - **Aktivator-Konzentration**

6.3.1.1 Enzym-Substrat-Verhältnis

- Mit steigender Substrat-Konzentration (S) nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit - bei Konstanz der übrigen Parameter bis zu einem Maximalwert (V_{\max}) zu.
- Eine weitere Steigerung von (S) erbringt keine Steigerung von V_{\max} .



- K_M : (S) bei der die $\frac{1}{2} V_{\max}$ erreicht ist (ist (S) ca. 10mal $>$ als K_M , sind ca. 90% von V_{\max} erreicht).
- niedrige (S) = geringe Geschwindigkeit (mehr Enzym als Enzym-Substrat-Komplex)
- hohe (S) = hohe Geschwindigkeit (weniger Enzym als Enzym-Substrat-Komplex $\Rightarrow V_{\max}$ ist erreicht; eine Steigerung von (S) bringt keinen Anstieg der Geschwindigkeit mehr).

6.3.1.2 Temperatur

- Eine Erhöhung der Temperatur um 10°C führt zu einer Aktivitätserhöhung der Enzyme um das 1.4-2fache.
- Eine Erhöhung um 1°C bringt eine Aktivitätserhöhung um 4-10%.

Die Temperatur wird bei klinisch-chemischen Reaktionen jedoch nicht optimiert, sondern ist **definiert**. Sie ist unabhängig vom Temperaturoptimum der Reaktion auf 25 bzw. 37°C festgelegt.

6.3.1.3 pH-Wert

- Das pH-Optimum der meisten Enzyme liegt zwischen pH 6-8.

6.3.1.4 Koenzyme

- Diese sind z.B.:

NAD
NADP
FAD
Biotin
Pyridoxalphosphat

7 Elyt und Wasserhaushalt

7.1 Osmolalität

Ref.:

Serum/Plasma	Urin
275-295 mosmol/kg	50-1400 mosmol/kg
	800 mosmol/kg (nach 12h Dursten)

Def.: molare Konzentration aller osmotisch wirksamen Teilchen pro kg Wasser.

- Natrium(salze) haben einen Anteil von ca. 60% an der Gesamtosmolalität des Serums
- Messung der Osmolarität: Gefrierpunktserniedrigung

Na⁺ ↑: Zunahme der Gefrierpunktserniedrigung
Na⁺ ↓: Abnahme der Gefrierpunktserniedrigung

- Die Osmolalität kann mit folgender Formel berechnet werden:

- 1) $2 \times \text{Na}^+ + \text{Glucose} + \text{Harnstoff}$ (in mmol/l)
- 2) $1.86 \times \text{Na}^+ + \text{Glucose} + \text{Harnstoff} + 9$ (in mmol/l)

7.2 Natrium

Ref.:

Serum	Urin
135-144mmol/l	40-300 mmol/24h

- Kation mit der höchstenkonzentration im Extrazellulärraum.

- Hauptträger der Osmolalität.

- Diagnost. Wert: Maß für die Verfügbarkeit an freiem Wasser.

Hyponatriämie: bedingt durch Verdünnung oder Verlust

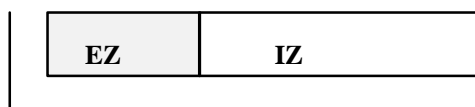
Verdünnung	Verlust
An- o. Oligourie SIADH Bronchial-Ca: ADH-like Hormon Herzinsuff.	Erbrechen Durchfall Verbrennungen Diuretika M. Addison chron. Niereninsuff. Verlust der Fähigkeit freies Wasser auszuscheiden)

Hypernatriämie:

Natrium-Erhöhung
Erbrechen Durchfall Verbrennungen Salzüberschuß: • Trinken von Meerwasser • renale Na ⁺ -Retention (prim. Hyperaldosteronismus)

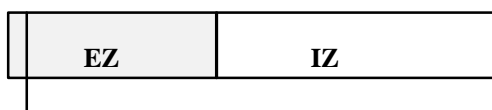
7.3 Störungen des Salz-Wasserhaushaltes

7.3.1 Isotone Dehydratation



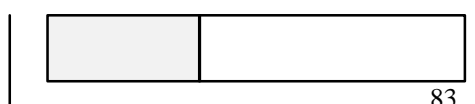
Hypovolämie bei konst. Osmol.:
Blut/Plasmaverlust

7.3.2 Isotone Hyperhydratation



Hypervolämie bei konst. Osmol.: Infusion
isotoner Lsg.

7.3.3 Hypertone Dehydratation



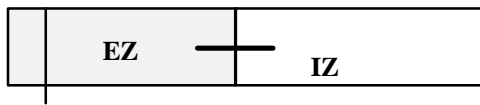
Hyperosmol. des EZ führt zu Wasserübertritt
aus dem IZ:

Wassermangel
Diab. mellitus

osmot. Diurese bei dekomp. Diab. mellitus

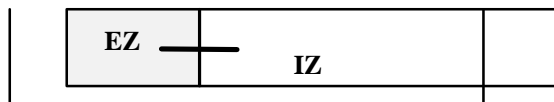
EZ — IZ

7.3.4 Hypertone Hyperhydratation



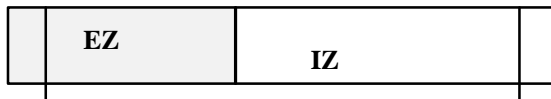
Na⁺-Zufuhr
 Hyperaldosteronismus
 Cushing bei Steroidtherapie

7.3.5 Hypotone Dehydratation



Natrium-Mangel bei Wasserüberschuß

7.3.6 Hypotone Hyperhydratation



Überschuß an freiem Wasser
 Schwartz-Barter-Syndrom
 Wasser-Intox. (Turp-Syndrom)

7.4 Chlorid

Ref.:

Serum	Urin
97-108 mmol/l	100-250 mmol/24h

- Wichtigstes Gegenanion im EZ zu Natrium.
- Mitverantwortlich für den osmotischen Druck
- folgt Natrium passiv (daher auch durch Aldosteron reguliert)
- Wird zur Berechnung der Anionen-Lücke (s. dort) herangezogen
- Diagnost. Wert: Hyper/Hypochlorämien bei Störungen des Wasserhaushaltes

Hyperchlorämie	Hypochlorämie
tubuläre Azidose HPT (gering)	Magensaftverlust Diuretika (Furosemid/Eta- crynensäure) metabolische Azidosen

- **Nachweismeth:**
 - Coulometrie (Chlorid-spezifisch)

7.5 Kalium

Ref.:

3.4-4.5 mmol/l

- 98% des Kaliums sind im IZ
- 40mal höhere Konzentration im IZ als im EZ
- extrazelluläres Kalium gelangt zusammen mit Glukose in die Zelle.
- pH-Wert beeinflusst die Kaliumverteilung ebenfalls.

pH-Wert↑: H⁺ aus der Zelle in den EZ ⇒ Kalium gelangt im Austausch in die Zelle

pH-Wert↓: H⁺ in die Zelle ⇒ Kalium gelangt in den EZ

- Diagnost. Wert:

Hyperkaliämie	Hypokaliämie
Diuretika	Diuretika
M. Addison	Conn-Syndrom
Kaliumzufuhr	Bartter-Syndrom
Azidose	Erbrechen
Hämolyse	Laxantien
Chemo-Therapie	Enteropathie
schwere Niereninsuff.	Alkalose
Schock	

8 Säure-Basen-Haushalt

Ref.:

pH: 7.36-7.44	pCO ₂ : 35-45 mmHg	HCO ₃ ⁻ : 22-26 mmol/l	BE: -2-+2
---------------	-------------------------------	--	-----------

- Für den Organismus ist es von entscheidender Bedeutung, daß der pH-Wert in engen Grenzen gehalten wird (s. Enzyme).
- Der pH-Wert im Blut wird hauptsächlich bestimmt durch:

1. Puffersysteme:

- **Bicarbonat (HCO₃⁻)**
- **Phosphatpuffer (HPO₄³⁻)**
- **Proteine**
- **Hb**

2. Renale Elimination von H^+ . Sie setzt erst nach 2-3 Tagen ein und ist für die Exkretion nicht-flüchtiger Substanzen verantwortlich.

3. Pulmonale Elimination von CO₂ (Elimination flüchtiger Substanzen).

- Störungen des Säure-Basen-Haushalts lassen sich durch eine Veränderung von pH, CO₂ und HCO₃⁻ erkennen. Diesen Störungen können metabolische oder respiratorische Ursachen zugrunde liegen.

8.1 Metabolische Azidose

pH: <7.36	HCO ₃ : <22	BE: negativ
-----------	------------------------	-------------

- Mögliche Ursachen können sein:

Additionsazidose	<i>Retentionsazidose</i>	Verlustazidose	<i>Verteilungsazidose</i>
Bildung flüchtiger Säuren wie:	<i>Verminderte Ausscheidung bei Niereninsuffizienz, Urämie oder tubulärer Azidose</i>	- Verlust von NaHCO₃ bei GI-Fisteln oder Diarrhoe	<i>z.B. Hyperkaliämie (s.dort)</i>
Lactat bei Schock			
Acetessigsäure bei Diabetikern			
Ameisensäure bei Alkohol-Intox.			

8.2 Metabolische Alkalose

pH: >7.44	HCO ₃ : >26	BE: positiv
-----------	------------------------	-------------

- Mögliche Ursachen können sein:

Verlustalkalose	<i>Additionsalkalose</i>	endokrin
Erbrechen oder Magenspülungen z.B.	<i>Iatrogene Pufferzufuhr (Alkali-Therapie bei Ulcus)</i>	M. Conn (hypokalämische Alkalose)

8.3 Respiratorische Azidose

pH: <7.36	HCO ₃ : normal	BE: normal
-----------	---------------------------	------------

- Ursachen können hier sein:

Pulmonale Minderarbeit/kapazität:

- **Ventilationsstörungen**

- **Emphysem**
- **Pneumothorax**
- **Lungenödem**
- **Störungen des Atemzentrums durch Traumen, Morphin oder Barbiturate z.B.**

8.4 Respiratorische Alkalose

pH: >7.44	HCO ₃ : normal	BE: normal
-----------	---------------------------	------------

- Ursachen können hier sein:

Hyperventilation:

- **Angst**
- **Stimulierung des Atemzentrums durch**
 - **O₂-Mangel**
 - **SHT**
 - **Salicylate und Katecholamine**
- **Infektanämie**

	pH	pCO	Standartbikarbonat	BE
metabol. Az.	↓↓	normal	↓↓	negativ
komp. metabol. Az.	normal	↓↓	↓↓	negativ
metabol. Alk.	↑↑	normal	↑↑	positiv
komp. metabol. Alk.	normal	↑↑	↑↑	positiv
respirat. Az.	↓↓	↑↑	normal	primär normal
komp. respirat. Az.	normal	↑↑	↑↑	positiv
respirat. Alk.	↑↑	↓↓	normal	primär normal
komp. respirat. Alk.	normal	↓↓	↓↓	negativ

8.6 Anionen-Lücke

- Sie dient der Differenzierung der metabolischen Azidose (Anwendung meist in der Intensivmedizin).
- Sie beschreibt die Differenz zwischen der Natrium-Konzentration und der Summe der Chlorid- und Bicarbonatkonzentration.

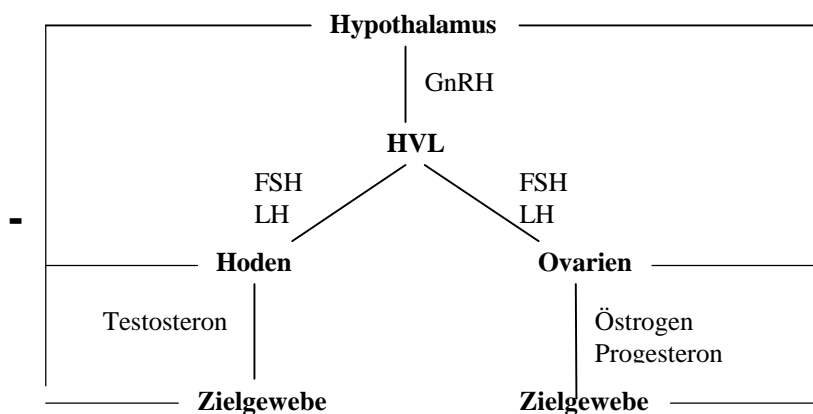
$$\text{Anionen-Lücke} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) \text{ (mmol/l)}$$

- **große Lücke (über 16 mmol/l):** Azidoeseursache ist ein vermehrter Anfall von organischen Säuren (Lactat, Ketone), die das Bicarbonat verbrauchen.
- **normale Lücke:** HCO_3^- -Verluste (s. Verlustazidose) führen zu verstärkter Cl^- -Retention.

8 Hormone

8.1 Sexualhormone

8.1.1 Regulation



8.1.2 Östrogene

Ref.:

Follikelphase	Ovulation	Lutealphase	Menopause
10-120 pg/ml	100-320 pg/ml	80-250 pg/ml	<20 pg/ml

- Bildung in Ovarialfollikeln, Placenta und den Testes.
- Biosynthese läuft über Androgene.
- FSH führt zur Entwicklung des Graaf'schen Follikels, welches für die Aufrechterhaltung der Östrogenproduktion verantwortlich ist.
- Negatives Feedback auf die hypophysäre FSH-Produktion (s. Zeichnung).
- Stimulierung der LH-Produktion.

- **Funktion:**
 - Aufbau der Uterusschleimhaut
 - Ausbildung der sek. Geschlechtsmerkmale

8.1.3 Gestagene

Ref.:

Frauen	Männer
Follikelphase: 20-100 ng/dl	20-40 ng/dl
Lutealphase: 300-2600 ng/dl	

- Wichtigster Vertreter ist das Progesteron.
- Synthese im Corpus luteum (und der Placenta).
- LH induziert die Synthese (ebenfalls neg. Feedback von Progesteron auf die LH-Ausschüttung).
- **Funktion:**
 - Umwandlung der Uterusschleimhaut (Sekretionsstadium)
 - Ausbildung eines sekretorischen Milchgangsystems
 - Anstieg der Körpertemperatur um 0.5-1 °C

8.1.4 Prolaktin

Ref.:

Frauen	Männer
150-600 mU/l	100-500 mU/l

- Bildung im HVL
- Freisetzung durch Saugen des Säuglings und PRF (hypothalamisch).
- Hemmung der Freisetzung durch Dopamin.
- Rezeptoren für Prolaktin befinden sich in der Brustdrüse, Uterus, Ovarien und Placenta.
- **Funktion:**
 - Entwicklung der Brustdrüsen
 - Laktation

8.1.4.1 Prolaktin-Störungen

- Eine verminderte Prolaktin-Sekretion führt nicht zu pathologischen Zuständen.
- Eine vermehrte Prolaktin-Sekretion wird am häufigsten bei Adenomen der Hypophyse angetroffen und führt zu:

Hyperprolaktinämie	
Frauen	Männer
Amenorrhoe	Störungen der sexuellen Aktivität
Gakatorrhoe	Galaktorrhoe
sexuelle Aktivität↓↓	Hypogonadismus

- Nachweismeth.:

1. Bestimmung der Prolactin-Basalwerte
2. Provokationstest mit TRH führt zu einem 2-5fachen Anstieg nach ca. 20min.

8.1.5 Störungen der weiblichen Sexualhormone

1. Ovarialinsuff.:

primär: primäre und sekundäre Geschlechtsmerkmale ↓↓
 ⇒ *hypergonadotroper Hypogonadismus*

2. Ovarial-Tumor:

- Androgen-produzierend: virilisierende Wirkung
- Östrogen-produzierend: feminisierende Wirkung (evtl. Pu-pertas praecox)

8.1.6 Testosteron

Ref.:

männl. Säuglinge: 5-350 ng/dl	weibl. Säuglinge: 4-20 ng/dl
<10 Jahre: 5-40 ng/dl	<10 Jahre: 4-20 ng/dl
Männer: 300-800 ng/dl	Frauen: 20-50 ng/dl

- Synthese in den Testes, NNR, sowie Ovarien (Bildung der adrenalen Androgene ist ACTH-abhängig).
- **Wirkung:**
 - Differenzierung des Genitaltrakts beim männlichen Feten
 - Wachstum und Entwicklung des männlichen Genitales
 - Reifung von Spermien
 - Libido, Potenz
- **Sport, Streß, Marihuana, Diazepam und Alkohol senken den Testosteron-Spiegel.**
- Testosteron unterliegt einem zirkadianem Rhythmus; morgens ist seine Konzentration hoch, abends um ca. 25% niedriger (dazwischen liegen ozillatorische Schwankungen).

8.1.6.1 Störungen androgener Ursache

1. Androgenbiosynthese:

Defekt von Enzymen, die an der Biosynthese des Testosterons aus Cholesterin beteiligt sind (z.B. Steroid-C-17-Hydroxylase).

Das Testosterondefizit führt zu einem intersexuellen Genital (Pseudohermaphroditismus masculinus).

2. Androgenwirkung:

Endorganresistenz; z.B. bei 5 α -Reduktase-Defekt, welche notwendig ist um Testosteron zu Dihydroxytestosteron (DHT) zu reduzieren, welches erst an den zytoplasmatischen Rezeptor gebunden werden kann.

Fehlen von Rezeptoren

Beides führt zu testikulärer Feminisierung: Patient ist genetisch gesehen männlich, besitzt jedoch äußerlich ein weibliches Genital, wobei allerdings der Uterus, die Tuben und die obere Vagina fehlen.

3. Hypogonadismus:

primär: testikulärer Schaden, z.B. Klinefelter-Syndrom, Torsion, Bauchhoden, Entzündung.

P *hypergonadotroper Hypogonadismus*

sekundär: hypophysäre Schädigung, z.B. bei Panhypopituitarismus, Tumor.

\Rightarrow *hypogonadotroper Hypogonadismus*

tertiär: hypothalamischer Defekt, z.B. Kallmann-Syndrom

\Rightarrow *hypogonadotroper Hypogonadismus*

4. Überproduktion:

z.B. beim Leydig-Zell-Tumor, was konsekutiv zu einer Pubertas praecox oder zu einer Virilisierung bei der Frau führt.

8.1.6.1.1 Untersuchungen

1. HCG-Test:

Dient der Beurteilung der endokrinen Hodenfunktion. HCG stimuliert die Testosteron-Bildung im Hoden (LH-ähnlich).

- **prim. Leydig-Insuff.:** unveränderte Werte
- **sek. Leydig-Insuff.:** Anstieg nach Stimulierung

- **intakte Funktion:** Verdopplung der Werte nach Stimulierung

2. GnRH-Test:

Hypophysen-Funktionstest

- **prim. Hypogonadismus:** LH & FSH sind basal erhöht (keine Hemmung durch Testosteron); nach Stimulation kommt es zu einer gesteigerten Freisetzung.
- **sek. Hypogonadismus:** niedrige Basalwerte und keine Erhöhung nach Stimulierung.
- **tertiärer Hypogonadismus:** erniedrigte Basalwerte und Erhöhung nach Stimulation.

8.1.7 Choriongonadotropin (HCG)

Ref.:

Nichtschwangere:	<5 U/l
3. SSW:	30-300 000 U/l
übrige SS:	20- 40 000 U/l

- Physiologische Bildung vom Synzytiotrophoblasten (Placenta).
- Pathologische Bildung bei **Blasenmole und Chorion-Ca.**
- Konzentrationsmaximum in der **8.-11. SSW** (150 000 IE/l Urin)
- **Wirkung:**
 - Umwandlung des Corpus luteum menstruationis zum Corpus luteum graviditatis
 - immunologischer Schutz des Trophoblasten
- Einsatz bei der Diagnostik/Verlaufskontrolle der Frühschwangerschaft, sowie als tumormarker bei HCG-produzierenden Tumoren (s.o.). **Bereits 6 Tage post conceptionem kann HCG im Serum nachgewiesen werden (im Urin etwas später).**
- Regelmäßige HCG-Kontrollen zur Verlaufskontrolle der plazentaren Funktion (flacher Anstieg spricht z.B. für eine EU)

HCG-Erhöhung	vermind. HCG-Erhöhung	vermind. HCG
Hoden-Tu (Seminom) Placenta-Tu (s.o.) • Blasenmole • Chorionepitheliom (Mehrlings)gravidität Pankreas-/Mamma-Ca	EU-Gravidität Abort	Menopause

- Nachweismeth.:

1. Latexagglutinationstest (ab 1000 IE/1 Urin = 1.-2. SSW)

Latexpartikel, beladen mit HCG-Ak + Urin (HCG?)



Agglutination bei Vorhandensein von HCG

2. Hämagglutinationshemmtest

Urin (HCG?) + Antiserum (Ak) gegen HCG + Schafserys mit HCG beladen



keine Hämagglutination



pos. Schwangerschaftstest

8.2 Somatotropin (STH, GH)

Ref.:

$<5 \mu\text{g/l}$

- Bildung im HVL.
- Freisetzung durch GHRH aus dem Hypothalamus (Freisetzung bei Hypoglykämie, Tiefschlaf).
- Hemmung der Freisetzung durch GHRH oder Somatostatin (hypothalamisch).
- STH wird pulsatil freigesetzt.
- **Wirkung:**
 - Bildung von Somatomedinen in der Leber \Rightarrow wachstumsfördernd (Somatomedine sind identisch mit IGF I).
 - STH führt zum Anstieg des Nüchtern-BZ (antiinsulinärer Effekt).
- Mindersekretion von STH führt zu
 - **verlangsamten Wachstum und**
 - **Nachlassen der Muskelkraft**
- Mehrsekretion von STH führt zu
 - **hypophysärem Riesenwuchs**
 - **Akro- und Viszeromegalie**
 - **gestörte Glukosetoleranz**

8.2.1 STH-Provokationstests

1. Insulin-Hypoglykämie-Test:

1. STH-Basalwertbestimmung
2. 0.1 IE Altinsulin/kgKG
3. Blutentnahmen 30, 60 & 120 min später

- **intakte Funktion: starker** STH-Anstieg
- **hypophys. Unterfunktion:** fehlender Anstieg
- **hypophys. Überfunktion:** initial erhöhte Basalwerte und nach Provokation weiterer Anstieg.

2. Arginin-Test: identisch mit dem Insulin-Test, da basische AS wie Arginin sehr potente Stimulatoren sind.

3. Glukose-Belastungstest:

1. Basalwertbestimmung
2. 100g Glukoe per os
3. Glukose- und STH-Bestimmung nach 30, 60 & 120 min.

- **Intakte Funktion:** STH wird supprimiert
- **STH-Überproduktion:** keine STH-Suppression

4. Glucagon-Test: s. andere Tests

- **intakte Funktion:** STH-Anstieg nach ca. 30 min
- **hypothal. STH-Überproduktion:** massiver Anstieg nach 1h

• Zu verminderten STH-Werten können führen:

- **Glukose**↑
- **Kortisol**
- **α-Blocker**
- **Adipositas**

• Zu erhöhten STH-Werten können führen:

- **Glukose**↓
- **Streß**
- **Östrogene**
- **Tiefschlaf**

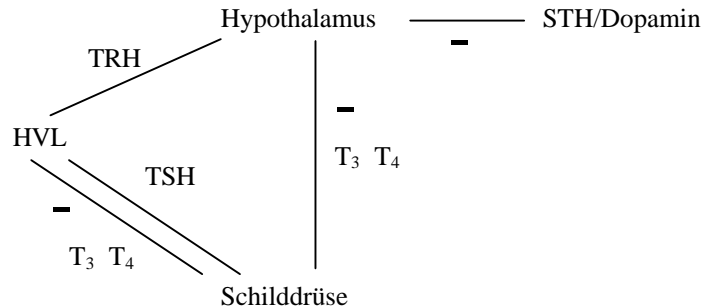
3 Schilddrüsenhormone

Ref.:

T₃ 1.5-3.5 nmol/l	T₄ 5-12 µg/dl	TSH 0.3-4 mU/l	TBG 10-20 mg/l
--	------------------------------------	--------------------------	--------------------------

- T₃ und T₄ sind intrathyroideal an **Thyreoglobulin** gebunden, welches **nur in sehr geringen Mengen in der Blutbahn nachweisbar ist**.
- Im Blut sind T₃ und T₄ fast vollständig an **Trägermoleküle** gebunden: **Thyroxin-bindendes-Globulin (TBG), Thyroxin-bindendes-Präalbumin(TBPA), Albumin u.a.**
- **0.3% (T₃)** bzw. **0.03% (T₄)** der Schilddrüsenhormone liegen im Blut frei vor.
- **80-90% der gebundenen Schilddrüsenhormone sind T₄**
- T₃ ist die **biologisch wirksame** Form (rT₃ ist **unwirksam**, da die Deiodierung an der falschen Stelle vorgenommen wurde) und entsteht extrathyroideal aus T₄.
- **Wirkung:**
 - Kontraktionsbeschleunigung des Herzmuskels
 - anabole Vorgänge auf zellulärer Ebene (Anstieg der Mitochondrienmasse).

• **Regelkreis:**



TSH-Erhöhung	TSH-Erniedrigung
prim. Hypothyreose hypophysäre Störung hypothalamische Störung	prim. Hyperthyreose autonomes Adenom

• bei erniedrigten TSH-Werten ⇒ TRH-Test

T ₄ - Erniedrigung	T ₄ - Erhöhung
prim. Hypothyreose sek. Hypothyreose TBG-Verminderung <ul style="list-style-type: none"> • Nephro-/Enteropathie • Zirrhose 	Hyperthyreose Adenom TBG-Vermehrung <ul style="list-style-type: none"> • Gravidität • AIP

- anaboler Stoffwechsel

- Störfaktoren bei der T₄-Bestimmung können sein:
 - **ASS, Heparin, freie FS** ⇒ Verdrängung am TBG ⇒ T₄ ↓
 - **Testosteron** ⇒ TBG-Synthese ↓ ⇒ T₄ ↓
 - **Lithium** ⇒ TBG-Freisetzung ↓ ⇒ T₄ ↓
 - **Lipidsenker, Östrogene, Kontrazeptiva** ⇒ T₄ ↑

T ₃ -Erniedrigung	T ₃ -Erhöhung
Hypothyreose TBG-Mangel akute/chron. Erkrankungen (Umwandlung von T ₃ zu rT ₃) β-Blocker (Konversionhemm.)	Hyperthyreose Jodmangel Adenom TBG-Vermehrung

- Störfaktoren: s. T₄

8.3.1 Schilddrüsen-Störungen

1. hyperthyreotische Veränderungen: “Intoxikation mit T₃ und T₄“

1.1: autoimmunolog. Thyreopathien: M. Basedow durch TSH-Rezeptor-Ak, die zu einer Stimulation der TSH-Rezeptoren führen.

1.2: nicht immunolog. Thyreopath.: Thyreozyten, die sich der negativen Rückkopplung entziehen (Weiterentwicklung zu autonomen Arealen möglich). TSH-Konzentration ist supprimiert (häufig auch schon bei euthyreoter Stoffwechsellage).

1.2.1: follikul. Adeno-Ca: T₃ / T₄ und ↑ TSH ↓

1.2.2: HVL-Adenom: T₃ / T₄ ↑ und TSH ↑ (TSH-Produktion)

1.2.3: paraneoplastisch: TSH-like-Hormon (s. 1.2.2)

2. hypothyreot. Veränderungen:

2.1: autoimmunolog. Thyreopath.: Hashimoto-Thyroiditis (Nachweis von AMA und Anti-Thyreoglobulin-Ak).
T₃ und T₄ ↓ und TSH ↑

2.2: sekundäre Hypothyreose:

2.2.1: hypophysär (Sheehan-Syndrom)

2.2.2: hypothalamisch

2.3: Synthese-Störungen:

- 2.3.1: Thyreozyten sprechen nicht auf TSH an
- 2.3.2: Jodidtransportdefekte
- 2.3.3: Jodierungsdefekt
- 2.3.4: Defekt der Thyreoglobulinsynthese

3. euthyreote Veränderungen:

3.1: Iodmangelstruma: blande Struma; T_3 und T_4 im Referenzbereich, TSH kann im TRH-Test supprimiert sein.

3.2: Thyreoditis de Quervain: virale Genese und passagere Hyperthyreose

3.3: Thyreoditis Riedel: autoimmunologische Genese; evtl. Entwicklung einer Hypothyreose.

4. extrathyroideale Ursachen:

4.1: verminderte oder vermehrte Produktion von Transportproteinen (Albumin, TBG u.a.).

4.2: generalisierte Hormonresistenz: Euthyreose bei erhöhten peripheren Schilddrüsenwerten. TSH ist hier meist unauffällig und lässt sich durch TRH normal stimulieren.

4.3: Hyperthyreosis factitia: exogenes T_3 (Abmagerungskuren o.ä.) führt zu erniedrigten T_4 / TSH & TRH-Werten.

4.4: exogene Ursachen:

4.4.1: Jod oder Lithium führen zu einer Hemmung der Sekretion von T_3 und T_4 bei erhöhten TSH-Werten.

4.4.2: Glucokortikoide bewirken eine hypothalamische Hemmung.

4.4.3: β -Blocker hemmen die periphere Konversion von T_3 zu T_4

8.3.2 Thyreoglobulin

Ref.:

<50 $\mu\text{g/l}$

- Physiologischerweise dient es als Hormonspeiche und Synthesort der Schilddrüsenhormone.

- Dient beim differenzierten Schilddrüsen-Ca als Tu-Marker; hier liegt es im Blut in erhöhter Konzentration vor. Nach totaler Thyreoidektomie kann TG nicht mehr nachgewiesen werden, außer bei Metastasen oder ungenügender Resektion.

8.3.3 Calcitonin (s.a. Nebenschilddüse))

- Bedeutung als Tu-Marker bei der Verlaufskontrolle des medullären Ca. Allerdings haben auch Patienten mit Mamma- & Bronchial-Ca in 50% d.F. erhöhte Calcitonin-Werte.

Calcitonin-Erhöhung
medull. Schilddrüsen-Ca Pseudohyperparathyreoidismus Karzinoid-Syndrom Zollinger-Ellison-Syndrom

8.3.4 Schilddrüsen-Antikörper

1. MAK & TAK (mikrosomale und Thyreoglobulin-Antikörper)

Vorkommen: **Autoimmunthyreopathie, V.a. Hashimoto-Thyreoiditis**

2. TRAK (TSH-Rezeptor-Antikörper)

Vorkommen: **V.a. M. Basedow** (auch Nachweis von MAK und TAK möglich)

8.3.5 Funktionstests

1. TRH-Test

1. Blutentnahme
2. Injektion von 200 µg TRH
3. Blutentnahme nach ca. 30min

- Beim Gesunden kommt es zu einem Anstieg von TSH um 3-20 mU/l

2. TSH-Screening beim Neugeborenen

TSH-Erhöhung	TSH-Erniedrigung
Aplasie Dysplasie mütterlicher Jodmangel	hypothalam. Insuff. beim Neugeborenen

8.4 NNR-Hormone

8.4.1 Glucocorticoide

- Bildung in der Zona glomerulosa der NNR.
- Stehen unter der Kontrolle von ACTH.
- Höchste Blutwerte morgens, niedrigste um Mitternacht.
- Transcortin ist ihr Trägerprotein.
- Ausscheidung als 17-Hydroxykortikosteroid (17 OHCS)
- **Wirkung:**
 - **Steigerung der Gluconeogenese**
 - **lipolytisch**
 - **proteinkatabol**
 - **antinfiammatorisch und immunsuppressiv**

8.4.2 Mineralokortikoide

- Synthese in der Zona fasciculata der NNR.
- Nur geringfügig durch ACTH kontrolliert, sondern in erster Linie durch das RAAS (Wasser- und Elektrolythaushalt).
- **Wirkung:**
 - **Resorption von Natrium und Chlorid im prox. & dist. Tubulus (konsekutiv kommt es zu einer gesteigerten Ausscheidung von Kalium- und Wasserstoff-Ionen).**

8.4.3 Störungen der NNR-Hormone

- 1. Cortisolsynthesedefekte:** meist die C-21-Hydroxylase, mit konsekutiven AGS, da eine Verminderung des Cortisols zu einer verstärkten Androgenproduktion führt.
 - neg. Feedback von CRH und ACTH \Rightarrow Überstimulation der NNR \Rightarrow Synthese von nicht 21-hydroxylierten Steroiden \Rightarrow 17-OH-Progesteron \Rightarrow Androgene \Rightarrow Puerperas praecox (beim Jungen) und Inter-sex (bei der Frau).
- 2. Aldosteronsynthesedefekt:** Salzverlustsyndrom mit Wasser- und Natriumverlust und Kaliumretention \Rightarrow letal.
- 3. Hypercortisolismus:** z.B. M. Cushing, Hypophysenadenom, NNR-Adenom, ektope Bildung beim kleinzelligen Bronchial-Ca.

4. Hypocortisolismus: Panhypopituitarismus, M. Addison \Rightarrow CRH & ACTH $\uparrow \Rightarrow$ melanozytenstimulierendes Hormon $\uparrow \Rightarrow$ braune Haut.

5. Hyperaldosteronismus: Conn-Syndrom durch NNR-Adenome oder sekundär bei Salz- und Wasserverlusten \Rightarrow Renin & Angiotensin \uparrow .

6. Pseudohypoaldosteronismus: peripherer Rezeptordefekt

8.4.4 Funktionstests

- **Dexametason-Hemmtest:**

1. nächtliche Gabe von 2 mg Dexamethason und morgentliche Messung von Cortisol.

- **<3 $\mu\text{g}/\text{dl}$:** Normal
- **keine Hemmung:** V.a. Cushing, NNR-Überfunktion

2. nächtliche Gabe von 8 mg Dexamethason

- **<50% des Basalwertes:** hypophys. M. Cushing
- **keine Hemmung:** NNR-Tu, ektope Bildung

- **ACTH-Test:**

1. Basalbestimmung

2. Injektion von 250 μg ACTH (1-24)

3. erneute Cortisolbestimmung nach 60min

- **Anstieg um 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$:** sek. (Nicht adrenale) NNR-Insuff.
- **Kein signif. Anstieg:** prim. NNR-Insuff.

- **ACTH-Infusion:**

- **kein Anstieg:** prim. NNR-Insuff. (Addison)
- **Anstieg nach 24h:** sek. NNR-Insuff.

- **Insulin-Hypoglykämie-Test:**

1. 0.1 IE/kgKG i.v.

2. BZ-Messung nach 15, 30, 60, 90 und 120min

- **hohe basale Cortisolwerte und fehlendes Anteigen bei BZ-Abfall:** V.a. Cushing-Syndrom
- **niedrige basale Werte und fehlender Anstieg bei BZ-Abfall:** hypophys. oder hypothalamischer ACTH-Mangel

- **CRH-Test:**

1. Basalwerte von Cortisol und ACTH bestimmen
2. Injektion von 1µg/kgKG CRH
3. Blutentnahme 15, 30 & 60 min später
 - **kein Anstieg von ACTH und Cortisol bei niedrigen Basalwerten: hypophysärer Mangel**
 - **ACTH- und Cortisol-produzierende NNR-Tu's sind nicht beeinflussbar.**

- **Bestimmung von 17-OH-Progesteron:**

Ref.:

Männer: 0.2-3.5 µg/l
Frauen: 0.1-2.4 µg/l

Diagnose des AGS (100-1000facher Anstieg möglich)

- **Bestimmung von Dehydroepiandrosteron(sulfat) DHEA(S)**

Ref.:

Labor- und methodenabhängig

- Vorstufen des Testosterons in der NNR
- erhöhte Werte bei:
 - **NNR-Ca**
 - **Cortisolsynthesedefekte**

- **Bestimmung der 17-Ketosteroide**

Ref.:

Männer: 6-22 mg/24h
Frauen: 2-14 mg/24h

- Endprodukt des Androgenabbaus der NNR-Androgene.
- Ausscheidung im Urin.

vermehrte Ausscheidung	verminderte Ausscheidung
AGS Leydig-Zell-Tu M. Cushing (10% des Cortisols werden zu 17-KS abgebaut)	M. Addison Testesinsuff.

8.5 Aldosteron und Renin

Ref.:

Aldosteron	Renin
20-100 ng/l (in Ruhe)	5-30 ng/l

	Aldosteron	Renin
prim. Hyperaldosteronismus	↑	↓
sek. Hyperaldosteronismus	↑	↑
• Nierenarterienstenose	↑	↑
• Renin-produzierender Tu	↑	↑
• maligne Hypertonie	↑	↑
ACE-Hemmer	↓	↑

8.6 Biogene Amine

8.6.1 Serotonin

Ref.:

2-9 mg/24h

- Bildung aus Tryptophan
- Vorkommen in den enterochromaffinen Zellen, Gehirn, basophile Granulozyten und auch Thrombozyten.
- **Ausscheidung im Harn als 5-Hydroxyindolessigsäure**
- **Wirkung:**
 - **Arteriolenkonstriktion in der Niere und der Lunge**
 - **Arterioldilatation in der Skelettmuskulatur**
 - **positiv inotrop und chronotrop am Herzen**
 - **evtl. verantwortlich beim Migränekopfschmerz**
- Nachweismeth.:
 1. Patient darf keine Bananen, Schokolade, Erdnüsse, Ananas, Johannisbeeren, Melonen u.a. essen.
 2. Probe lichtgeschützt in 10 ml Essigsäure sammeln
 - Paracetamol, ASS, Chlorpromazin wirken störend bei der Bestimmung

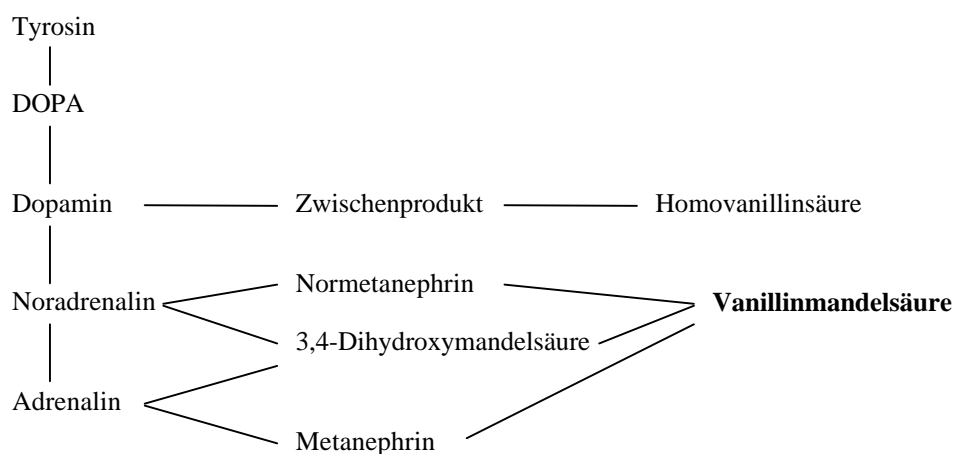
Serotoninerhöhung
Karzinoid-Syndrom Mamma-, Magen-, Pankreas-, Bronchial-, Kehlkopf- und Schilddrüsen-Ca M. Whipple

8.6.2 Katecholamine

Ref.:

Adrenalin	Noradrenalin	Dopamin
Plasma: 80 ng/l Urin: 49 nmol/24h	Plasma: 250 ng/l Urin: 254 nmol/24h	Plasma: 60 ng/l Urin: 1830 nmol/24h

- Es handelt sich hier im wesentlichen um Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin.
- Synthese in Gehirn, NNM, synaptische Nervenendigungen, chromaffine Zellen.
- Die Bestimmung der Katecholamine erfolgt im Urin (s. Zeichnung).



- Katecholbestimmung im Urin:

1. VMS-Diät (kein Kaffee, Tee, Bananen, Zitrusfrüchte oder Käse).
2. Vermeidung körperlicher Aktivität für 3 Tage
3. Absetzen 8 Tage vorher störender Medikamente: Reserpin, α -Methyldopa, ASS, Barbiturate.
4. 24h Urin in einem dunklen Gefäß sammeln und für einen konstanten pH zwischen 3-4 sorgen.

Erhöhung	Erniedrigung
Phäochromozytom Neuroblastom	Shy-Drager-Syndrom Riley-Day-Syndrom

Melanoblastom	
Ganglioneuroblastom	

- Liegt der Adrenalinanteil über 20% \Rightarrow NNM-Tu; wird vorwiegend Noradrenalin gefunden, spricht dies für einen ektopen Tumor.

- **VMS-Bestimmung:**

Ref.: $< 7 \text{ mg/24h}$

- Proben- und Patientenvorbereitung siehe Katecholamine; wenn keine sofortige Aufarbeitung möglich \Rightarrow Urin einfrieren.
- Maximum der VMS-Exkretion am Nachmittag

- **Bestimmung von Metanephrin**

Ref.:

$< 0.4 \text{ mg/24h}$

- Proben- und Patientenvorbereitung siehe Katecholamine.
- Anwendung bei klinischem Verdacht auf Phäochromozytom oder Neuroblastom.

8.5 *Adiuretin*

- Synthese im Hypothalamus
- Speicherung im HHL
- Wirkung:
 - **H₂O-Rückresorption im distalen Tubulus**
 - **Hyperosmolalität \Rightarrow ADH-Sekretion**
 - **Hypoosmolalität \Rightarrow keine ADH-Sekretion**
- Fehlen von ADH führt zum Diabetes insipidus (bis zu 20 l/24h mit 40-80 mosmol/kgH₂O).
 1. **zentraler Diabetes insipidus:** **hypothalamische-hypophysäre Schädigung (Sheenan-Syndrom).**
 2. **renaler Diabetes insipidus:** **ADH-Rezeptor-Defekt der Niere.**

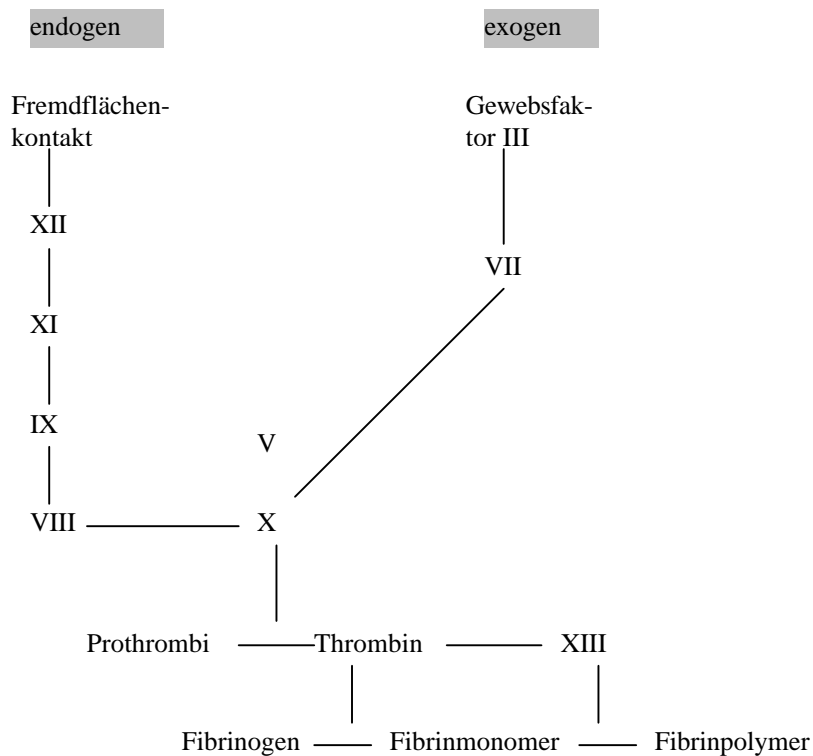
8.5.1 Funktionstest

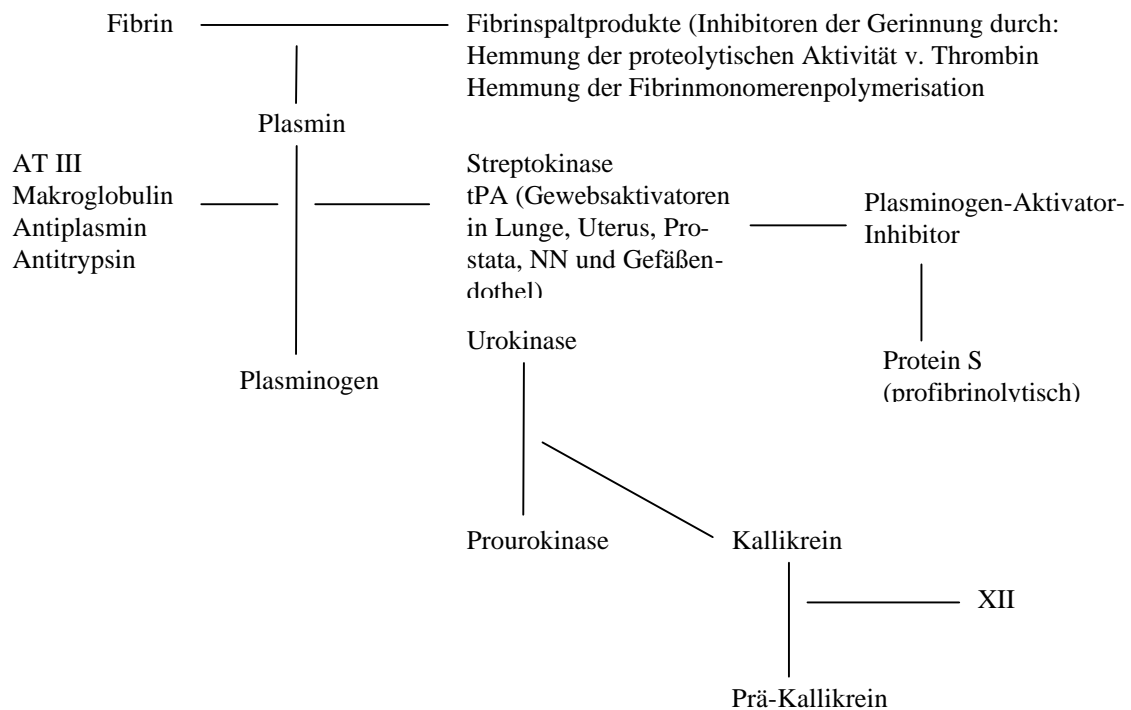
- **Durstversuch:**

1. stündliche Bestimmung der Serum- und Urinosmolarität

- 12h später müßte die Urinosmolarität 3mal so hoch wie die Serumsmolarität sein (800-900 mosmol/kg H₂O)
- erfolgt 22h später kein Anstieg der Serumsmolarität, deutet dies auf einen zentralen oder renalen Diabetes insipidus hin (zur Differenzierung nutzt man hier den **Vasopressintest** ⇒ Vasopressin-Gabe führt beim zentralen Diabetes insipidus zu einer Normalisierung des Konzentrationsvermögens, beim renalen nicht.)

9 Gerinnung





10.1 Globaltests

- Sie dienen der quantitativen Aussage über das Gerinnungssystem.

10.1.1 Lee-White-Test

Ref.:

6-12 min

- Dient der Beurteilung der Gerinnungszeit
- frisches Venenblut gerinnt bei 37°C im Wasserbad

Verkürzung	Verlängerung	keine Gerinnung
ohne Bedeutung	Defekt des endogenen Systems Fibrinogenmangel	Afibrinogenämie

10.1.2 Duke-Test

Ref.:

2-3 min

- Dient der Bestimmung der Blutungszeit
- Setzen einer Hautläsion mit einer Lanzette und Abtupfen bis die Blutung sistiert.

Verlängerung	normal
Thrombozytenfunktionsstörung Thrombozytenmangel	trotzdem kann eine plasmatische Gerinnungsstörung vorliegen

10.1.3 Thromboelastogramm

- Ermöglicht einen Überblick über die Thrombozytenzahl und -funktion, sowie über die endogene Gerinnung und die Fibrinolyse. Bestimmt werden:

E = Einfüllzeit

R = Reaktionszeit

K = Gerinnselbildungszeit

Ma = Maximaler Ausschlag

1. Veränderung der Reaktionszeit:

- Hyperkoagulabilität: R↓
- Hemm. der plasmatischen Gerinnung: R↑
- Antikoagulanzen-Therapie: R↑

2. Veränderung der Gerinnselbildungszeit

- Thrombozytopenie: K↑
- Thrombasthenie: K↑
- Thrombozytämie: K↓
- Hyperfibrinolyse: K↓

10.2 Phasentests

- Sie werden benutzt, um eine Störung in einem bestimmten Abschnitt des Gerinnung zu detektieren.

10.2.1 Quick-Test (Thromboplastinzeit, Prothrombinzeit)

Ref.:

70-120 %

- **Parameter der Cumarin-Therapie**
- Dient der Testung von
 - **Faktor VII (exogen)**
 - Faktor X
 - Faktor V
 - Faktor II (Prothrombin)
 - Faktor I (Fibrinogen)
- Zugabe von Thromboplastin (Gewebefaktor III) und Calcium zu Zitratblut

Verlängerung	Verkürzung
Vit. K - Mangel Leberzirrhose DIC Fibrinogenmangel LE (Hemmung von Faktoren) Cumarine Heparin Fibrinogenspaltprodukte	Vit. K -Zufuhr (Grünkohl)

- Spontane Blutungsgefahr bei Werte unter 15% der Norm (Antikoagulantientherapie = 15-25% der Norm)

10.2.2 PTT (Partielle Thromboplastinzeit)

Ref.:

33-55 sek

- Parameter der Heparin-Therapie

- Erfassung der Faktoren
 - XII (endogen)
 - XI (endogen)
 - **IX (endogen)**
 - **VIII (endogen)**
 - X, V, II und I
- Zugabe von Plättchenfaktor III zu Zitratplasma

verlängerte PTT	verkürzte PTT
Hämophilie A u. B Willebrandt-Syndrom Heparin Cumarine Fibrinogenspaltprodukte	Hyperkoagulopathie

10.2.3 (Plasma)Thrombinzeit ((P)TZ)

Ref.:

10-20 sek

- Erfassung der Faktoren
 - I
- Zugabe von Thrombin zu Zitratplasma

verlängerte TZ	verkürzte TZ
Hypo- & Afibrinogenämie Streptokinase Fibrinspaltprodukte Heparin Therapie (Thrombinhemmung) DIC	ohne Bedeutung

10.3 Suchtests

- Sie lassen eine vorliegende Störung einer bestimmten Stelle zuordnen

10.3.1 Reptilase-Zeit

Ref.:

unter 20 sek

- Gift von *Bothrops atrox* (Lanzenotter)
- spaltet Fibrinogen zu Fibrin
- wird nicht durch Heparin, Hirudin o.ä. gehemmt

Verlängerung	normal
Hypofibrinogenämie Hyperfibrinolyse	Heparin-Therapie z.B.

10.3.2 Euglobinlysezeit

Ref.:

5-24h

- Euglobinfraktion enthält
 - Fibrinogen
 - Plasminogen
 - Aktivatoren des fibrinolytischen Systems

1. Ausfällen der Euglobinfraktion (Herauslösen aller Fibrinolyseinhibitoren) und Zugabe von Thrombin.
2. Es kommt zur Fibringerinnungsbildung.
3. Messung der Zeit, die benötigt wird, um das Gerinnsel wieder aufzulösen.

verlängerte ELT	verkürzte ELT
Gravidität Plasminogen(aktivator)mangel	α_2 - Antiplasminmangel Strepto/Urokinase-Therapie DIC

10.4 Inhibitoren des Gerinnungssystems

10.4.1 Antithrombin III:

Ref.:

80-130 % Aktivität 15-25 mg/dl

- Hemmung der Gerinnungsfaktoren
 - II
 - IX
 - X
 - XI
 - XII
- Bewirkt eine Verlangsamung der Fibrinumwandlung zu Fibrin
- Ko-Faktor des Heparins; bei Fehlen von AT III ist eine Heparin-Therapie relativ unwirksam.
- Heparin seinerseits beschleunigt die AT III-Wirkung.

Vermindertes AT III	vermehrtes AT III
angeborener Mangel (Typ I-III) Lebererkrankungen Eiweißverlust DIC Sepsis lange, hochdosierte Heparin-Therapie	Cholestase Marcumar-Therapie

10.4.2 Heparin-Ko-Faktor II

- Maximale Wirksamkeit erst bei einer 10mal höheren Konzentration von Heparin, als bei AT III.
- Lediglich Inhibierung von Thrombin

10.4.3 Protein C & S (Ko-Faktor von Prot. C)

Ref.:

Protein C: 70-140 % Protein S: 65-150 %
--

- Inhibitoren der plasmatischen Gerinnung (Faktor V und VIII).
- **Synthese läuft Vitamin K-abhängig in der Leber.**

Prot. C & S-Erniedrigung

angeborener Mangel Vitamin K-Mangel Marcumar-Therapie Lebererkrankungen DIC Sepsis

10.4.4 Heparin

- Zusammen mit AT III Inaktivierung von Thrombin und Faktor X
- Therapie-Kontrolle mit TZ oder PTT.

10.4.5 Cumarine

- Hemmung der Vitamin-K-abhängigen Faktoren II, VII, IX und X, aber auch von Protein C & S (Anfangs besteht eine paradoxe Gefahr der iatrogenen Thrombose).
- Therapie-Kontrolle mittels Quick-Test.

10.5 Fibrinolyse

10.5.1 Fibrinogenbestimmung

Ref.:

2.5-5.6 g/l

- Es handelt sich um ein Akute-Phase-Protein.

1. Bestimmung nach Clauss:

- Zitratplasma wird durch Thrombin (im Überschuß) zur Gerinnung gebracht.
 - Die Fibrinogen-Konz. bestimmt hier die Gerinnungszeit
- Durchführung bei Kontrolle
 - Verbrauchskoagulopathie
 - Hyperfibrinolyse
 - Uro/Streptokinase-Therapie
 - Hypo/Dysfibrinogenämie (angeboren)

erniedrigtes Fibrinogen	erhöhtes Fibrinogen
Leberparenchymerkrankungen Streptokinase DIC Schlangenbiß	Antikontrazeptiva Kollagenosen, Polyarthrits (A-Ph-Prot) M. Hodgkin Gravidität post OP Herzinfarkt

10.5.2 Fibrin(ogen)spaltprodukte

Ref.:

< 1 mg/l

- Sie entstehen bei der Lyse von Fibrinogen und Fibrin.

Erhöhung der Spaltprodukte
prim. Hyperfibrinolyse sek. Hyperfibrinolyse Strepto/Urokinase-Therapie

10.5.3 DIC (dissiminierte intravasale Koagulopathie)

- Auslöser können sein
 - Sepsis
 - Schock
 - Virusinfekte
- Es kommt zur Einschwemmung von Gerinnungsfaktoren.

1. Hyperkoagulabilität mit Thromben in der Endstrombahn

2. Hypokoagulabilität durch totalen Verbrauchs der Faktoren und reaktive Hyperfibrinolyse.

3. Schock mit Nierenversagen, Schocklunge, Leberschaden (verminderte Synthese von Gerinnungsfaktoren).

10.5.4 Hyperfibrinolyse

- Ursache ist eine primäre Aktivierung der Fibrinolyse (DIC = sekundäre Aktivierung) durch z.B.:
 - Strepto/Urokinase-Therapie
 - Operationen an Organen, die eine hohe Konzentration an Aktivatoren besitzen (s. Skizze).

	Hyperfibrinolyse	dekomp. DIC	DIC & Fibrinolyse
Thrombozyten	o.B.	↓↓	↓↓
Fibrinogen	↓↓↓	↓↓	↓↓
Fibrinspaltprodukte	↑↑↑↑		↑↑↑
lösl. Fibrinmonomer-komplexe	keine	++	+ o. -

- Nachweis von Fibrinspaltprodukten z.B. mit dem Staphylokokkenklumpungstest
- Nachweis von Fibrinmonomerkomplexe mit dem Äthanolgelifikationstest

11 Blutzellen und blutbildende Organe

11.1 Erythrozyten

11.1.2 Zählung

Ref.:

Männer: $4.5-6.1 \times 10^6/\mu\text{l}$ ($10^{12}/\text{l}$)
Frauen: $3.9-5.4 \times 10^6/\mu\text{l}$ ($10^{12}/\text{l}$)

- Mittels elektronischer Zählkammer (Verdünnung 1: 500 000)
- Mechanische Auszählung (Verdünnung 1:20) in der Neubauer-Zählkammer

Erythrozyten $\times 10\ 000$ (80 Quadranten)

Erythrozyten $\times 5\ 000$ (160 Quadranten)

vermehrte Erys	verminderte Erys
(Pseudo)Polyglobulie Polyzythämia vera	Formen der Anämie

11.1.3 Hb.Bestimmung

Ref.:

Männer: 13.3-17.7 g/dl
Frauen: 11.7-15.7 g/dl

- Photometrische Messung von ZyanHb



Vergleich der Extinktion mit der eines Standards bei 546 nm

- Der Hb-Gehalt verhält sich proportional zum Erythrozytengehalt (Ausnahmen s. Anämie)

11.1.4 HK-Bestimmung

Ref.:

Männer: 40-52 %
Frauen: 35-47 %

- Der HK beschreibt den prozentualen Volumenanteil der korpuskulären Blutelemente in Relation zum gesamten Blut.

$$\text{HK} = \frac{\text{Zellvolumen}}{\text{Zellvol.} + \text{Plasmavol. (Blutvolumen)}} \times 100$$

HK-Erhöhung	HK-Erniedrigung
Polyzythämia vera sek. Polyglobulie Pseudoglobulie Neugeborene	Anämie Hyperhydratation

11.1.5 Erythrozyten-Indices

11.1.5.1 MCV (Mittleres korpuskuläres Ery-Volumen)

Ref.:

81-94 $\mu\text{m}^3/\text{Ery}$

$$\text{MCV} = \frac{\text{HK} \times 10}{\text{Erys} / \mu\text{l}}$$

MCV-Erhöhung	MCV-Erniedrigung
megalozytäre Anämie Makrozytosen Neugeborene	Eisenmangel mikrozytäre Anämie Thalassämie Sphärozytose

11.1.5.2 MCH (Mittleres korpuskuläres Hb)

Ref.:

27-34 pg

$$\text{MCH} = \frac{\text{Hb (g/l)}}{\text{Erys / } \mu\text{l}} \times 10$$

MCH-Erhöhung	MCH-Erniedrigung
Makrozytose megaloblastäre Anämie	Eisenmangel Häm- und Globin-Synthesestörungen (Blei-Intox.)

11.1.5.3 MCHC (Mittlere korpuskuläre Hb-Konzentration)

Ref.:

32-36 g Hb/dl

$$\text{MCHC} = \frac{\text{Hb (g/dl)}}{\text{HK}} \times 100$$

MCHC-Erhöhung	MCHC-Erniedrigung
Sphärozytose (Mikrosphärozyten)	Eisenmangel Thalassämia major Blei-Intox. B ₆ -Mangel

11.1.6 Osmotische Resistenz der Erythrozyten

Ref.:

0.3% NaCl-Lsg.

- Prinzip: Wasser diffundiert in hypotoner Kochsalzlösung in die Erythrozyten, läßt sie anschwellen und später dann platzen. Bei herabgesetzter osmotischer Resistenz geschieht dies schon bei 0.5%iger NaCl-Lsg.

verminderte Resistenz	vermehrte Resistenz
-----------------------	---------------------

Sphärozytose
Elliptozytose

Thalassämie (Target-Zellen)

11.1.7 Eisenstoffwechsel

11.1.7.1 Eisenverteilung im Körper

- 65% im Hb
- 30% im Ferritin (Depoteisen)
- 3% im Myoglobin
- restliches Eisen ist im Plasma an Transferrin und Enzyme gebunden (Transferrin ist zu 1/3 mit Eisen gesättigt, und stellt somit den Serumeisenspiegel)

11.1.7.2 Bestimmung des Serumeisenspiegels

Ref.:

Männer: 60-160 µg/dl
Frauen: 40-145 µg/dl
Neugeb.: 150-200 µg/dl

1. Bestimmung mit Enteiweißung:

- Trennung von Transferrin und Eisen durch HCl
- Enteiweißung mit Trichloressigsäure
- Reduzieren des Eisen (III) zu Eisen (II)
- Komplexbildung mit Bathophenanthrolin (rot)
- Photometrische Messung bei 546 nm

2. Bestimmung ohne Enteiweißung:

Transferrin-Eisen(III) $\xrightarrow{\text{Säure}}$ Transferrin + Eisen(III)

Eisen(III) $\xrightarrow{\text{Ascorbinsäure}}$ Eisen(II)

Eisen(II) + Bathophenanthrolin \longrightarrow Eisen(II)/Bathophenanthrolin

Photometrische Messung bei 546 nm

Eisenerhöhung	Eiserniedrigung
hämolytische Anämie Leberparenchymschäden Vit. B ₁₂ /Folsäuremangel	Menstruation Blutverlust Resorptionstörung Infekt Tumor

11.1.7.3 Transferrin

Ref.:

EBK	Sättigung	Transferrin
Männer: 260-430 µg/dl	20-55%	2-4 g/l
Frauen: 260-400 µg/dl		
Kinder: 100-400 µg/dl		

- Synthese in Leber, KM, Milz und LK.
- HWZ: 7 Tage
- β-Globulinfraktion
- Anti-Akute-Phase-Protein

- Funktion:
 - Bindung und Transport von Eisen zum Knochenmark und anderen Hb-verbrauchenden Organen
 - Bakterio- und funghistatisch

- **Die Transferrin-Konzentration ist invers proportional zum Eisen-Pool; bei Entzündungen und Tumoren fällt die Transferrin-Konzentration allerdings, da es sich um ein Anti-akute-Phase-Protein handelt.**

1. Transferrin-Eisenbindungskapazität (TEBK):

$$\text{TEBK}(\mu\text{mol/l}) = \text{Transferrin (g/l)} \cdot 22.5 \text{ oder}$$

$$\text{TEBK}(\mu\text{g/dl}) = \text{Transferrin (mg/dl)} \cdot 1.25$$

- Da ca. 2/3 des Transferrin nicht mit Eisen(III) gesättigt sind, wird dies als *freie oder ungesättigte Eisenbindungskapazität* bezeichnet.

$$\text{FEBK} = \text{TEBK} - \text{Serumeisen}$$

$$\text{Transferrin-Sättigung} = \frac{\text{Serumeisen} \cdot 100}{\text{TEBK}}$$

- Nachweismeth.:
 - Eisen wird im Überschuß hinzugefügt.
 - Eisen wird so vollständig abgesättigt und überschüssiges Eisen wird ausgefällt.
 - Identische Methode wie bei der Serumeisenbestimmung anwenden.

Transferrinerhöhung	Transferrinerniedrigung
Eisenmangel <ul style="list-style-type: none"> • Blutung • Malabsorption • Gravidität Kontrazeptiva	Hämochromatose Hämosiderose Infekte Tumore Eiweißverlust Leberschaden sideroachrest. Anämie

11.1.7.4 Lactoferrin

- Eisenbindungsprotein
- Synthese in neutrophilen Granulozyten
- Vorkommen in Leukozyten (auch in der Menschen- und Kuhmilch).
- **Funktion:**
 - wahrscheinlich bakterizide Schutzwirkung (kongenitaler Mangel ist mit rezidivierenden Infekten vergesellschaftet)

11.1.7.5 Ferritin

Ref.:

Männer: 30-400 µg/l
Frauen: 30-150 µg/l
Kinder: geringere Konz.

- intrazelluläres Eisenspeicherprotein; geringes Vorkommen ebenfalls im Serum.
- Pro Molekül können ca. 5 000 Atome Eisen gespeichert werden.
- Eisen liegt im Ferritin als Eisen(III) vor.
- Intrazelluläres Häm inhibiert die Eisenaufnahme; ein Defekt der Hämbildung (Bleiintox. oder Porphyrrie) führt daher zu einer Eisenüberladung ⇒ Sideroblasten
- Synthese des Apoferritin (eisenfreies Ferritin) wird durch Eisen(III) induziert.
 - **Vermindertes Körpereisen ⇒ Verminderung der Ferritin-Konzentration.**
 - **Vermehrtes Körpereisen ⇒ Vermehrung der Ferritin-Konzentration:**

vermindertes Ferritin	vermehrtes Ferritin
Eisenmangel	Hämochromatose Hämosiderose Infekte TumoreAnämie (perniziös, aplastisch z.B.)

Cave: bei Infekten/Tumoren ist das Serum-Eisen erniedrigt, das Serum-Ferritin jedoch erhöht, da Eisen vermehrt im RES gespeichert wird (führt zu einer Erhöhung der Ferritin-Konzentration).

11.1.7.6 Hämosiderin

- ebenfalls ein Eisenspeicher; jedoch mit wasserunlöslichem, schlecht freisetzbarem Eisen.

Verhalten von Serumeisen, -Ferritin, -Transferrin u.a., bei versch. Mangelzuständen

	Serum-eisen	Trans-ferrin	TEBK	Ferritin	FEBK	Sättigung
Eisen-mangel	↓↓	↑↑	↑↑	↓↓	↑↑	↓↓
Tumor	↓↓	↓↓	↓↓	↑↑	↓↓	↓↓
Infekt	↓↓	↓↓	↓↓	↑↑	↓↓	↓↓
Folsäure-mangel	↑↑	↓↓	↓↓	↑↑	↓↓	↑↑
chron. Blut-verlust	↓↓	↑↑	↑↑	↓↓	↑↑	↓↓
Hämo-chromatose	↑↑	↓↓	↓↓	↑↑	↓↓	↑↑

Blutentnahme:

**Kalium-EDTA
Natrium-EDTA**

hämatologische Untersuchungen und Thrombozytenzählung

**Natrium-Citrat
Natrium-Oxalat**

Gerinnungsanalysen

Heparinat

Säure-Basen-Analysen

Natrium-Oxalat

Glucose-Bestimmung

Erythrozytenveränderungen:

Anulozyten	normaler Durchmesser (8-9µm)	dünnere Hb-Ring als Randsaum	starker Eisenmangel
Mikrozyten	kleiner Durchmesser	graubasophile Anfärbung	leichter Eisenmangel
Anisozytose	1/2-2facher Durchmesser		infektiöse/toxische Anämie, Thalassämie
Poikilozytose	birnen/keulenförmig		s. Anisozytose
Elliptozyten	elliptische Form		Defekt e. skelettalen Membranstrukturproteins (harmlos)
basoph. Tüpfelung		verdichtete RNA/Ribosomen	Pb-Intoxikation, Thalassämie
Howell-Jolly-Körper		exzentrisch liegende Kugeln	Fehlen der Milz, keine Sequestrierung
Heinz-Innenkörper		Zellmembrananliegende Niederschläge	Met-Hb (instabiles Hb)
Cabot-Ring		elliptoide Ringstruktur im Erythrozyten	unspezifisch, v.a. Leukose, wenn keine Erklärung
Sichelzellen	Sichelzellform		autosomale-dom. Hb-S-Bildung. verminderte O ₂ Resistenz
Target-Zellen		Hb-Randwulst und zentrale Hb-Insel	Thalassämie
Megalozyten	Granulozytengröße	hyperchrome Färbung	Vit. B ₁₂ /Folsäure-Mangel
Fragmentozyten	halbkreis/eierförmig		Mikroangiopathie, HUS, Hells-Syndrom, künstl. Herzklappen
Trophozyten		„Siegelring“	Malaria
Dakryozyten	Tränentropfenform		Glc-6-P-DH-Mangel, Osteomyelofibrose

11.1.8 Retikulozyten

Ref.:

7-15 Retikulozyten / 1000 Erythrozyten
 35 000-75 000 Retikulozyten / µl Blut
 Neugeborene haben höhere Retikulozytenwerte

- Junge, kernlose Erythrozyten mit Substanti reticulofilamentosa (Zellorganreste), die mit **Brilliantkresylblau oder Methylenblau (Supravitalfärbung)** angefärbt werden können.

- An der Retikulozytenzahl kann man erkennen, wieviel Erythrozyten/Tag im KM gebildet werden.

- Da die Retikulozyten auf 1000 Erythrozyten ausgezählt werden, können Fehler entstehen, wenn die Menge der Erythrozyten z.B. durch Anämie oder Hypoxie verändert ist. Hierbei kann man folgende Korrekturformel anwenden:

$$\text{Retikulozyten in \%} \times \frac{\text{HK}}{0.45}$$

Retikulozytenerniedrigung	Retikulozytenerhöhung
KM-Schädigung	akute Hypoxie
Leukämie	Blutverlust
Panmyelopathie	Hämolyse
Zytostatika-Therapie	Behandlung v. Anämien
aplastische Anämie	Polyzythämia vera

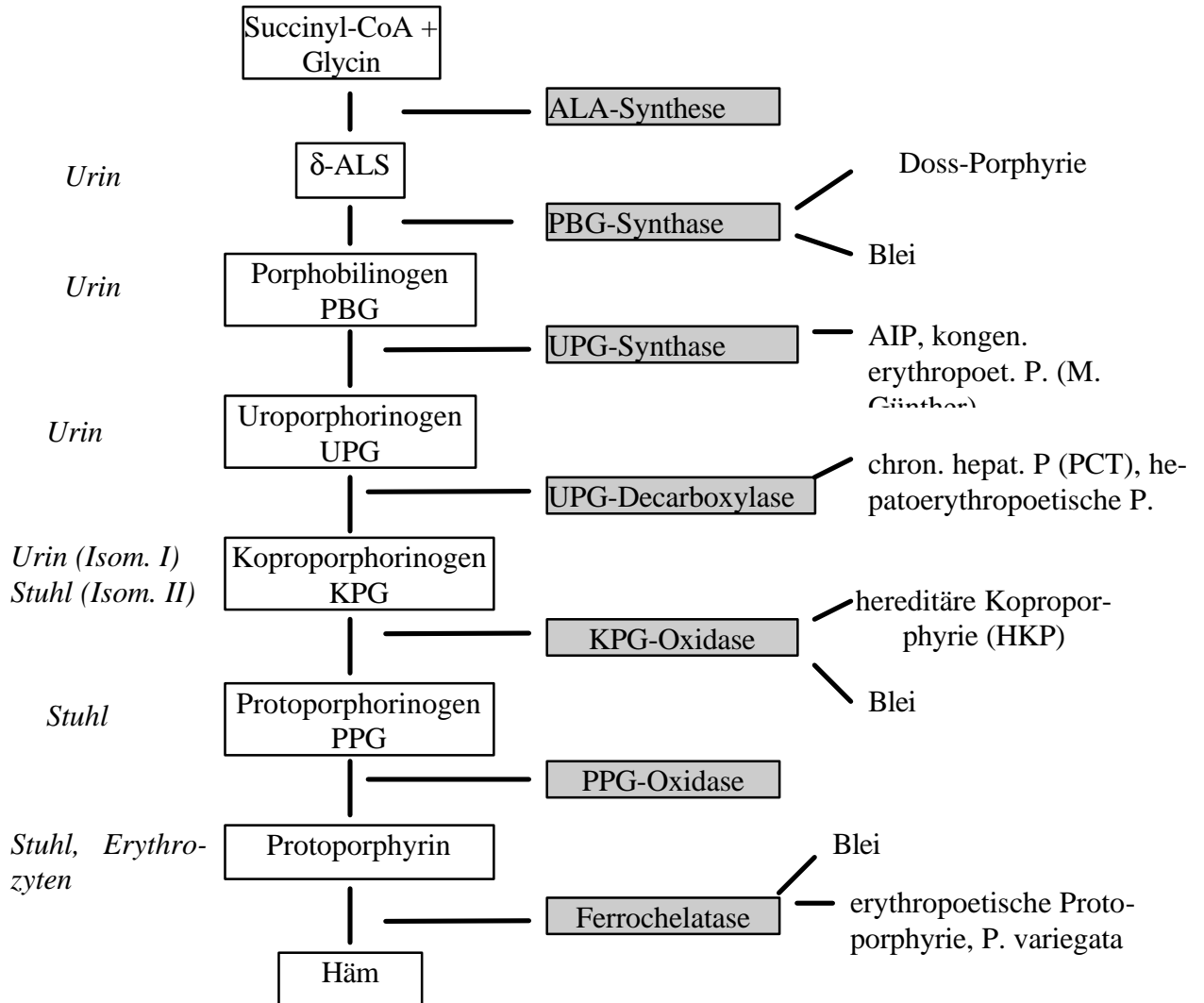
11.1.9 Häm-Synthese und ihre Erkrankungen

11.1.9.1 Synthesestörungen/Porphyrien

- Bei der Betrachtung der folgenden Tabelle ist es notwendig, sich zu vergegenwärtigen, daß ein Enzymdefekt an einer bestimmten Stelle, nicht nur zum Aufstau der Metaboliten vor dem defekt führt. Gegenregulatorisch wird nämlich ebenfalls versucht, durch eine Enzyminduktion ein Substratüberangebot zu schaffen, um das Ausmaß des Defektes zu minimieren. So kann es ebenfalls - wenn diese Strategie gelingt - zu einem Anstieg von Metaboliten hinter dem Enzymdefekt kommen.

• **Enzymdefekte der verschiedenen Porphyrien**

Ausscheidung im:



akute hepatische P.	chron. hepatische P.	erythropoetische P.
AIP HKP PV Doss-P.	PCT	M. Günther erythropoetische Protoporphyrie

11.1.9.2 Klinisch-chemische Befundkonstellation der Porphyrinen

Ref.:

ALS: 250-6000 µg/24h	PBG: 100-1700 µg/24h	Porphyrine: unter 100 µg/24h
--------------------------------	--------------------------------	--

	ALS	PBG	Porphyrine	Hautsymptome
M. Günther	o.B.	o.B.	↑↑	++
erythro poet. Protoporphyrinurie	o.B.	o.B.	variabel	++
AIP	↑↑	↑↑	↑↑	+
PV	↑↑	↑↑	↑↑	
hereditäre Koproporphyrinurie	↑↑	↑↑	↑↑	
Doss-P.	↑↑	variabel	↑↑	
PCT	(o.B.)	o.B.	↑↑	++
Pb-Intoxikation	↑↑ - ↑↑↑	variabel	↑↑ - ↑↑↑	

- Erythro poetische und hepatische P. unterscheiden sich durch den Ort der Störung (Leber ↔ Milz).
- Nachweismeth.:
 - **Hoesch-Test/Schwartz-Watson-Test**
 - 2 Tropfen frisch gelassener Urin mit 2-3 ml Ehrlich Aldehydreagenz versetzen ⇒ rote Färbung. Positiver Nachweis ab ca. 12 mg/l Porphobilinogen.

11.2 Leukozyten

Ref.:

Erwachsene: 4000-10 000 /µl
Kinder: 5000-15 000 /µl
Kleinkinder: höhere Werte

- Hierzu zählen alle nicht Hb-haltigen Zellen des Blutes
 - Granulozyten
 - Lymphozyten
 - Monozyten
- **Funktion:**
 - im wesentlichen Infektabwehr (Erkennen von Selbst und Nicht-Selbst) und Regulation der zellulären und humoralen Immunität.

11.2.1 Granulozyten

11.2.1.1 Neutrophile

- Granulozyten sind im menschlichen Körper je zur Hälfte im Blut und im Kompartiment an der Gefäßwand verteilt.
- Durch Mobilisierung (z.B. durch Adrenalin) aus dem Gefäßwandkompartiment, läßt sich die Granulozyten-Konzentration schnell verzweifachen.

Neutrophilie	Neutropenie
2. Phase bei bakteriellen Infekten (Nachschub) Cortison Etiocholanolon Stress Adrenalin	1. Phase bei bakteriellen Infekten (Abwanderung) Zytostatika-Therapie Autoimmunprozesse chron. TBC Virusinfekte Agranulozytose: <ul style="list-style-type: none"> • Metamizol, Goldpräparate • allergisch

11.2.1.2 Eosinophile

- Chemotaktisch auf die Eosinophilen wirken
 - Fibrin,
 - Histamin
 - ECF-A
- Sie kontrollieren die Basophilen.
- **Funktion:**
 - antiinflammatorisch mittels:
 - Prostaglandin E₁ / E₂
 - Histaminase

Eosinophilie	Eosinopenie
allerg. Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • Asthma • allerg. Vasculitis parasitäre Erkrankungen Leukämien <ul style="list-style-type: none"> • CML & NHL Kollagenosen Dermatosen <ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis • Exanth. exsudat. multif. Körperl. Aktivität	Exo/endogener Stress M. Cushing ACTH-Behandlung/Tumor Typhus

11.2.1.3 Basophile

- Ihre Zelloberfläche besitzt zellgebundenes IgE.
- Sie wirken an allergischen Reaktionen mittels Freisetzung von Histamin oder ECF-A (z.B. Asthma bronchiale) mit.

Basophilie	Basopenie
myeloproliferativer Erkrankungen • CML • Polyzythämia vera Hyper/Hypothyreose	s. Eosinopenie

11.2.2 Lymphozyten

- Überwiegend im lymphatischen Gewebe lokalisiert.
- **Funktion:**
 - Regulation der Immunitätslage.
 - T-Lymphozyten: zellul. Immunität
 - B-Lymphozyten: humorale Immunität

Lymphozytose	Lymphopenie
Heilungsphase v. Infekten lymphotrope Viren • CMV • Toxoplasmose • Keuchhusten • Mononukleose • Mumps PcP	NHL Lymphgranulomatose M. Cushing ACTH-Therapie AIDS Di-George-Syndrom Brucellose Lepra

11.2.3 Monozyten

- Wirkstätte im Blut oder im Gewebe (Makrophagen: Kupfer-Sternzellen/Leber, Alveolarmakrophagen).
- **Funktion:**
 - Bakterien-, Pilz- und Virenabwehr

Monozytose	Monozytopenie
Endocarditis lenta M. Bang Malaria Flecktyphus “monozytäre Überwindungsphase” Speicherkrankheiten M. Gaucher M. Hodgkin Monozyten-Leukämie	Haarzell-Leukämie

- Bestimmung der Leukozytenzahl entweder in der klassischen Zählkammer, oder mechanisiert (s.o.).

Leukozytose	Leukopenie
Infektionen Entzündungen <ul style="list-style-type: none"> • Kolitis • Nephritis • Arthritis • Pankreatitis akuter Blutverlust medikamentös <ul style="list-style-type: none"> • Heparin • Digitalis • Blei metabolisch <ul style="list-style-type: none"> • Coma diabeticum • Coma uraemicum • Coma hepaticum • Hyperthyreose Verbrennungen Sepsis (unkompliziert) Eklampsie KM-Störungen <ul style="list-style-type: none"> • Polyzythämia vera • Osteomyelofibrose • best. Leukämien (CML) Hormone <ul style="list-style-type: none"> • Adrenalin • Cortisol • Etiochanolon 	Infektionen <ul style="list-style-type: none"> • bakteriell <ul style="list-style-type: none"> • Typhus • Brucellose • viral <ul style="list-style-type: none"> • Masern • Röteln • Influenza • EBV • CMV • parasitär <ul style="list-style-type: none"> • Toxoplasmose • Leishmaniose medikamentös <ul style="list-style-type: none"> • Analgetica • Antimalariamittel • Zytostatika • Goldsalze • Chloramphenicol KM-Schädigung <ul style="list-style-type: none"> • X-Ray • best. Leukämien • aplast. Störungen • megaloblast. Anämie Hypersplenismus schwerste Sepsis

11.2.3 Differential-Blutbild

Giemsa-Färbung	Azur-Methylenblau	<i>Blutparasiten, Protozoen</i>
May-Grünwald-Färbung	Eosin-Methylen-Blau	<i>Granulozyten</i>
Pappenheim-Färbung	Eosin-Methylen-Blau + Azur-Methylenblau	<i>Blutparasiten, Protozoen und Granulozyten</i>
Wright (Schnellfärbung)	Eosin-Methylen-Blau	<i>Granulozyten</i>

- Mit Methylenblau, Methylengrün oder Azur reagieren **saure Bestandteile**, wie:
 - **DNA, RNA**, da sie basische Farbstoffe binden.
- Mit Eosin oder Fuchsin reagieren **basische Zellbestandteile** wie:
 - **Hb, versch. Proteine**, da sie saure Farbstoffe binden.
- Es werden 100 Leukozyten differenziert in:
 - **Neutrophile**
 - **Basophile**
 - **Eosinophile**
 - **Lymphozyten**
 - **Monozyten**
 - **atypische Lymphozyten werden je nach Blastenstadium angegeben.**
- Der Objektträgerausstrich muß mäanderförmig ausgewertet werden, da sich Granulozyten und Monozyten vermehrt im Randbereich, Lymphozyten hingegen vermehrt in der Mitte befinden.

Ref.:

Neutrophile:	50-70	(60)
Lymphozyten:	25-40	(30)
Monozyten:	2-6	(6)
Eosinophile:	2-4	(3)
Basophile:	0-1	(1)

Merke: Niemand Lebt Mit Einem Blutkörperchen : 60 30 6 3 1

11.2.3.1 Mikroskopisches Aussehen der Leukozyten

11.2.3.1.1 Neutophile Granulozyten

Durchmesser	12-15 μm
Zellkern	stabkernig (Weiterentwicklung der Metamyelozyten) segmentkernig (Zeichen der fortschreitenden Entwicklung = Endstufe)
Zellkernfarbe	rotviolett
Zytoplasmafarbe	farblos bis rosa
Granula	meist fast unsichtbar

- Beträgt der Anteil der stabkernigen Granulozyten mehr als 10%, so spricht man von einer **reaktiven Linksverschiebung** im Sinne einer KM-Aktivierung (und nicht Verschiebung des vorhandenen Pools).

11.2.3.1.2 Eosinophile Granulozyten

Durchmesser	12-17 μm
Zellkern	hantelförmig
Zellkernfarbe	rotviolett
Zytoplasmafarbe	rosa
Granula	charakteristische stark eosinophile Granula

11.2.3.1.3 Basophile Granulozyten

Durchmesser	14-16 μm
Zellkern	oft durch Granula verdeckt
Zellkernfarbe	rotviolett
Zytoplasmafarbe	rosa
Granula	basophile, schwarzviolette Granula

11.2.3.1.4 Monozyten

Durchmesser	20-40 μm
Zellkern	unregelmäßig (oft mit tiefer Einbuchtung)
Zellkernfarbe	rosa-violett
Zytoplasmafarbe	grau-bläulich
Granula	kaum sichtbar, rötlich

11.2.3.1.5 Lymphozyten

Durchmesser	6-9 μm
Zellkern	häufig fast Zellgröße
Zellkernfarbe	
Zytoplasmafarbe	zart-bläulich
Granula	wenig, rot-violett (10% der Lymphozyten)

11.2.3.1.5.1 Plasmazellen

Durchmesser	12-15 µm
Zellkern	typ. Radspeichenmuster, exzentrische Lage
Zellkernfarbe	rot-violett
Zytoplasmafarbe	blau
Granula	keine

11.2.3.1.6 Linksverschiebung

- Sie bedeutet eine Vermehrung der jugendlichen /stabkernigen) Neutrophilen und/oder ihrer Vorstufen und weist auf eine gesteigerte Neuproduktion hin.
 - **Reaktive Verschiebung (bis Metamyelozyt):**
 - akuter Infekt
 - Coma diabeticum/uraemicum
 - Miliar-TBC
 - CO-Intoxikation
 - Tumoren
 - **Pathologische Verschiebung (Promyelozyt/blast):**
 - meist Leukämie (CML)
 - Osteomyelofibrose
 - Panzythämia vera
 - **Hiatus leucämicus (z.B. AML):**
 - keine Zwischenstufen zwischen Myeloblasten und Granulozyten (die noch von der normalen Zellreihe stammen).

11.2.3.1.7 Rechtsverschiebung

- Sie bedeutet eine Vermehrung der älteren (segmentkernigen) Neutrophilen. Sie ist zu beobachten bei:
 - **megaloblastärer Anämie**
 - **nach Bestrahlung**
 - **chron. Sideropenie**

11.2.3.1.8 Morphologische/zytochemische Veränderungen bei Leukämien

CLL	Lymphozytose; Gumprecht-Kernschatten (Reste lysierter Zellkerne)
CML	Philadelphia-Chromosom (t9-22) in über 90%; Aktivität der Alkalischen Leukozytenphosphatase stark erniedrigt (s.u.)
AML	Auer-Stäbchen (Granulations-Konglomerate); Peroxidase-positiv
ALL	PAS-positiv ; (terminale desoxynucleotidyltransferase) tdt (DNA-Polymerase) im Kern von über 95% der Blasten nachweisbar
Monozyten-Leukämie	Esterase-Nachweis = Umsatz von - Naphthylacetat in Monozyten & Granulozyten; Hemmung des Umsatz durch NAF in Monozyten, nicht jedoch in Granulozyten.
Aktivität der Alkalischen Leukozytenphosphatase	<i>erniedrigt</i> : CML <i>erhöht</i> : Polyzythämia vera; essent. Thrombozythämie, Osteomyelofibrose

11.3 Thrombozyten

Ref.:

150 000-450 000 / μ l

- Essentiell für eine normale Blutungszeit
- Bestimmung in der Zählkammer oder elektronisch:
 1. 0.5 Anteile Blut und 11 Anteile Procainlösung
 2. Auszählung von 5 Quadranten in der Neubauer-Kammer

ausgezählte Thrombozyten \times 1000
- **Funktionstests:**
 - Methode nach Hellem II z.B.
 - Methode nach Breddin

- Methode nach Born

- Hierbei wird nicht antikoaguliertes Blut in bestimmten Behältnisse durch Glaskugeln oder durch ständige Rotation zur Aggregation “veranlaßt” und das Ausmaß der Aggregation nach bestimmten Kriterien beurteilt.

Thrombozytose	Thrombozytopenie
myeloproliferat. Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • Polyzythämia vera • Osteomyelosklerose • essentielle Thrombozythämie Splenektomie reaktiv nach myelosuppressiver Therapie medikamentös <ul style="list-style-type: none"> • Adrenalin • Vincristin 	Bildungsstörungen <ul style="list-style-type: none"> • Panmyelopathie • Zytostatika • Diuretika • Antiepileptika • Leukämie • Plasmozytom Umsatzstörungen <ul style="list-style-type: none"> • ITP (Ak gegen Thrombozyten) • postinfektiöse Purpura • Verbrauchskoagulopathie Verteilungsstörungen <ul style="list-style-type: none"> • Hypersplenismus

12 Niere

- Um die Funktion der Nieren und ihrer nachgeschalteten Organe (Ureteren, Blase usw) abschätzen/beurteilen zu können, bedarf es in der Regel nur weniger klinisch-chemischer Parameter:

Serum
Kreatinin
Harnstoff

Urin
Protein
Zellen
Keimbestimmung
Zylinder/Kristalle

12.1 Kreatinin

Ref.:

Serum	Urin
Männer: 0.7-1.2 mg/dl	Männer: 0.5-22 mg/dl
Frauen: 0.6-1.1 mg/dl	Frauen: 0.4-1.6 mg/dl

- Anhydrid des Kreatins (Ausscheidungsform), das als Kreatin-P der Regeneration des ATP dient.
- Wird in der Niere glomerulär filtriert (auch geringe Sekretion)
- Bestimmung im venösen Blut und im Urin:

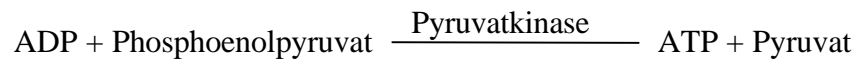
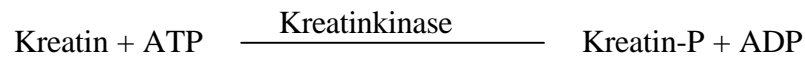
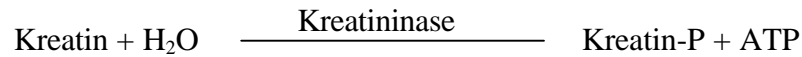
1. Jaffe-Reaktion:

Kreatinin + Pikrinsäure + alkalischer pH \Rightarrow rot-oranger Komplex

Der Komplex ist der Kreatinin-Konzentration proportional und wird bei 546 nm photometrisch gemessen.

Pseudokreatinine (Aceton, Pyruvat, Vit.C) können zu **falsch hohen Werten** führen, weshalb eine Vorbehandlung mit Fuller-Erde durchzuführen ist. Dies führt zu einer selektiven Absorption der Pseudokreatinine, so daß diese nicht mit Pikrinsäure komplexieren können.

2. enzymatisches Verfahren:



Messung der Extinktionsabnahme

Kreatininerhöhung	Kreatininerniedrigung
ANV Niereninsuff. Muskelmasse <ul style="list-style-type: none"> • Traumen • Entzündungen • Akromegalie Pseudo <ul style="list-style-type: none"> • Durchfall • Verbrennung • Wassermangel 	renale Hyperperfusion verminderte Muskelmasse

12.1.1 Kreatinin-Clearance

Ref.:

Männer: 98-156 ml Plasma/min Frauen: 95-160 ml Plasma/min
--

- Die Clearance beschreibt die Plasmamenge, die pro Zeiteinheit von einer bestimmten Substanz gereinigt wird.
- Sie wird durch folgende Formel beschrieben:

$$C = \frac{U \times V}{P}$$

C = Clearance der Substanz in ml/min

U = Konzentration der Substanz im Urin in mg/ml

V = Urinvolumen in ml/min

P = Konzentration der Substanz im Plasma in mg/ml

- Für die Kreatinin-Clearance-Bestimmung muß man:
 - **24h Urin sammeln**
 - **nierenwirksame Medikamente absetzen**
 - **kreatininhaltige Speisen (Fleisch, Fisch) meiden**
 - **körperliche Belastung vermeiden**
 - **für ausreichende Diurese sorgen**
 - **eine venöse Blutprobe zur Bestimmung der Plasma-Kreatinin-Konzentration entnehmen.**
- Da die Keratinin-Clearance auf eine Körperoberfläche von 1.73 m² bezogen wird, wendet man die **korrigierte Berechnungsformel** an.

$$C = \frac{U \times V}{P} \times \frac{1.73}{\text{KO (durch ein Normogramm bestimmt)}}$$

erniedrigte Kreatinin-Clearance
akutes Nierenversagen
chronisches Nierenversagen
Wassermangel
• Schwitzen
• Durchfall
Eiweißmangel
Herzinsuffizienz

- **Kreatininblinder Bereich:** Die Funktion der GFR muß bereits um mehr als eingeschränkt sein, damit es zu einer Veränderung des Plasmakreatinins bzw. seiner Clearance kommt. Da das Plasmakreatinin darüberhinaus von Alter, Geschlecht, Gewicht und Muskelmasse abhängt, kann es bei schlechten Voraussetzungen nicht erkannt werden.
- Fehlermöglichkeiten bei der Bestimmung:
 - **Restharn**
 - **körperliche Anstrengung**
 - **Sammelfehler**
 - **exogenes Kreatinin**
 - **Pseudokreatinin**

12.1.1.1 Berechnung der Clearance aus dem Serumkreatinin

- Zwischen dem Serumkreatinin und der Kreatinin-Clearance besteht ein gegenläufiges Verhältnis (Clearance↓ \Rightarrow Serumkreatinin↑), daher ist es möglich, die Clearance aus dem Serumkreatinin zu berechnen.

Kinder:

$$\text{Clearance in ml/min} = \frac{\text{Größe in cm} \times 0.55}{\text{Serumkreatinin in mg/dl}}$$

Erwachsene:

$$\text{Clearance in ml/min} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht in kg}}{72 \times \text{Plasmakreatinin in mg/dl}}$$

12.2 Harnstoff

Ref.:

Serum	Urin
20-50 mg/dl	20-35 g/24h

- Bildung in der Leber aus Ammoniak (tägl. 10-25 g).
- Reabsorption zu 50% im proximalen Tubulus.
- Wird bei Diurese zu 40% reabsorbiert, bei Antidiurese zu 70%.
- Im Serum ist die Harnstoff-Konzentration abhängig von:
 - **Eiweißzufuhr**
 - **Syntheserate**
 - **Diurese**
- Bestimmung: **Urease-Reaktion** (keine Verwendung von Ammoniumheparinat)



Farbstoff, dessen Extinktionsanstieg photometrisch gemessen wird

Harnstofferrhöhung	Harnstofferniedrigung
kataboler Stoffwechsel • Fieber • Tumor • Hunger ANV GN Harnstau bei Stein Nephrosklerose Muskelabbau	Leberfunktionsstörung Diabetes insipidus

12.3 Proteine im Urin

- Es stehen verschiedene Mechanismen zur Verfügung, um die Proteinverluste des Körpers über die Niere gering zu halten:

12.3.1 Tubuläre Proteinreabsorption

- Proteine und Peptide bis zu einem bestimmten bestimmten Molekulargewicht werden durch Endozytose reabsorbiert und nach intrazellulärer Proteolyse wieder dem Blut zugefügt.

- β_2 -Mikroglobulin (11 KD)
- α_2 -Mikroglobulin (21 KD)
- Leichtketten (22 KD/ 44 KD)
- Lysozym (15 KD)

- Ursachen einer tubulären Proteinurie können sein:

1. Im Rahmen einer **Störung des Energiehaushaltes** (Hypoxie); hier werden konsekutiv die Endo- und/oder Exozytose geschädigt oder überbeansprucht.

2. **Überlaufproteinurie** durch vermehrte glomeruläre Filtration bei Mehrproduktion/anfall niedermolekularer Proteine:

- Mysoglobinurie bei Rhabdomyolyse
- Lysozymurie bei Monozyten-Leukämie

3. **Tubuluszellschäden** bei pathologischer Speicherung von Proteinen:

- Amyloidniere
- Plasmozytomniere

4. **Nephrotoxische Stoffe:**

- Cadmium
- Quecksilber
- Gentamycin

12.3.2 Glomerulopathien

- Limitierender Faktor der Qualität des glomerulären Ultrafiltrats ist die Basalmembran (Filtrierung bis 65 KD).
- Sie wirkt einerseits durch ihre morphologische Struktur einem Filter vergleichbar, andererseits durch ihre negative Ladung (Heparinsulfat auf ihrer Oberfläche) ⇒ Zurückhalten negativ geladener Proteine.
- (Zer)Störungen der negativen Ladung und/oder der Struktur der Basalmembran führen zur Durchlässigkeit.

Selektive Proteinurie (65-100 KD) -steroidempfindlich-

Änderung der Durchlässigkeit
Übertritt von Albumin (66 KD) und Transferrin (89 KD) in den Primärharn. Zusammensetzung bleibt gleich, ist jedoch gesteigert.

Unselektive Proteinurie (100 KD) -steroidunempfindlich-

Änderung der Porengröße
Übertritt von Immunglobulinen wie IgG (140 KD), oder IgM (1000 KD). Zusätzlich also auch Veränderung der Zusammensetzung.

12.3.3 Eiweiß-Nachweis-Methoden

1. Eiweißfällung mittels Trichloressigsäure, Sulfosalizylsäure, Perchlorsäure o.a. und anschließende turbidimetrische Messung (Standard mitführen).

- Empfindlichkeit: 0.05-0.1 g Protein/l Urin

2. Biuret-Methode: siehe dort

3. Teststreifen: Grundlage ist der sog. **“Eiweißfehler/Indikatorfehler”**; dieser wird deshalb so genannt, da normalerweise der pH eine Farbänderung der Indikatorstoffe bewirkt. Bei der Eiweißteststreifenmethode kommt es jedoch zu einer Bindung zwischen dem Indikator (Tetrabromphenolblau) und dem Protein, welcher den Farbumschlag von gelb (kein Protein) nach grün bzw. blau bedingt, abhängig von der vorhandenen Menge Protein; der pH wird bei der Reaktion konstant gehalten.

- **Teststreifen reagieren sehr leicht mit Albumin**, so dass eine Leichtketten-Proteinurie nicht so sensitiv erfaßt wird (falsch-negativ).
- Bei pH 8 (bakterielle Infektion/Kontamination, Desinfektionsmittel mit quartären NH₄-Gruppen) erhält man falsch-positive Resultate.
- Empfindlichkeit: 0.1-0.2 g Protein/ l Urin

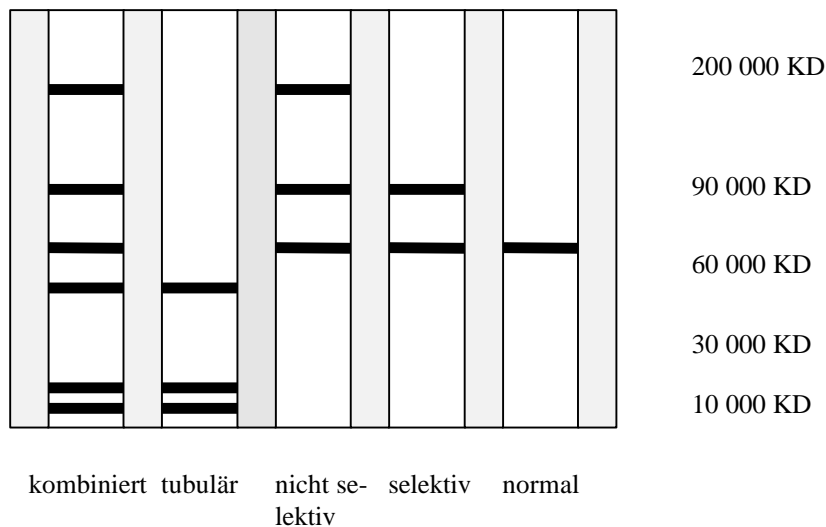
4. Coomiasse-Methode: siehe dort

12.3.4.1 Bestimmung spezieller Proteine

1. Bence-Jones-Proteine: siehe dort

2. Auftrennung im SDS-Polyacrylgel

- Z.B. zur Differenzierung verschiedener Proteinurien



12.3.5 Osmolalität und spezifisches Gewicht

Ref.: Osmolalität

Plasma	Urin
281-287 mosmol/kg	Männer: 767-1628 mosmol/kg Frauen: 433-1146 mosmol/kg

Ref.: spez. Gewicht

>1026 (Grenzwert einer guten Konzentrationsleistung)

- Die Kenntniss der Osmolalität ermöglicht eine Aussage über die Konzentrier- und/oder Verdünnungsfähigkeit der Nieren.
- Osmolalität und Harnvolumen verhalten sich gegensinnig \Rightarrow Harnvolumen $\uparrow \Rightarrow$ Osmolalität \downarrow und umgekehrt.
- **Durstversuch:**

Der Patient erhält über 3 Tage eine spez. Diät (>70 g Protein; 8 g NaCl).

Am Abend des 3. Tages erfolgt Flüssigkeitskarenz (Toast, Zwieback).

Über einen Zeitraum von 24h Urin sammeln (tagsüber jede 2.h, nachts jede 6.h)

Bewertung:

Nierengesunde:	>900 mosmol/kg >1026 spez. Gewicht
tululointerstitielle Erkrankungen (Pyeloneph. Plasmozytomniere, Niereninsuffizienz)	<550 mosmol

12.3.6 Urin-Status

- Nachweis verschiedener Harnbestandteile (meist) mittels Teststreifen. Dieser Teststreifen untersucht auf:
 - **Erythrozyten**
 - **Leukozyten**
 - **Glucose**
 - **Nitrit**
 - **Proteine**
 - **Ketone**
 - **pH**
 - **Urobilinogen**
 - **Billirubin**

12.3.8.1 Erythrozyten

- Der Erythrozytennachweis wird über Hb geführt.
- **Prinzip:**

Im Testfeld befinden sich ein Puffergemisch, ein Farbstoff (Ortho-Toluidin) und ein organisches Hydroperoxid (keine Spaltung durch Leukozyten-Katalase). Die Pseudoperoxidase der Erythrozyten oxidiert den Farbstoff, wodurch es zu einer Blaufärbung kommt.

 - Empfindlichkeit: 0.03 mg Hb/dl
 - Bei positivem Test sollte eine Differenzierung zwischen einer Hämaturie (Erythrozyten) und einer Hämoglobin/Myoglobinurie durchgeführt werden. Zentrifugation der Probe führt bei
 - **Hämaturie zu einem farblosen Überstand und einem erythrozytenhaltigen Niederschlag**
 - **Hämoglobinurie zu einem rötlich gefärbten Überstand und Niederschlag.**

- Drei-Gläser-Probe: Sie wird benutzt um eine Blutung des Urogenitaltraktes genauer zu lokalisieren.
 - **1. Portion:** Urethralblutung
 - **1. + 2. Portion:** Blasenbereich
 - **1., 2. + 3. Portion:** Nierenbecken
- Ursachen einer Hämaturie können sein:
 - **GN**
 - **interstitielle Nephritis**
 - **Urogenital-Tu**
 - **Trauma**
 - **Antikoagulantien**
 - **Steine**
- Ursachen einer Hämoglobinurie können sein:
 - **Hämolyse bei**
 - **Transfusionszwischenfall**
 - **Intoxikation**
 - **Infektionen**
 - **nächtliche paroxysmale Hämaturie**
- Ursachen einer Myoglobinurie können sein:
 - **Muskelzerfall**
 - **Myositiden**
 - **alkoholtoxisch**

12.3.8.2 Leukozyten

- Prinzip:

Testfeld besitzt Indoxylester, welches durch Granulozytenesterase zu Indoxyl gespalten und mittels Sauerstoff zu Indigoblau oxidiert werden kann.

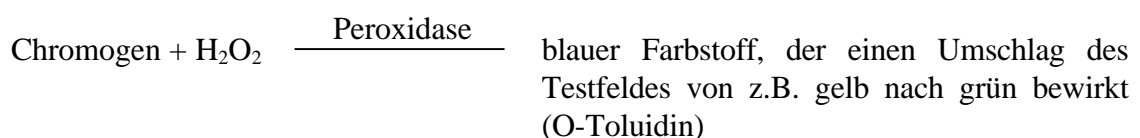
 - Empfindlichkeit: 20 Leukozyten/ μ l
 - Bei positivem Test sollte eine mikroskopische Untersuchung folgen.

12.3.8.3 Glucose

- Prinzip:

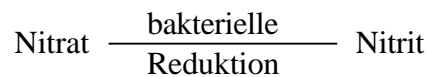
Das Testfeld enthält GOD, POD, H_2 -Donator und einen Puffer (pH 5-9).

 - Empfindlichkeit: 40 mg/dl



12.3.8.4 Nitrit

- Der Nitritnachweis im Urin dient dem Nachweis einer bakteriellen Besiedlung.
- Prinzip:
Physiologisch im Harn vorhandenes Nitrat wird durch Bakterien zu Nitrit reduziert.



Nitrit + α -Naphthylamin + Sulfanilsäure \longrightarrow roter Farbumschlag

Bei positivem Ergebnis muß ein kultureller Erregernachweis geführt werden.
Cave: Nicht alle Bakterien sind nitritbildend (falsch-negativ)

12.3.8.5 Eiweiß-Nachweis: siehe Eiweißfehler

12.3.8.6 Keton-Nachweis

- Nachgewiesen werden:
 - **Acetacetat**
 - **3-Hydroxy-Butyrat**
 - **Aceton**
- Diese Ketone können z.B. auftreten bei:
 - **Lactatacidose (schwere Hypoglykämie)**
 - **Säureintoxikation (Methanol, ASS)**
- Prinzip:
Aceton und Acetacetat bilden mit Natriumnitroprussid - bei alkalischem pH - einen purpurnen Komplex.
 - Empfindlichkeit: Acetat: 400-700 mg/l Urin; Acetacetat: 5-10 mg/l Urin
 - **3-Hydroxy-Butyrat muß photometrisch gemessen werden**

12.3.8.7 pH-Wert

- Das Testfeld enthält ein Indikatorgemisch (Bromthymolblau und Methylrot), welches in einem bestimmtenpH-Bereich messen kann.
- Der Urin-pH Gesunder liegt normalerweise zwischen pH 5-7.
- Der Urin ist alkalisch bei
 - **vegetarischer Ernährung**
 - **bakterieller Besiedlung**

- Der Urin ist sauer bei
 - **Hunger**
 - **fleischreicher Kost**
 - **Fieber**

12.3.8.8 **Billirubin** (siehe auch Kap. Leber)

- Nachgewiesen wird das konjugierte (direkte) Billirubin.
- Prinzip:

Billirubin + Diazoniumsalz $\xrightarrow{\text{pH } 6}$ rot-violetter Azofarbstoff

12.3.8.9 **Urobilinogen** (siehe auch Kap. Leber)

- Prinzip:

1. Urobilinogen + Ehrlich-Reagenz $\xrightarrow{\quad}$ rot-violetter Farbstoff

2. Hinzufügen von Wasser bis die Verfärbung wieder verschwunden ist und Angabe der Verdünnung.

Grenzwert der Verdünnung: 1:8

12.4 **Harnsediment**

Mikroskopische Beurteilung des Harns bzw. seiner zellulären und kristallinen Bestandteile. Man benutzt hierfür - wegen der höheren Konzentration - am besten Morgenurin (Mittelstrahl zur Vermeidung einer bakteriellen Kontamination).

Dieser wird einige Minuten zentrifugiert (800g; 3000 Umdrehungen), der Überstand wird dekantiert und eine Probe des Niederschlags auf einen Objektträger gegeben. Hier wird er mikroskopisch betrachtet (erst 10er Objektiv, dann 40er Objektiv = 400fache Vergrößerung) und 5 Gesichtsfelder ausgezählt.

Ref.: Harnbestandteile/Gesichtsfeld

Erythrozyten:	<3
Leukozyten:	<5
Plattenepithel:	<16
hyaline Zylinder:	isoliertes Auftreten
Kalziumoxalat:	geringes Vorkommen
Ammoniummagnesiumphosphat:	geringes Vorkommen
Urat:	geringes Vorkommen

12.4.1 Erythrozyten

- Aussehen: rund, kernfrei, kleiner Durchmesser
- Mikrohämaturie: vermehrt Erythrozyten bei makroskopisch unauffälligem Urin
- Vorkommen bei
 - **GN**
 - **Nierenbeckenentzündung**
 - **Blasenentzündung**
 - **Harnleiterstein**
- Gleichzeitiges Auftauchen von Erythrozytenzylindern spricht für eine renale Ursache (tubuläre Zylinder, bestehend aus Tamm-Horsfall-Protein und eingeschlossenen Erythrozyten)

12.4.2 Leukozyten

- Aussehen: rund, granuliert, größer als Erythrozyten
- Pyurie = makroskopisch sichtbare Leukozytenausscheidung
- Ursache kann sein:
 - **Pyonephrose**
 - **(bakterielle) Nephritis**
 - **Nierentuberkulose (Leukozyturie bei fehlendem Erregernachweis)**
 - **Urethritis**
 - **Zystitis**
 - **Tumor**
 - **Prostatitis**

12.4.3 Epithelien

- Aussehen: sehr groß, unregelmäßige Form
- Bei vermehrtem Vorkommen als Zeichen einer vaginalen/präputialen Verschmutzung zu werten.

12.4.4 Hyaline Zylinder

- Aussehen: homologe, farblose Bestandteile
- Sie stellen einen tubulären Ausguß dar und bestehen aus dem Tamm-Horsfall-Protein (sezerniertes Mucoprotein).
- Vorkommen bei
 - **Dursten**
 - **Fieber**
 - **Diuretika**

- Bei sonst unauffälligem Harnsediment ohne Krankheitswert.

12.4.5 Wachszyylinder, granulierte Zylinder

- Aussehen: breit und konturscharf bzw. granuliert
- Sie treten bei Nierenerkrankungen auf.

12.4.6 Kristalle

- niedriger pH: Harnsäurekristalle
- hoher pH : Phosphathaltige Kristalle "Sargdeckel"
- pH-unabhängig: Kalziumoxalatkristalle "Briefumschlag"

- Cystinkristalle: Zystinurie "hexagonale Kristalle"
- Leuzinkristalle: Störung der AS-Resorption "Präservativ"
- Tyrosinkristalle: prognostisch ungünstiges Zeichen bei Leberschaden "Mikadospiel"

12.4.7 Bakterien

- Zeichnen sich durch ihre Beweglichkeit aus.
- Signifikante Bakteriurie ab 10^5 Keime/ml.

12.4.8 Candida

- Aussehen: ovoid, paarweise angeordnet.
- Auftreten nach Antibiotikatherapie oder bei immunsupprimierten Personen.

12.4.9 Trichomonaden

- Aussehen: Glühbirnenförmig, beweglich
- Vorkommen bei Fluor-Erkrankung der Frau

Addis-Count: quantitative Erythro- und Leukozytenbestimmung

Ref.:

2000 Erythrozyten/min
4000 Leukozyten/min

- Pro Tag werden physiologischerweise ungefähr 6×10^6 Erythrozyten mit dem Urin ausgeschieden, also etwa 2000/min.
- Um diese physiologische Erythrozyten-Ausscheidung zu überprüfen, geht man folgendermaßen vor:

1. Harnsammlung über einen festgelegten Zeitraum
2. Volumenbestimmung
3. Entnahme von 10 ml Urin und anschließende Zentrifugation
4. 9 ml hiervon werden dekantiert, wodurch eine Anreicherung der Bestandteile um das 10fache erreicht wird
5. Zählung der Suspension in der Neubauer-Kammer.

$$\text{Ausscheidung/min} = \frac{\text{Zellzahl/ml} \times \text{Urinvolumen (ml)}}{\text{Sammelzeitraum}}$$

12.5 Nephrolithiasis

- Konkrement in Niere, Ureteren oder Blase, bestehend aus physiologischen oder pathologischen Bestandteilen des Harns. Ihre Kristallisation wird durch den pH-Wert, die Konzentration im Serum/Harn oder durch lithogene Faktoren wie Bakterien begünstigt.

12.5.1 Calciumsteine

- häufigste Steinart
- entstehen meist in saurem Harn
 - **Calciummonohydrat (Whewellit)**
 - **Calciumdihydroxyoxalat (Weddelit)**
 - **Calcium(hydrogen)phosphat**

Ursachen

idiopathisch
 prim. HPT
 Vit.-D-Intox
 Knochenmetastaen

12.5.2 Uratsteine

- zweithäufigste Steinart
- entstehen in saurem Urin
- - **Harnsteine**
 - **Ammonium- und Natriumuratsteine**

Ursache
prim./sek. Gicht
Zytostatika-Therapie
Alkohol
Purinzufuhr
Ausscheidungsstörung

12.5.3 Phosphat/Infektstein

- Auskristallisation in alkalischem Urin
- Hoher Gehalt an Ammonium-Ionen, welche durch bakterielle Spaltung (Urease) aus Harnstoff entstehen. Es kommt zur Entstehung von:
 - **Magnesiumammoniumphosphatsteinen (Struvit)**
 - **Calciumphosphatsteinen (Apatit)**

12.5.4 Cystinestein

- Sie entstehen in saurem pH
- Vorkommen bei autosomal-rezessiv vererbter Cystinurie mit einer Ausscheidung von mehr als 1000 mmol/l (normal: 10-60 mmol/l)

12.5.5 Xanthinsteine

- sie sind eher eine Rarität bei Xanthinoxidase-Mangel.

12.5.6 Konkrementanalyse

1. chemische Analyse: Veraschen der Konkreme und Differenzierung der Bestandteile
2. Infrarotspektroskopie

13 Tumormarker

- Es handelt sich hierbei um Makromoleküle verschiedener Substanzklassen, deren erhöhtes Vorkommen im peripheren Blut
 1. die Manifestation eines noch nicht bekannten Tumors darstellen kann
 2. bei benignen Erkrankungen - also tumorunspezifisch - erhöht sein kann.
 3. zur Verlaufskontrolle (evtl. Größenabschätzung, Erkennen eines Rezidivs) herangezogen werden kann

Kein Nachweis eines Tumormarkers beweist nicht das Nichtvorhandensein einer malignen Erkrankung

13.1 CEA (Carzinoembryonales Antigen)

Ref.:

<p><5 µ g/l Serum: Norm 5-10 g/l Serum: kontrollbedürftig >10 µ g/l Serum: malignomverdächtig</p>

- Glykoprotein: 180 KD
- Funktion unbekannt
- Abbau in der Leber (HWZ 2 Tage)
- Anstieg der CEA-Synthese in der Kolonschleimhaut während der Gravidität

benigne CEA-Erhöhung	maligne CEA-Erhöhung
entzündl. Lebererkrankung	Kolon-Rektum-Ca
Pankreatitis	Mamma-Ca
Raucher	Magen-, Pankreas-, Bronchial-Ca
entzündl. GI- und Lungenerkrankung	Ovarial- und Cervix-Ca
Alkoholzirrhose	medull. Schilddrüsen-Ca

13.2 AFP (Alpha-1-Fetoprotein)

Ref.:

<p>≈ 20 µg/l Serum</p>

- Glykoprotein: 70 KD
- HWZ. 5 Tage
- Synthese in Dottersack, Leber und GI-Trakt des Neugeborenen
- **Funktion:** Ersatz der vorerst ungenügenden Albuminbildung

- höchste AFP-Konzentration in der 14. SSW beim Feten
- Abfall der AFP-Werte ca 10 Monate post partum
- Anstieg der mütterlichen Werte während der Schwangerschaft

benigne AFP-Erhöhung	maligne AFP-Erhöhung
<i>Virushepatitis</i>	<i>Hepatom (bis 100 000 g/l)</i>
<i>Leberzirrhose</i>	<i>Dottersack-Tu</i>
Hämochromatose	<i>Keimzell-Tu mit Dottersachanteil</i>
Down-Syndrom	GI-Tu (Lebermetastasen)

13.3 HCG (Humanes Choriongonadotropin)

Ref.:

< 1 U/ml
<5 U/ml (Frauen > 45 J)
<180 U/ml (10. SSW)

- Glykoprotein: 38 KD
- Besteht aus einer α und einer β -Kette (da die α -Kette Ähnlichkeit mit der α -Kette von LH, FSH und TSH hat, sollte der Immunoassay mit der β -Kette durchgeführt werden).
- Synthese in der Placenta (HWZ. 30 Tage)
- Ausscheidung über den Harn (s. Schwangerschaftstest)

maligne HCG-Erhöhung
<i>Chorion-Ca</i>
<i>nicht-seminom. Hoden-Tu (70%)</i>
seminom Hoden-Tu (20%)
Mamma-, Leber-, Magen-, Kolon-, Bronchial-Ca

13.4 PAP & PSA (Prostata-spezifische saure Prostataphosphatase & Prostata-spez. Antigen)

Ref.:

PAP	PSA
2-6 $\mu\text{g/l}$	<4 $\mu\text{g/l}$

PAP
Isoenzym 2 der SP
Glykoprotein von 102 KD
HWZ: 1 Tag

PSA
Gruppe der Kallikreine
Bildung in Epithelzellen und Prostata
HWZ: 2 Tage

benigne Erhöhung	maligne Erhöhung
<i>BPH = PSA</i> <i>Prostatamassage = PAP/PSA</i>	<i>Prostata-Ca = PAP (Spätstadium)</i> <i>Prostat-Ca = PSA (besserals PAP)</i>

13.5 NSE (Neuronspez. Enolase)

Ref.:

<12 µ g/l

- Gehört zur Gruppe der Enolasen (Glykolyse), die sich aus α -, β - und γ -Untereinheiten zusammensetzen.
- NSE gehört zur γ -Untereinheit und kommt als $\alpha\gamma$ - und $\gamma\gamma$ -Dimer in Neuronen und im APUD-Gewebe vor.

Maligne Erhöhung
<i>kleinzell. Bronchial-Ca</i> APUD-Tu
<ul style="list-style-type: none"> • Insulinome • Phäochromozytome • Neuroblastome
<i>Seminom</i> M. Hodgkin multiples Myelom

13.6 Kalcitonin

Ref.:

100 ng/l

- Peptid aus 32 AS
- Bildung in den C-Zellen der Schilddrüse

benigne Erhöhung	maligne Erhöhung
Gravidität Hashimoto-Thyreoditis	<i>medull. Schilddrüsen-Ca</i> (MEN IIa & IIb) GI-Tumor Pankreas-Ca Lymphome Leukämien

13.7 Thyreoglobulin

Ref.:

<60 µg/l

- Glykoprotein: 660 KD
- Speicherform für Präkursoren der Schilddrüsen-Hormonsynthese.

Benigne Erhöhung	maligne Erhöhung
Thyreoditis Hyperthyreose	diffuses Schilddrüsen-Ca

- Gut geeignet für die Verlaufskontrolle nach totaler Thyreoidektomie zur Früherkennung eines Lokalrezidiv.

13.8 CA-125

Ref.:

< 35 U/ml
35-65 U/ml = kontrollbedürftig
< 65 U/ml = tumorverdächtig

- Tumor-assoziiertes Antigen
- HWZ: 5 Tage

benigne Erhöhung	maligne Erhöhung
Gravidität Leberzirrhose	Ovarial-Tu

13.9 CA 15-3

Ref.:

< 30U/ml

- Mamma-Tu-assoziiertes Antigen
- Glykoprotein
- HWZ: 6 Tage

benigne Erhöhung	maligne Erhöhung
Mastopathie	<i>Mamma-Ca</i>

dialysepflicht. Niereninsuff.	Endometrium-Ca
-------------------------------	----------------

13.10 CA-19-9

Ref.:

< 25 U/l 25-36 U/l = kontrollbedürftig < 36 U/ml = malignomverdächtig

- GI-Tumor-assoziiertes Antigen
- Glykoprotein
- HWZ: 9 Tage

benigne Erhöhung	maligne Erhöhung
Gallen-, Leber- und Pankreasaerkrankungen	<i>Pankreas-Ca</i> <i>hepato-bil.-Ca</i> <i>Magen-Ca</i> <i>kolorektales-Ca</i>

13.11 Weitere

CA 72-4
Magen-Ca

CA 195
Pankreas-Ca

CA 50
kolorektales-Ca

CA 549
Mamma-Ca

14 Leber

14.1 Enzyme

14.1.1 AST (siehe Kapitel 6)

Ref.:

Männer: <19 U/l Frauen: <15 U/l

- Erhöhung bei:
 - **Akute/chron. Lebererkrankung**
 - **Herzinsuffizienz**
 - **Erkrankungen der quergestreiften Muskulatur**

14.1.2 ALT (siehe Kapitel 6)

Ref.:

Männer: <23 U/l
Frauen: <18 U/l

- Erhöhung bei:
 - **Lebererkrankungen**
 - **progress. Muskeldystrophie i. Frühstadium**
 - **Myokardinsuff.**
 - **Niereninfarkt**

14.1.3 GDH

Ref.:

Männer: <4U/l
Frauen: <3U/l

- Erhöhung bei:
 - **Leberparenchymerkrankung (quasi organspezifisch)**

14.1.4 γ GT

Ref.:

Männer: 28 U/l
Frauen: 20 U/l

- Erhöhung bei:
 - **hepatobiliären Erkrankungen**
 - **akute/chron. Hepatitis**
 - **Zirrhose**
 - **Fettleber**
 - **Tu**
 - **Cholestase (der Cholestase-Parameter)**
- Nicht bei Nierenerkrankungen, obwohl es hier in der höchsten Konzentration vorkommt!

14.1.5 AP

Ref.:

Erwachsene: <60-170 U/l
Jugendliche: <700 U/l
Kinder: <300 U/l

- Erhöhung bei:
 - **M. Paget, Osteomalazie**
 - **prim./sek. HPT**
 - **Knochenmetastasen**
 - **nach Frakturen**
 - **Leber- und Gallenwegserkrankungen**
 - **extra- und intrahepatische Cholestase**
 - **primäre biläre Zirrhose**
 - **Darmerkrankungen (Vit.-D-Mangel)**
 - **M. Whipple, Sprue**
 - **M. Crohn und Colitis ulcerosa**

AP-Erhöhung spricht für eine **Osteoblastenaktivierung**, i. Gs. zur SP-Erhöhung, die für eine Aktivierung der **Osteoklasten** spricht.

14.1.6 LAP (Leuzaminopeptidase)

Ref.:

<35 U/l

- Erhöhung bei:
 - **Gallenwegserkrankungen**
 - **2. Hälfte der Gravidität**
- In der klinisch-chemischen Diagnostik nur geringe Bedeutung.

14.1.7 Cholinesterase

Ref.:

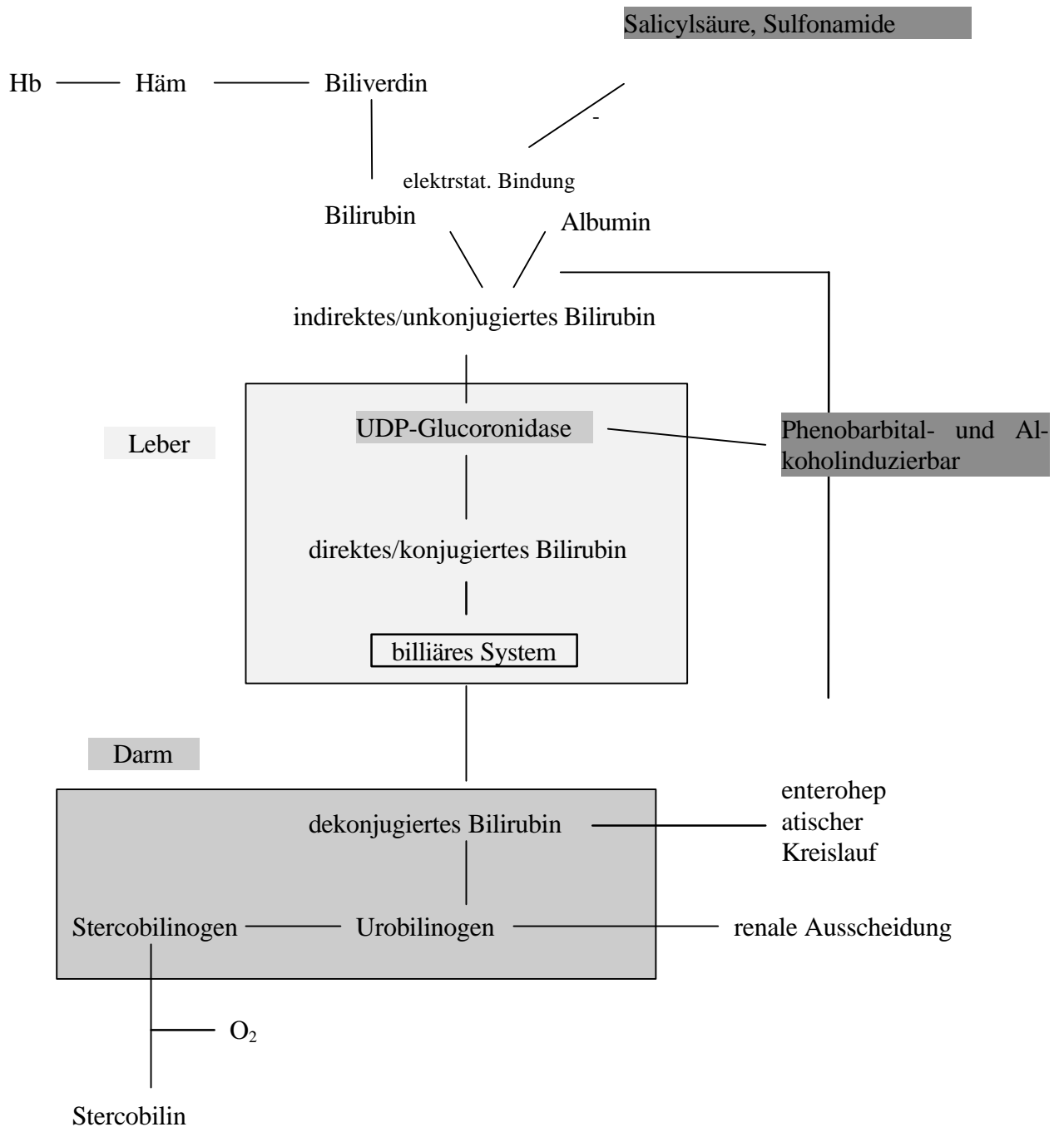
3.5-8.5 kU/l

- Erniedrigung bei:
 - **Syntheseverminderung der Leber**
 - **E-605-Intoxikation**
 - **nephrotisches-Syndrom**
 - **Colitis ulcerosa**
 - **genet. Mangel (Vorsicht bei Succinylcholin-Gabe)**

- Erhöhung bei:
 - **Enzyminduktion durch**
 - **Alkohol**
 - **Barbiturate**

14.2 Bilirubin und "Verwandte"

14.2.1 Abbau



14.2.2 Bilirubin

Ref.:

Erwachsene: 1 mg/dl	Neugeborene: 1. Tag: 4 mg/dl 2. Tag: 8 mg/dl 5. Tag: 13 mg/dl
-------------------------------	---

- Tägliche Produktion ungefähr 300 mg
- Grenzwert für die Entstehung einer Hyperbilirubinämie: 1000 mg.
- **Erhöhung des indirekten (unkonjugierte) Bilirubins, ohne Bilirubinurie:**
 - **Hämolyse**
 - **M. Meulengracht**
 - **Crigler-Najjar**
 - **Icterus neonatorum**
 - **M. hämolyticus neonatorum**
- **Erhöhung des direkten (konjugierten) Bilirubins, mit Biliurinämie**
 - **Gallengangverschluss (Stein, Tu, Kompression)**
 - **intrahepatische Cholestase (pbC)**
 - **Leberzirrhose**
 - **Fettleber**
 - **Dubin-Johnson**
 - **Rotor-Syndrom**

Eine Bilirubinämie tritt auf, wenn die Konzentration des direkten/konjugierten Bilirubin im Serum 0.5 mg/dl übersteigt.

- Nachweismeth.:

1. **Urin:** siehe Kapitel 12

2. **Serum:**

Bilirubin + diazotierte Sulfanilsäure $\xrightarrow{\text{pH 9}}$ blaues Azobilirubin

- konjugiertes Bilirubin kann direkt an Sulfanilsäure gekoppelt werden.
- **Unkonjugiertes Bilirubin kann nur bei Zusatz von Coffein/Alkohol an Sulfanilsäure gekoppelt werden.**

Gesamtbilirubin - direktes Bilirubin = indirektes Bilirubin

- Proben müssen lichtgeschützt transportiert werden, da es sonst zu einem oxidativen Zerfall des Bilirubins kommt.

14.2.3 Urobilinogen

- Ausscheidung über den Stuhl (70%)
- Rückresorption und renale Ausscheidung (20%)
- Fehlen von Urobilinogen im Harn:
 - **kompletter Verschlußikterus**
 - **fulminante Leberschäden**
- Vermehrung von Urobilinogen im Harn:
 - **Anstieg des konjugierten Bilirubin**
 - **Leberparenchymschäden**
- Nachweismeth.: siehe Kapitel 12

14.2.4 Ikterusformen

	prähepatisch	intrahepatisch	posthepatisch
direktes Bili.	o.B	↑↑	↑↑
Indirektes Bili.	↑↑	↑↑	O.B. / ↑↑
Bili-Gesamt	↑↑	↑↑	↑↑
Bili. im Urin	kein	(↑↑)	↑↑
Urobili. im Urin	o.B. / ↑↑	↑↑	↓↓

14.3 Leberfunktionstests (nur noch geringe Bedeutung)

14.3.1 Bromsulphthalein-Probe (BSP)

Ref.:

<1% der applizierten Dosis

- **Gefahr der anaphylaktischen Reaktion:**
- BSP wird im Stoffwechsel wie Bilirubin behandelt.
- **Der Test ist wenig aussagekräftig, da er bei (fast) allen Leberparenchymerkrankungen pathologisch ist.**

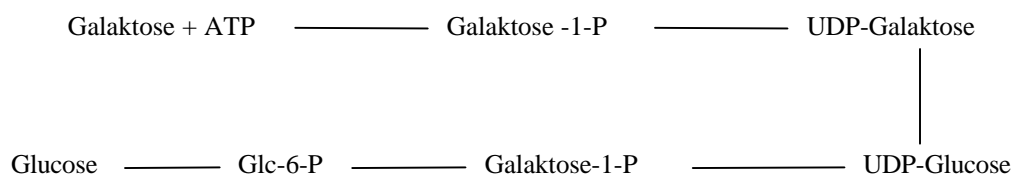
- Durchführung:
 - 1. 5 mg/kgKG und Konz.-Bestimmung nach 3 und 45 min.
 - Ist die Konzentration >5% ist der Test pathologisch.
- Bei V.a. Dubin-Johnson/Rotor-Syndrom fällt die Konzentration im Serum zuerst ab, ist aber nach 1h erhöht (wegen Exkretionsstörung)
 - Ein dem BSP ähnlicher Test, ist der **Indocyangrün-Test (ICG)**; er dient ebenfalls der Bestimmung der Leberfunktion, hat allerdings **keine toxischen Nebenwirkungen** und wird nicht durch das Dubin-Johnson/Rotor-Syndrom beeinflusst, ist **jedoch extrem teuer**.

14.3.2 Galaktose-Belastungstest

Ref.:

<2.5 g

- Gabe von 40 g Galaktose in einem ¼ l Tee oder Wasser.



- Bestimmung der Galaktose-Konzentration im Blut nach 90 min (30 mg/dl)
- Bestimmung der Galaktose-Konzentration im Urin nach 2h (2.5 g)
- Der Test ist zur Verlaufskontrolle bekannter Lebererkrankungen geeignet.
- Störfaktoren:
 - **Nierenerkrankungen**
 - **Pankreaserkrankungen**
 - **Malabsorption**
 - **Hypo/Hyperthyreose**

14.3.4 Beurteilung der Syntheseleistung der Leber

- **1. Albumin** (HWZ: 20 Tage)
 - erniedrigt bei:
 - **chron. Hepatitis**

- **Zirrhose, fulminante Hepatitis**

- **2. Globuline:**

1. α_1 -, α_2 - und β -↓: schwere Leberschäden
2. α_1 -, α_2 - und β -↑: bei bekannter Zirrhose ⇒ Hepatomentwicklung
3. α_2 -↑: bei bekannter Zirrhose ⇒ akuter Schub
4. IgM-↑: akute Hepatitis
5. IgG-↑: chron. Hepatitis
6. IgM- und IgG↑: akuter Schub einer chron. Hepatitis

- **3. Gerinnungsfaktoren:**

1. Fibrinogen-↓: fulminante Hepatitis, terminale Zirrhose
2. Faktor V: bei Leberschaden erniedrigt, bei Gallenwegserkrank. ↑

4. Cholinesterase-Erniedrigung: Leberzellschaden

14.4 Hepatitis

- Hepatitiden können hervorgerufen werden durch

1. virale Erreger:

- EBV
- CMV
- HSV
- Marburg-Virus
- “Hepatitis-Viren”

2. bakterielle Erreger:

- Leptospiren
- Plasmodien
- Pneumokokken u.a.

3. toxisch, autoimmunologisch o.ä.

- Im folgenden sollen jedoch nur die Hepatitis-Viren A, B, C, D, E & G besprochen werden.

Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C
Picorna-Virus	Hepadna-Virus	Flavi-Virus
fäkal-oral	parenteral, sexuell, perinatal	parenteral
2-6 Wo Inkubation	12-24 Wo (6-9) Inkubation	4-12 Wo inkubation
Anti-HAV-IgM Anti-HAV-IgG	HBs-Ag, HBeAg, ds-DNA, DNA-abhängige-DNS-Poly- merase	Anti-HCV HCV-RNA
keine Chronifizierung	5-10% Chronifizierung	bis 60% Chronifizierung
selten fulminant (0.5%)	1-3% fulminant	
RNA-Virus	ds-DNA-Virus	ss-DNA-Virus

Hepatitis D	Hepatitis E	Hepatitis G
RNS-Viroid	Calici-Virus	Flavi-Virus
parenteral	fäkal-oral	parenteral
Ko-Infektion: 3 Mo Inkubat. Superinfek.: 1 Mo Inkubat.	6 Wo	50% der i.v. Drogenabhängi- gen haben eine Ko-Infektion mit HBV und HGV
Anti-HDV im Serum HDV-Ag im Lebergewebe HDV-RNS HBV-Serologie	Anti-HEV HEV-RNA HEV im Stuhl (mikroskop.)	HGV-RNA
bei Superinfektion häufig Chronifizierung	Letalität bei Schwangeren bis zu 20 % akutes Leberversagen in 5%	häufig zeigt sich kaum eine Klinik
RNA-Virus	RNA-Virus	RNA-Virus
keine eigene Replikation, dahe nur bei gleichzeitiger HBV- Infektion		

HBV-Serologie

- **HBsAg im Serum:**

nach 6-9 Wo; Abfall der Konzentration bei Beginn der Klinik; ein Abfall von weniger als 50% 2 Wo nach der Erkrankung, macht eine Chronifizierung wahrscheinlich.

- **Anti-HBs im Serum:**

tritt erst in der Rekonvaleszenz auf ⇒ Nachweis-Lücke zwischen Verschwinden von HBsAg und Anti-HBs.

- **HBeAg im Serum:**

taucht mit oder kurz nach HBsAg im Serum auf und verschwindet vor HBsAg-Abfall: eine Persistenz deutet auf Chronifizierung

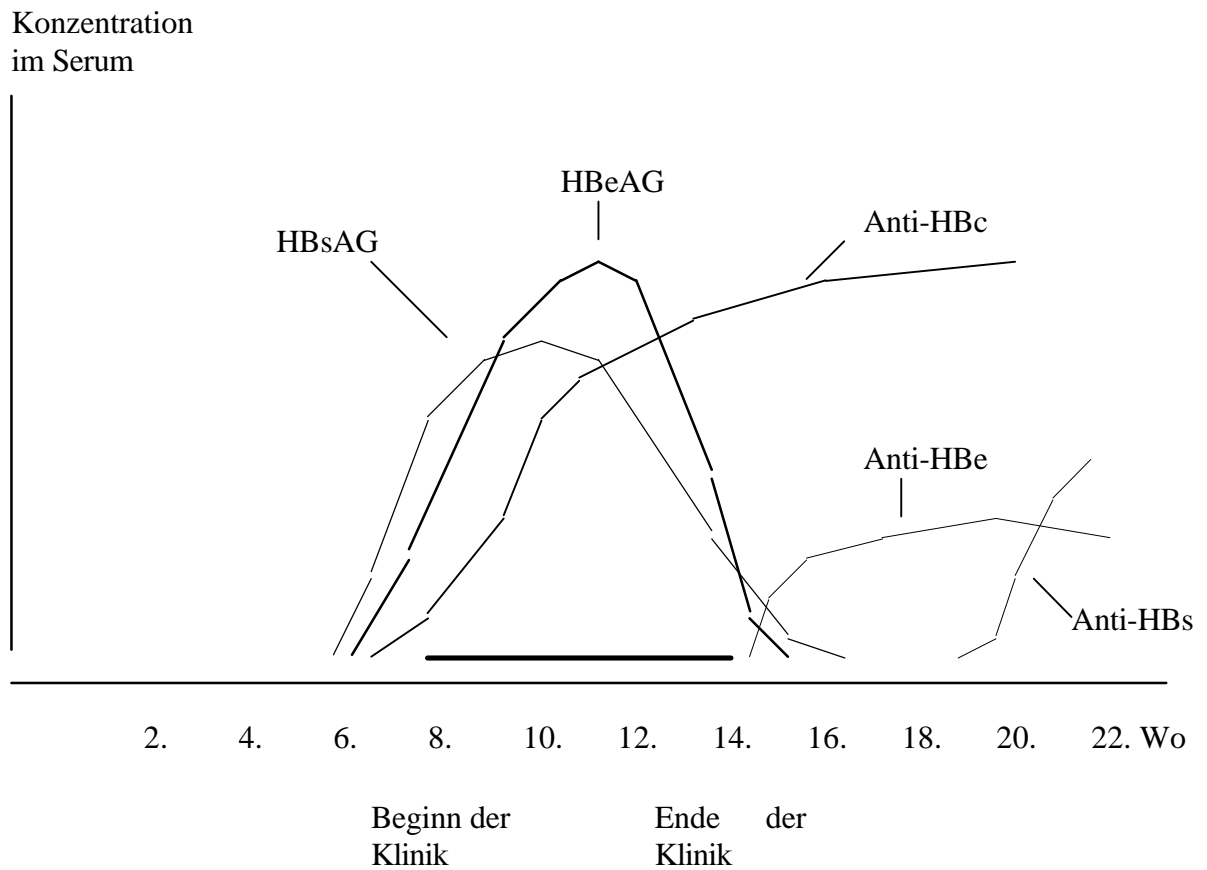
und Infektiosität hin, eine Konversion von HBeAg zu Anti-HBe deutet einen benignen Verlauf an.

- **HBcAg im Serum:**

nie nachweisbar

- **Anti-HBc im Serum:**

tritt am frühesten auf (noch vor der Klinik) und ist am längsten nachweisbar.



15 Herz

- Bei V.a. Herzinfarkt (typische Anamnese) sollten zur Sicherung der Diagnose 2 EKG's (1 Kontrolle nach wenigen Stunden), sowie bestimmte Laborparameter bestimmt werden.
- Es ist wichtig zu wissen, daß es sowohl klinisch-chemische Kenngrößen des akuten Infarktes, wie auch Kenngrößen zur Spätdiagnostik gibt.

15.1 CK (s. Kapitel 6)

- **Anstieg** 4-6h post
- **Maximum** 16-36h post
- **Abfall** in den Normalbereich 3-6 Tage post
- CK-Erhöhung bei:
 - **Herzinfarkt (cave: auch ohne CK-Anstieg möglich)**
 - **Myokarditis**
 - **Muskeldystrophie**
 - **Myositiden**
 - **Dermatomyositis (Tu-Suche!)**
 - **Rhabdomyolyse**
 - **Traumen**
 - **i.m. Injektionen**

15.1.1 CK-MB (s. Kapitel 6)

- **Anstieg** 4-12h post
- **Maximum** 10-20h post
- **Abfall** in den Normalbereich < 3 Tage
- CK-MB-Anstieg bei:
 - **Myokardinfarkt**
 - **Myokarditis**

15.2 LDH/HBDH (LDH₁₊₂)

- **LDH:**
 - **Anstieg** 6-12h post
 - **Maximum** 1-3 Tage post
 - **Abfall** in den Normalbereich 1-2 Wo post

- **HBDH:**
 - **Anstieg, Maximum und Abfall** in den Normalbereich immer etwas später als LDH
- **LDH/HBDH-Quotient**
 - LHD/HBDH $< 1.30 \Rightarrow$ Herzinfarkt
 - LDH/HBDH $> 1.64 \Rightarrow$ Leberschaden

LDH-Erhöhung bei:

- **Herzinfarkt**
- **Myokarditis**
- **Malignom**
- **hämolytischer Anämie**

15.3 AST

- **Anstieg** 4-8h post
- **Maximum** 16-48h post
- **Abfall** in den Normalbereich 3-6 Tage
- **AST/ALT-Quotient**
 - AST/ALT $> 2 \Rightarrow$ Infarkthinweis
- AST-Erhöhungen bei:
 - **Herzinfarkt**
 - **hepatobiliäre Erkrankungen**
 - **Skelettmuskelerkrankungen**

15.4 Myoglobin

Ref.:

Männer: < 70 g/l
Frauen: < 50 g/l

- **Anstieg** 2h post
- Hämprotein: 18 KD
- O₂-Transport in den Muskelzellen
- Konzentration in der Sekelttmuskulatur: 5mg/g
- Konzentration in der Herzmuskulatur: 2 mg/g

- Myoglobin-Erhöhung bei
 - **Myokardinfarkt**
 - **Muskeltraumen, i.m. Injektionen**
 - **Intoxikationen**
 - **Myositiden**
 - **metabol. Muskelerkrankungen (Mc Ardle z.B.)**
 - **i.v.-Thrombolyse**

15.5 *Kardiales Troponin T*

Ref.:

<0.5 g/l

- **Anstieg** 3h post
- Liegt an Troponin gebunden in der Herzmuskulatur vor (das in der Skelettmuskulatur vorliegende Troponin unterscheidet sich in seiner Primärstruktur ⇒ Nachweis durch Immunoassay).
- Troponin-T-Anstieg bei:
 - **Herzinfarkt**
 - **i.v. Thrombolyse**

15 Entzündung

15.1 BSG (*Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit*)

Ref.:

< 20 mm/1.h (Männer)	< 28 mm/1.h (Frauen)
----------------------	----------------------

- beruht auf der Senkungsgeschwindigkeit in den Erythrozyten (in einer genormten Glaskapillare).
- folgende Faktoren nehmen Einfluß auf die BSG:
 - **Erythrozytenform/größe/aggregation**
 - **Plasmaviskosität**
 - **Proteinzusammensetzung** (s.a. **“Brückenproteine”**)
 - **Hämatokrit**
 - **Temperatur**
- **“Brückenproteine”** sind z.B.:
 - Fibrinogen
 - Makroglobulin
 - IgM
 - Haptoglobin
 - Coeruloplasmin

Sie führen zu einer Aggregation von Erythrozyten und führen dadurch zu einer erhöhten Senkungsgeschwindigkeit.

BSG-Erhöhung	BSG-Erniedrigung
<ul style="list-style-type: none">• akute/chron. Entzündung• Tumor• Plasmozytom• Nierenerkrankungen• Leberschäden• Anämie• Gravidität	<ul style="list-style-type: none">• Polyglobulie• Polycythämia vera• Sichelzellanämie

Die BSG besitzt eine hohe Sensivität, jedoch eine sehr geringe Spezifität!

15.2 CRP (s.a. Kapitel 6)

Ref.:

< 6 mg/l

- empfindlichster Parameter der Akute-Phase-Reaktion
- Synthese in den Hepatozyten (105 KD)
- **korreliert sehr gut mit dem Ausmaß der Entzündung**
- **Funktion:**
 - Opsonierung durch Bindung an Zellmembranbestandteile (Phospholipide)
 - Komplementaktivierung
 - B- und T-Zellstimulierung

BSG < 100 mg/l	BSG > 100 mg/l
Tumor	Pneumonie
Colitis ulcerosa	Pyelonephritis
Bronchitis	rheumat. Arthritis
Herzinfarkt	ausgedehnte Traumen
sLE	Pankreatitis

Das BSG besitzt ebenfalls eine hohe Sensitivität, bei geringer Spezifität!

15.3 Komplementsystem

Ref.:

CH ₅₀ (globaler Verbrauch)	20-60 U/l
C ₃	0.8-1.8 g/l
C ₄	0.2-0.5 g/l

- besteht aus einzelnen Komplementfaktoren (Glykoproteine)
- Sezernierung in inaktiver Form aus der Leber
- Aktivierung auf
 - **klassischem Weg durch Ag/Ak-Komplexe**
 - **alternativem Weg durch Bakterien, Pilze, Ag/Ak-Komplexe**
- aktivierte Komponenten des Komplementsystems führen zu:
 - **Mobilisierung von Leukozyten**
 - **Chemotaxis**
 - **Phagozytose**
 - **Lyse**
 - **Opsonierung**

Komplementerniedrigung
Autoimmunerkrankungen
Infektionen
hereditärer C ₄ -Mangel
allergisch-toxisch (Schlangengifte)
angioneurotisches Ödem

Allerdings ist zu bedenken das C₃ und C₄ zu den Akute-Phase-Proteinen gerechnet werden, so daß es bei infektiösen Geschehen auch zu einem Anstieg dieser Parameter kommen kann, bzw. ein Abfall evtl. kaschiert wird.

15.3.1 C1-Esteraseinhibitor (C1-INH)

Ref.:

0.18-0.35 g/l

- Synthese in den Hepatozyten (KD 105)
- Inhibierung von C1 und dadurch Vermeidung eines Auslösens der Komplementkaskade durch spontane Aktivierungen von C1.
- Fehlen v. C1-INH führt zur Aktivierung der Komplementkaskade, was konsekutiv zu einer Steigerung der Gefäßpermeabilität mit Urtikaria oder z.B. Quinke-Ödem führen kann.
- Inhibierung von Plasmin. Kallikrein, F. XI, XII u.a.

15.4 Autoimmunerkrankungen

- sie werden Zell- u./o. Ak-vermittelt hervorgerufen, wenn körpereigene Zellen/Gewebe angegriffen und geschädigt werden.
- Ursächlich scheint hier ein gestörtes Zusammenspiel von T-Helfer- und T-Suppressorzellen, was zu einer fehlerhaften Kontrollfunktion von (physiologischen) autoreaktiven T- u. B-Zellen führt.
- Man unterscheidet:
 - **organspezifische AK** : Anti-Thyreoglobulin-AK, Lebermembran-AK u.a.
 - **organunspezifische AK** : ANA, AMA u.a.
- diese AK bewirken:
 - **Neutralisation von Botenstoffen**
 - **Zytotoxizität durch Komplementvermittlung**
 - **Präzipitation und Ablagerung (z.B. Nephritis)**
 - **Immitation endokriner Botenstoffe**

Antikörper gegen	Erkrankung
<ul style="list-style-type: none"> • Zellkerne (ANA, ss-DNA, ds-DNA, Histone) • RF • Mitochondrien (AMA) 	Kollagenosen, LE, rheumatische Erkrank. chron. Polyarthritits prim. bill. Zirrhose, Pseudolupus, Kollagenosen
<ul style="list-style-type: none"> • glatte Muskelzellen (SMA) • epiderm. Basalmembran • Leberzellmembranantigen (LMA) • Parietalzellen • Skelletmuskulatur • Intrinsic Factor • ACh-Rezeptoren • Erythro- u. Thrombozyten • Basalmembran • Thyreoglobulin/Mikrosomen/Schilddrüse 	chron.- aktive Hepatitis bullöses Pemphigoid chron.- aktive Hepatitis atrophische Gastritis Myositis perniziöse Anämie Myasthenia gravis hämolyt. Anämie, M. Werlhoff Glomerulonephritis M. Basedow, Hashimoto-Thyreoiditis

16 Gastrointestinaltrakt

16.1 Magensaftsekretion

- Sekretionsrate ist abhängig von:
 - **Nahrungsaufnahme**
 - **Alter**
 - **Geschlecht**
 - **zirkadianem Rhythmus (nachts ca. 2mal so hoch)**
- Magen-pH: 1-1.5
- Beleg- o. Parietalzellen sezernieren H^+ und Cl^- , wobei deren Menge ebenfalls von der Zahl der Zellen abhängt.
- Regulation durch:
 - **vagale Stimulation**
 - **Magendehnung**
 - **humoral (Adrenalin, Gastrin, Calcium)**
- **Mediator der Stimulierung ist Histamin**, über das sowohl das vagale ACh, wie auch das gastrale Gastrin wirken.

16.1.1 Magensaftsekretionsanalyse

Ref.:

BAO 1-5 mmol/h	MAO 13-25 mmol/h	PAO 20-34 mmol/h
--------------------------	----------------------------	----------------------------

- Bedeutung der Methode(n) nimmt in der Klinik zusehends ab.
 - Patientenvorbereitung:
 - 12stündige Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz
 - Absetzen interferierender Medikamente (Sekretionshemmer, Psychopharmaka, Atropin u.a.)
 - Rauchverbot
1. vollständiges Absaugen des Magensekretes und makroskopische Beurteilung (Nüchternsekretion).
 2. Aspiration von Magensekret in 4 je 15minütigen Perioden (Basalsekretion)
 3. Pentagastringabe (6µg/kg/KG) führt zu max. Stimulation der Säuresekretion. Aspiration von Magensekret in 4 je 15minütigen Perioden (Maximalsekretion)
- Testbeurteilung:
 - **BAO (basal acid output):** Sekretionsmenge im Nüchternzustand unter Ausschaltung aller exo- und endogenen Reize.
 - **MAO (maximal acid output):** Sekretionsmenge nach Stimulierung mit Pentagastrin (Summe der 4 Werte).
 - **PAO (peak acid output):** Summe der zwei höchsten MAO-Werte multipliziert mit Faktor 2 (= max. Sekretion/h).

BAO	5-15 mmol/h ≥ 20 mmol/h	V.a. Ulcus duodeni V.a. Gastrinom
PAO	0 mmol/h < 40 mmol/h ≥ 40 mmol/h	Schleimhautatrophie V.a. Ulcus V.a. Gastrinom
BAO/PAO	< 0.2 > 0.6	Gesunde/Ulcus Gastrinom

16.1.2 Gastrin

Ref.:

20-100 pmol/l (40-210 pg/ml)

- bewirkt an den Belegzellen des Magenfundus eine Sekretion von HCl und Pepsinogen
- reguliert das Wachstum der der Parietalzellen
- Sekretion wird durch Säure gehemmt (neg. Rückkopplung)

Gastrinerhöhung
Gastrinom Billroth-II-OP Ulcus duodeni Magenausgangsstenose Vagotonie

16.1.3 Sekretin

Ref.:

<50 ng/l (<16.4 pmol/l)

- Synthese im proximalen Duodenum
- Stimulation der Sekretion durch sauren Mageninhalt
- Hemmung der Sekretion durch alkalisches Pankreassekret
- Funktion:
 - **Stim. der Wasser- und Bikarbonatsekretion aus dem Pankreas**
 - **Senkung der Säuresekretion durch Hemmung der Gastrinproduktion**

Sekretinerhöhung
Gastrinom Pankreasinsuff.

16.1.4 Sekretin-Test

1. 12h Fasten
2. Abnahme von 2 Blutproben
3. Injektion von Sekretin
4. Blutentnahme 2, 5, 10, 15, 20 und 30 min. nach Injektion

- Beurteilung:
 - kurzer Anstieg mit Abfall d. Gastrinspiegels: **nichtautonome Gastrinproduktion**
 - verstärkter Anstieg d. Gastrinspiegels: **Gastrinom**

16.2 Intestinale Resorption

16.2.1 Malassimilation

Malassimilation	
Maldigestion	Malabsorption
Störung der gastralen/intestinalen Verdauung/Aufspaltung der Nahrungsbestandteile bei <ul style="list-style-type: none"> • Magenresektion • Pankreasinsuff. • Cholestase (Fehlen v. GS) 	Störung der Nahrungsaufnahme durch verringerte Resorptionsfläche bei <ul style="list-style-type: none"> • Dünndarmresektion • M. Crohn, Colitis ulcerosa • Antibiose • Sprue u.a.

16.2.2 Prüfung der gastralen/intestinalen Assimilation

1) Xylosebelastungstest:

Ref.:

2h-Serum-Wert: 36-44 mg/dl
5h-Serum-Wert: 9-19 mg/dl
5h-Urin-Wert: 6-11 g (23-44% d. aufgen. Xylose)

- Beurteilung der Kohlenhydratabsorption im prox. Duodenum
- keine Metabolisierung der Xylose im Stoffwechsel
- renale Ausscheidung
- der Test ermöglicht eine Unterscheidung zwischen
 - **Malabsorption** = Xylose-Aufnahme vermindert
 - **Maldigestion** = Xylose-Aufnahme normal

!Eine Störung der Resorption im **distalen Dünndarm** wird jedoch nicht erkannt!

Testprinzip:

- Pat. trinkt 25 g Xylose
- 2h nach Einnahme erfolgt die Bestimmung der Xylosekonz. i. Serum
- 5h nach Einnahme erfolgt die Bestimmung der Xylosekonz. i. Urin

vermind. Xyloseausscheidung
Malabsorptionssyndrome <ul style="list-style-type: none"> • Sprue • Zöliakie • Lymphome • Whipple • Amyloidose

Rechtsherzinsuffizienz, Leberversagen

Falsch-niedrige Ergebnisse kommen vor bei:

- **Magenentleerungsstörung**
- **bakt. Abbau**
- **Ödemen**
- **Alter (vermind. GFR)**
- **Medikamenten (ASS, Colchicin, Gold, MAO-Memmer, Neomycin u.a.)**

2) Lactosebelastungstest:

Ref.:

BZ-Anstieg >20 mg/dl (>1.1 mmol/l)

- Lactose besteht aus Glucose und Galaktose
- Spaltung durch Lactase (Enzym der Duodenumschleimhaut)
- der Test läßt keine Unterscheidung von Malabsorption und Maldigestion zu

Testprinzip:

- BZ-Bestimmung i. Serum
- Einnahme von 50 g Glucose
- BZ-Bestimmung 5, 20, 40, 60 und 90 min nach Beginn

vermind. BZ-Anstieg
Lactasemangel
Sprue
Zöliakie
Resektion
Mukoviszidose

Bei Verdacht auf Lactasemangel empfiehlt sich die Gabe von Glucose und Galaktose in Form von Monosacchariden. Bei dieser Applikationsform steigt der BZ-Wert regelrecht an.

3) H₂ Atemtest:

- sehr sensitives und non-invasives Testverfahren zur Erkennung einer Lactasemalassimilation

Testprinzip:

- Lactose wird intestinal mikrobiell abgebaut, was zur Entstehung v. H₂ führt.
- Diffusion v. H₂ durch die Darmwand in die Blutbahn
- Abatmung v. H₂ in der Exhalationsluft (gachromatographischer Nachweis)

Ein Anstieg über 20 ppm in der Exhalationsluft spricht für eine Malassimilation.

4) Vit.B₁₂-Resorptionstest (Schilling-Test)

Ref.:

> 10% d. oralen Dosis

- Vit.B₁₂ bildet dem Intrinsic-Factor (Sekretion in den Funduszellen) einen Komplex, der im terminalen Ileum resorbiert und dann - an ein Transportprotein gebunden - im Blut transportiert wird

Testprinzip:

- markiertes (⁵⁷Co o. ⁵⁸Co) Vit.B₁₂ wird oral verabreicht
- 2h danach wird zur Absättigung von noch vorhandenem Transportprotein 1 mg Vit.B₁₂ parenteral appliziert
- Messung von ⁵⁷Co o. ⁵⁸Co - Vit.B₁₂ im 24h Urin

vermind. Ausscheidung
Intrinsic-Factor Mangel
• perniziöse Anämie
• chron.-atrophische Gastritis
• Magen(teil)resektion
Absorptionsstörung
• Zöliakie, Sprue
• prox. Ileumresektion
• beschleunigte Dünndarmpassage

Zur Differenzierung eines Intrinsic-Factor Mangels von einer Absorptionsstörung wird eine simultane Gabe von Intrinsic-Factor und ⁵⁷Co o. ⁵⁸Co durchgeführt. Ein Ausbleiben des Anstiegs von Vit.B₁₂ im 24h Urin spricht für eine Absorptionsstörung, ein Anstieg für einen Intrinsic-Factor Mangel. Dieser Test darf jedoch erst 4 Tage nach dem ersten Versuch vorgenommen werden, da es sonst durch noch vorhandenes ⁵⁷Co o. ⁵⁸Co zu Interferenzen kommen kann.

16.3 Pankreasfunktion(stests)

- Sekretion von Verdauungsenzymen zur Spaltung der Nahrungsbestandteile
- Sekretion einer alkalischen Flüssigkeit zur Neutralisation des sauren Mageninhaltes
- eine Insuff. der exokrinen Pankreassekretion führt zu Diarrhoe und Steatorrhoe
- zu einer exokrinen Pankreasinsuff. kann es kommen bei:
 - **Pankreatitis**
 - **Pankreas-Karzinom**
 - **Trauma**
 - **Mukoviszidose**
 - **Hämochromatose**

16.3.1 α -Amylase (s.a. Kap. 6)

α-Amylase-Anstieg
akute Pankreatitis chron.-rez. Pankreatitis Parotitis (geringerer Anstieg) nach ERCP Alkohol (Speichel- α -Amylase)

16.3.2 Lipase (s.a. Kap. 6)

- s.a. α -Amylase
- **keine renale Ausscheidung**
- Ein Anstieg der α -Amylase bei normaler Lipase deutet auf eine extrapankreatische Genese hin.

16.3.3 Stuhluntersuchungen

Ref.:

50-200g/24h

1) Gewicht:

$$\frac{\text{drei 24h Stühle wiegen}}{3}$$

erhöhtes Gewicht
Malassimilation Gastrinom Darmerkrankungen

Eine Pankreas- oder Dünndarmerkrankung kann allerdings allein durch ein normales Stuhlgewicht nicht ausgeschlossen werden.

2) Beschaffenheit:

Pankreasinsuffizienz zäh, Fettbeimengungen, "Salbenstuhl"

entzündl. Dickdarmerkrankungen eitrig-blutig, schleimig

Dünndarmerkrankungen wässrig, schleimig

3) Fettgehalt im Stuhl:

Ref.:

< 7 g Fettsäuren/24h

- mikroskopische Beurteilung
- makroskopische Beurteilung
- quantitative Beurteilung (Verseifung, Ansäuerung, Lösen und Abdampfen, mit anschließender Titration mit Natronlauge in Gegenwart eines Chromogens)

vermehrter FS-Gehalt
Pankreasinsuff. (Lipasemangel) hepatobiliäre Schäden (Mangel an konjugierten GS) Dünndarmerkrankungen (Sprue, M. Crohn u.a.)

16.3.3.1 Chymotrypsin im Stuhl

- Bestimmung mit dem BTEE- (N-Benzyl-L-Tyrosinethylester) o. ATEE-Test (N-Azetyl-L-Tyrosinethylester). In diesem Test wird das freigesetzte H⁺ gegen Titration mit NaOH gemessen.

Ref.:

> 120 µg/g Stuhl

Der Chymotrypsingehalt im Stuhl ist abhängig von:

- **der Dauer der Darmpassage**
- **der bakt. Besiedlung**
- **Nahrungszusammensetzung**
- **Stuhlmenge**

erniedrigtes Chymotrypsin
Pankreasinsuff. Sprue Zöliakie

16.3.4 Sekretin-Pankreozymin-Test

- dieser Test dient einer genauen Aussage über das Vorliegen einer Pankreasinsuffizienz. Anwendung findet er jedoch meist erst nach Ausschöpfung der bereits besprochenen Tests, da er sehr aufwendig und belastend ist.
 1. bei liegender Doppelsonde (nach *Lagerlöff*) wird - zur getrennten Bestimmung im Magen und Duodenum - nach Absaugen der Sekrete - über einen Zeitraum von 20 min das neugebildete Pankreas-Sekret gesammelt.
 2. Anschließend wird mittels Sekretin und Cholezystokinin-Pankreozymin die exogene Pankreassekretion stimuliert und die Sekretmenge über 1h gesammelt.
- hierdurch kann eine genaue Aussage über die
 - **Bicarbonatkonzentration/ausschüttung**
 - **Aktivität der Proteasen (Chymo)trypsin**
 - **Aktivität der α -Amylase**
 - **Aktivität der Lipase**gemacht werden.
- Der Sekretin-Pankreozymin-Test ist die sensitivste Methode zur Abklärung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz; er kann jedoch ebenfalls nicht zur Ursachenabklärung herangezogen werden, da diese - wie gesehen - sehr vielfältig sein können.

16.4 Mukoviszidose

Ref.:

< 20 mg Albumin/g Mekonium

- die Mukoviszidose (zystische Fibrose) ist eine erbliche Stoffwechsellanomalie, deren Hauptstörung in einem Defekt der schleim- und schweißbildenden Drüsenzellen liegt. Es wird ein zäher und dickflüssiger Schleim produziert, der zu einer Verstopfung der Ausführungsgänge mit konsekutiver Rückstauung und Zystenbildung führt. Vor allem Lunge, GI-Trakt und Pankreas sind hierbei betroffen.
- 1) **BM-Test** (Teststreifen zum Neugeborenen-Screening)

Albumin + Tetrabromphenolphthaleinethylester ————— Blaufärbung

Dieser Test muß mit der ersten Portion Mekonium durchgeführt werden. Er besitzt jedoch nur eine geringe Sensitivität, wodurch seine Anwendung eingeschränkt wird. Zum definitiven Ausschluß einer Mukoviszidose muß deswegen stets folgender Test durchgeführt werden.

2) Schweißtest

Ref.:

Normalperson: < 40 mmol/l
Grenzbereich: 40-70 mmol/l
pathologisch: > 70 mmol/l

Durch Pilocarpin wird die Schweißsekretion pharmakologisch stimuliert und dann auf ihren Gehalt an Na^+ und Cl^- untersucht, der bei der Mukoviszidose typischerweise erhöht ist. 100 μl Schweiß werden auf die genannten Konzentrationen untersucht.

Zur Diagnose der Mukoviszidose bei einem pathologischen Test müssen folgende Erkrankungen z.B. ausgeschlossen werden:

- **M. Addison**
- **Glucose-6-Phosphat-Mangel**
- **Hypothyreose**
- **Fucosidosis**
- **ektodermale Dysplasie**

16.5 Hämoccult-Test[®] u.ä.

dieser u.ä. Tests sind in gewissem Umfang zum Nachweis von Blut im Stuhl bei **V.a. kolorektales Carcinom** geeignet. Allerdings gibt es verschiedene Einflußgrößen, die das Testergebnis verfälschen können. Hierzu gehören vor allem:

- **Rindfleisch**
 - **Wildbret**
 - **Blutwurst**
 - **Leber**
 - **Vit.C**
 - **Cu^{2+} - und Fe^{2+} -haltige Medikamente**
- } **Hb- und Myoglobinreich**

- der Hämoccult-Test[®] u.ä. nutzen ebenfalls die Pseudoperoxidaseaktivität des Hb zum Blutnachweis.

H_2O_2 + Indikator Hb (Peroxidase) Blaufärbung des Indikators + H_2O

- dieser Test wird an 3 aufeinanderfolgenden Tagen am Stuhl des Patienten durchgeführt; eine Blauverfärbung innerhalb einer ½ Minute, ist als positives Ergebnis zu werten.
- der Test besitzt eine mittlere Spezifität jedoch lediglich eine geringe Sensitivität, weswegen ein negatives Ergebnis keinesfalls allein zum Diagnoseausschluß dienen darf.

falsch-neg. Ergebnis

Vit.C
zu geringe Blutmenge

falsch-pos. Ergebnis

Nahrungs-Hb/Myoglobin (s.o.)
Eisentabletten
 Cu^{2+} -haltige Medikamente

jegliche Blutung von aboral bis anal

17 Binde-, Stützgewebe und Knochen

17.1 Calcium- und Phosphatstoffwechsel

17.1.1 Parathormon

Ref.:

0.40-1.40 ng/ml

- Bildung und Sekretion in/von den Epithelkörperchen in Abhängigkeit der Calciumkonzentration. PTH 1-84 (AS groß), PTH 1-33, PTH 34-84 (biologisch inaktiv).
- Parathormon führt i. Serum zu einem Anstieg des Calciums und zu einer Senkung des Phosphats.
- Parathormon wirkt an Knochen, Niere und GI-Trakt.
 - **Osteoklastenaktivierung führt zur Mobilisierung von Calcium**
 - **Hemmung der renalen Calciumausscheidung**
 - **Hemmung der renalen Phosphatreabsorption**
 - **Stimulierung der intestinalen Calcium- und Magnesiumabsorption**

PTH-Erhöhung	PTH-Erniedrigung
<ul style="list-style-type: none"> • prim. HPT bei: <ul style="list-style-type: none"> • Nebenschilddrüsenhyperplasie • Nebenschilddrüsenkarzinom • Nebenschilddrüsenadenom • sek. HPT bei: <ul style="list-style-type: none"> • Niereninsuff. • Malabsorption • tert. HPT (entsteht aus sek. HPT) • Pseudohyperparathyreoidismus 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoparathyroidismus <ul style="list-style-type: none"> • autoimmun • erblich • post OP • transitorisch

17.1.2 D-Hormone

Ref.:

25OH D₃ 50-300 nmol/l (Sommer) 25-150 nmol/l (Winter)	1,25(OH)₂ D₃ 75 - 175 pmol/l
---	--

- endogene Synthese und über Provitamine der Nahrung
- Vit.D₃ = 1,25(OH)₂D₃ (Cholecalciferol) mit Synthese in **Leber** und Nieren.
- Vit.D₂ = Ergocalciferol

- Vit.D₃ induziert die Synthese eines Calciumtransporterproteins in der intestinalen Mukosa und stimuliert die Calcium- und Phosphatreabsorption in der Niere.

Hydroxycholecalciferolerhöhung	Hydroxycholecalciferolerniedrigung	Dihydroxycholecalciferolerhöhung	Dihydroxycholecalciferolerniedrigung
<ul style="list-style-type: none"> • Vit.D Überdosierung • Heparin-Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Malabsorption • fehlendes UV-Licht • Leberzirrhose 	<ul style="list-style-type: none"> • Vit.D Überdosierung • Sarkoidose • Gravidität • Wachstum • Vit.D-abhäng. Rachitis Typ II (fehlende intrazelluläre D-Rezeptoren) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vit.D abhäng. Rachitis Typ I (1-Hydroxylase-Störung) • Niereninsuff.

17.1.3 Calcitonin

Ref.:

≤ 100 ng/l (methodenabhängig)

- Synthese in den C-Zellen der Schilddrüse.
- Sekretion wird durch eine Erhöhung der Calciumkonz. hervorgerufen.
- Hemmung der Calciumfreisetzung aus den Knochen durch Aktivierung von Aufbauprozessen.
- Förderung der Calciumdiurese.

Calcitoninerhöhung
C-Zellcarcinom der Schilddrüse (meist jedoch ohne kosekutiv Hypocalcämie)

17.2 Calcium- und Phosphat-Haushalt

17.2.1 Calcium

Ref.:

	gesamt	ionisiert	Urin
Erw.	2.1-2.65 mmol/l	1.12-1.32 mmol/l	≤250 mg/24h (männl.)
Kinder			≤300 mg/24h (weibl.)
≤4 Wo	1.75-2.75 mmol/l		
≤14 J	2.05-2.70 mmol/l		

- Gesamtkörperbestand ca. 1kg (98% als Calciumhydroxylapatit im Knochen; 1-2% im Plasma: 50-55% ionisiert = aktive Form; 35-40% an Protein gebunden; 5-10% in anderen Komplexen).

- Aufnahme über den GI-Trakt (s. Vit.D)
- überwiegend renale Ausscheidung (95%ige Rückresorption des glomerulär filtrierten Calciums).
- Regulation durch Parathormon (s. dort).

Calciumerhöhung	Calciumerniedrigung
<ul style="list-style-type: none"> • prim. HPT • tert. HPT • Osteolysen bei NPL • Östrogene, Lithium • Vit.D Überdos., Milch-Alkali-Syndrom • Sarkoidose • Addison • Hyperthyreose 	<ul style="list-style-type: none"> sek. HPT Malabsorption (Sprue.u.a.) Niereninsuff. (Hydroxylierung v. Leberzirrhose Vit.D gestört) Pseudo/Hypoparathyr. akute Pankreatitis NNR-Hyperplasie

Bei der der Calciumbestimmung im Urin ist darauf zu achten, daß es nicht zu falsch-niedrigen Werten kommt; z.B. durch

- **ungelöstes Calciumoxalat (Hcl hinzufügen bis pH 1.8 und Erhitzen)**
- **Bildung von Calciumphosphat (Gabe von Calciumkomplexbildnern)**

17.1.2.2 Anorg. Phosphat

Ref.:

Serum		Urin
Erw.	2.6-4.5 mg/dl (0.84-1.45 mmol/l)	0.5-1.4 g/24h
Kinder	3.6.5.9 mg/dl (1.16-1.91 mmol/l)	

- 2/3 liegen in Knochen und Zähnen
- 1/3 liegt intrazellulär
- Regulation durch
 - **Wachstumshormon (Erhöhung)**
 - **Östrogene (Erniedrigung)**
 - **PTH (Erniedrigung)**

Phosphaterhöhung	Phosphaterniedrigung
<ul style="list-style-type: none"> Hypoparathyreoidismus Akromegalie Knochentumoren/metastasen Niereninsuff. 	<ul style="list-style-type: none"> prim. HPT Östrogen therapie Malabsorption Vit.D-Mangelrachitis

- **Phosphatbestimmung im Serum:**

1. Phosphat + Ammoniummolybdat \Rightarrow Ammoniumphosphomolybdat
2. Ammoniumphosphomolybdat Ascorbinsäure Molybdänblau
3. Photometrische Messung bei 570-650 nm

18 ZNS

18.1 Liquoruntersuchung

18.1.1 Liquorentnahme

- Normaler Liquor zeigt folgende Zusammensetzung:

Tab.1: Liquorzusammensetzung

Druck	Volumen	Glucose	Eiweiß	Leukozyten	Lymphozyten
5-18 cmH ₂ O	150-180 ml	ca. 70% der Serumkonz.	0.2-0.5 g/L	$\leq 4/\mu\text{l}$	60-80%

Die Liquorentnahme kann entweder durch

1. **Lumbalpunktion** (zwischen LWK 3 und LWK 4), oder
2. **Subokzipitalpunktion** (zwischen der Hinterhauptsschuppe und C 1 oder zwischen C 1 und C 2) vorgenommen werden. Die Subokzipitalpunktion sollte wegen der Gefahr der Medulla- bzw. Mittelhirnverletzung, nur bei strenger Indikationsstellung (z.B. eitrige lumbale Prozeße)vorgenommen werden.

Keine Liquorpunktion bei V.a. erhöhten Hirndruck, wegen der Gefahr einer Mittelhirneinklemmung; bei Quick < 60% oder sonstigen Blutungsstörungen.

- Der Liquor sollte $\leq 1\text{h}$ nach Entnahme untersucht werden (Zytolyse der Liquorzellen)!

- **Liquoraussehen**

Farbe	Ursache
wasserklar	normaler Liquor
trübe	Leukozytenvermehrung (z.B. Meningitis)
blutig	1. Gefäßverletzung b. Punktion (1. v. 3 Proben blutig) 2. vitale Liquorblutung (z.B. SAB) (3 v. 3 Proben blutig)
xanthochrom (gelblich)	1. 6-10h nach stattgehabter Blutung (Hb Billirubin) 2. starker Ikterus 3. starke Eiweißerhöhung 4. Rifampicingabe
dunkel	Melanoblastose des ZNS
“Spinnengewebserinnsel”	tuberkulöse Meningitis

18.1.2 Zellzahl/verteilung i. Liquor

Probenvorbereitung: Liquor (11 Teile) mit Eisessig (1 Teil) in eine Leukozytenpipette aufziehen und einen Tropfen dieses Gemisches in die Fuchs-Rosenthal-Kammer (16 ×16 Quadrate) füllen. Dies entspricht einer Füllmenge von gut 3 µl Liquor, weshalb in der Klinik zur Angabe von 1 µl die gezählte Zellzahl als n/3 angegeben wird.

Ref.:

≤4 Leukozyten/l = 12/3 Zellen
0 Erythrozyten
(Neugeborene und Säuglinge haben eine physiologisch erhöhte Leukozytenzahl)

- **Leukozytenerhöhung**

> 3000/µl	bakterielle Meningitis
≤ 2000/µl	abakterielle/viral Meningitis
100-500/µl	tuberkulöse Meningitis
50-100/µl	chron. Meningitis (Neurolyues/borreliose, MS z.B.)

- **Erythrozyten i. Liquor**

Blutungen
Tumoren
HSV-Enzephalitis
iatrogen

18.1.3 Eiweiß im Liquor

Ref.:

0.2-0.5g/l (20-50mg/dl)

- Die Liquoreiweißbestimmung gehört zu den wichtigsten Laborparametern. Zur Bestimmung des Eiweißgehaltes im Liquor stehen verschiedene Methoden zur Verfügung.

- Pandy-Reaktion:** Eiweißfällung mittels Pandy-Reagenz (Phenol-Lsg.) und Beurteilung der entstehenden Trübung: leicht (+), stark (++), Sedimentation (+++)
- Teststreifenmethode:** als Suchtest zur Orientierung geeignet (s.a. "Indikatorfehler")
- Biuret-Methode:** s. dort

- Eiweißerhöhung i. Liquor**

Eiweiß- u. Zellzahlerhöhung	Eiweiß- u. +/- Zellzahlerhöhung
akute Meningitiden Enzephalitiden Poliomyelitis physikalisch Tabes dorsalis Sinusthrombose	Multiple Sklerose Infarkt Froin-Syndrom GBS

- Wie schon aus der Tabelle ersichtlich, ist durch den Nachweis einer Eiweißerhöhung keine genauere Diagnostik möglich. Zur genaueren Bestimmung sollte sich daher eine Liquorelektrophorese anschließen, wodurch im weiteren dann die Bestimmung des Albumin- bzw. Immunglobulin-Quotienten ermöglicht wird (DD: Schrankenstörung vs. Immunglobulinsynthesesteigerung).

- Liquoreiweißzusammensetzung**

Albumin	55-65%
α₁-Globuline	3-6%
α₂-Globuline	3-6%
β-Globuline	10-20%
γ-Globuline	7-12%

18.1.3.1 Albumin in Liquor und Serum

- ... dient dem Nachweis einer Schrankenstörung, da Albumin nur (extracerebral) in der Leber synthetisiert wird. Eine Erhöhung ist daher auf eine Schrankenstörung zurückzuführen.

$$\text{Ref.: Quot.} = \frac{\text{Albumin i. Liquor}}{\text{Albumin i. Serum}} = 0.002-0.008$$

Steigt der Quotient über den Referenzbereich, liegt eine Schrankenstörung vor.

18.1.3.2 Immunglobuline i. Liquor und Serum

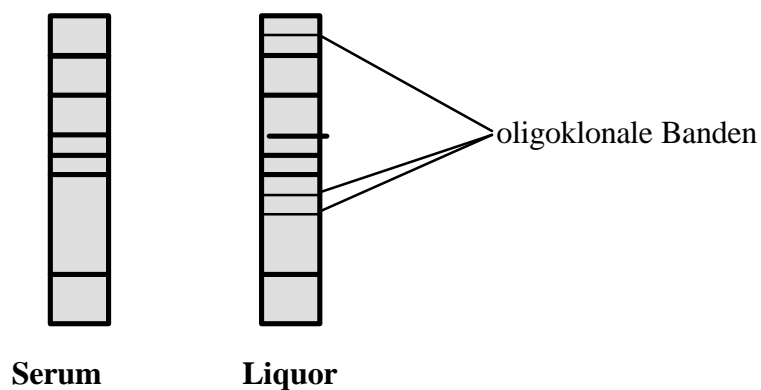
- Einer Erhöhung der Immunglobuline im Liquor kann sowohl eine Schrankenstörung, wie auch eine intrathekale Produktion zugrunde liegen.

$$\text{Ref.: Quot.} = \frac{\text{IG i. Liquor}}{\text{IG i. Serum}} = 0.001-0.003$$

- **Eine Erhöhung dieses Quotienten findet man z.B. bei MS, Neuroborreliose/lues. HSV oder HIV und deutet auf eine intrathekale Immunglobulinproduktion hin.**

18.1.3.4 Nachweis oligoklonaler Banden i. Liquor

- Trennt man die γ -Globulin-Fraktion des Liquors und des Serums i. einem Agarosegel auf, zeigen sich bei autochtoner Produktion von Immunglobulinen im ZNS zusätzliche Banden, welche der Ig-Produktion spezieller cerebraler Plasmazellklone (als Antwort auf ein Antigen) entsprechen. **Oligoklonale Banden treten bei vielen Erkrankungen des ZNS auf, sind für die MS jedoch geradezu charakteristisch.**



- Eine weitere Methode zur Bestimmung einer intrathekalen Ig-Produktion, stellt der sog. **Delpech-Lichtblau-Quotient** dar.

$$\text{Quot.} = \frac{\text{IgG(Liquor)} \times \text{Albumin(Serum)}}{\text{IgG(Serum)} \times \text{Albumin(Liquor)}}$$

- **Werte, die über 0.7 liegen, deuten auf eine intrathekale Ig-Produktion hin.**

18.1.4 Glucose und Lactat im Liquor

Ref.:

50-70 mg/dl (Glucose)
 10-20 mg/dl (Lactat; wobei diese Werte grob orientierend sind und altersabhängig nach oben/unten schwanken)

- **Glucose und Lactat** besitzen eine gewisse Bedeutung bei der **Differenzierung der bakteriellen und viralen Meningitis**. Lactat gilt hierbei als der sensitivere Parameter, da es nicht vom Serum-Lactatwert abhängig ist.
- Die Glucosekonzentration im Liquor ($\approx 70\%$ der Glucosekonz. i. Serum) hingegen steigt bei Hyperglykämie und fällt bei Hypoglykämie, muß also immer im Kontext beurteilt werden.
- Desweiteren können **Verwertungsstörungen** (Enzephalitis z.B) zu **erhöhten Glucosekonzentrationen** und **Unterversorgungen (Infarkt)** oder ein **gesteigerter Verbrauch (bakt. Meningitis)** zu **erniedrigten Glucosekonzentrationen** führen.
- **Die Lactat- und Glucosekonzentrationen verhalten sich gegenläufig. Eine Lactaterhöhung bei gegenläufiger Glucoseerniedrigung, finden sich z.B. bei:**
 - akuter bakterieller Meningitis
 - Insult
 - Tumor
 - Intoxikation

- **Liquor und Erkrankungen**

	Zellzahl	Zelltyp	Glucosekonz.	Eiweißkonz.	Besonderheit
akute bakterielle Meningitis	≥ 3000	Granulozyten	erniedrigt	erhöht	
akute virale Meningitis	≤ 2000	Lymphozyten	o.B./erniedrigt	o.B./erhöht	
subakute tuberkulöse Meningitis	≤ 500	Lymphozyten	erniedrigt	erhöht	
chronische Meningitis	≈ 100	Lymphozyten/ Plasmazellen	o.B./erniedrigt	erhöht	
Multiple Sklerose	≤ 30	Lymphozyten	o.B.	o.B./erhöht	oligoklonale Banden
Guillain-Barré-Syndrom	o.B.		o.B.	erhöht	zytoalbum. Dissoziation (s. dort)

- **Zytoalbuminäre Dissoziation:** Hierunter versteht man eine Erhöhung der Eiweißkonzentration (bis zu 1000 mg/l) bei Fehlen einer Pleozytose. Eine zytoalbuminäre Dissoziation ist nahezu pathognomonisch für das **Guillain-Barré-Syndrom**; beim Froin-Syndrom ist es allerdings - wenn auch nicht so ausgeprägt - ebenfalls möglich.

Nun viel Erfolg beim Examen!