

# Endspurt Klinik

# Pathologie, Radiologie, Klinische Chemie

Skript 18

Tipp: Die IMPP-  
Fragen zu jedem  
Lernpaket gibt's in  
examen online



**Endspurt Klinik**

# **Pathologie, Radiologie, Klinische Chemie**

## **Skript 18**

Die Inhalte dieses Werkes basieren überwiegend auf dem Kompendium „AllEx – Alles fürs Examen“, erschienen im Georg Thieme Verlag

65 Abbildungen



Georg Thieme Verlag  
Stuttgart • New York

## Anschrift

Dr. rer. nat. Jürgen **Hallbach**  
Städtisches Klinikum München GmbH  
Department für Klinische Chemie  
Kölner Platz 1  
80804 München

**Wichtiger Hinweis:** Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe **dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Ihre Meinung ist uns wichtig! Bitte schreiben Sie uns unter

[www.thieme.de/service/feedback.html](http://www.thieme.de/service/feedback.html)



### *Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Ihre Meinung ist uns wichtig! Bitte schreiben Sie uns unter:  
[www.thieme.de/service/feedback.html](http://www.thieme.de/service/feedback.html)

© 2015 Georg Thieme Verlag KG  
Rüdigerstr. 14  
70469 Stuttgart  
Deutschland  
[www.thieme.de](http://www.thieme.de)

Printed in Germany

Umschlaggestaltung: Thieme Verlagsgruppe  
Satz: L42 Media Solutions, Berlin  
Druck: AZ Druck und Datentechnik GmbH, Kempten

ISBN 978 3 13 174591 0

1 2 3 4 5 6

Auch erhältlich als E Book:  
eISBN (PDF) 978 3 13 174611 5  
eISBN (epub) 978 3 13 205011 2

Geschützte Warennamen (Warenzeichen ®) werden nicht immer besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen oder die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

## Auf zum Endspurt!

Es ist so weit: Nach den ganzen Strapazen der letzten Jahre liegt die Ziellinie jetzt vor Ihnen. Nur die letzte Hürde im Studium, die 2. ÄP, steht noch an. Doch nach den unzähligen durchlernten Nächten, der wenigen Freizeit und all dem Stress haben Sie mittlerweile wirklich keine Lust mehr, dicke Bücher zu wälzen, um sich prüfungsfähig zu machen?! Dann sind unsere neuen Klinik Skripte genau das Richtige für Ihren Endspurt! Denn hier finden Sie **alle Fakten für alle Fächer**, die Ihnen im Examen abverlangt werden! Kurz gefasst und leicht verständlich zeigen Ihnen unsere Skripte, worauf es dem IMPP wirklich ankommt!

**Lernpakete.** Wir haben den gesamten Stoff für Sie in Einheiten unterteilt, die Sie jeweils an einem Tag durcharbeiten können. Mit diesem Plan sind Sie in **90 Tagen** mit unseren Skripten durch und dann bestens vorbereitet auf die 2. ÄP. Die Lernpakete sind natürlich nur ein Vorschlag unsererseits, wie Sie Ihr Lernpensum gestalten. Denn wie schnell Sie beim Lernen vorankommen, hängt natürlich maßgeblich von Ihrem Vorwissen und Ihrer persönlichen Lerngeschwindigkeit ab.

**Prüfungsrelevante Inhalte.** Damit Sie genau wissen, was Sie können müssen, und das auch auf den ersten Blick erkennen, haben wir alle Antworten auf die Prüfungsfragen, die das IMPP zwischen dem Herbstexamen 2006 und 2014 gestellt hat, gelb hervorgehoben. So sind Sie für die Prüfung bestens gewappnet, und Altfragen werden kein Problem mehr darstellen.

### PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



Die wichtigsten Infos zu den geprüften Inhalten sind noch einmal als **Prüfungshighlights** zusammengefasst. Die **Anzahl der !** zeigt Ihnen, wie oft das IMPP bestimmte Inhalte abgefragt hat:

- ! Hierzu gab es 1 Frage.
- !! 2 bis 3 Fragen wurden dazu gestellt.
- !!! Dieses Thema kam 4 mal oder noch öfter vor.

### LERNTIPP



In unseren **Lerntipps** machen wir Sie auf **IMPP-Vorlieben** und typische „**Schlagworte**“ in den Prüfungsfragen aufmerksam und nennen Ihnen Tipps und Tricks, um die Labor- oder Bildbefunde schnell und richtig zu interpretieren. Daneben gibt es Infos, wo drauf es v. a. in der **mündlichen Prüfung** ankommt, und **Eselsbrücken**, mit denen Sie sich bestimmte Fakten noch einfacher merken können. Auch verschiedene Zusammenhänge werden noch einmal veranschaulicht, damit Sie sich die Antworten leichter herleiten können.

### BEISPIEL

Mit unseren **Beispielen** zeigen wir Ihnen ganz konkret, womit Sie in der Prüfung konfrontiert werden. Hier können Sie z. B. epidemiologische Rechenaufgaben lösen und das Interpretieren von Laborwerten üben.

**PRAXIS** In den **Praxistipp-Kästen** finden Sie Fakten, die Sie später in der Klinik brauchen werden und die Sie sich unabhängig von den IMPP Vorlieben merken sollten.

Damit Sie zusätzlich Zeit beim Lernen sparen und die zusammengehörigen Inhalte „an einer Stelle“ haben, wurden die Fächer **Innere Medizin** und **Chirurgie** zusammengelegt. Die chirurgischen Inhalte können Sie an dem roten Strich am Rand (**OP-Technik**) sofort erkennen und so das Fach Chirurgie auch separat lernen, wenn Sie das lieber möchten.

Auch die übergreifenden Fächer Klinische Pathologie, Pharmakologie und Radiologie sind direkt bei den jeweiligen Krankheitsbildern integriert, aber nicht extra gekennzeichnet.

Im Kleindruck finden alle, die's ganz genau wissen wollen, vertiefende Infos und Fakten.

Mit „Endspurt“ können Sie also **sicher sein**, dass Sie wirklich den **gesamten prüfungsrelevanten Stoff** gelernt haben!

**Kreuzen. Kreuzen. Kreuzen.** Kreuzen ist das A und O, denn so bekommen Sie ein Gefühl für die IMPP Fragen! Auf **examenonline.thieme.de** haben wir daher für Sie **individuelle Prüfungssitzungen** zusammengestellt, die exakt auf unsere Lernpakete zugeschnitten sind. Sie können also nach dem Sie ein Lernpaket gelernt haben auf examen online die passenden Fragen dazu kreuzen und so Ihren eigenen Lernfortschritt überprüfen. In den Prüfungssitzungen werden regelmäßig alle neuen Examina ergänzt, sodass Ihnen keine einzige Frage entgeht!

**Fehlerteufel.** Alle Texte wurden von ausgewiesenen Fachleuten gegengelesen. Aber: Viele Augen sehen mehr! Sollten Sie in unseren Skripten über etwas stolpern, das so nicht richtig ist, freuen wir uns über jeden Hinweis! Schicken Sie die Fehlermeldung bitte an [studenten@thieme.de](mailto:studenten@thieme.de) oder folgen Sie dem Link [www.thieme.de/endspurt\\_klinik](http://www.thieme.de/endspurt_klinik). Wir werden dann die Errata sammeln, prüfen und Ihnen die Korrekturen unter [www.thieme.de/endspurt\\_klinik](http://www.thieme.de/endspurt_klinik) zur Verfügung stellen. Und für den Fall, dass Ihnen unser Produkt gefällt, dürfen Sie uns das selbstverständlich auch gerne wissen lassen! ☺

Alles Gute und viel Erfolg für Ihr Examen  
Ihr Endspurt Team

# Inhaltsverzeichnis

## Pathologie



### LERNPAKET 1

<b>1 Grundlagen</b> .....	7
1.1 Grundbegriffe der Pathologie .....	7
1.2 Diagnostische Methoden in der Pathologie .....	9
1.3 Der pathologische Befund .....	11
1.4 Organpathologie .....	11
<b>2 Zell- und Gewebspathologie</b> .....	12
2.1 Anpassungsreaktionen .....	12
2.2 Zelluläre Veränderungen .....	13
2.3 Extrazelluläre Veränderungen .....	19
<b>3 Exogene Noxen</b> .....	22
3.1 Chemische Noxen .....	22
3.2 Physikalische Noxen .....	22
3.3 Fremdkörper und inertes Fremdmaterial .....	24
3.4 Hypoxidosen .....	24
3.5 Biologische Noxen .....	24
<b>4 Entzündung</b> .....	25
4.1 Allgemeine entzündliche Reaktion .....	25
4.2 Entzündungsformen .....	27
4.3 Folgereaktionen und Residuen .....	32
<b>5 Zellersatz</b> .....	32
5.1 Regeneration und Fehlregeneration .....	32
<b>6 Tumoren</b> .....	34
6.1 Ätiologie und Pathogenese von Krebserkrankungen .....	34
6.2 Tumorummunologie (Immunescape) .....	37
6.3 Dignität von Tumoren .....	37
6.4 Stadien der Tumorentwicklung .....	39
6.5 Tumorwachstum .....	40
6.6 Rückbildung von Tumoren .....	43
6.7 Stadieneinteilung und Graduierung von Tumoren .....	43
6.8 Tumorsystematik .....	44

## Radiologie



<b>7 Allgemeines</b> .....	49
7.1 Entstehung und Eigenschaften ionisierender Strahlung .....	49
7.2 Wechselwirkung ionisierender Strahlen mit Materie .....	50
7.3 Messgrößen ionisierender Strahlung .....	51
7.4 Aufbau und Prinzip einer Röntgenanlage .....	52
<b>8 Biologische Grundlagen</b> .....	54
8.1 Grundkenntnisse strahlenbiologischer Phänomene .....	54
8.2 Zelluläre Antwort auf Bestrahlung .....	54
8.3 Strahlenkrankheit .....	57
8.4 Strahleninduzierte Spätwirkungen beim Menschen .....	57
<b>9 Grundlagen des Strahlenschutzes</b> .....	58
9.1 Strahlenexposition .....	58
9.2 Röntgen und Strahlenschutzverordnung .....	59
<b>10 Radiologische Verfahren</b> .....	60
10.1 Röntgendiagnostik .....	60
10.2 Schnittbildaufnahmen .....	61
10.3 Kontrastmittel .....	64
<b>11 Strahlentherapie</b> .....	67
11.1 Einführung und rechtliche Grundlagen .....	67
11.2 Technische und methodische Grundlagen der Strahlentherapie und Radioonkologie .....	67
<b>12 Nuklearmedizin</b> .....	69
12.1 Radionuklide .....	69
12.2 Nuklearmedizinische Diagnostik .....	69
12.3 Nuklearmedizinische Therapie .....	71
<b>13 Bildgebende Verfahren bei interventionellen Maßnahmen</b> .....	71
13.1 Grundlagen .....	71
13.2 Apparative und technische Voraussetzungen .....	71
13.3 Therapeutische Maßnahmen unter Einsatz bildgebender Verfahren .....	71

## Klinische Chemie



Jürgen Hallbach

### LERNPAKET 2

<b>14 Grundlagen</b> .....	73	<b>20 Endokrines System und Stoffwechsel</b> .....	111
14.1 Der klinisch chemische Befund .....	73	20.1 Endokrines System .....	111
14.2 Klinisch chemische Analytik .....	77	20.2 Stoffwechsel .....	117
<b>15 Wichtige Stoffgruppen</b> .....	86	<b>21 Niere, Elektrolyt- und Wasserhaushalt</b> .....	118
15.1 Aminosäuren, Proteine, Enzyme .....	86	21.1 Urinstatus .....	118
15.2 Nukleinsäuren .....	89	21.2 Nierenfunktionsdiagnostik .....	120
15.3 Kohlenhydrate .....	91	21.3 Wasser und Elektrolythaushalt .....	121
15.4 Lipide .....	93	<b>22 Immunsystem</b> .....	121
<b>16 Herz- und Kreislaufsystem</b> .....	94	22.1 Entzündungsparameter .....	121
16.1 Enzyme und Proteine .....	94	22.2 Antikörper bei entzündlichen Erkrankungen .....	122
16.2 Natriuretische Peptide .....	95	22.3 Auto Antikörper .....	123
<b>17 Hämatologie und Hämostaseologie</b> .....	95	<b>23 Tumoren</b> .....	124
17.1 Blutzellsystem .....	95	23.1 Nukleinsäurediagnostik .....	124
17.2 Blutgruppenserologie .....	100	23.2 Tumormarker .....	124
17.3 Hämostase .....	102	23.3 Hormonrezeptoren bei hormonabhängigen Tumoren ..	125
<b>18 Atmungssystem</b> .....	105	<b>24 Bewegungsapparat</b> .....	125
18.1 Blutgasanalyse .....	105	24.1 Knorpel und Knochen .....	125
<b>19 Verdauungssystem</b> .....	107	24.2 Skelettmuskelmarker .....	125
19.1 Magen .....	107	<b>25 Nervensystem</b> .....	126
19.2 Darm .....	107	25.1 Liquorgewinnung .....	126
19.3 Pankreas .....	108	25.2 Liquoruntersuchung .....	126
19.4 Leber .....	109	25.3 Glukose und Laktat im Liquor .....	127
		25.4 Neuronenspezifische Enolase (NSE) und Protein S 100 ..	127
		<b>26 Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)</b> .....	128
		26.1 Grundlagen .....	128
		26.2 Präanalytik .....	128
		26.3 Methoden .....	128
		26.4 Befundinterpretation .....	128
		26.5 Vergiftungs- und Drogennachweis .....	128
		<b>Sachverzeichnis</b> .....	130



# Pathologie



LERNPAKET 1

© Thieme Verlagsgesellschaft

## 1 Grundlagen

### 1.1 Grundbegriffe der Pathologie

#### LERNTIPP

In diesem Skript werden „nur“ die Grundlagen der Pathologie besprochen. Zu diesen Grundlagen werden in der schriftlichen Prüfung nur sehr wenige Fragen gestellt. Die spezielle Pathologie der einzelnen Krankheitsbilder wird jeweils dort aufgeführt und ist dort auch entsprechend als prüfungsrelevant gekennzeichnet.

#### 1.1.1 Gesundheit und Krankheit

**DEFINITION** Die WHO definiert **Gesundheit** als einen Zustand des „völligen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens“ und nicht nur als ein reines Fehlen von Krankheit oder Gebrechen.

Der Begriff **Krankheit** beschreibt i. A. die gestörte Funktion eines bzw. mehrerer Organe oder der Psyche, die „den Gesamtorganismus oder einzelne seiner Teile so verändern, dass der betroffene Mensch subjektiv, klinisch oder sozial hilfebedürftig wird“. Die Übergänge zwischen Krankheit und Gesundheit sind fließend.

#### 1.1.2 Ätiologie

**DEFINITION** Die Ätiologie untersucht die **Ursache** bzw. den **Auslöser** einer Krankheit.

Grundsätzlich unterscheidet man:

- **vererbte bzw. genetisch bedingte Störungen:** Diese werden durch die Eltern auf das Kind übertragen (hereditäre Störungen, Erbkrankheiten) oder entstehen durch somatische Mutationen beim Kind. Sie können monogen oder polygen bedingt sein. Erbkrankheiten können sich vor bzw. kurz nach der Geburt (= kongenitale Erkrankungen) oder in späteren Lebensjahren manifestieren. Die Folge der veränderten Gene sind Proteinpolymorphismen, die zu einer Inaktivierung von Enzymen, Störungen von Membranstrukturen, Signalmolekülen, Plasmaproteinen oder Proteinen der extrazellulären Matrix führen.
- **erworbene Störungen:** Diese entstehen als Reaktion des Organismus auf endo- bzw. exogene Noxen. Man unterscheidet dabei die in Tab. 1.1 aufgeführten **Grundtypen**.

Tab. 1.1 Grundtypen erworbener Störungen

Grundtypen	Beschreibung	Beispiele
adaptive und reaktive Störungen	akute und chronische Anpassungsreaktion des Organismus an unterschiedliche exo und endogene Einflüsse	Höhenanpassung: $pO_2 \downarrow$ führt akut zur Hyperventilation und chronisch zu einer Steigerung der Erythropoese permanent erhöhter Blutdruck $\rightarrow$ hypertensive Herzkrankheit
neoplastische Entartung	reicht die Anpassungsreaktion des Organismus nicht aus, um eine Störung zu verhindern oder auszugleichen, können Zellen entarten	UV Belastung $\uparrow$ : Hauttumoren
Störung durch teratogene Noxen	teratogene Noxen haben die Fähigkeit, im Embryo kongenitale Fehlbildungen oder Organfehlfunktionen hervorzurufen	häufige teratogene Noxen sind chemische Noxen, Virusinfektionen und ionisierende Strahlung
mikrobielle Störungen	entscheidend sind Exposition und Übertragung zwischen Erreger und Wirt, Abwehrfunktion des Wirts und Pathogenität, Virulenz und Resistenz des Erregers	bakterielle, virale, parasitäre Erkrankungen

### 1.1.3 Pathogenese

**DEFINITION** Pathogenese beschreibt die Entstehung und Entwicklung einer Krankheit.

**Kausale Pathogenese:** Die kausale Pathogenese fragt: **Warum** wirkt eine Noxe krank machend? Sie beschreibt den Zusammenhang von Krankheitsursache und Krankheitsbereitschaft (Disposition) bzw. Widerstandskraft (Resistenz) des Organismus (z. B. begünstigt das metabolische Syndrom die Entstehung einer Arteriosklerose).

**Disposition:** Die individuelle Disposition ist die Anfälligkeit eines Organismus für eine Krankheit. Sie hängt u. a. von genetischen Faktoren, Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen ab.

**Resistenz:** Die Resistenz ist der Widerstand eines Organismus gegen äußere Einflüsse. Sie hängt entscheidend von der Funktion des angeborenen (unspezifischen) und erworbenen (spezifischen) Immunsystems ab.

**Formale Pathogenese:** Die formale Pathogenese fragt: **Wie** führt eine Noxe zur Erkrankung? Sie beschreibt den Ablauf einer Erkrankung (z. B. Arteriosklerose  $\rightarrow$  Plaquebildung  $\rightarrow$  Plaqueruptur  $\rightarrow$  Gefäßverschluss etc.) und die damit einhergehenden krankheitsspezifischen Struktur und/oder Funktionsveränderungen.

#### LERNTIPP

Generell ist die Krankheitsentstehung ein Prozess, der in mehreren Schritten abläuft und von verschiedenen Faktoren abhängt: Ob und in welchem Ausmaß sich eine Krankheit entwickelt, hängt von der Art und -dauer der Exposition gegenüber exo oder endogenen Noxen und von der individuellen Disposition bzw. Resistenz des Organismus ab.

### 1.1.4 Symptom und Syndrom

**Symptome** sind Zeichen, die auf ein pathologisches Geschehen hinweisen. Das gleichzeitige Vorliegen verschiedener Symptome, deren Ursache einheitlich, deren Pathogenese aber meist unbekannt ist, wird als **Syndrom** bezeichnet.

### 1.1.5 Krankheitsverlauf

Bezüglich des Verlaufs einer Krankheit sind folgende Begriffe wichtig:

- **akut:** schneller Beginn einer Krankheit und eher kurze Dauer
- **chronisch:** langsame Entwicklung einer Krankheit und lange Dauer
- **Restitutio ad integrum:** vollständige Ausheilung einer Krankheit ohne bleibenden Defekt
- **Rezidiv:** Wiederauftreten des gleichen Symptoms, das entweder durch die Therapie oder spontan verschwunden war
- **Remission:** Nachlassen der Symptome ohne vollständige Genesung.

### 1.1.6 Sterben und Tod

**DEFINITION** Sterben ist ein **Vorgang**, der durch den progredienten Ausfall der Vitalfunktionen gekennzeichnet ist und bis zum Erreichen des Hirntods fortschreitet.

**Tod** ist ein **Status**.

**Abfolge des Sterbevorgangs:** Biologisch gesehen geht der Körper während des Sterbevorgangs durch verschiedene Phasen: Hirnaktivität  $\downarrow$ , Atmung  $\downarrow$ , Sehen  $\downarrow$ , Hören  $\downarrow$ , Herzstillstand und Hirntod. Durch die fehlende Herzaktion wird der Körper nicht mehr mit Sauerstoff versorgt, es kommt zum Zelluntergang. Entsprechend dem unterschiedlichen Sauerstoffbedarf der verschiedenen Gewebe sterben die Zellen von Gehirn und Herz zuerst ab.

**Todesphasen:** Der Vorgang des Sterbens vollzieht sich in 4 Phasen:

- **Agonie** (Vita reducta): zunehmende Abnahme und Dysregulation der Vitalfunktionen.
- **klinischer Tod** (Vita minima): Herz, Kreislauf und Atemstillstand, durch Einleitung einer raschen Reanimation **potenziell reversibel**.
- **Hirntod** (Individualtod): Zustand der irreversibel erloschenen Gesamtfunktionen des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstamms.
- **biologischer Tod:** Absterben aller Zellen bzw. Verwesung des Körpers.

**Sichere Todeszeichen:**

- Livores (Totenflecken)
- Rigor mortis (Totenstarre)
- Autolyse (Leichenzersetzung)
- nicht mit dem Leben vereinbare Verletzungen (z. B. Dekapitation).

**1.1.7 Statistische Maßzahlen**

In der Pathologie werden zur Erklärung der Häufigkeit oder des voraussichtlichen Verlaufs einer Krankheit Begriffe aus der Statistik wie Inzidenz, Prävalenz, Mortalität, Morbidität und Letalität verwendet.

**1.2 Diagnostische Methoden in der Pathologie****1.2.1 Intravitale Diagnostik**

Bei der intravitale Diagnostik wird ein Gewebepräparat analysiert, das einem lebenden Patienten entnommen wurde. Zu den wichtigsten Aufgaben und Zielen der intravitale Diagnostik gehören:

- **Art diagnose** eines Prozesses (neoplastisch, entzündlich, degenerativ)
- **Krebsfrüherkennung**
- **Tumordiagnostik** (Beurteilung der Dignität, des Tumortyps und der Vollständigkeit der chirurgischen Exzision).

**Zell- und Gewebeentnahme**

Tab. 1.2 gibt einen Überblick über die verschiedenen Möglichkeiten der Gewebeentnahme für die zytologische und histologische Diagnostik.

**PRAXIS** Intraoperativ entnommenes Material sollte grundsätzlich immer histologisch untersucht werden.

Bei der **Feinnadel- und Nadelbiopsie** sollte ein **möglichst kurzer Punktionsweg** gewählt werden, um die Gefahr einer Verschleppung maligner Zellen in den Stichkanal oder andere Körperkompartimente möglichst gering zu halten. Bei besonders aggressiven Tumoren empfiehlt es sich, den Stichkanal großzügig zu exzidieren (z. B. beim Sarkom). Auch bei anderen diagnostischen Eingriffen besteht die Gefahr der **Tumorzellverschleppung**. Daher kommen z. B. bei endoskopischen/laparoskopischen Verfahren häufig „Bergungssäckchen“ zum Einsatz, in denen das Biopsat sicher nach außen transportiert werden kann.

Tab. 1.2 Zell- und Gewebeentnahme für die zytologische und histologische Diagnostik

Typ	Beschreibung	Möglichkeiten der Entnahme
zytologische Diagnostik	Entnahme einzelner Zellen oder Zellverbände	<b>Exfoliativzytologie:</b> Entnahme spontan abgeschilfter Zellen oder mechanische Zellablösung mittels Bürsten, Spatel oder Spülung, Anwendung zur Zellgewinnung aus Körperflüssigkeiten (z. B. Ergüsse, Sputum, Liquor oder Urin), Zervixabstrich <b>Punktionszytologie:</b> Aspiration von Zellen mit einer Punktionsnadel (z. B. aus Mamma, Schilddrüse, Gelenke, Knochenmark) <b>Blutausstrich</b>
histologische Diagnostik	Entnahme von Gewebeproben (Biopsien)	<b>Nadelbiopsie:</b> Gewebeentnahme mit einer Hohlnadel (z. B. Leber) <b>Stanzbiopsie:</b> z. B. Beckenkammstanze zur Knochenmarkgewinnung <b>Probeexzision:</b> z. B. endoskopische Zungenbiopsie von Schleimhäuten, Hautbiopsie <b>operative Gewebeentnahme</b>

**Färbemethoden**

Die wichtigsten in der Pathologie gebräuchlichen Färbemethoden sind in Tab. 1.3 zusammengefasst.

**LERNTIPP**

Eine Ziehl-Neelson Spezialfärbung fertigt man bei V. a. eine Tuberkulose an, z. B. wenn man in der Standardfärbung eine käsige Nekrose festgestellt hat.

**Untersuchungsmethoden**

**Makroskopische Beurteilung:** Viele pathologische Veränderungen lassen sich bereits makroskopisch erkennen. Dabei sollte auf Veränderungen hinsichtlich **Größe, Gewicht, Form, Oberfläche, Konsistenz** und **Geruch** geachtet werden. Bei Biopsaten muss auf die Resektionsränder und den Kontakt zu benachbarten Strukturen geachtet werden, da nur aus makroskopisch verdächtigen Arealen gezielte Proben für die histologische Untersuchung diagnostisch relevant sind.

**Zytologische Untersuchung:** Im Gegensatz zur Histopathologie (Untersuchung eines Gewebes) werden in der Zytologie **einzelne Zellen** oder **Zellverbände** beurteilt. Das gewonnene Material (Tab. 1.2) wird auf einem Objektträger fixiert, gefärbt und unter dem Lichtmikroskop beurteilt. Zu den wichtigsten Einsatzgebieten der Zytologie zählen:

- prophylaktisches Tumor Screening (z. B. Zervixabstrich)
- Erfassung von Tumorstufen (Nachweis von Dysplasie im Zervixabstrich)
- minimalinvasive Tumordiagnostik (z. B. Feinnadelpunktion tumorverdächtiger Areale in der Schilddrüsenultraschalluntersuchung)
- Therapieverlaufskontrollen (z. B. Untersuchung der Blasenflüssigkeit bei Patienten mit chemotherapeutisch anbehandeltem Harnblasenkarzinom).

**Histologische Untersuchung:** Die mikroskopische Beurteilung von speziell fixierten und gefärbten **Gewebeschnitten** findet heute v. a. in der **Tumordiagnostik** und bei degenerativen Erkrankungen Anwendung. Die Gewebeproben werden mit Formaldehydlösung fixiert, mit Paraffin entwässert und imprägniert und anschließend in einen Paraffinblock eingebettet. Ist dieser Block ausgehärtet, können sehr feine Scheiben (2–5 µm) abgeschnitten und auf einen Objektträger aufgezogen werden.

Tab. 1.3 Übersicht über die wichtigsten Färbemethoden

Färbetyp	Einsatzgebiet	Ergebnis
<b>Übersichtsfärbungen</b>		
Hämatoxylin Eosin (HE) Färbung	Standardfärbung für Histologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>blau (saure/basophile Strukturen): Zellkern, Ribosomen, endoplasmatisches Retikulum, basophiles Zytoplasma, Kalk, Bakterien</li> <li>rot (basische/azidophile Strukturen): azidophiles Zytoplasma, Bindegewebe, Fibrin</li> </ul>
Giemsa	Standardfärbung für Knochenmark (in der Zytologie MGG = May Grünwald Giemsa Färbung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>blau: Zellkerne, Bakterien, basophiles Zytoplasma</li> <li>purpurrot: eosinophiles Zytoplasma, Granula, kollagene Fasern</li> <li>violett: Mastzellen</li> <li>grün: Melanin</li> </ul>
Papanicolaou (PAP)	Standardfärbung für Zytologie (Zervixabstrich)	<ul style="list-style-type: none"> <li>blau: Zellkerne, Bakterien</li> <li>blaugrün: Zytoplasma</li> <li>rötlich gelb: keratinhaltiges Zytoplasma, zelluläres Glykogen</li> <li>braunrot: Schleim</li> <li>grün: Kollagen</li> </ul>
<b>Spezialfärbungen</b>		
van Gieson	Bindegewebe und Knochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>gelb: Zytoplasma, Muskulatur</li> <li>schwarz: Zellkerne</li> <li>rötlich: Bindegewebe (z. B. → Herbstlaubleber, Stauungsleber), Hyalin</li> </ul>
Elastica van Gieson	z. B.: Elastofibrom versus Fibrolipom	<ul style="list-style-type: none"> <li>gelb: Zytoplasma, Muskulatur</li> <li>rot: kollagene Fasern, Hyalin</li> <li>schwarzbraun: Zellkerne, elastische Fasern</li> </ul>
Versilberungen	ZNS Färbung (z. B. Fibrillenfärbung bei Alzheimer, Fasernetzwerk beim HCC [Leberkarzinom])	<ul style="list-style-type: none"> <li>Golgi Färbung: Versilberung einzelner Neuronen mit Silbernitrat (schwarz)</li> <li>Gomori Färbung: Versilberung retikulärer Fasern (schwarz)</li> <li>von Kossa Färbung: Verkalkungen (schwarz)</li> </ul>
Azan	z. B.: Fibrin versus Kollagen	<ul style="list-style-type: none"> <li>rot: Zellkerne, azidophiles Zytoplasma, Fibrin, epitheliales Hyalin</li> <li>blau: Kollagenfasern, retikuläre Fasern, bindegewebiges Hyalin, azidophiles Zytoplasma</li> </ul>
Gram	Bakterienfärbung	<ul style="list-style-type: none"> <li>blau: grampositive Bakterien</li> <li>rot: gramnegative Bakterien und Hintergrund</li> </ul>
Ziehl Neelsen	säurefeste Stäbchen (V. a. Tuberkulose, Lepra)	<ul style="list-style-type: none"> <li>rot: säurefeste Stäbchen</li> <li>blau: Zellkerne</li> </ul>
Berliner Blau	Eiseneinlagerungen (v. a. bei Hämochromatose, Siderophagen nach Blutungsabbau)	<ul style="list-style-type: none"> <li>blau: dreiwertige Eisenionen</li> <li>rot: Zellkerne</li> </ul>
Kongorot	Amyloidablagerungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>rot: Amyloidablagerungen, in Polarisation grünblau: Zellkerne</li> </ul>
Naphthol AS D Chlorazetatesterase Reaktion	Darstellung der Esterase in neutrophilen Granulozyten und Gewebsbasophilen → DD: reife und unreife myelische Zellen, z. B. CML	<ul style="list-style-type: none"> <li>reife Granulozyten: keine Esteraseaktivität</li> <li>unreife Granulozyten: hohe Esteraseaktivität</li> </ul>
Periodsäure Schiff Reaktion (PAS)	Pilze, Parasiten, Siegelringzellen, Schleim	<ul style="list-style-type: none"> <li>magentarot: Mukopolysaccharide (Glykosaminoglykane, Kohlenhydrate, Glykogen)</li> <li>blau: Zellkerne</li> </ul>

**PRAXIS** Die Diagnose eines **malignen Tumors** kann auch zytologisch gestellt werden. Die Histologie ist aber im Prinzip die sicherere Methode und kann auch Aussagen über die Differenzierung und den Tumortyp machen.

**Immunhistochemische Untersuchung:** Mithilfe der Immunhistochemie werden bestimmte **antigene Strukturen** mit spezifischen Antikörpern nachgewiesen. Die Antikörper werden entweder direkt mit einem Enzym bzw. einem fluoreszierenden Stoff gekoppelt oder reagieren indirekt mit einem zweiten Antikörper (sog. Sekundärantikörper), der dann eine Nachweisreaktion auslöst. Immunhistochemische Untersuchungsmethoden werden vorwiegend in der **Tumordiagnostik** (Phänotypisierung) und zur **Identifikation von Virusantigenen** eingesetzt.

**Schnellschnittdiagnostik:** Bei der Schnellschnittdiagnostik wird intraoperativ entnommenes Gewebe sofort untersucht. Im Prinzip funktioniert die Schnellschnittdiagnostik wie die histologische Untersuchung, allerdings muss das Gewebe zur schnelleren Bearbeitung zuerst schockgefroren und anschließend dünn geschnitten und gefärbt werden. Diese Methode ermöglicht die Befundung von Gewebeproben **innerhalb weniger Minuten** und hat entscheidenden **Einfluss** auf das weitere **operative Vorgehen**. Mit dieser Methode werden häufig die Art (Entzündung vs. Tumor) und Dignität eines Prozesses (gutartig vs. bösartig) festgestellt sowie Resektionsränder beurteilt. Ein wichtiges Beispiel ist der **Sentinel-Lymphknoten** (S.42). Ein Tumorzellbefall dieses Lymphknotens macht die Resektion weiterer Lymphknotenstationen notwendig.

**PRAXIS** Da die diagnostische Aussagekraft der einer Schnellschnittuntersuchung der einer regulären histologischen Untersuchung unterlegen ist, muss diese zur Bestätigung der Diagnose in jedem Fall nachgeholt werden!

Bei der Schnellschnittdiagnostik können rechtliche Komplikationen entstehen, da sich der Patient im sedierten Zustand nicht weiter über seine Therapiewünsche äußern kann und die Entscheidung beim Operateur liegt. Eine ausführliche Aufklärung des Patienten vor dem Eingriff ist daher unerlässlich.

**Elektronenmikroskopie:** Mithilfe der Elektronenmikroskopie können **subzelluläre Strukturen** (Organellen) untersucht werden. Dafür ist eine spezielle Fixierung und Färbung notwendig (Einbettung in Kunstharz; Färbung mit Osmiumtetroxid). Besonders geeignet ist die Elektronenmikroskopie für die Diagnostik von einzelnen neurologischen Erkrankungen, Glomerulonephritiden und Ablagerungen im Rahmen von Stoffwechselerkrankungen und für den Nachweis von Viruseinschlüssen.

**Molekularpathologie:** In der Molekularpathologie werden in erster Linie DNA und RNA untersucht. Ihre Hauptanwendungsbereiche sind die Diagnostik von **Erbkrankheiten** (z.B. Punktmutationen, Translokationen, Klonalitätsanalysen), **Tumordi-**

**agnostik** (spezifische Oberflächenmarker, Onkogene, Tumorsuppressorgene) sowie der **Erregeranalyse** im Rahmen eines infektiösen Geschehens. Zu den Standardmethoden zählen die Polymerase Ketten Reaktion (PCR), die DNA Sequenzierung, die In situ Hybridisierung, die Fragmentanalyse oder die Hybridisierung mit Mikro Chip Arrays.

## 1.2.2 Postmortale Diagnostik (Sektionspathologie)

Voraussetzung für die **klinische Obduktion** ist eine **natürliche Todesursache**. Zu den wichtigsten Zielen der klinischen Obduktion zählen

- Erfassung der exakten Todesursache und des Grundleidens
- Erforschung pathogenetischer Zusammenhänge
- Nachweis ärztlicher Fehldiagnosen oder Kunstfehler und
- Beurteilung von Therapieeffekten.

Die **gerichtliche Obduktion** fällt in das Aufgabengebiet der Rechtsmedizin.

### PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



! Ziehl Neelsen Färbung bei V. a. Tuberkulose.

## 1.3 Der pathologische Befund

Der Pathologe stellt anhand seines Befundes die definitive Diagnose. Dabei muss er bedenken, dass eine bestätigte Krankheit abgesehen von ihren Auswirkungen auf den Patienten weitreichende **arbeits-, sozial- und versicherungsmedizinische Konsequenzen** haben kann. Deshalb muss die Diagnose immer mit großer Sorgfalt gestellt werden. Gerade die „Begutachtung“ in der postmortalen Diagnostik kann Folgen für Lebensversicherung und Berufsgenossenschaft haben.

## 1.4 Organpathologie

### LERNTIPP



Die Pathologie der verschiedenen Organe wird in den jeweiligen Skripten des passenden Organsystems besprochen. Da das IMPP aber regelmäßig makroskopische und mikroskopische Organbefunde zeigt, sollten Sie sich an dieser Stelle ein wenig Extrazeit nehmen und v. a. Ihre histologischen Fähigkeiten überprüfen. Sie sollten z. B. Lungen von Lebergewebe oder Nieren von Uterusgewebe zielsicher unterscheiden können. Sie haben die Besonderheiten nicht mehr im Kopf? Kein Problem, am besten Sie nehmen sich jetzt ein Histologiebuch zur Hand und frischen Ihre Kenntnisse ein wenig auf.

### PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



! Histologischer Befund von Lebergewebe.

## 2 Zell- und Gewebspathologie

### 2.1 Anpassungsreaktionen

#### 2.1.1 Atrophie

**DEFINITION** Atrophie bezeichnet eine erworbene, reversible Rückbildung oder Verkleinerung von Organen oder Geweben. Man unterscheidet:

**einfache Atrophie:** Geweberückbildung durch **Verkleinerung der Zellen**

**numerische Atrophie:** Geweberückbildung durch **Vermin- derung der Zellzahl**

#### LERNTIPP

Der Begriff Atrophie darf nicht verwechselt werden mit:

**Agenesie:** fehlende Organanlage

**Aplasie:** fehlende Organentwicklung

**Atresie:** ungenügende Entwicklung von Hohlorganen und Körperöffnungen

**Hypoplasie:** ungenügende Organentwicklung.

**Pathogenese:** Eine Atrophie entsteht als Anpassungsreaktion auf

- reduzierte nervale oder hormonelle Zellstimulation
- verminderte Anforderung an die Zelleistung
- mangelhafte Blut- und Nährstoffversorgung der Zelle.

Die funktionelle Belastbarkeit atrophischer Zellen ist herabgesetzt. Typische Atrophiefolgen sind z.B. Knochenfrakturen, Muskelschwäche oder eine verminderte Gehirnleistung.

**Morphologie:** Makroskopisch ist das betroffene Organ verkleinert, histologisch erkennt man eine Abnahme zellulärer Strukturen.

#### Atrophieformen:

##### Physiologische Atrophie:

- **Involutionsatrophie:** Rückbildung eines Organs nach Erfüllung seiner Funktion (z.B. Thymus, lymphatisches System und Sexualorgane).
- **Altersatrophie:** Rückbildung als Reaktion auf verminderte Anforderungen im Alter (z.B. Hirn, Herz, Leber, Knochensubstanz und Haut).

##### Pathologische Atrophie:

- **generalisierte Atrophie** (Inanitionsatrophie): Atrophie bei Kachexie infolge unzureichender Nahrungszufuhr oder aufnahme, z.B. bei chronischen Hungerzuständen, Tumoren, Malabsorption, Anorexia nervosa.
- **lokalierte Atrophie:** Inaktivitätsatrophie (z.B. Skelettmuskulaturatrophie nach Fraktur), Druckatrophie (z.B. Atrophie läppchenzentraler Leberzellbälkchen infolge einer Blutstauung), ischämische (vaskuläre) Atrophie (z.B. Atrophie eines Leberlappens bei Pfortaderverschluss), trophoneurotische Atrophie (z.B. Atrophie der Muskulatur nach Denervierung).

Der Organismus kann auf den durch Atrophie frei gewordenen Raum mit einer **vikariierenden Vakattwucherung** reagieren: Der



Abb. 2.1 Numerische Atrophie der Wadenmuskulatur mit Vakattwucherung (nach Poliomyelitis). [aus: Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

Organabbau wird durch eine reaktive Vermehrung des Fett- und Bindegewebes ausgeglichen. Die vikariierende Vakattwucherung findet besonders häufig in labilen **Geweben** statt, z.B. im involu- tierten Thymus, in atrophierten Lymphknoten oder im atrophier- ten Knochenmark. Auch in exokrinen Drüsen wie der Parotis oder dem Pankreas und in atrophierter Muskulatur (Abb. 2.1) können die untergegangenen Parenchymzellen durch Fett- gewebswucherung ersetzt werden.

Durch die Vakattwucherung kann eine Atrophie **ohne Volu- menverlust** bleiben oder sogar mit einer „**Pseudohypertrophie**“ einhergehen.

#### 2.1.2 Hypertrophie

**DEFINITION** Hypertrophie bezeichnet eine reversible Organ bzw. Gewebevergrößerung, die auf einer **Zunahme des Zellvolumens** beruht, die Zellzahl bleibt gleich.

**Pathogenese:** Durch eine erhöhte funktionelle Beanspruchung oder gesteigerte hormonelle bzw. nervale Stimulation werden anabole Mechanismen aktiviert (z.B. vermehrte Expression em- bryonaler oder Strukturgene) und katabole Prozesse (z.B. auto- phagischer Zellumbau, intrazelluläre Proteolyse) gedrosselt.

**Morphologie:** Makroskopisch erscheint das Organ vergrößert und schwer. Histologisches Korrelat sind große, polyploide Zellen mit überdurchschnittlich vielen Zellorganellen.

#### Hypertrophieformen:

- **kompensatorische Hypertrophie** (Anpassung an gesteigerte Belastung): Beispiele sind:

**Herzmuskelhypertrophie** durch eine vermehrte Druck- und Volumenbelastung (z.B. bei arterieller Hypertonie). Dabei kommt es zu einer kompensatorischen Volumenzunahme der Herzmuskelzellen.

**Skelettmuskelhypertrophie** z.B. durch erhöhte Belastung bei Krafttraining. Es kommt zur Zellvergrößerung und Ver- mehrung der Zellorganellen und Filamente.

- **hormonelle Hypertrophie** (vermehrte hormonelle Stimulation): Endokrine Stimuli führen zu einem gesteigerten Gewebewachstum (z.B. gesteigertes Uteruswachstum infolge Östrogeneinflusses während der Schwangerschaft).

### 2.1.3 Hyperplasie

**DEFINITION** Hyperplasie bezeichnet eine **Organvergrößerung** durch **Vermehrung der Parenchymzellen**. Die Zellgröße bleibt dabei unverändert (numerische Hypertrophie).

#### LERNTIPP

Achtung, nicht verwechseln:

**Hypertrophie:** Vergrößerung des Zellvolumens

**Hyperplasie:** Vermehrung der Zellzahl.

**Pathogenese:** Auch die Hyperplasie ist eine Anpassungsreaktion an erhöhte funktionelle Beanspruchung bzw. vermehrte hormonelle und nervale Stimulation. Durch eine erhöhte Mitoserate proliferieren die Stammzellen, der Abbau reifer Zellen ist vermindert.

Eine Hyperplasie geht i.d.R. mit einer Hypertrophie einher. Anders als bei der **neoplastischen Zellzunahme** kann sich eine **Hyperplasie** bei **Wegfall des auslösenden Stimulus zurückbilden!**

**Morphologie:** Makroskopisch ist das Organ vergrößert und schwer. In der histologischen Untersuchung zeigen sich viele, eher kleine Zellen.

#### Hyperplasieformen:

- **regeneratorische Hyperplasie:** struktureller und funktioneller Ausgleich eines Gewebeschadens in regenerationsfähigen Geweben, z.B. Knochenmarkhyperplasie bei hämolytischer Anämie, respiratorischer Insuffizienz, Blutverlusten oder Leberregeneration nach partieller Hepatektomie.
- **hormonelle Hyperplasie:** z.B. Endometriumhyperplasie infolge Östrogeneinflusses während der Schwangerschaft.
- **dysendokrino-logische Hyperplasie:** Mangelzustände, ein gestörter Feedback Mechanismus oder ein gesteigertes Hormonangebot führen zu einer Hyperplasie endokriner Organe, z.B. Struma bei Jodmangel mit erhöhter TSH Sekretion.
- **Überlastungshyperplasie:** Hyperplasie eines bereits hypertrophierten Organs bei ständiger funktioneller Überlastung, z.B. Hyperplasie der Epidermis bei Druckbelastung (sog. Hühnerauge), Herzmuskelhyperplasie des hypertrophierten Herzmuskels mit einem Gewicht > 500 g, Gingivahyperplasie bei chronischer Druckbelastung (Prothesendruck).

### 2.1.4 Metaplasie

**DEFINITION** Metaplasie bezeichnet die i.d.R. **reversible Umwandlung** eines ausdifferenzierten Gewebes eines bestimmten Typs in ein ausdifferenziertes Gewebe eines anderen Typs.

**Pathogenese:** **Chronische Reizung** führt zum Ersatz der ursprünglichen Zellen durch neue Zellen, die gegenüber dem einwirkenden Reiz widerstandsfähiger, aber funktionell minderwertig sind. Metaplasien sind i.d.R. reversibel, was sich aber in der

Praxis nicht widerspiegelt, da der Stimulus häufig nicht ausreichend behandelt werden kann.

#### Metaplasieformen:

##### Platteneithelmetaplasie:

- **Bronchialschleimhaut:** Bei chronischer Reizung, z.B. durch Rauchen, wandelt sich das physiologische Flimmerepithel in Plattenepithel um.
- **Zervixschleimhaut:** Umwandlung des mehrreihigen Zylinders in mehrschichtiges Plattenepithel bei chronischer Zervicitis. Die Metaplasie entwickelt sich v. a. im Bereich der Transformationszone, an der diese 2 Zellarten ineinander übergehen.
- **Harnwege:** Umwandlung des Übergangsepithels in mehrschichtiges oder verhornendes Plattenepithel (Xerosis vesicae) bei chronischer Urozystitis oder chronischer Katheterlage.

**Drüsige Metaplasie im Verdauungstrakt:** Metaplasien infolge geänderter Milieubedingungen, z.B. durch Übertreten von Verdauungssäften in Teilabschnitte des Verdauungstraktes, die nicht für diese Sekrete ausgelegt sind.

- **Ösophagus:** Ersatz des Plattenepithels im terminalen Ösophagus durch Zylinderepithel des Magens bei chronischem Reflux, sog. Barrett Syndrom des ösophago kardialen Übergangs, Präkanzerose für das Adenokarzinom (S.45).
- **Magen:** Umwandlung der Magenschleimhaut in Dünndarmepithel mit Becherzellen, Paneth Körnerzellen und Enterozyten bei chronisch atrophischer Gastritis (sog. intratestinale Metaplasie).

**Bindegewebsmetaplasie:** Bindegewebsverknöcherung bei chronischer Beanspruchung oder Entzündungen, z.B. Atherosklerose bei Hypertonie, Myositis ossificans.

**PRAXIS** Bei länger bestehendem Entzündungsreiz können sich im metaplastischen Gewebe dysplastische Veränderungen und präkanzeröse Läsionen entwickeln → maligne Entartungsrisiko ↑.

### 2.1.5 Dysplasie

Siehe Intraepitheliale Neoplasie (S.39).

#### PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



!! Definition von Hypertrophie (Vermehrung des Zellvolumens) und Hyperplasie (Vermehrung der Zellzahl)

## 2.2 Zelluläre Veränderungen

### 2.2.1 Reversible Zellschädigungen und Degeneration

#### Hydropische Zellschwellung

**DEFINITION** Trübe, dystrophe und reversible Zellschwellung infolge intrazellulären Wassereinstroms.

**Pathogenese:** Bei Hypoxie oder toxischen Membranschäden versagt die **Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-Pumpe** und ein osmotisches Ungleichgewicht entsteht: Extrazellulär steigt die Kaliumkonzentration, intrazellulär die Natriumkonzentration. Der intrazelluläre Natriumanstieg bewirkt einen **verstärkten Wassereinstrom** in die Zelle,

sodass diese anschwillt. Auch Flüssigkeits bzw. Elektrolytstörungen im Extrazellulärraum können eine hydropische Zellschwellung verursachen.

**Morphologie:** Makroskopisch ist das Organ vergrößert und besitzt eine teigige Konsistenz. Durch die Wassereinlagerung sind die Zellen und Organellen vergrößert und wirken glasig blass.

## Zellverfettung

**DEFINITION** Im Zytoplasma von normalerweise nicht fetthaltigen Zellen finden sich lichtmikroskopisch sichtbare Fette (meist Neutralfette).

**Pathogenese:** Eine Zellverfettung entsteht bei

- **vermehrtem Angebot** an die Zelle: Überernährung, gesteigerte Lipolyse (Diabetes mellitus, Hyperkortisolismus, Alkoholexzesse, Glykogenstoffwechselerkrankungen)
- **verzögertem Abtransport** aus der Zelle: Hypoproteinämie (z. B. nach langem Fasten, chronischer Mangelernährung)
- **gestörtem Zellstoffwechsel** (verminderte Fettsäureoxidation): chronische Hypoxie, chemische Zellgifte (z. B.  $\alpha$  Amanitin), bakterielle Gifte (z. B. Diphtherietoxin).

Je stärker die Zelle am Fettstoffwechsel beteiligt ist, desto leichter entwickelt sich eine Verfettung. Daher wird eine Zellverfettung v. a. in **Leber, Niere, Herz** und **Skelettmuskulatur** beobachtet.

**Morphologie:** Makroskopisch sind die betroffenen Organe vergrößert, die Schnittfläche des Parenchyms hat einen gelblichen Farbton. Lichtmikroskopisch erscheinen die verfetteten Areale als leere Aussparungen im Präparat (sog. Fettvakuolen).

- **Leber:** Bei hypoxischer Genese findet sich eine läppchenzentrale („Prinzip der letzten Wiese“), bei Hyperlipidämie eine periportale („Siebeffekt“), bei toxischer Genese eine diffuse Verfettung.
- **Niere:** Lipidnephrose mit herdförmiger Verfettung der Tubulusepithelien.
- **Herz:** Die Verfettung betrifft v. a. den venösen Kapillarschenkel („Prinzip der letzten Wiese“), was dem Herzen makroskopisch den Aspekt einer sog. „Tigerung“ verleiht (Abb. 2.2).



Abb. 2.2 Myokardtigerung bei chronischer Hypoxydose (makroskopischer Befund). [aus: Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

Von der Zellverfettung abgrenzen muss man:

- **Lipomatose:** Hyperplasie des Fettgewebes, z. B. Lipomatosis cordis (Herzverfettung) mit interstitieller, subepikardialer Vermehrung des Fettgewebes bei Hyperalimentation
- **„Schaumzellen“** bzw. **Lipophagen** (vgl. Tab. 4.2): Makrophagen können im Rahmen resorptiver Prozesse Fette aufnehmen und in ihrem Zytoplasma speichern. Das zytoplasmatisch gespeicherte Fett lässt die Zellen gefüllt und schaumig aussehen.

## Intrazelluläres Hyalin

**DEFINITION** Hyalin ist ein **Überbegriff** für verschiedene **glasig homogene Strukturen** (griech.: ualos = gläsern), die v. a. aus **Proteinen** bestehen und sich leicht mit **Eosin** anfärben lassen.

Hyalin kann sich sowohl **intrazellulär** als auch **extrazellulär** (S.20) abgelagern.

### Formen des intrazellulären Hyalins:

- **Mallory-Bodies** (Mallory Hyalin): hyaline Ablagerungen in Leberzellen durch Ansammlung von Intermediärfilamenten bei alkoholbedingtem Leberschaden
- **Councilman-Körperchen:** kleine, runde hyaline Körperchen, die durch Phagozytose nekrotischer Hepatozyten im Rahmen von Virushepatitiden oder Gelbfieberinfektionen entstehen
- **Russel-Körperchen:** Einlagerung atypischer Immunglobuline in funktionell beanspruchten ( $\rightarrow$  chronische Entzündungen) oder neoplastisch veränderten Plasmazellen ( $\rightarrow$  Plasmozytom) als Ausdruck einer gesteigerten Sekretionsleistung
- **Asteroid-Körperchen:** Hyalin in Langerhans Riesenzellen bei Sarkoidose
- **Proteinnephrose:** hyaline Tropfen in Tubulusepithelien bei Proteinurie mit verstärkter Eiweißrückresorption
- **hyaline Mikrothromben:** bestehen aus zerfallenen Thrombozyten und Fibrin. Man findet sie in Kapillaren, z. B. als Folge der Hyperkoagulabilität.

## 2.2.2 Dystrophie

Dystrophie bedeutet wörtlich „Fehlernährung“ und beschreibt ein **Missverhältnis** zwischen **Stoffwechsellage** und **Zytoplasmastrukturen**. Der Begriff ist ungenau und heute eigentlich **veraltet**, da man dank neuer diagnostischer Methoden inzwischen exakt bestimmen kann, welche Art der Zellschädigung vorliegt. Da der Begriff „Dystrophie“ im klinischen Alltag aber nach wie vor fest verankert ist, sollen hier kurz die wichtigsten Formen besprochen werden:

- **Leberdystrophie:** Nach fulminanten Hepatitiden oder  $\alpha$  Amanitinvergiftung kommt es in der Leber zu einer ausgedehnten Zellverfettung und nekrotischem Parenchymverlust (= gelbe Leberdystrophie).
- **Hungerdystrophie** (Synonyme: Mangeldystrophie, Marasmus): Unterernährung mit Proteinmangel. Der verminderte kolloidosmotische Druck führt zu Ödem und Aszitesbildung.
- **Speicherungs dystrophien des ZNS:** Virale, toxische oder metabolische Noxen führen zu einer schwammigen Parenchymlockerung (sog. spongiforme Dystrophie), zur Bildung kleiner Vakuolen oder zu einer kompletten Lückenbildung im Gehirn.
- **Muskeldystrophien:** fortschreitende Muskelschwäche durch Defekte in der Muskelzellmembran.
- **Leukodystrophie** (Synonym: Lipodystrophie): Entmarkung der Groß- und Kleinhirnmaklager mit Einlagerung von Lipiden.

## 2.2.3 Zellalterung

### Pigmentablagerungen

Pigmente sind Substanzen mit **Eigenfarbe**, die sich im Rahmen von Zellschädigungen oder während des normalen Alterungsprozesses in Zellen ablagern können. Man unterscheidet:

**Endogene Pigmente:** entstehen bei Alterungsprozessen im Körper.

**Melanin:** Dunkelbraunes Pigment, das bei Sonnenlichtexposition unter dem Einfluss des Melanozyten stimulierenden Hormons (MSH) in Melanozyten gebildet wird und für die Hautpigmentierung verantwortlich ist. Eine lokalisierte Melaninablagerung beobachtet man z. B. in Leberflecken, Melanomen oder dem Chloasma uterinum, generalisiert findet sie sich z. B. beim Morbus Addison.

#### Lipopigmente:

- **Lipofuszin:** Autophagisches, gelblich bräunliches Pigment, das im Alter im Rahmen lipidoxidativer Prozesse als nicht weiter abbaubares Abfallprodukt von Lipoiden entsteht (= **Alterungs- oder Abnutzungspigmente**). Es wird v. a. in Herz, Leber (Abb. 2.3a) und Nervenzellen abgelagert und verleiht den betroffenen Organen makroskopisch eine braune Verfärbung („**braune Atrophie**“).
- **Zeroid:** Heterophagisches gelbliches „Zellschutt Pigment“, das in Makrophagen bei der Resorption fetthaltiger Gewebe bestandteile durch unvollständigen Abbau peroxidierter und polymerisierter ungesättigter Fettsäuren entsteht und sich in Zellen des retikulohistozytären Systems (RHS) abgelagert.

#### Hämoglobinabbauprodukte:

- **Hämosiderin** (enthält  $\text{Fe}^{3+}$ ): Rostfarbene Eisen- oder Siderinpigmente lagern sich bei **Eisenüberlastung** (z. B. Hämochromatose, wiederholte Transfusionen, Hämolyse) in den Parenchymzellen von Leber (Abb. 2.3b), Galle, Pankreas (Abb. 2.3c), Haut, Milz und Myokard ab. Bei Patienten mit Asthma cardiale lässt es sich in den sog. **Herzfehlerzellen** (= Alveolarmakrophagen, die Erythrozyten aufgenommen und phagozytiert haben) nachweisen.
- **Hämatoidin** (= indirektes Bilirubin): Häm-Abbauprodukt, das im Inneren einer Blutung anfällt.

- **Hämatozoidin** (Malariapigment): braunrotes Pigment, das beim Zerfall plasmodienhaltiger Erythrozyten aus Hämoglobin entsteht und sich v. a. im Monozyten-Makrophagen-System (Milz, Leber) abgelagert.
- **Bilirubin:** Ein erhöhter Bilirubinanstieg (hämolytische Anämie, Lebererkrankungen, Cholestase) führt zu einer Pigmentablagerung in Haut und Skleren, die sich gelblich färben (**Ikterus**). Bei durchlässiger Blut-Hirn-Schranke wird es in Nervenzellen abgelagert, auf die es toxisch wirkt (Kernikterus des Neugeborenen, z. B. bei Rhesusinkompatibilität).
- **Kupfer:** Kupferhaltiges Pigment kann sich bei krankhaftem Überangebot (z. B. Morbus Wilson) in den Lysosomen anreichern, meist gemeinsam mit Lipofuszin. Häufig betroffen sind Leber (atrophische Zirrhose), Kornea (Kayser-Fleischer-Ring), Niere (Tubulusschädigung) und Nervenzellen (Kupfer kann im Gegensatz zu Eisen die Blut-Hirn-Schranke überwinden).

**Exogene Pigmente:** werden über die Lunge oder den Verdauungstrakt aufgenommen.

#### Kohlenstaub- und Rußpartikel (sog. anthrakotische Pigmente):

Anthrakotische Pigmente führen zur tiefschwarzen Pigmentierung des Lungengewebes (Abb. 2.4). Sie sind abhängig vom Ausmaß der Luftverschmutzung bei allen Menschen nachweisbar und besitzen keinen Krankheitswert (= einfache Anthrakose). Pathologisch wirkt die massive Inhalation von Kohlenstaub (Bergbau) oder Ruß (Verbrennungsanlagen) bzw. die chronische Exposition gegenüber Zigarettenrauch, die zum Erkrankungsbild der **Anthrakose** führen.

**Silikate (Quarzstaub):** Graues Pigment, das inhalativ aufgenommen wird und bei Arbeitern im Bergbau und in der Keramikindustrie zur **Silikose** führt.

#### Lysosomale Speicherkörper

Lysosomen dienen dem Abbau intrazellulär anfallender Stoffwechselprodukte. Bei angeborenen oder erworbenen Störungen der Lysosomenfunktion sammeln sich die nicht abbaubaren lysosomalen Speicherkörper in der Zelle an. Die nicht abbaubaren Substanzen und der daraus resultierende Funktionsverlust der Lysosomen für andere Substanzen führen zu ausgeprägten Krankheitsbildern.

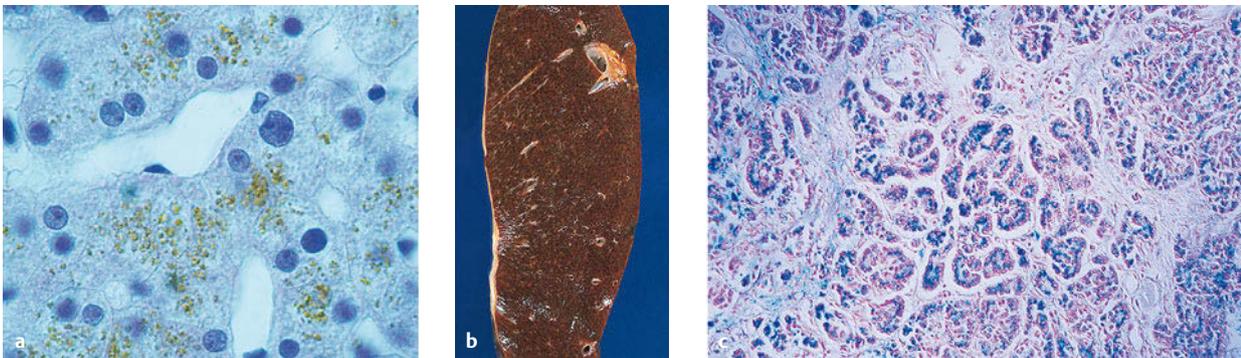


Abb. 2.3 Endogene Pigmente.

a Lipofuszinablagerung in Hepatozyten (histologischer Befund). [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme, 1998]

b Sideroseleber (makroskopischer Befund). [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme, 1998]

c Hämosiderinablagerung im Pankreas bei Hämochromatose (histologischer Befund). [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme, 1998]

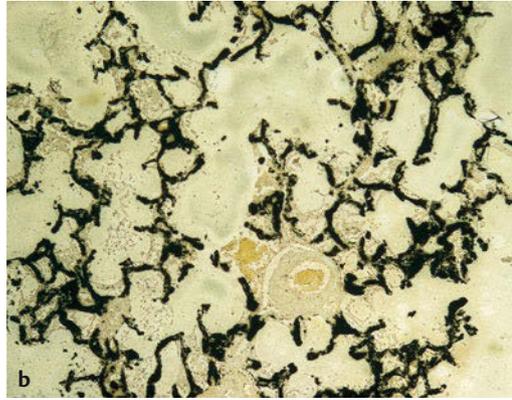
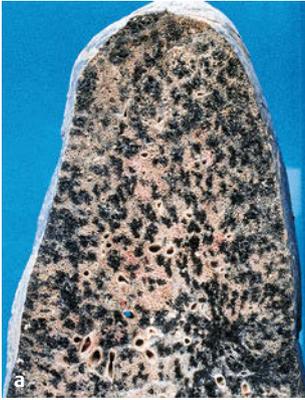


Abb. 2.4 Anthrakose.

- a Makroskopischer Befund. [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme, 1998]  
 b Histologischer Befund. [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme, 1998]

- **angeborene Störungen der Lysosomenfunktion:** Glykogenosen (gestörter Kohlenhydratabbau mit Glykogenanfall), Gangliosidosen und Sphingolipidosen (gestörter Fettabbau), Mukopolysaccharidosen (gestörter Mukopolysaccharidabbau)
- **erworbene Störungen der Lysosomenfunktion:** Michaelis-Gutman-Körperchen (gestörter lysosomaler Abbau phagozytierter Bakterien bei Behandlung mit Sulfonamiden).

## 2.2.4 Zelltod

### Apoptose (programmierter Zelltod)

**DEFINITION** Apoptose ist das **physiologische Absterben** von Zellen, das genetisch festgelegt ist und durch das Alter einer Zelle oder durch Signale von außerhalb der Zelle ausgelöst werden kann (sog. programmierter Zelltod).

**Physiologische Funktion:** Besonders in Geweben mit hoher Proliferationsrate (Knochenmark, Darmepithel) gehen Zellen ständig kontrolliert zugrunde. Mithilfe der Apoptose kann sich das Gewebe an unterschiedliche Belastungen anpassen und überflüssige (Überreste der Embryogenese) bzw. beschädigte Zellen (erregerinfizierte Zellen, Tumorzellen, autoimmune Zellen) eliminieren. Weitere Beispiele sind die periodische Abstoßung des Endometriums oder die Selektion von T-Zellen im Thymus.

**Auslöser:** Die Apoptose wird durch ein eigenes, zellinternes Programm ausgelöst, das durch verschiedene Signale gestartet werden kann:

- Alter der Zelle (bestimmte Anzahl mitotischer Teilungen)
  - Signale von außerhalb der Zelle
  - Defekte wie z. B. eine gefährliche Spontanmutation
  - exogene oder endogene Noxen (z. B. Hypoxie, Virusinfektion).
- Die Zelle zerstört sich dabei selbst ohne Konsequenzen für ihre Nachbarzellen oder den Gesamtorganismus. Eine entzündliche Reaktion erfolgt dabei nicht. Dies lässt sich auch therapeutisch nutzen: durch Anregung der natürlichen Apoptose bei vermehrten Zellschäden durch Chemo- und Strahlentherapie.

**Ablauf der Apoptose:** Die Apoptose kann über einen extrinsischen und einen intrinsischen Weg „eingeschaltet“ werden:

- **extrinsischer Weg:** Sog. Todessignale wie TNF $\alpha$ , TRAIL oder der FAS-Ligand (CD95) binden an entsprechende „Todesrezeptoren“ auf der Zellmembran (z. B. TNF-Rezeptor, FAS, DR4/5): Dies führt zur Aktivierung der Caspase-Kaskade (Procaspase 8  $\rightarrow$  Caspase 8  $\rightarrow$  Effektorcaspase).

- **intrinsischer Weg:** Aus geschädigten Mitochondrien freigesetztes **Cytochrom c** führt gemeinsam mit dem Kofaktor **Apaf-1** unter ATP-Verbrauch zur Aktivierung der Caspase-Kaskade (Procaspase 9  $\rightarrow$  Caspase 9  $\rightarrow$  Effektorcaspase).

Die Effektorcaspasen zerstören überlebenswichtige zelluläre Proteine wie Zytoskelettproteine und Transkriptionsfaktoren. Sie schalten den DNA-Reparaturmechanismus aus und aktivieren eine Endonuklease, die die DNA abbaut. So kommt es zur charakteristischen **DNA-Fragmentierung** und schließlich zum **Zelluntergang**. Auch der „Wächter des Genoms“ **p53** spielt in der Apoptose eine große Rolle. Seine Funktion liegt darin, in phosphorylierter (aktivierter) Form die Zelle in der G1-Phase anzuhalten, sodass beschädigte DNA repariert werden kann. Ist die Reparatur nicht erfolgreich, leitet p53 als Transkriptionsfaktor den Zelluntergang ein.

Kann p53 nicht mehr phosphoryliert werden (z. B. durch Mutation der Phosphorylierungsstelle), kann es seine proapoptotische Funktion nicht mehr ausüben und die Zellen beginnen ungehindert (und unkontrolliert) zu wachsen. Näheres zur Tumorbildung siehe im Kap. Molekulare Grundlagen der Tumorentstehung (S. 34).

**Morphologie:** Morphologisch läuft die Apoptose in folgenden Stadien ab:

- unter Einwirkung aktivierter Endonucleasen (DNA-Fragmentierung) verklumpt das Chromatin entlang der Kernmembranen
- Kernschrumpfung (Karyopyknose) und Kernauflösung (Karyolyse)
- Auflösung der Zellorganellen
- Auflösung der Zellkontakte, Zelle verlässt den Zellverband
- Zellschrumpfung (durch Wasserverlust)
- Zellkern (Karyorrhexis) und Zellverfall mit Bildung sog. Apoptosekörperchen (= verdichtetes, funktionsloses organisches Material)
- Phagozytose der Apoptose-Körperchen durch Makrophagen. Sie erscheinen dann in der Leber z. B. als Councilman-Körperchen (S. 14).

### Nekrose

**DEFINITION** Nekrose ist das **„erzwungene“ Absterben** einer Zelle infolge einer **irreversiblen Stoffwechselstörung**, die durch eine fortgesetzte, nicht mehr kompensierbare Einwirkung exo- oder endogener **Noxen** ausgelöst wird.

**Morphologie:** Typische morphologische Veränderungen eines nekrotischen Zelltods sind:

- Kernwandhyperchromasie mit Verklumpung des Chromatins
- Eosinophilie des Zytoplasmas durch vermehrte Bindung von Eosin an degenerierte zytoplasmatische Proteine („Hyalin“)
- Kernschrumpfung (Karyopyknose)
- vollständige Zerstörung des Zellkerns (Karyolyse)
- Auseinanderbrechen des Zellkerns (Karyorrhexis).

Neutrophile Granulozyten und Makrophagen wandern in das nekrotische Gewebe ein, induzieren dort eine **Entzündungsreaktion** und führen zur Bildung von Granulationsgewebe bzw. Vernarbungen. Durch Membranruptur werden lysosomale Enzyme freigesetzt, die auch **Nachbarzellen** in die entzündliche Reaktion mit einbeziehen.

**Differenzierung zwischen Apoptose und nekrotischem Zelltod:** Tab. 2.1.

**Nekrosearten:** Bei der Nekrose werden 2 „Grundtypen“ unterschieden:

**Koagulationsnekrose:** Entsteht hauptsächlich durch **Protein-denaturierung**. Klassische Auslöser sind akute Ischämien, Verbrennungen, Stromeinwirkung oder ätzende Chemikalien (Säuren), die zu einer Störung des oxidativen Stoffwechsels führen. Durch die Umstellung auf anaerobe Glykolyse entwickelt sich eine Gewebsazidose, die zu einer Denaturierung der Proteine führt. Das Gewebe stirbt ab und wandelt sich in eine **gelblich trockene Masse** um. Dabei bleibt die Gewebestruktur weitgehend erhalten. Morphologisch erscheint das nekrotische Gewebe lehmig gelb und geschwollen und wird durch einen dunkelroten Rand vom umgebenden Gewebe abgegrenzt (= Demarkationslinie). Eine Ko-

agulationsnekrose entwickelt sich typischerweise in proteinreichen Geweben wie Leber, Niere, Herz und Milz (Abb. 2.5a).

**Kolliquationsnekrose:** Hierbei schwellen die Zellen zu Beginn an und **lösen sich** dann unter dem Einfluss proteolytischer Enzyme oder Laugeneinwirkung rasch **auf**. Makroskopisch nimmt das nekrotische Gewebe eine **matschige, schmierige** Konsistenz an, im Verlauf verflüssigen sich die Nekrosen, nach Resorption der Flüssigkeit entwickeln sich große Gewebedefekte. Eine Kolliquationsnekrose entwickelt sich typischerweise in proteinarmen, lipidreichen Organen (z. B. ZNS), in Geweben, die eine hohe Anzahl von Proteasen enthalten, wie z. B. Pankreas (Abb. 2.5b) oder Abszesse, oder nach Laugenverätzungen.

Tab. 2.2 zeigt wichtige Sonderformen der Koagulations- und Kolliquationsnekrose.

**Schicksal und Folgen von Nekrosen:** Die meisten Nekroseformen führen zunächst zu einer reaktiven Entzündung. Dabei wandern Granulozyten und Makrophagen in das nekrotische Gewebe ein und tragen es ab. Anschließend können verschiedene Regenerationsprozesse stattfinden:

- **vollkommene Regeneration**, sog. Restitutio ad integrum (S. 32): Findet bei guter Abwehrlage in Geweben statt, die die Fähigkeit haben, sich zu erneuern. Nach Abräumung des nekrotischen Materials sprossen vom Rand aus gesunde Zellen in das ehemalige nekrotische Areal ein.
- **unvollkommene Regeneration**, sog. Defektheilung (S. 32): Nach Abräumung des Areals wird das nekrotische Material durch Bindegewebe ersetzt (Narbenbildung).
- **Zystenbildung:** bei Gewebeauflösung (v. a. bei Kolliquationsnekrosen).

Tab. 2.1 Elementare Unterschiede zwischen Apoptose und Nekrose

	Apoptose (programmierter Zelltod)	Nekrose (erzwungener Zelltod)
physiologisch/pathologisch	physiologisch	pathologisch
Vorgang	geregelt, aktiv	unkontrolliert, passiv
Ausmaß	einzelne Zellen betroffen	Zellverbanduntergang
histologische Kennzeichen	keine zytoplasmatischen Anpassungsreaktionen	Nachweis zytoplasmatischer Anpassungsreaktionen (z. B. hydropische Schwellung, Zellverfettung)
	Zellschrumpfung, Apoptosekörperchen	Zellschwellung, Zellauflösung
	Phagozytose des apoptotischen Materials ohne Entzündungsreaktion der Umgebung	durch Freiwerden von Enzymen und Chemotaktine bei der Zellauflösung Entzündungsreaktion der Umgebung

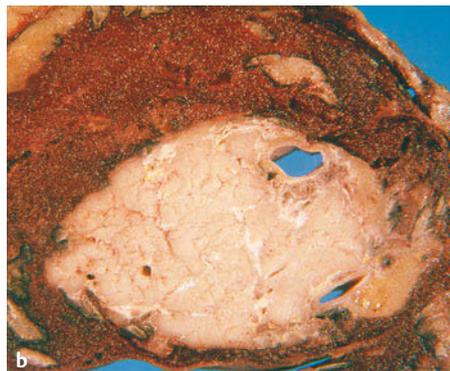


Abb. 2.5 Nekrosegrundtypen.

**a** Koagulationsnekrose (Milz). [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme, 1998]

**b** Kolliquationsnekrose (Pankreas). [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme, 1998]

Tab. 2.2 Sonderformen der Koagulations- und Kolliquationsnekrose

Bezeichnung	Definition	Morphologie und Auslöser
<b>Sonderformen der Koagulationsnekrose</b>		
käsige Nekrose	Kennzeichen ist ein massiver Zerfall von Gewebe, sodass das nekrotische Gewebe sehr lipidreich ist und nur schwer proteolytisch werden kann.	<b>Morphologie:</b> trockenes, käsig bröckelndes Nekroseareal, histologisch eosinophiles granuläres bis fibrilläres Material <b>Auslöser:</b> typischerweise im Rahmen von Infektionen mit <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (zentral verkäsend!), Tularämie und Lues
fibrinoide Nekrose (Kollagen nekrose)	Nekrotischer Untergang von Kollagenfasern und Durchtränkung des nekrotischen Areals mit fibrinogenreichem Plasma, das Fibrinogen gerinnt zu Fibrin (→ homogene eosinophile Färbung). Das fragmentierte Kollagen und das Fibrin fallen in die Gruppe des extrazellulären Hyalins (S.20).	<b>Morphologie:</b> homogene eosinophile Nekrose <b>Auslöser:</b> typisch für chronisch entzündliche Prozesse: Autoimmunerkrankungen, z. B. Panarteritis nodosa: Gefäß nekrosen, rheumatisches Fieber: fibrinoide Nekrose im Zentrum der Aschoff Knötchen, rheumatoide Arthritis: fibrinoide Nekrose im Zentrum der Rheumaknoten, Necrobiosis lipoidica diabetorum: Hautnekrosen, Magen Darm Ulzera
trockene gangränöse Nekrose	Koagulationsnekrose und Austrocknung des nekrotischen Gewebes infolge von Ischämie; durch Mumifizierung werden eine Autolyse und eine bakterielle Superinfektion mit Gewebezersetzung (s. feuchte gangränöse Nekrose) verhindert.	<b>Morphologie:</b> schwärzlich trockenes Areal (Abb. 2.6) <b>Auslöser:</b> diabetische Gangrän, pAVK, physiologisch bei der Sequestrierung des Nabelschnurrests
hämorrhagische Nekrose	Bluteinstrom in das nekrotische Gewebe über Kollateralgefäße oder Blutrückstau.	<b>Morphologie:</b> dunkelrot gefärbtes Nekroseareal <b>Auslöser:</b> arterieller Verschluss bei vorhandenen Parallel kreisläufen: Hypoxie in Parallelkreisläufen → Einblutung in das nekrotische Areal (z. B. Lungeninfarkt bei Lungenarterienembolie, Darminfarkt bei arteriellem Verschluss) venöser Verschluss: Rückstau und Einblutung (z. B. Nieren infarkt bei Nierenvenenthrombose)
<b>Sonderformen der Kolliquationsnekrose</b>		
enzymatische Fettgewebs nekrose	Kolliquationsnekrose, die durch Einwirkung von Lipasen entsteht (sog. lipolytische Nekrose)	<b>Morphologie:</b> Ablagerung von Kalkspritzern im Pankreas und Retroperitonealraum (Abb. 2.7) <b>Auslöser:</b> akute Pankreatitis → Freisetzung von Lipasen → Triglyceridhydrolyse → frei werdende Fettsäuren binden an Kalzium → Kalkfettseifenbildung (Kalkspritzer), die sich ablagern
traumatische Fettgewebs nekrose	Kolliquationsnekrose, die bei Hypoxie oder post traumatisch entsteht	<b>Morphologie:</b> häufig Abgrenzung des nekrotischen Areals durch eine Bindegewebskapsel; Demarkierung der Nekrose durch Schaum und Touton Riesenzellen (Tab. 4.2). <b>Auslöser:</b> Hypoxie oder Traumata → Freisetzung von Fetten → Phagozytose durch Makrophagen → Umwandlung in mehrkernige Schaumzellen (Touton Riesenzellen); durch Verschleppung von Fetttropfen über die Blutbahn → Fettembolie
feuchte gangränöse Nekrose	Superinfektion einer trockenen Gangrän mit Fäulnisbakterien führt zu Fäulnis und Verflüssigung	<b>Morphologie:</b> stinkende, grünlich schwarze Verfärbung <b>Auslöser:</b> s. trockene Gangrän



Abb. 2.6 **Trockene Fußgangrän.** [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme, 1998]



Abb. 2.7 **Kalkspritzablagerung** bei enzymatischer (lipolytischer) Fettgewebnekrose. [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme, 1998]

## 2.3 Extrazelluläre Veränderungen

### 2.3.1 Ödeme und Ergüsse

#### DEFINITION

**Ödem:** pathologische Flüssigkeitsansammlung im Extrazellulärraum (Interstitium)

**Anasarka:** Unterform des Ödems, bei der sich die Flüssigkeit diffus im Unterhautfettgewebe ansammelt

**Erguss:** pathologische Flüssigkeitsansammlung in einer präformierten Körperhöhle.

#### Einteilung nach der Pathogenese

Bei der Entstehung von Ödemen können prinzipiell 4 Mechanismen unterschieden werden:

##### Erhöhte Kapillarpermeabilität

**Pathogenese:** Schädigungen des Endothels erhöhen die Permeabilität der Gefäße. Die Arteriolen, Kapillaren und Venolen erweitern sich (Dilatation). Es kommt zur Hyperperfusion und gleichzeitig tritt Flüssigkeit ins Gewebe über. Durch das geschädigte Endothel kann die Flüssigkeit nicht mehr rückresorbiert werden, es entsteht ein Ödem.

##### Beispiele:

- Flüssigkeitsansammlungen bei entzündlichen Gelenkerkrankungen wie z. B. rheumatoider Arthritis.
- Lokalisiert auftretendes, manchmal massives Ödem nach Wespenstich, Schlangenbiss und Bienenstich.
- Weitere Beispiele: traumatische Ergüsse (z. B. Gelenk- und Pleuraergüsse), gestörte Blut-Hirn-Schranke.

##### Änderung des hydrostatischen Drucks

**Pathogenese:** Durch den erhöhten hydrostatischen Druck wird Flüssigkeit ins Gewebe gepresst oder kann nicht adäquat in den Gefäßen zurückgehalten werden.

**Beispiele:** Hauptvertreter dieser Gruppe sind:

- **kardiale Ödeme:** Linksherzinsuffizienz führt zum Rückstau in die Lunge und damit zum Lungenödem, Rechtsherzinsuffizienz zu peripheren Ödemen.
- **renale Ödeme:** treten grundsätzlich symmetrisch auf und neigen zur Generalisation. Ursachen sind Nierenversagen oder eine schwer verlaufende akute Glomerulonephritis mit gesteigerter Kapillarpermeabilität und Eiweißmangel.
- **traumatische Ödeme:** entstehen durch Zerreißen kleiner Lymph- und Blutgefäße. Typisch ist die Lokalisation an der Stelle des Traumas.

##### Änderung des onkotischen Drucks

**Pathogenese:** Sinkt der onkotische Druck (z. B. durch Proteinmangel), kann Flüssigkeit nicht mehr in die Gefäße bzw. in die Zellen aufgenommen werden und sammelt sich im Extrazellulärraum (häufig im Bauch) an.

**Beispiele:**

- Hungerödem bei Unterernährung (Proteinmangel)
- Ödem bei Leberzirrhose (verminderte Proteinsynthese)
- Ödem bei Niereninsuffizienz (Proteinverlust beim nephrotischen Syndrom).

## Lymphödeme

**Pathogenese:** Mangelnder Abfluss von Lymphflüssigkeit.

### Beispiele:

- **erbliche Lymphödem:** durch genetische Fehlentwicklung des Lymphsystems
- **erworbene Lymphödem:** z.B. durch Fehlen von Lymphknoten nach Resektion bei malignem Befall oder als Erstmanifestation einer malignen Erkrankung mit Lymphknotenbefall.

## Einteilung von Ergüssen nach Qualität der Flüssigkeit

Bei Ergüssen unterscheidet man abhängig von der Ergussqualität bzw. ursache zwischen **Exsudat** und **Transsudat** (Tab. 2.3).

### 2.3.2 Matrixveränderungen

Die extrazelluläre Matrix besteht u. a. aus kollagenen und elastinen Fasern, Fibrillin und Proteoglykanen. Sie ist für die Festigkeit und Verformbarkeit des Gewebes und für den Stofftransport verantwortlich. Außerdem dient sie den in ihr oder auf ihr lokalisierten Zellen als Wegweiser und spielt bei der Differenzierung dieser Zellen eine Rolle.

### Überschießende Kollagensynthese

Eine gesteigerte Kollagensynthese durch verschiedene **erworbene** (entzündliche, ischämische, degenerative) Gewebeschädigungen kann zu folgenden Erscheinungen führen:

- **Fibrose** bzw. **Sklerose:** generalisierter bindegewebiger Organumbau, z.B. Lungenfibrose nach Pneumonie, Myokardfibrose bei Koronarinsuffizienz, Hautfibrose im Rahmen des postthrombotischen Syndroms
- **Narbe:** lokaler Ersatz des nekrotischen Gewebes durch Kollagen der Fibroblasten im Rahmen der Defektheilung, z.B. Narbenkeloid der Haut
- **Schwiele:** lokale Bindegewebsvermehrung, z.B. Perikardschwiele nach Perikarditis
- **Induration:** lokale oder diffuse Gewebeverhärtung durch Zunahme des Bindegewebes, z.B. Lungeninduration nach Lungenödem.

### Störungen des Bindegewebsstoffwechsels

Störungen des Bindegewebsstoffwechsels können die Synthese und Vernetzung des Kollagens, Fibrillins und Elastins betreffen. Es gibt kongenitale (z.B. Osteogenesis imperfecta, Ehlers Danlos Syndrom, Marfan Syndrom) und erworbene (z.B. Skorbit) Matrixdefekte.

### 2.3.3 Extrazelluläre Ablagerungen

#### Mukoide Degeneration

Besonders an Stellen mit hoher mechanischer Beanspruchung kann das Bindegewebe eine unspezifische Reaktion auf Belastung zeigen (mukoide Degeneration bei „Verschleiß“), z.B. an den Menisken und Bandscheiben. Es bilden sich atypische Proteoglykane, die Wasser binden und das Gewebe anschwellen lassen. Die Interzellularsubstanz wird schleimig und die Folge ist eine mechanische Schwächung des Gewebes mit erhöhter Rupturgefahr (z.B. erhöhte mechanische Beanspruchung der Menisken → mukoide Meniskopathie → Meniskusriss). Im Bindegewebe können sich über diesen Prozess Ganglien („Überbeine“) bilden.

Tab. 2.3 Klassische Einteilung von Ergussflüssigkeit (nicht entzündlich vs. entzündlich)

	nicht entzündlich (Transsudat = Stauungserguss)	entzündlich (Exsudat = Reizerguss)
spezifisches Gewicht	< 1016	≥ 1016
Eiweiß	< 30 g/l	> 30 g/l
spezifische Bestandteile	zellarm	Fibrin, Erythrozyten, kernhaltige Zellen, Chylus

### Lipidablagerungen

Einlagerungen von Lipiden in das Elastin der Gefäßwände bei Atherosklerose.

### Extrazelluläres Hyalin

Beispiele für extrazelluläre Hyalinablagerungen sind:

- **pulmonale hyaline Membranen:** Durch Umwandlung von Fibrinausfällungen bei Neugeborenen mit Atemnot Syndrom
- **bindegewebiges Hyalin:** Chronische Entzündungen führen zu einem Kollagenfaserfilz in serösen Häuten, z.B. Pleura (Schwarte, Plaques), Leberkapsel, Synovialis, Gallenblase („Porzellangallenblase“) und Milz („Zuckergussmilz“).
- **vaskuläres Hyalin:** Ablagerungen von Basalmembranbestandteilen zwischen Intima und Media in Gefäßwänden (Gefäßhyaline, Unterform der Atherosklerose)
- **epitheliales Hyalin:** Ansammlungen von Sekret in Drüsen (z.B. in Schilddrüsenfollikel)
- **intravasale hyaline Thromben:** bei Schockzuständen mit verminderter Perfusion in der Endstrombahn, setzen sich aus zerfallenen Thrombozyten und Fibrin zusammen
- **Amyloid** (s. u.).

### Amyloid

**DEFINITION** Amyloid ist eine **extrazellulär** in Gewebe abgelagerte **hyaline Substanz**, die sich ähnlich wie Stärke mit Iod und Lugol Lösung blau anfärben lässt (Amyloid bedeutet „stärkeartig“). Charakteristisch für Amyloid sind

- Glykoproteincharakter**
- Fibrillenstruktur**
- β-Faltblattkonfiguration**
- Resistenz** gegen **Proteasen**
- histochemische Affinität zu Kongorot** und **Umschlag zu Grün** im polarisierten Licht.

Krankheiten, die durch eine extrazelluläre Amyloideinlagerung ausgelöst werden, bezeichnet man als **Amyloidosen**. Das Vorkommen von Amyloid ist **stets pathologisch**, besonders häufig sind Gefäßwände in Herz, Niere, ZNS, Leber, Knochenmark, Lunge, Dickdarm und Haut betroffen. Typische klinische Zeichen für eine systemische Amyloidose sind eine Herz- oder Niereninsuffizienz.

**Einteilung:** Abhängig von der **Ätiologie:**

- **primäre Amyloidosen:** Ursache unbekannt.
- **familiäre Amyloidosen:** genetisch determiniert.
- **sekundäre Amyloidosen:** entstehen im Rahmen einer Grunderkrankung (Tab. 2.4).

Tab. 2.4 Klassifizierung der Amyloidosen nach dem Amyloidtyp.

Amyloidtyp	Vorläufer	Grunderkrankung	betroffene Organe
<b>generalisierte Amyloidosen</b>			
<b>AA</b> = Serumamyloid A	Akut Phase Protein	chronische Entzündungen aller Art (z. B. rheumatoide Arthritis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, chronische Osteomyelitis, Tbc, familiäres Mittelmeerfieber), Morbus Hodgkin, paraneoplastisch	Niere, Nebenniere, Leber, Milz, Darm, Pankreas, Arterien
<b>AL</b> = Leichtketten Amyloid	Immunglobulinleichtketten	Plasmozytom, Immunozytom, benigne monoklonale Gammopathie, idiopathisch	Zunge, Herz, Niere (sog. Plasmozytomniere: AL in distalen Tubulus), Milz, Gefäße
<b>AP</b> = Präalbumin bzw. familiäres Amyloid	Transthyretin	erbliche Form	periphere Nerven, Gastrointestinaltrakt, Auge, Herz
<b>AB</b> = $\beta$ Globulin Amyloidose bei Hämodialyse (Synonym: AH Typ)	$\beta$ 2 Mikroglobulin	Langzeithämodialyse	Sehnenscheiden, Bänder, Synovia, Gefäße, Knochenmark
<b>lokalisierte Amyloidosen</b>			
<b>AE</b> = endokrines Amyloid	Peptidhormone: Inselamyloidpeptid, ANP, Calcitonin	Diabetes mellitus II, medulläres C Zell Karzinom, Karzinome der Hypophyse und Nebenschilddrüse	Pankreas, Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Hypophyse
<b>AS</b> = amyloid senile brain	$\beta$ Protein	Morbus Alzheimer	Gefäße, ZNS

Tab. 2.5 Morphologie und klinische Folgen der Amyloidose

Organ	Morphologie	klinische Folgen
Milz	Pulpaamyloidose (= Schinkenmilz): Amyloidablagerung in Pulpa und Follikelarterien Follikelamyloidose (= Sagomilz): Amyloidablagerung in Follikeln	kaum klinische Relevanz (hohe Reservekapazität der Milz)
Niere	Amyloidnephrose: Amyloidablagerung v. a. in Glomerula, z. B. bei Diabetes (= Morbus Kimmelstiel Wilson = noduläre Sklerose), chronische Entzündungen Amyloid Schrumpfniere: im Verlauf Organschrumpfung durch fortschreitende Organverödung	Niereninsuffizienz, Hypertonie (schlechte Prognose)
Herz	Amyloidablagerungen v. a. in myokardialen Gefäßwänden $\rightarrow$ Verdrängung der Muskulatur	in schweren Fällen Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie
Darm	Amyloidablagerungen in kleinen Gefäßwänden und in der Lamina propria	Ischämien, Malabsorption
Leber	Amyloidablagerungen im Disse Raum ( <b>Abb. 2.8b</b> )	kaum klinische Relevanz (hohe Reservekapazität der Leber)
Nebenniere	v. a. intravaskuläre Amyloidablagerungen	kaum klinische Relevanz (hohe Reservekapazität der Nebenniere)
Nervensystem	ZNS: intravaskuläre und extrazelluläre Amyloidablagerungen (= senile Plaques) PNS: perivaskuläre und endoneurale Amyloidablagerungen	ZNS: Demenz PNS: Polyneuropathie

Im Hinblick auf den **Ablagerungstyp**:

- **generalisierte Amyloidosen**: mehrere Organe/Gewebe sind betroffen.
- **lokalisierte Amyloidosen**: ein Organ/Gewebe betroffen.

Eine Einteilung anhand der zugrunde liegenden Eiweißkomponente zeigt **Tab. 2.4**.

**PRAXIS** Eine **generalisierte Amyloidose** wird i. d. R. durch eine **tiefe Rektumbiopsie** nachgewiesen, lokalisierte Amyloidosen durch Biopsie der betroffenen Organe.

**Morphologie:** **Makroskopisch** erscheinen die betroffenen Organe fest, blass und glasig. Die Schnittflächen glänzen hell (**Abb. 2.8a**). Im Autopsiematerial imponieren die Organe speckig

glänzend. **Mikroskopisch** erkennt man eine strukturlose Substanz im Extrazellulärraum. Amyloidablagerungen finden sich zumeist im Interstitium, perivaskulär, im Bereich kollagener Fasern oder von Basalmembranen (**Tab. 2.5**).

**PRAXIS** Amyloid kann man von anderen extrazellulären Formen des Hyalins durch seinen **Rot-Grün-Dichroismus** im polarisierten Licht nach Kongorotfärbung abgrenzen!

#### PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



! Bei Amyloidosen vom AA Typ sind vorwiegend die parenchymatösen Organe betroffen: Niere, Darm, Leber und Milz.

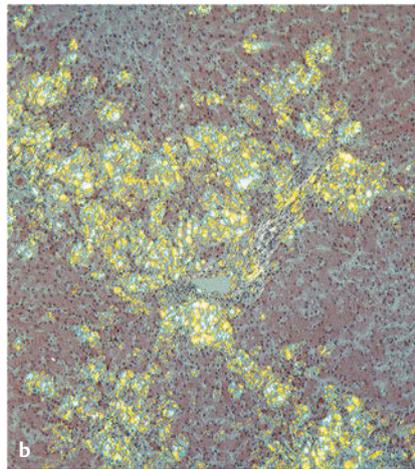


Abb. 2.8 Amyloidose.

- a** Makroskopischer Aspekt einer Nierenamyloidose. [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme, 1998]
- b** Perisinusoidale Amyloidablagerungen in der Leber (Kongorotfärbung). [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme, 1998]

## 3 Exogene Noxen

### 3.1 Chemische Noxen

**Pathogenese:** Die meisten chemischen Noxen schädigen den Organismus über

- Denaturierung von Strukturproteinen
- Interaktion mit Funktionsproteinen
- Bildung freier Radikale.

**Inkorporationswege:** Chemische Noxen können über verschiedene Wege in den Organismus gelangen:

- **Inhalation** = Einatmung von Gasen, Stäuben oder Aerosolen (→ **Silikose, Asbestose**)
- **Ingestion** = Aufnahme über den Verdauungstrakt beim Verzehr von Giften bzw. kontaminierten Lebensmitteln, Tabletteneinnahme
- **kutane Resorption** = Aufnahme von gasförmigen Stoffen, Aerosolen oder Flüssigkeiten über die Haut.

**Reaktion des Organismus:** Der Körper reagiert auf die inkorporierten chemischen Noxen mit verschiedenen Prozessen:

- **Speicherung:**
  - fettlösliche (lipophile) Noxen (z.B. Herbizide und Insektizide) in fetthaltigen Geweben
  - Blei und Fluor im Knochen
  - organische Blei- und Quecksilberverbindungen im ZNS
  - Cadmium und Thallium in der Niere
  - inhalative Noxen (z.B. Kohlenstaub, Asbest, Silikat) in der Lunge
- **Metabolisierung:** Der Organismus ist in der Lage, eine Vielzahl von Noxen weiterzuverarbeiten. Die entstehenden Metabolite können ungiftig sein und ausgeschieden werden oder sie können ebenso toxisch oder noch toxischer sein als die Ursprungssubstanz (z.B. führt die Verstoffwechslung halogener Kohlenwasserstoffe zu besonders leber- und nierentoxischen Abbauprodukten).
- **Abbau durch Makrophagen:** Makrophagen können eingeatmete Stäube abbauen. Abhängig von der Partikelgröße entstehen dabei Fremdkörperreaktionen mit Granulombildung (S.30).

- **Elimination:** Direkte Ausscheidung von Noxen
  - über die **Niere** durch glomeruläre Filtration und/oder tubuläre Sekretion: z.B. Herbizide, Lösungsmittelmetabolite, Metalle)
  - über den **Darm** mit dem Stuhl: z.B. Cadmium
  - über die **Lunge** durch Abatmung oder ziliären Schleimtransport und Abhusten: z.B. halogenierte Kohlenwasserstoffe, Feinstaub.

**Wichtige Zielorgane:** Die Zielorgane der Noxen hängen in hohem Maße ab von

- dem **Ort der Aufnahme** (Respirationstrakt bei eingeatmeten Stäuben und Gasen, Gastrointestinaltrakt bei oraler Aufnahme, Haut bei von außen eindringenden Noxen)
- den **Speicherorten** (v.a. ZNS, Knochen)
- den **Ab- und Umbauorten** (v.a. Leber und Niere)
- den **Eliminationswegen** (Harnblase und Darm).

Weitere wichtige Zielorgane für Noxen sind das blutbildende System und die Reproduktionsorgane.

### 3.2 Physikalische Noxen

#### 3.2.1 Hitze

**Pathogenese:** Bei Verbrennung oder Verbrühung mit raschem Temperaturanstieg kommt es zur Proteindenaturierung und daraufhin zum Zelltod mit Freisetzung gewebstoxischer Enzyme.

**Morphologie von Verbrennungen:** Die Einteilung hitzebedingter Gewebeschäden erfolgt nach Morphologie und Ausmaß (Tab. 3.1).

#### 3.2.2 Kälte

**Pathogenese:** Bei Unterkühlung verlangsamt sich der Zellstoffwechsel und die Gefäße konstringieren sich (→ Hypoxie). **Frühschäden** lassen sich besonders an den Akren finden. Bei weiterer Abkühlung kommt es zu einer reaktiven Vasodilatation mit Stei-

Tab. 3.1 Schweregradeinteilung von Verbrennungen

Grad	betroffene Strukturen	Morphologie	Folgen
1	nur Epidermis	Erythem durch Hyperämie (wegdrückbar!), reaktives Ödem durch Permeabilitätssteigerung	Restitutio ad integrum
2	Epidermis und Dermis	subepidermale Blasenbildung, z. T. freiliegendes, weißliches Korium	Restitutio ad integrum
3	Dermis und Subkutis	schwarz weiße Nekrosen (Koagulationsnekrose), trockener, ledriger Wundgrund	Narbenbildung
4	alle Hautschichten, evtl. inkl. Muskeln/Knochen	Verkohlung	Narbenbildung

Tab. 3.2 Schweregradeinteilung von Kälteschäden

Grad	betroffene Strukturen	Morphologie	Folgen
1	nur Epidermis	oberflächliches Erythem	Restitutio ad integrum
2	Epidermis und Dermis	Blasenbildung	Restitutio ad integrum
3	Dermis und Subkutis	Erfrierungsnekrosen (= Frostgangrän, <b>Abb. 3.1</b> )	Narbenbildung
4	alle Hautschichten und Unterhautgewebe	Vereisung	Narbenbildung

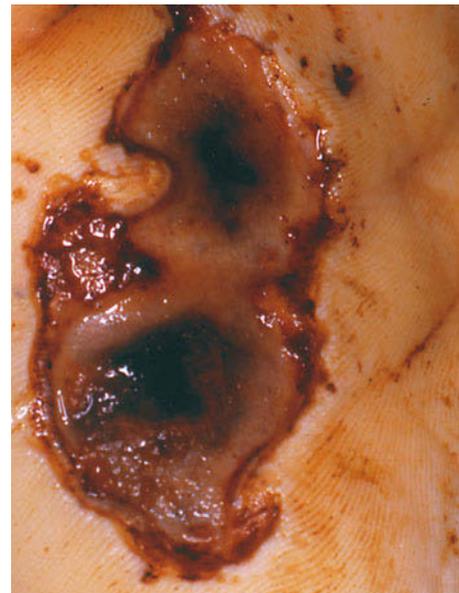
Abb. 3.1 **Frostgangrän**. [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme, 1998]

gerung der Kapillarpermeabilität und Freisetzung vasoaktiver Mediatoren (→ Ödem bzw. Blasenbildung). **Spätschäden** äußern sich in einer reaktiv entzündlichen Intimaproliferation (sog. Endangitis obliterans), die zu einem Gefäßverschluss führen kann.

**Morphologie:** Analog zu Verbrennungen lassen sich auch Kälteschäden in verschiedene Stadien unterteilen (Tab. 3.2).

### 3.2.3 Strahlung

Unterschieden werden ionisierende (relevant sind  $\beta$  und  $\gamma$  Strahlung) und nicht ionisierende (Infrarot, UV Licht) Strahlung. Je nach Art und Energie der Strahlung können verschieden starke Schäden auftreten. Näheres siehe im Kap. Radiologie (S. 49).

Abb. 3.2 **Strommarke**. [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme, 1998]

### 3.2.4 Strom

Bei Kontakt mit elektrischem Strom entsteht an der Ein- und/oder Austrittsstelle durch die Hitzeeinwirkung ein nekrotisches, gräulich weißes, lokal begrenztes Areal mit zentraler Eindellung, die sog. **Strommarke** (Koagulationsnekrose, **Abb. 3.2**). Die eigentliche Schädigung des Organismus entsteht durch den Stromfluss durch den Körper, der zu einer Membrandepolarisation von Nerven und Muskelzellen führt. Der Tod tritt i.d.R. durch **Herzrhythmusstörungen** oder **Herzstillstand** ein.

### 3.3 Fremdkörper und inertes Fremdmaterial

Nicht abbaubare Fremdmaterialien wie z. B. Nahtfäden, Insektenstachel, Holzsplitter, Dornen, Stein und Metallstäube, Öle oder prothetisches Material werden vom Körper oft in einem Granulom eingeschlossen, einem sog. **Fremdkörpergranulom** (S. 30). Makrophagen und Epitheloidzellen versuchen den Fremdkörper zur Phagozytieren. Makrophagen konfluieren zu mehrkernigen Riesenzellen, die kleinere Fremdkörper einschließen können. In der Umgebung bildet sich ein lymphozytäres Infiltrat, einwandernde Fibroblasten produzieren Kollagenfasern, sodass der Fremdkörper durch eine zirkuläre Narbe eingeschlossen wird.

**PRAXIS Implantate** (z. B. Augenlinse, Herzklappe) werden mit der Zeit brüchig und rau, was eine Fremdkörpergranulombildung fördert!

### 3.4 Hypoxidosen

**DEFINITION** Eine Hypoxidose ist eine durch **Sauerstoffmangel** ausgelöste Gewebeschädigung.

#### Ätiologie:

**Hypoxämische Hypoxie:** erniedrigter  $pO_2$  im arteriellen Blut infolge

- Sauerstoffmangels in der Atemluft (z. B. Höhengefahr),
- pulmonaler Ventilations-, Perfusions- und Diffusionsstörungen oder
- einer Störung der Sauerstoffbindung und des Sauerstofftransports (Anämie, CO Vergiftung).

**Ischämische Hypoxie:** Sauerstoffmangel durch verminderte Gewebepfusion, abhängig vom Ausmaß der Hypoxie:

- relative Ischämie (Manifestation nur unter Belastung, Sauerstoffbedarf unter Ruhebedingungen gedeckt, z. B. Claudicatio intermittens, Angina pectoris)
- absolute Ischämie mit Infarkt (Manifestation auch in Ruhe, z. B. arterielle Thrombose oder Embolie).

Eine infolge von Durchblutungsstörung entstandene Nekrose wird als **Infarkt** bezeichnet.

**Toxische Hypoxie:** Blockade der Atmungskette (z. B. Cyanid, Schwefelwasserstoff, Phosphor, Arsenvergiftung).

**Hypoglykämische Hypoxie:** Verminderte Energiegewinnung durch Mangel an oxidierbaren Substanzen (z. B. Malassimilation).

**Pathogenese:** Bei einer Hypoxidose wird die Zellmembran direkt geschädigt und/oder der oxidative Zellstoffwechsel gestört. Diese Schädigungen führen durch veränderte Membranpermeabilität zu einem Ioneneinstrom mit nachfolgendem Wassereinstrom in die Zelle. Es kommt zum ATP Mangel und zum Anstieg der Kalziumkonzentration im Zytoplasma. Letztlich wird die Zelle dadurch irreversibel geschädigt und stirbt ab (Nekrose).

**PRAXIS** Für die **Widerstandsfähigkeit** der Gewebe gegenüber einer Sauerstoffminderversorgung gelten in etwa die folgenden Werte:

- Gehirn:** 2–3 min
- Herz:** 30 min
- Leber:** 30–60 min
- Niere:** 60–120 min
- Fettgewebe:** > 180 min.

**Morphologie:** Die Hypoxie kann v. a. kapillarfern schnell massive Schäden anrichten („Prinzip der letzten Wiese“). Gerade bei Organen mit hohem  $O_2$  Umsatz wie Herz, Niere, Gehirn und Leber wiegt eine Hypoxie schwer.

- **Herz:** Zellhydrops, streifige Zellverfettung (Tigerung, Abb. 2.2) und Mikroinfarkte treten v. a. im Bereich der arteriellen Endstrecken (subendokardial) auf. Bei Anoxie kommt es zur Koagulationsnekrose im Versorgungsgebiet der verschlossenen Arterie.
- **Niere:** Auf eine relative Hypoxie reagiert die Niere mit einer akuten Tubulusnekrose (sog. „Lipoidnephrose“), bei Anoxie wird das gesamte Nephron geschädigt. Ältere Infarkte imponieren als narbige Einziehungen der Nierenrinde.
- **Leber:** Bei der Leber lässt sich das Prinzip der „letzten Wiese“ am anschaulichsten zeigen: Die zentralvenennahen Anteile sind bei Hypoxie am stärksten von einer Zellschädigung betroffen, während am periportal Feld die  $O_2$  Versorgung durch die A. interlobularis noch gewährleistet ist.
- **Gehirn:** Zerfall der Nissl-Schollen und hydropische Zellschwellung. Die Zellschwellung kann zu einem lebensbedrohlichen Hirnödem führen. Bei Anoxie kommt es zur Koagulationsnekrose.

### 3.5 Biologische Noxen

**DEFINITION** Biologische Noxen sind Mikroorganismen oder von ihnen abgegebene Stoffe, die in den Organismus eindringen und hierdurch Schäden verursachen können.

Details zu den einzelnen Organismen siehe im Skript Mikrobiologie.

## 4 Entzündung

### 4.1 Allgemeine entzündliche Reaktion

**DEFINITION** Eine Entzündung ist eine **vitale Abwehrreaktion des Organismus** auf eine lokale Schädigung des Gewebes. Sie hat zum Ziel, die auslösenden exo oder endogenen Noxen zu eliminieren und den ursprünglichen Gewebezustand wiederherzustellen.

Zu den **allgemeinen Entzündungskriterien** zählen

- Freisetzung von **Entzündungsmediatoren**,
- **Mikrozirkulationsstörungen** mit Vasodilatation (Hyperämie) und **gesteigerter Kapillarpermeabilität** (Ödem),
- **Einwanderung von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen** in den Entzündungsherd und
- **Fibroblastenproliferation**.

#### 4.1.1 Einteilung

- nach zeitlichem Verlauf (Tab. 4.1)
- nach der Ätiologie (infektiös, traumatisch, autoimmunologisch, Stoffwechselprodukte, Hypoxie/Ischämie, mechanisch, thermisch, chemisch, biologisch etc.)
- nach der Histologie (exsudativ, lymphozytär, nekrotisierend, granulierend, granulomatös).

#### 4.1.2 Entzündungssymptome

**Lokale Symptome:** Die lokalen Kardinalsymptome der akuten Entzündung sind

- **Rubor** (Rötung)
- **Dolor** (Schmerz)
- **Tumor** (Schwellung)
- **Calor** (Erwärmung)
- **Functio laesa** (eingeschränkte Funktion).

**Systemische Symptome:** entstehen bei ausgeprägten Entzündungsreaktionen durch freigesetzte Mediatoren und gesteigerte Durchblutung. Klassische systemische Reaktionen sind:

- **Fieber:** entsteht durch Ausschüttung von Zytokinen (IL 6, IL 8, TNF  $\alpha$ , Interferon  $\alpha$ ) und Freisetzung von PGE2 und PGF2 $\alpha$
- **Tachykardie:** entsteht durch die erhöhte Belastung (Fieber)
- **humorale Veränderungen:**
  - Leukozytose (bei bakteriellen Infektionen v.a. neutrophile Granulozyten, bei parasitären Infektionen oder Allergien eher eosinophile Granulozyten, bei viralem Geschehen Lymphozyten)
  - Erhöhung von Akute Phase Proteinen (v.a. CRP,  $\alpha$  Globuline, Fibrinogen)
  - Infektanämie (v.a. bei chronischen Entzündungen und malignen Prozessen).

Sehr selten kommt es auch zur Bradykardie, beispielsweise bei Typhus, Leptospirose und Brucellose. Es handelt sich um eine **relative Bradykardie** (im Verhältnis zur Temperatur zu niedrige Herzfrequenz), nicht zu verwechseln mit kardial bedingten Bradykardien.

#### LERNTIPP

Prägen Sie sich ein, welche Parameter zu den Akute Phase Proteinen gehören. Akute Phase Proteine sind CRP,  $\alpha_1$  und  $\alpha_2$  Globuline, Interleukin, Fibrinogen, Komplement und Ferritin. Sie werden im Rahmen einer unspezifischen Immunreaktion des Körpers (z. B. bei Entzündungen) freigesetzt. Gleichzeitig bestehen oft eine Leuko- und Thrombozytose sowie eine Verminderung des Serum eisens.

Tab. 4.1 Zeitlicher Verlauf von Entzündungen

	Beginn	Verlauf	Beispiele
perakut	plötzlich	fulminant, häufig innerhalb von 48 h letal	Epiglottitis acutissima, fulminante Hepatitis
akut	plötzlich	heftig, meist innerhalb von 2-14 Tagen vollständige Ausheilung	Konjunktivitis
subakut/subchronisch	schleichend	mild, Dauer ca. 2-4 Wochen, Ausheilung möglich	Endocarditis lenta
chronisch			
▪ primär chronisch	schleichend	zunehmende bzw. schubweise auftretende Symptomatik; Dauer > 4 Wochen; i. d. R. keine vollständige Ausheilung	chronische Polyarthrit
▪ sekundär chronisch	nach einer akuten Entzündung	meist keine Ausheilung	chronische Tbc, exogen allergische Alveolitis
rezidivierend	schubweise	akute Schübe wechseln mit symptomfreien Intervallen (Remissionen)	chronisch entzündliche Darm erkrankungen

### 4.1.3 Entzündungsausbreitung

#### Ausbreitungswege:

- lymphogen: über die Lymphbahn
- hämatogen: über den Blutweg
- per liquorem: mit dem/im Liquor
- kanalikulär: über ableitende Gangsysteme
- kavitär: über präformierte Höhlen (z. B. Bauchhöhle)
- neurogen: entlang der Nerven
- per continuitatem: kontinuierliche Ausbreitung entlang anatomischer Strukturen
- per contiguitatem: übergreifend durch Berührung von Strukturen.

**Fördernde Faktoren:** Die Entzündungsausbreitung wird v. a. durch **bakterielle Enzyme**, die Bindegewebsstrukturen auflösen können (z. B. Hyaluronidase, Kollagenase, Fibrinolyse und Streptokinase), gefördert.

#### Hemmende Faktoren:

- Hierzu zählen:
- lokale Faktoren wie **Organkapseln** oder **Bindegewebssepten**
  - in das Entzündungsgebiet einströmendes **Fibrinogen**, das zu einem **Fibrinnetz** polymerisiert und das entzündete Gewebe praktisch „verklebt“, und
  - die von Koagulase positiven Bakterien (z. B. Staphylococcus aureus) gebildete **Koagulase**, die eine Abszedierung fördert und somit die Infektion lokal begrenzt hält.

**Lokalisierte Entzündungen:** Sind auf ein umschriebenes Areal begrenzt, das häufig im Bereich der **Eintrittspforte** der auslösenden Noxe liegt. Die Ausbreitung wird durch anatomische Strukturen wie Organkapseln oder Bindegewebssepten und das im Rahmen des Entzündungsprozesses gebildete Fibrinnetz gehemmt.

#### Generalisierte Entzündungen:

**Septikopyämie:** Hämatogene Streuung von Erregern im Rahmen einer Entzündung mit der Bildung von metastatischen „Tochterentzündungsherden“. Diese können wiederum ihrerseits der Ausgangspunkt einer septischen Streuung sein. Besonders häufig betroffen sind Gehirn, Lungen und Niere. In den betroffenen Organen/Geweben lassen sich kleine Eiterherde nachweisen.

**Sepsis:** Ist eine komplexe systemische Entzündungsreaktion, die von lokalen Entzündungsherden (sog. Sepsisherden, z. B. Erysipel) ausgeht, von denen Erreger in die Blutbahn eingeschwemmt werden. Risikofaktoren für die Entstehung einer Sepsis sind hohe Erregervirulenz, hohe Pathogenität der Endotoxine und eine Abwehrschwäche des Organismus. Kann im Extremfall zu einem septischen Schock mit Multiorganversagen und einer Verbrauchskoagulopathie führen. Für die Diagnose einer Sepsis wird der Nachweis einer Infektion (mikrobiologisch oder klinisch) und zweier der folgenden Symptome des sog. **systemischen inflammatorischen Response-Syndroms**, kurz SIRS, gefordert:

- Tachykardie ( $\geq 90/\text{min}$ )
- Tachypnoe ( $\geq 20/\text{min}$ ) oder Hyperventilation mit  $\text{pCO}_2 \leq 33 \text{ mmHg}$
- Körpertemperatur  $\geq 38^\circ\text{C}$  oder  $\leq 36^\circ\text{C}$
- Leukozytose ( $\geq 120\,000/\text{mm}^3$ ) oder Leukopenie ( $\leq 4\,000/\text{mm}^3$ ) oder  $\geq 10\%$  Stabkernige.

Von der Sepsis und Septikopyämie grenzt sich die **Bakteriämie** ab, bei der zeitweilig Erreger im Blut vorhanden sind, wobei es aber nicht zu einer systemischen Entzündungsreaktion kommt.

### 4.1.4 Entzündungszellen

#### Neutrophile Granulozyten:

- vorherrschende Zellkomponente der **akuten bakteriellen Infektion**
- werden chemotaktisch zu Infektionsherden rekrutiert
- produzieren Mediatoren zur Vasodilatation, Permeabilitätssteigerung der Gefäßwände und Thrombozytenaggregation
- produzieren Proteasen und bakterizide Substanzen (toxische Sauerstoffradikale, Lysozym)
- phagozytieren eingedrungene Bakterien ( $\rightarrow$  Mikrophagen) und gehen dabei apoptotisch zugrunde
- Zerfallene Neutrophile bilden gemeinsam mit dem nekrotischen Gewebe den **Eiter**.

#### Eosinophile Granulozyten:

- finden sich häufig in der Schleimhaut (Darmmukosa, Atemwege)
- ihre Granula enthalten basische und kationische Proteine zur Zerstörung von Parasiten und Helminthen
- Histaminausschüttung aus Mastzellen und basophilen Granulozyten
- beteiligt v. a. an **Entzündungen vom allergischen Typ** (Hypersensitivitätsreaktion Typ I) und bei **Parasiten** bzw. **Wurmbefall**.

#### Basophile Granulozyten:

- befinden sich im Blut
- schütten Histamin und Heparin aus
- spielen gemeinsam mit den Mastzellen eine entscheidende Rolle bei der **allergischen Typ-I-Reaktion**.

#### Thrombozyten:

- aggregieren bei der Blutgerinnung
- produzieren Prostaglandine, Kinine und Wachstumsfaktoren für Fibroblasten, glatte Muskelzellen und Endothelien.

**Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems:** Monozyten stammen aus dem Knochenmark und zirkulieren im Blut (sog. Blutmakrophagen). Nach etwa 2 Tagen wandern sie in das Gewebe ein und werden dann als **Makrophagen** bezeichnet (= sessile Makrophagen). Je nach Zielgewebe differenziert man bei den Makrophagen

- Mikrogliazellen (Nervengewebe)
- Osteoklasten (Knochengewebe)
- Deckzellen (Synovia)
- Histiocyten (Bindegewebe)
- Alveolarmakrophagen (S. 15) bzw. „Herzfehlerzellen“ (Lunge)
- Kupffer Sternzellen (Leber).

Zu ihren entscheidenden Aufgaben gehören Phagozytose, Antigenpräsentation, Freisetzung von lysosomalen Enzymen, Chemotaxinen, lymphozyten- und granulozytenaktivierenden Zytokinen (IL 1 und  $\text{TNF}\alpha$ ) und Wachstumsfaktoren für Fibroblasten. Abhängig vom phagozytierten Material wandeln sich die Makrophagen in unterschiedliche Zelltypen um (Tab. 4.2).

#### Lymphozyten:

- bilden Lymphokine
- eine Lymphozytose (also Vermehrung der Lymphozyten) findet sich v. a. bei akuten viralen Infekten sowie chronischen Entzündungen.

#### Plasmazellen:

- entstehen aus B Lymphozyten
- produzieren Immunglobuline.

Tab. 4.2 Makrophagenabkömmlinge im Rahmen der Phagozytose

Zelltyp	Erläuterung
Lipophagen	Lipophagen entstehen durch die Phagozytose von Fetten. Charakteristisch ist ihr schaumiges Aussehen. Nach der Herkunft der Fette unterscheidet man: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Xanthomzellen</b> (z. B. bei Fettgewebnekrosen oder in Xanthomen)</li> <li>▪ <b>Fettkörnchenzellen</b> (z. B. Hirnerweichung).</li> </ul>
Epitheloidzellen	Epitheloidzellen entstehen durch Phagozytose nicht abbaubaren Materials. Sie sind auf die Synthese und Sekretion von Proteasen, Elastasen, Kollagenasen und Zytokinen wie IL 1 und TNF $\alpha$ spezialisiert. Sie bilden einen epithelähnlichen Zellwall, durch den der Entzündungsherd abgeriegelt wird. Typisch ist die Keulen bzw. Schuhsohlenform ihres Kerns.
Riesenzellen	Viele Makrophagen und Epitheloidzellen können im Verlauf zu Zellverbänden fusionieren, die sich vornehmlich in Granulomen (S. 30) finden. Durch die massive Produktion zytotoxischer und mikrobizider Verbindungen werden sie zu sehr effizienten Riesenfresszellen. Riesenzellen sind häufig mit bestimmten Erkrankungen assoziiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Langhans-Riesenzellen:</b> entstehen durch Fusion von bis zu 100 Epitheloidzellen, die alle das gleiche schwer abbaubare Material „verdauen“. Die peripher lokalisierten Zellkerne bilden einen kranzförmigen Ring, im Zytoplasma findet man gelegentlich Zellsequester in Form sog. „asteroid bodies“ (sternförmige Zytoskelettanteile) oder Schaumann Körperchen (muschelförmig verkalkte Zytoplasmaanteile). Vorkommen bei Lues, Lepra, Toxoplasmose, Tuberkulose, Sarkoidose, Morbus Boeck oder Morbus Crohn.</li> <li>▪ <b>Fremdkörper-Riesenzellen:</b> entstehen durch Fusion vieler Makrophagen im Rahmen der Phagozytose endogener (z. B. Urat oder Cholesterinkristalle) und exogener (z. B. Nahtmaterial, Insektenstachel) Fremdmaterialien. Typisch sind die unregelmäßig im Zytoplasma verstreuten Kerne.</li> <li>▪ <b>Touton-Riesenzellen:</b> entstehen aus Makrophagen, die größere Mengen Fett enthalten. Sie finden sich v. a. bei Xanthomen und Xanthelasma und der Hans Christian Schüller Krankheit.</li> </ul> <b>DD:</b> physiologische Riesenzellen (z. B. Knochenmarks Riesenzellen und Riesenzellen des Chorions)

#### Gewebezellen:

- **Gewebsmastzellen** können Histamin und Heparin ausschütten und durch das Komplementsystem aktiviert werden. Sie können sich amöboid fortbewegen und kommen aus dem Oberflächengewebe.
- **Endothelzellen** besitzen verschiedene Adhäsionsmoleküle (z. B. Integrine, Selektine), die für die Leukozytenrekrutierung wichtig sind. Außerdem produzieren sie verschiedene Entzündungsmediatoren (z. B. IL 1, Prostaglandine, NO), die zur Vasodilatation und Permeabilitätssteigerung führen.
- **Fibroblasten** werden nach einer Entzündung durch Mediatoren zu Gewebeumbau und Faserbildung angeregt.

- **Zellmigration ins Gewebe:** Granulozyten/Makrophagen/Mastzellen adhären an Endothelzellen und wandern aus dem Gefäß ins Gewebe ein. Sie werden dabei von Chemotaxinen an die entsprechende Entzündungsstelle angelockt. Signalmoleküle hierfür sind Komplementfaktoren (Anaphylatoxin = C3a und C5a), Leukotriene, Lymphokine, Endotoxine, bakterielle Spaltprodukte etc.
- **Phagozytose:** Makrophagen bauen Erreger und befallene Zellen ab.
- Die eingewanderten Zellen schütten weitere Mediatoren aus und beeinflussen das lokale Gewebe und den Organismus und/oder locken weitere Zellen an.
- Regeneration des Gewebes (S. 32)

## 4.2 Entzündungsformen

Je nach Art, Dauer und Ausmaß der Entzündung wird das makroskopische und histologische Bild von unterschiedlichen zellulären und nicht zellulären Bestandteilen geprägt.

### 4.2.1 Akute Entzündung

Die akute Entzündungsreaktion läuft immer gleich ab:

- **Alteration:** Veränderung des Gewebes in Abhängigkeit von der Noxe.
- Beeinflussung der **Mikrozirkulation** an der terminalen Endstrombahn der Entzündung:
  - erste Phase (fakultativ): Arteriolenkonstriktion in Sekunden bis Minuten
  - zweite Phase (obligat): Vasodilatation der Arteriolen, Kapillaren und Venolen, verursacht Kardinalsymptome der Entzündung durch Hyperämie
  - dritte Phase (obligat): Venolenkonstriktion
- **Permeabilitätssteigerung** der Gefäße und Gewebe durch Mediatoren wie Histamin, Leukotriene, NO

#### LERNTIPP

Merken Sie sich die **3 grundlegenden Elemente** der akuten Entzündung:

- Mikrozirkulationsstörung
- Permeabilitätssteigerung der Gefäßwände
- Leukozytenmigration mit Chemotaxis und Phagozytose.

### Akute exsudative Entzündung

Bei der exsudativen Entzündung tritt charakteristischerweise ein **entzündliches Exsudat** aus. Nach dessen Zusammensetzung unterscheidet man verschiedene Unterformen.

**Seröse Entzündung:** Es tritt fibrinfreies Serum aus, das reich an Eiweiß, Albumin und Globulin ist. Ursachen sind häufig Überempfindlichkeitsreaktionen oder Gewebeschäden unter Beteiligung von Mastzellendegranulation (Histamin  $\rightarrow$  Vasodilatation). Meistens sind **Schleimhäute** des Gastrointestinaltraktes, **Haut** oder **seröse Gewebe** betroffen. Beispiele sind Cholera, Urtikaria.

Tab. 4.3 Phasen der alveolären Entzündung einer Lobärpneumonie

Phase	Beginn	Charakteristika
Anschoppung	Stunden	seröse Entzündung, Hyperämie in den Kapillaren und eiweißreiches Exsudat in den Alveolen; makroskopisch ist die Lunge blutreich, dunkelrot, weich und schwer; an der Schnittfläche befindet sich eine trübe, dunkelrote und schaumige Flüssigkeit
rote Hepatisation	etwa 2. 3. Tag	hämorrhagische Entzündung mit intraalveolärem Fibrinnetz und extravasalen Erythrozyten; die Lunge zeigt eine feste, leberähnliche Konsistenz mit dunkelroter, körniger (→ Fibrin Erythrozyten Pfropfe) und trockener Schnittfläche
graue Hepatisation	etwa 4. 6. Tag	fibrinöse Entzündung, Erythrozytenzerfall sowie zunehmende Granulozyteninfiltration; Makroskopie: graue, trockene, brüchige Lunge, graue Körnelung der Schnittfläche
gelbe Hepatisation	etwa 7. 8. Tag	eitrige Entzündung durch Granulozytenzerfall; Makroskopie: gelbliche, trübe Lunge, feuchte Schnittfläche mit trübem, schmierig eitrigem Abfluss
Lyse	etwa ab 9. Tag	Fibrinolyse Entfernung von Exsudat, Zelltrümmern und Fibrin durch Abhusten bzw. über Lymphbahnen; makroskopisch feuchte Lunge mit grünlich gelbem Abfluss
Restitutio ad integrum	nach Wochen	Wiederherstellung eines normalen Lungenparenchyms

**Serös-schleimige Entzündung (serös-katarrhalische Entzündung):** Das Exsudat besteht nicht nur aus Serum, sondern enthält auch Epithelreste von Schleimhäuten und vermehrt produzierten Schleim. Diese Entzündungsform tritt deshalb auch nur im Respirations- und Gastrointestinaltrakt auf, z. B. bei Rhinitis.

**Fibrinöse Entzündung:** Bei starker Schädigung des Endothels seröser Häute oder Schleimhäute tritt eine **fibrinogenhaltige**, dem Blutplasma ähnliche **Flüssigkeit** in das Gewebe über. Das Fibrinogen polymerisiert außerhalb der Gefäße und es entsteht ein Fibrinnetz, das der Entzündungsausbreitung entgegenwirkt. Bei Leukozytenmangel (z. B. unter antibiotischer Therapie) wird das Fibrinnetz nicht abgebaut sondern durch Granulationsgewebe organisiert.

Klassische Auslöser sind: chemische und infektiös toxische Noxen, traumatische oder ischämische Gewebeschädigung, toxische Stoffwechselprodukte (z. B. Urämie) und immunologische Faktoren (Autoimmunerkrankungen). Typisch für die fibrinösen Entzündungen im **Schleimhautbereich** ist die Bildung zäher, schwer ablösbarer „Pseudomembranen“, die aus Fibrin und nekrotischem Material bestehen. Man unterscheidet zwischen der

- **pseudomembranösen, nekrotisierenden** Entzündung (Basalmembran geschädigt → Abheilung unter Narbenbildung, z. B. bei Diphtherie oder pseudomembranöser Kolitis, Abb. 4.1a), und der
- **pseudomembranösen, nicht nekrotisierenden** Entzündung (Basalmembran intakt → Reepithelialisierung entlang der intakten Basalmembran und Restitutio ad integrum, z. B. bei der Grippeotracheitis).

Klassische **fibrinöse Entzündungen** im Bereich der **serösen Häute** sind

- fibrinöse Pleuritis (z. B. Tbc, virale oder bakterielle Infektionen, fortgeleitete Pneumonie, Urämie, Kollagenosen)
- fibrinöse Perikarditis mit Zottenherz (Abb. 4.1b) (z. B. Kollagenosen, Urämie, Herzinfarkt, Z. n. herzchirurgischen Eingriffen) und
- fibrinöse Peritonitis (z. B. Kollagenosen, Tbc, Urämie).

Bei fibrinösen Entzündungen der serösen Häute kann es zu flächenhaften und strangförmigen **bindegewebigen Verwachsungen** (sog. Briden) oder **Schwartenbildung** (z. B. Panzerherz, Pleuraschwarte) zwischen parietalem und viszeralem Blatt kommen, die zum Funktionsverlust des Organs führen können.

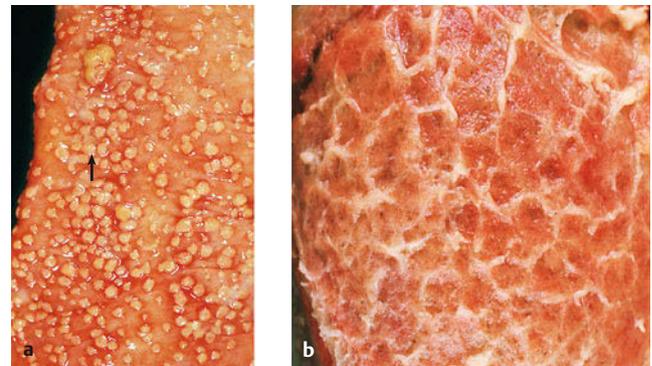


Abb. 4.1 Fibrinöse Entzündungen.

- a** Pseudomembranöse Kolitis mit weißlichen Pseudomembranen. [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme, 1998]  
**b** Fibrinöse Perikarditis mit unregelmäßigen, „zotigen“, gelblichen Fibrinauflagerungen. [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme, 1998]

**Fibrinös-eitrige Entzündung:** Wandern im Verlauf einer fibrinösen Entzündung **neutrophile Granulozyten** ein, die dann zerfallen, entwickelt sich eine fibrinös eitrige Entzündung. Meist liegt eine **akute bakterielle Infektion** zugrunde. Das klassische Beispiel einer fibrinös eitrigen Entzündung ist die **Lobärpneumonie** im Stadium der grauen und gelben Hepatisation (Tab. 4.3).

**Eitrige Entzündung:** Das Exsudat einer eitrigen Entzündung enthält **massenhaft neutrophile Granulozyten** und **Zelltrümmer**. Durch Freisetzung lytischer Enzyme kommt es zu einer **Gewebeeinschmelzung**. Eiter imponiert makroskopisch als gelblich grünliche, rahmige Flüssigkeit. Eitrige Entzündungen werden durch **pyogene Bakterien** ausgelöst (am häufigsten Streptokokken und Staphylokokken). Betroffen sind v. a. die Haut und die Atemwege. Typisch ist die **Dreischichtung** des Eiterherds:

- **zentrale Nekrosezone:** proteolytischer Einschmelzungsherd mit lipidreichem Detritus (→ gelber Eiter)
  - **Eiterzone:** Ansammlung von neutrophilen Granulozyten um den zentralen Nekrosekern
  - **Hyperämiezone:** perifokales Ödem durch ein seröses Exsudat.
- Bei den eitrigen Entzündungen der **Haut** hängt die Erscheinungsform von der betroffenen Hautschicht und dem Ausbreitungsmuster ab (Tab. 4.4).

Tab. 4.4 Erscheinungsformen eitriger Hautentzündungen

Entzündungstyp und typische Erreger	Definition	Pathogenese	Beispiele
Abszess (Staphylococcus aureus)	lokalisierte Eiteransammlung in einem durch Gewebeeinschmelzung entstandenen Hohlraum	Kombination aus Entzündungsreaktion und lokaler Durchblutungsstörung (Thrombose rung kleiner Blutgefäße) → Nekrose → lytische Einschmelzung des nekrotischen Gewebes → Entstehung eines mit bakterienhaltigem Eiter gefüllten Hohlraums → Organisation durch Granulationsgewebe → Bildung einer Abszessmembran → Abkapselung → ggf. Fistelung	Körperoberfläche: z. B. Schweißdrüsenabszess, Glutealabszess, Pilonidalsinus, infizierte Epidermiszyste (sog. Atherom) Organe: z. B. Leber, Lungen, Nierenabszess, perityphlitischer Abszess bei eitriger Appendizitis
Folikulitis, Karbunkel und Furunkel (Staphylococcus aureus)	<b>Folikulitis:</b> Infektion des suprainfundibulären Anteils des Haarfollikels <b>Furunkel:</b> abszedierende Entzündung des gesamten Haarfollikels <b>Karbunkel:</b> abszedierende Entzündung mehrerer Haarfollikel	abszedierende Entzündung der Haarfollikel und Haarbalgdrüsen	Haarfollikel und Haarbalgdrüsen (v. a. Axilla, Nacken, Inguinalregion)
Phlegmone (β hämolysierende Streptokokken)	diffuse, sich flächenhaft im interstitiellen Bindegewebe ausbreitende Entzündung, Bindegewebe durch seröses bzw. serös fibrinöses Exsudat aufgelockert	durch Produktion von Hyaluronidase wird das Gewebe aufgelöst → rasche Erregerausbreitung	Erysipel (subkutanes Bindegewebe), Mediastinalphlegmone, Muskelphlegmone, Hohlorgane (phlegmonöse Appendizitis, Cholezystitis)
Empyem (Pneumo, Strepto, Meningo und Staphylokokken, E. coli)	eitrige Entzündung in einer präformierten Körperhöhle	meist infolge des Fortleitens einer eitrigen Organentzündung in den benachbarten Körperhohlraum	Pleuraempyem (Pyothorax) Gallenblasenempyem, Gelenkempyem (Pyarthros), Ventrikelempyem (Pyozephalus)

## LERNTIPP

Abszess Staphylokokken  
Phlegmone Streptokokken

**Hämorrhagische Entzündung:** Bei massiver Schädigung von Blutgefäßen können außer Plasma auch Erythrozyten in das Gewebe übertreten. Histologisch lassen sich hämorrhagische Entzündungen daher leicht durch die **Anwesenheit von Erythrozyten** im Exsudat nachweisen.

Auslöser hämorrhagischer Entzündungen sind bakterielle Exo- oder Endotoxine, zytopathische Viren oder eine immunologisch oder enzymatisch bedingte Gefäßwandschädigung. Die Abheilung erfolgt über eine granulierende Entzündung mit Bildung von Narbengewebe. Klassische Beispiele einer hämorrhagischen Entzündung sind:

- **hämorrhagische Grippepneumonie:** Influenzaviren können Blutkapillaren zerstören, sodass es zum Einstrom von Blut in die Alveolen kommt (Abb. 4.2). Die Lungenbläschen kollabieren und/oder organisieren sich hyalin um. In weiterer Folge ist der Gasaustausch extrem beeinträchtigt (→ Tod durch Lungenversagen innerhalb von wenigen Tagen).
- virale hämorrhagische Fieber
- Goodpasture Syndrom
- Milzbrand
- hämorrhagische Kolitis und hämolytisch urämisches Syndrom.

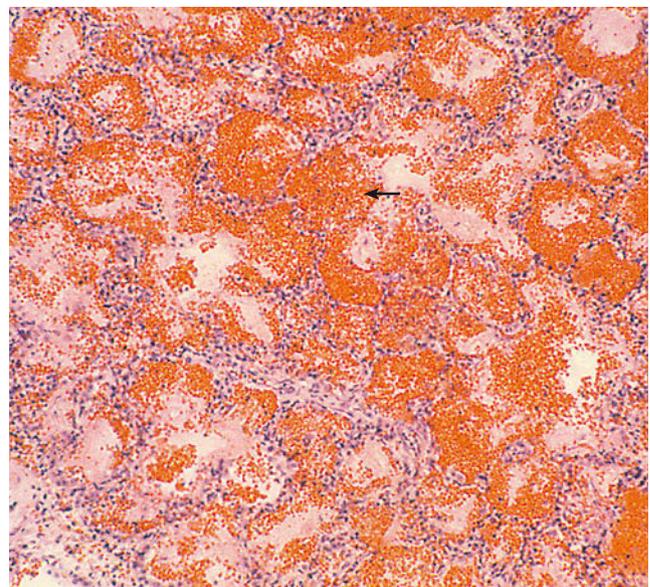


Abb. 4.2 **Hämorrhagische Grippepneumonie.** Blut in den Alveolen. [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme, 1998]

### Akut nekrotisierende Entzündung

Nekrotisierende Entzündungen entstehen unter Bedingungen, die es dem Körper nicht ermöglichen, eine normale exsudative Entzündungsreaktion zu entwickeln. Mögliche Ursachen sind z. B.

- **lokale Durchblutungsstörungen** (z. B. Thrombose)
- **Entzündungszellmangel** oder **funktionsstörung** (z. B. angeborene oder erworbene Agranulozytose, Immunsuppression). Nekrosen durch Granulozytenmangel werden auch als „**areaktive Nekrosen**“ bezeichnet.
- **hoch toxische Zellgifte**.

Man unterscheidet verschiedene Formen:

- **ulzerierende Entzündung:** entsteht durch Abstoßung herdförmiger Schleimhautnekrosen an den Oberflächen von Haut und Schleimhäuten, der Defekt reicht mindestens bis in die Submukosa und wird von einem Fibrinexsudat (= Fibrinschorf) bedeckt (z. B. Gastroduodenalulkus, Druckulzera beim Dekubitus).
- **abszedierende Entzündung:** Ein Abszess entsteht, wenn das nekrotische Gewebe durch proteolytische Enzyme pyogener Keime (v. a. Staphylokokken) eingeschmolzen wird.
- **gangränisierende Entzündung:** Bei einer Superinfektion des nekrotischen Gewebes mit Fäulnisbakterien wird das Gewebe jauchig zersetzt. Eine Gangrän findet sich häufig bei Diabetikern, wegen der erhöhten Infektanfälligkeit und der oftmals bestehenden Polyneuropathie als Spätfolge. Häufig stellt die Amputation die einzige Möglichkeit dar, eine Ausbreitung der Bakterien zu vermeiden.

### Akute lymphozytäre Entzündungen

Kennzeichen der akuten lymphozytären Entzündung ist ein **lymphozytäres Infiltrat** im betroffenen Organ oder Gewebe. Akute lymphozytäre Entzündungen sind typisch für **Virusinfektionen** (z. B. virale Myokarditis) und **immunologisch vermittelte Entzündungen** bei Autoimmunerkrankungen, Transplantatabstoßung und der Graft versus host Erkrankung. Pathogenetisch liegt der akuten lymphozytären Entzündung eine **Hypersensitivitätsreaktion Typ IV** (zellvermittelte Zytotoxizität) zugrunde, die zu einer Apoptose der Zellen führt.

## 4.2.2 Chronische Entzündungsformen

### Granulierende Entzündung

Werden im Verlauf einer Entzündungsreaktion Abbauprodukte und Bakterien phagozytiert, so können Makrophagen und Thrombozyten Wachstumsfaktoren ausschütten, die zur neuen Kapillareinsprossung und fibroblastischer Umgestaltung des aufgeräumten Entzündungsareals führen. Dieses neue Ersatzgewebe wird Granulationsgewebe genannt. Es ist zell- und kapillarreich.

Je nach Entzündungsursache kann man unterschiedliche Unterformen erkennen:

- **Nekrose und Ulkus:** Das Granulationsgewebe ist durch eine charakteristische Dreischichtung gekennzeichnet: zentrale Resorptionszone, die direkt an die Nekrose angrenzt und v. a. durch die Anwesenheit resorbierender Makrophagen gekennzeichnet ist. Granulationszone mit Kapillareinsprossung und Fibroblasten (→ Entstehung des Granulationsgewebes). Narbenzone, in der das Granulationsgewebe zu einem faserreichen Bindegewebe ausgereift ist.

- **Hämatom:** Das Hämatom wird durch das Granulationsgewebe organisiert. Der zeitliche Verlauf des Hämoglobinabbaus lässt sich makroskopisch anhand einer charakteristischen Verfärbung unter der Haut erkennen: blaulila (Hämoglobin) → gelbgrün (Hämatoidin) → Entfärbung (Abtransport des Hämatoids).
- **Thrombose:** Thromben werden ebenfalls durch Granulationsgewebe umorganisiert. Besonders die Kapillareinsprossung kann durch Verbindung vieler kleiner Gefäße zum ursprünglichen Gefäßvolumen die Perfusionswege teilweise wieder eröffnen. Häufig verbleiben im rekanalisierten Gefäßlumen Narbenstränge, die von einer Gefäßwand zu anderen ziehen (sog. Strickleiterphänomen).

### Granulomatöse Entzündung

Das wichtigste Charakteristikum der granulomatösen Entzündung sind die über 1 mm großen **Knötchen** (= **Granulom**) im Gewebe, die abhängig vom Granulomtyp aus Makrophagen und ihren Abkömmlingen (Epitheloidzellen, mehrkernige Riesenzellen), Lymphozyten, Plasmazellen, Granulozyten und Fibroblasten bestehen. Abhängig von der Toxizität der auslösenden Noxe bilden sich 2 histologisch unterschiedliche Granulomtypen (Tab. 4.5).

**Epitheloidzellgranulome:** Sie entstehen durch relativ **toxische** Noxen. Sie sind scharf begrenzt und histologisch durch die Anwesenheit von **Epitheloidzellen** (Makrophagenabkömmlinge, Tab. 4.2) gekennzeichnet. Abhängig von der Ätiologie verändern sich die Epitheloidzellen durch Leukozyteninfiltration und/oder Nekrosebildung:

- **verkäsende Granulome:** nekrotische Zersetzung der Granulome durch eine zellgebundene Immunreaktion, die sich gegen Bestandteile der Entzündungsauslöser richtet
- **abszedierende Granulome:** bei Infektion mit bestimmten Erregern wandern neutrophile Granulozyten in das Granulom ein, die eine abszedierende histiozytäre Entzündungsreaktion auslösen.

**Histiozytäre Granulome:** Histiozytäre Granulome werden durch **wenig toxische** Noxen (z. B. Urate, immunkomplexumhülltes Kollagen) ausgelöst. Sie imponieren als unscharf begrenzte, knötchenförmige Ansammlungen und enthalten v. a. **phagozytierende Histiozyten**.

### Chronisch-lymphozytäre Entzündung

Chronisch lymphozytäre Entzündungen sind oft Folge einer **Autoimmunreaktion**. Die betroffenen Gewebe/Organe werden lymphozytär infiltriert und es kommt zu progredienter Parenchymdestruktion und Vernarbung. Typische Beispiele sind das Sjögren-Syndrom und die Hashimoto-Thyreoiditis.

Tab. 4.5 Granulomtypen

Granulomtyp	Morphologie	Beispiele
<b>Epitheloidzellgranulome</b>		
nicht verkäsendes Epitheloidzellgranulom (Sarkoidose Typ, Abb. 4.3a)	von innen nach außen: herdförmige Ansammlung von Epitheloidzellen, ggf. mit mehrkernigen Riesenzellen vom Langhans Typ, Asteroid- und Schaumann Körperchen (Tab. 4.2) peripherer Lymphozytenwall mantelförmige Umrandung durch Fibroblasten	Sarkoidose, Morbus Crohn, primär biliäre Zirrhose, Toxoplasmose, Berylliose, Aluminiumpneumokoniose
verkäsendes Epitheloidzellgranulom (Tuberkulose Typ, Abb. 4.3b)	der Aufbau entspricht dem nicht verkäsenden Epitheloidzellgranulom, zeigt aber eine zentrale zellfreie verkäsende Nekrose	Tuberkulose, tuberkuloide Lepra, Lues
kleinherdige Epitheloidzellansammlungen (sarcoid like lesions)	umschriebene Gruppe weniger, kleiner Epitheloidzellen, <b>keine</b> Nekrose	Toxoplasmose, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome, im Abflussgebiet von Tumoren als Begleitreaktion
Epitheloidzellgranulom vom Pseudotuberkulose Typ (Synonym: retikulozytär abszedierendes Granulom)	zentral abszedierende Einschmelzung mit neutrophilen Granulozyten, peripherer Wall aus Histiozyten, die sich z. T. in Epitheloidzellen umwandeln	Lymphadenitis mesenterialis ( <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> ), Katzenkratzkrankheit, Tularämie, Lymphogranuloma venereum, Kokzidioidomykose, chronische Bilharziose
<b>Histiozytäre Granulome</b>		
rheumatisches Granulom (Synonym: Aschoff Knötchen)	zentrale fibrinoide Kollagenfasernekrose, umgeben von Anitschkow Zellen (Sonderform der Histiozyten mit raupen- oder eulenaugenähnlichem Nukleolus), einem spärlichen lymphoplasmazellulären Infiltrat und Riesenzellen mit basophilem Plasma (Aschoff Zellen)	rheumatische Myokarditis im Rahmen des rheumatischen Fiebers
rheumatoides Granulom (Synonyme: Rheumaknoten, Rheumagranulom, Abb. 4.3c)	zentrale fibrinoide Kollagenfasernekrose, umgeben von einem Wall aus palisadenartig angeordneten Histiozyten (ggf. vereinzelt Riesenzellen) und einem Randsaum aus T-Lymphozyten und Plasmazellen	rheumatoide Arthritis, Granuloma anulare
Fremdkörpergranulom (Abb. 4.3d)	zentraler Fremdkörper, der von mehrkernigen Fremdkörper-Riesenzellen (Tab. 4.2), eingewanderten Makrophagen, einem lymphozytären Infiltrat, ein sprossenden Kapillaren und Fibroblasten umringt wird	endogene Fremdkörper: Cholesterin, Harnsäurekristalle, Hornlamellen, Fettgewebsnekrosen, Schleimextravasate exogene Fremdkörper: Plastik, Nahtmaterial, Talkumpuder, Insektenstachel

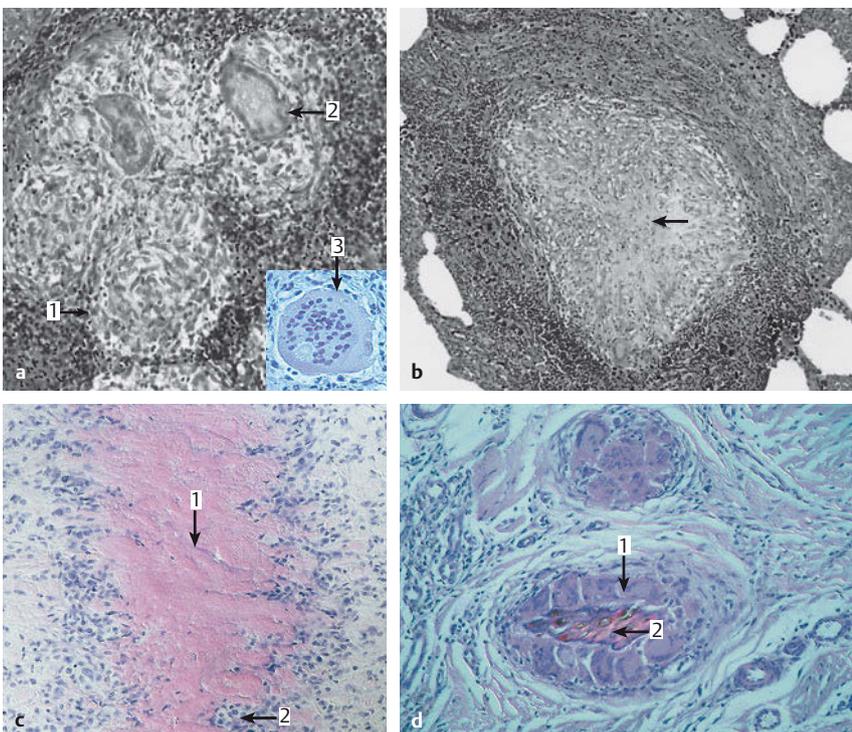


Abb. 4.3 Granulomtypen.

- a** Epitheloidzellgranulom vom Sarkoidosetyp (1 herdförmige Epitheloidzellansammlungen, 2 Langhans Riesenzellen; 3 Asteroidkörperchen). [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme, 1998]
- b** Epitheloidzellgranulom vom Tuberkulose Typ mit zentral verkäsender Nekrose. [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme, 1998]
- c** Rheumatoides Granulom (1 zentrale fibrinoide Kollagenfasernekrose; 2 palisadenartig angeordnete Histiozyten). [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme, 1998]
- d** Fremdkörpergranulom. [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme, 1998]

## 4.3 Folgereaktionen und Residuen

**Heilung (Restitutio ad integrum):** Unter Restitutio ad integrum versteht man die vollständige funktionelle und strukturelle Wiederherstellung des ursprünglichen Gewebezustands. Das ist nur dann möglich, wenn der entzündliche Defekt in einem regenerationsfähigen Gewebe lokalisiert ist. Zu den 3 wichtigsten Schritten der Heilung gehören

- Noxenelimination
- Auflösung des entzündlichen Exsudats und
- Ersatz der zugrunde gegangenen Zellen.

**Defektheilung (Reparation) und Residuen:** Defektheilung findet immer dann statt, wenn das entzündliche Exsudat nicht vollständig abgeräumt werden kann, ein größerer Gewebedefekt vorliegt oder der Defekt nicht regenerationsfähiges Gewebe betrifft. Bei der RepARATION wird das organspezifische Gewebe durch Bindegewebe ersetzt. Zu den möglichen Residuen gehören:

- **Gewebserstörungen:** Kann der Körper den Entzündungsprozess nicht eindämmen, kommt es zu Gewebeerlust mit Abszessbildung, Perforation oder Blutung (bei Zerstörung von Gefäßen).

- **Narbenbildung:** Wird das geschädigte Gewebe durch kollagenes Bindegewebe ersetzt, zeigt die entstehende Narbe eine deutlich geringere Elastizität und Belastungsfähigkeit als das ursprüngliche Gewebe. Es kann zur Schrumpfung, zu Kontraktionen oder zu Strangbildungen im Organ kommen (z. B. stenosierende Herzklappenfehler nach Endokarditis). Siehe auch Wundheilung (S.32).
- **Gefügedilatation:** Geht der Gewebeerlust mit einem starken Elastizitätsverlust einher, kann es bei mechanischer Belastung zur Ausbuchtung des entzündeten Areals kommen (z. B. Aneurysmabildung nach Myokarditis).
- **Fistelbildung:** Vor allem Abszesse neigen dazu, sich über die Bildung eines Ganges nach außen oder innen zu entleeren (Keimverschleppung, typisch bei Morbus Crohn).

### PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



! **Akute-Phase-Proteine** sind CRP,  $\alpha_1$  und  $\alpha_2$  Globuline, Interleukin, Fibrinogen, Komplement und Ferritin. Sie sind im Rahmen einer Akute Phase Reaktion erhöht.

## 5 Zellersatz

### 5.1 Regeneration und Fehlregeneration

#### 5.1.1 Physiologische und pathologische Regeneration

**DEFINITION** Unter Regeneration versteht man den Ersatz zugrunde gegangener Zellen und die Wiederherstellung eines Gewebes.

**Physiologische Regeneration:** Ersatz von Zellen/Geweben, die im Rahmen des **normalen Verschleißes** zugrunde gegangen sind.

**Pathologische Regeneration:** Ersatz von Zellen/Geweben, die durch eine **Zellschädigung** zugrunde gegangen sind. Dabei kann es entweder zur **Restitutio ad integrum** oder zur **Defektheilung** kommen (s. o.).

Eine wichtige Rolle bei der Regeneration hat die extrazelluläre Matrix. Sie wird z. B. durch **Vitamine, Hormone** und **Wachstumsfaktoren** beeinflusst (für genauere Informationen siehe Lehrbücher der Biochemie).

#### 5.1.2 Gewebearten und ihre Regenerationsfähigkeit

**Labiles Gewebe (Wechselgewebe):** besitzt die Fähigkeit zur schnellen Proliferation bei hoher Zellteilungsrate. Defekte werden schnell beseitigt und **heilen vollständig** aus. Beispiele sind das hämatopoetische System, die Schleimhäute und die Epidermis.

**Stabiles Gewebe:** besteht aus differenzierten Zellen, die potenziell teilungsfähig sind. Solange das bindegewebige Stützgerüst intakt bleibt, können Defekte durch Zellteilung ausgeglichen werden und **vollständig ausheilen**. Beispiele sind die Leber, renale Tubulusepithelien, glatte Muskulatur und das Bindegewebe.

**Permanentes Gewebe (Ruhegewebe):** Zellen des permanenten Gewebes können sich nicht mehr teilen. Jeder Zelluntergang führt zur **Defektheilung** mit Narbenbildung und ggf. Funktionsverlust. Beispiele sind die Skelett- und Herzmuskulatur, Nervenzellen und Nierenglomerula.

Eine Restitutio ad integrum ist nur in labilem und stabilem Gewebe möglich. Permanentes Gewebe heilt immer unter Narbenbildung ab.

#### 5.1.3 Wundheilung

**DEFINITION** Unter einer **Wunde** versteht man einen Substanzverlust, der durch eine Verletzung oder Zellschädigung entsteht und zu einer Unterbrechung des Gewebezusammenhangs führt. **Wundheilung** findet in allen bindegewebigen Strukturen, Nerven und Muskeln statt.

#### Formen der Wundheilung:

**Primäre Wundheilung (per primam intentionem):** bei kleinen Wunden mit glatten, gut adaptierbaren Wundrändern ohne Infektion. Da nur eine geringe Gewebsreparatur notwendig ist, verlaufen die verschiedenen Phasen der Wundheilung rasch. Insgesamt wird nur wenig Granulationsgewebe gebildet, die entstehende Narbe ist häufig kaum sichtbar (= Idealform der Wundheilung).

Tab. 5.1 Phasen der Wundheilung

Phase	Zeitraum	Charakteristika
Exsudationsphase	nach etwa 6 h	Austritt von Blut und Lymphe und provisorischer Wundverschluss durch Gerinnungsaktivierung (Bildung von Fibringerinnseln), Abpressung eines serös fibrinösen Exsudats mit Säuberung des Wundgrunds
Resorptionsphase	nach etwa 6-12 h	Einwanderung von Granulozyten und Makrophagen, Phagozytose und proteolytischer Abbau des nekrotischen Materials
Proliferationsphase	nach etwa 2-3 d	Bildung von hellrotem Granulationsgewebe durch Einsprossen von Kapillaren, Fibroblastenproliferation und Produktion von Proteoglykanen und Kollagenfasern; durch Umwandlung von Fibroblasten in Myofibroblasten beginnt die Wundkontraktion
Reparationsphase	ab 7. Tag	Ersatz des Granulations durch faserreiches, aber schlecht durchblutetes Narbengewebe

**Sekundäre Wundheilung (per secundam intentionem):** bei größeren Defekten mit weit auseinanderklaffenden Wundrändern und Wundinfektion. Der Wundverschluss erfolgt durch Ausbildung eines Granulations- und (kosmetisch und funktionell störenden) Narbengewebes.

**Ablauf der Wundheilung:** Die Wundheilung verläuft in 4 aufeinanderfolgenden Phasen (Tab. 5.1).

**Störfaktoren der Wundheilung:** Neben **Art** und **Lokalisation**, **Tiefe** und **Ausdehnung** der Wunde sind insbesondere eine gute **Durchblutung** des umliegenden Gewebes und eine geringe Verschmutzung durch Fremdkörper Grundvoraussetzung für eine regelrechte (primäre) Wundheilung.

**Lokale Störfaktoren:** Wundinfektionen, Nekrosen, Hohlraumbildung, Durchblutungsstörungen, Fremdmaterialien im Wundbereich, weit klaffende Wundränder, mangelnde Ruhigstellung der Wunde.

#### Systemische Störfaktoren:

- vermindertes Rohstoffangebot: konsumierende Erkrankungen, höheres Lebensalter, schlechter Ernährungszustand, Eiweiß und Vitamin C Mangel
- medikamentöse oder krankheitsbedingte Immunsuppression: z. B. Steroideinnahme, HIV, maligne Lymphome, Agranulozytose, angeborene Defekte der Leukozytenchemotaxis oder Phagozytose
- Sauerstoffmangel: z. B. diabetische, arterielle oder venöse Durchblutungsstörungen, Anämie, respiratorische Insuffizienz.

#### Komplikationen der Wundheilung:

- **Narbenbildung:** Im Gegensatz zu normaler Epidermis enthält die neue Epidermis keine Melanozyten oder Hautanhangsgebilde. Das Narbengewebe ist deshalb weiß, nicht behaart und enthält weder Schweiß noch Talgdrüsen.
- **Instabilität:** kann im frühen Stadium der Heilung und Narbenbildung bei mangelnder Ruhigstellung entstehen (Wunddehnenz).
- **Hypertrophe Narben, Keloide** (Narben, die in umgebendes, gesundes Gewebe wuchern): entstehen durch **gesteigerte Kollagensynthese** (Ursache unklar).
- **Narbenkontrakturen:** durch Kontraktion der Myofibroblasten; können insbesondere im Gelenkbereich Probleme verursachen.
- **Narbenneuralgien:** druckschmerzhafte, überempfindliche Bereiche in der Umgebung von Narben.

#### ▪ Weitere Komplikationen sind:

- Wundinfektion
- Serom , Hämatom oder Granulombildung
- Granuloma pyogenicum (überschießende Bildung eines leicht blutenden kapillarreichen Granulationsgewebes)
- verzögerte Wundheilung und Übergang in eine chronische Wunde.

## 5.1.4 Wundheilung peripherer Nerven

Die periphere Nervenheilung erfolgt nach dem **Waller-Degenerationsprinzip:** Durch das Trauma wird das Axon unterbrochen, der distale Axonstumpf geht gemeinsam mit seiner Markscheide zugrunde (**Waller-Degeneration**) und wird phagozytiert (**Waller-Phagozytose**). Nach etwa 2 Wochen bilden übrig gebliebene Schwann Zellen neue Myelinscheiden. Aus dem proximalen Nervenfaserstumpf sprossen Axone aus, die die neu entstandenen Myelinscheiden als „Leitstruktur“ (**Hanken-Bünger-Band**) nutzen, sodass sie das Zielorgan wieder erreichen können und die Funktion des Nervs vollständig wiederhergestellt werden kann. Finden die aussprossenden Axone keinen Anschluss an die ursprüngliche Nervenscheide, bilden sie gemeinsam mit dem Narbengewebe kolbenartige, schmerzhafte Knoten (**Narbenneurome**).

## 5.1.5 Frakturheilung

**DEFINITION** Eine Fraktur ist die vollständige oder unvollständige Kontinuitätstrennung eines Knochengewebes.

#### Formen und Ablauf der Frakturheilung:

**Primäre Frakturheilung (= Kontaktheilung):** Bei sich berührenden oder eng aneinanderliegenden Frakturrenden (Distanz < 1 mm) kommt es durch Einsprossung von Osteonen zur Ausheilung (keine Kallusbildung).

**Sekundäre Frakturheilung:** Eine sekundäre Frakturheilung findet bei einem Frakturspalt > 1 mm statt. Sie verläuft in 4 Stadien (Tab. 5.2).

#### Komplikationen der Frakturheilung:

- überschießende Kallusbildung (Callus luxurians)
- Pseudoarthrose (Fehl gelenk)
- Osteomyelitis

Tab. 5.2 Phasen der sekundären Frakturheilung

Phase	Zeitraum	Charakteristika
Frakturhämatom	1. Tag	Blutaustritt zwischen den Knochenenden
bindegewebiger Kallus	2. 8. Tag	Einsprossung eines kapillarreichen Mesenchyms in das Frakturhämatom und Fibroblastenproliferation, dadurch Ausbildung eines vorläufigen, bindegewebigen Kallus zwischen den Frakturrenden (bindegewebiges Verbindungsstück)
knöcherner Kallus	1. 4. Woche	Umwandlung der Fibroblasten in Osteoblasten, die durch Verkalkung einen provisorischen, knöchernen Kallus (Faserknochen) bilden
lamelläre Knochen	4. 6. Woche	durch zunehmende mechanische Biege-, Zug- und Druckbeanspruchung wird der Faserknochen durch den endgültigen, stabilen lamellären Knochen ersetzt

### 5.1.6 Defektheilung in Leber und Niere

**Leber:** Die Leber gehört zu den stabilen Geweben. Ist die Organstruktur erhalten, ist eine **Restitutio ad integrum** möglich. Bei einer Zerstörung der Organarchitektur kommt es zur **Defektheilung**.

Bei **subletalen Noxen** finden sich in Abhängigkeit von der auslösenden Noxe:

- Milchganzellen (Hyperplasie des endoplasmatischen Retikulums durch Barbiturate und Viren)
- Leberzellverfettung und Hydrops
- Mallory Bodies (bei Alkoholabusus) oder
- Councilman-Körperchen (bei Virushepatitiden).

**Letale Noxen** führen direkt zum Zelltod ohne Zellersatz. Das nekrotische Gewebe wird durch Bindegewebe (ausgehend von den Ito Zellen) ersetzt, es entsteht das klassische Bild der **Leberzirrhose**.

**Niere:** Die einzelnen Bestandteile der Niere unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Regenerationsfähigkeit. **Tubulusepithelien** gehören zum **stabilen Gewebe**, Einzelzellnekrosen können vollständig regenerieren, ausgedehnte Nekrosen und chronische Schädigungen führen zur Vernarbung. **Glomerula** zählen zum **permanenten Gewebe**, sodass eine Schädigung immer zur Defektheilung mit bindegewebigem Ersatz führt.

## 6 Tumoren

### 6.1 Ätiologie und Pathogenese von Krebserkrankungen

**DEFINITION** Als Tumor bezeichnet man im klinischen Sprachgebrauch eine umschriebene, abnorme Gewebemasse, die durch eine autonome Proliferation körpereigener, entarteter Zellen entsteht.

#### 6.1.1 Molekulare Grundlagen der Tumorentstehung

Krebs entsteht, wenn Zellen die Kontrolle über ihr Wachstum verlieren. Praktisch allen Krebserkrankungen liegt eine Störung von Genen zugrunde, die an der Steuerung von

- Zellwachstum,
- Proliferation,
- Differenzierung und/oder
- Apoptose

beteiligt sind. Die beiden wichtigsten Gengruppen sind die „proliferationsfördernden“ Protoonkogene und die „proliferationshemmenden“ Tumorsuppressorgene. Die Genfunktion kann dabei entweder durch Mutationen der DNA oder Modifikation der Genexpression verändert werden.

**Protoonkogene und Onkogene:** Protoonkogene sind Gene, die in der gesunden Zelle für Zellwachstum, -teilung und -differenzierung (→ proliferationsfördernde Wirkung) verantwortlich

sind. Sie kodieren z. B. für Wachstumsfaktoren oder ihre Rezeptoren, für Proteine der intrazellulären Signalübertragung (Tyrosinkinasen und G Proteine), Transkriptionsfaktoren und Regulatorproteine des Zellzyklus (Zyklone). Wie alle anderen Gene können Protoonkogene mutieren. Sie werden dann zu Onkogenen. Die Mutationen führen i. d. R. zu einer deregulierten, gesteigerten Genfunktion („**gain of function**“), die die Zelle dazu veranlasst, von einem normalen Wachstum auf ein malignes, ungebremstes Wachstum umzuschalten. Onkogene verhalten sich **dominant**, d. h., es genügt die Mutation eines Allels, um eine deregulierte Genexpression auszulösen.

Klassisches Beispiel für eine Tumorinduktion durch Onkogenaktivierung ist die Entstehung des **Philadelphia-Chromosoms** bei der chronisch myeloischen Leukämie (CML): Durch Translokation wird das abl Onkogen von Chromosom 8 in die Region des bcr Onkogens auf Chromosom 22 verschoben. Hierdurch entsteht das sog. bcr abl Fusionsgen, das für eine dysregulierte, dauerhaft aktivierte **Tyrosinkinase** kodiert, die die Zellproliferation fördert und die Apoptose hemmt.

**Tumorsuppressorgene:** Tumorsuppressorgene (auch rezessive Onkogene, Antionkogene) sind Gene, die für die Wachstumskontrolle zuständig sind. Wird das Erbmaterialeiner gesunden Zelle geschädigt, verhindern diese Gene die Zellteilung, damit eine Reparatur durch **DNA-Reparaturenzyme** eingeleitet werden kann. Kann die DNA nicht repariert werden, aktivieren sie **Apoptogene**, die den programmierten Zellerfolg induzieren. Mutationen in diesen Genen führen i. d. R. zu einem Funktionsverlust („**loss of function**“) mit dereguliertem Wachstum. Tumorsup

pressorgene verhalten sich **rezessiv**. Für das Aufrechterhalten der Wachstumskontrolle reicht ein „gesundes“ Allel aus. Für einen Kontrollverlust müssen also beide Allele betroffen sein. Nach der „Two Hit Hypothese“ sind dafür 2 voneinander unabhängige Mutationsereignisse notwendig. Hat die erste Mutation auf der Keimbahnebene stattgefunden (Keimbahnmutation), tragen alle Körperzellen bereits ein defektes Allel. Kommt es in einer der Körperzellen dann zu einer Mutation des intakten Allels, kann aus ihr ein Tumor entstehen.

Zwei bekannte Beispiele für die Tumorinduktion durch Verlust von **Tumorsuppressorgenen** sind das familiäre Retinoblastom, das durch Mutation beider **Rb-Gene** entsteht, und das Kolonkarzinom, bei dessen Entstehung der Verlust des APC und des DCC Gens eine große Rolle spielt.

**DNA-Reparaturgene** zählen zu den Tumorsuppressorgenen. Ihre Hauptaufgabe ist, Schäden an der DNA zu reparieren, die durch Mutation entstanden sind. Fehler (= Mutationen) in diesem Reparatursystem erhöhen das Tumorrisiko, da DNA Schäden nicht mehr repariert werden können und deshalb an die Tochterzellen weitergegeben werden.

Ein bekanntes Beispiel für das erhöhte Tumorrisiko durch Defekte im Bereich des DNA Reparaturenzym Systems ist die **Xeroderma pigmentosum**. Bei dieser autosomal rezessiv vererbten obligaten Präkanzerose ist dasjenige Gen defekt, das für Proteine der Exzisionsreparatur kodiert. Hierdurch ist die Resistenz gegen UV Strahlen deutlich vermindert, sodass die Betroffenen bereits in frühen Jahren an Plattenepithelkarzinomen der Haut erkranken.

Einen Überblick über einige im Zusammenhang mit der Tumorgenese wichtige Vertreter der unterschiedlichen Gengruppen gibt Tab. 6.1.

## 6.1.2 Formale Kanzerogenese

Nach dem Mehrstufenmodell läuft die Kanzerogenese in verschiedenen Stadien ab:

- **Initiation: Induktion** einer **DNA-Schädigung** durch ein **genotoxisches Karzinogen** (sog. Initiator). Zwischen der Dosis des Karzinogens und der Initiation besteht eine direkte Korrelation.

on. Wirken mehrere Karzinogene gleichzeitig auf einen Organismus ein, können sich diese in ihrer Wirkung addieren (sog. **Syn-Karzinogenese**). Die betroffene Zelle wird irreversibel in eine potenzielle Tumorzelle transformiert. Da diese aber noch nicht unkontrolliert wächst, kann der Schaden von DNA Reparaturenzymen korrigiert werden und wird nicht auf die Tochterzellen übertragen.

- **Latenzperiode:** Zeitspanne zwischen Initiation und Promotion.
- **Promotion:** Kokarzinogene führen zu einer **Proliferationssteigerung** der initiierten Zelle, sodass diese ihren **DNA-Schaden** an ihre **Tochterzellen** weitergibt.
- **Progression** (Tumorrealisation): Durch klonale Vermehrung und Expansion der transformierten Zelle entwickelt sich ein malignes Geschwulst mit irreversibler Autonomie.
- **Invasion und Metastasierung:** Durch den Verlust der Differenzierungsantigene auf ihrer Oberfläche verlieren die Tumorzellen ihr „Zusammengehörigkeitsgefühl“. Sie lösen sich aus dem Gewebeverband ab und siedeln sich in anderen Geweben an.

## 6.1.3 Krebsrisikofaktoren

### Karzinogene

**DEFINITION** Karzinogene sind chemische, physikalische oder biologische Substanzen, die Mutationen in der DNA auslösen (**genotoxische Substanzen**) und damit zur Tumorentstehung führen können.

Die für die jeweilige Krebserkrankung spezifischen Risikofaktoren werden im Rahmen der Krankheitsbilder behandelt.

**Chemische Karzinogene:** Chemische Karzinogene können ihre mutagene Wirkung entweder direkt (selten) oder nach metabolischer Aktivierung im Körper (Prokarzinogene) entfalten. Bei den Prokarzinogenen hängt die Lokalisation der Schädigung vom Ort ihrer Metabolisierung ab:

- Metabolisierung durch **ubiquitäre Enzyme:** Aktivierung des Prokarzinogens an der Eintrittsstelle (z. B. Hautkrebs durch polyzyklische Kohlenwasserstoffe bei direktem Kontakt).

Tab. 6.1 Wichtige Onkogene und Tumorsuppressorgene

Gengruppe	Gen	Wirkung	assoziierte Tumoren
Onkogene	abl	kodiert für Tyrosinkinase	chronisch myeloische Leukämie
	Her2/neu	kodiert für Wachstumsfaktor Rezeptor	Mammakarzinom u. a.
	RET	kodiert für Transkriptionsfaktor	MEN II (medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom)
	c myc	kodiert für Transkriptionsfaktor	v. a. Burkitt Lymphom
	k ras	kodiert für G Protein	v. a. Kolon- und Pankreaskarzinom, bronchiales Adenokarzinom
Tumorsuppressorgene	BRCA 1/BRCA 2	DNA Reparatur	familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom
	p53 Suppressorgen	sog. „Wächter des Genoms“: Hemmung der Zellteilung bei DNA Schädigung, Induktion der DNA Reparatur, Apoptoseinduktion	familiäres Pankreaskarzinom, familiäres Melanom, Li Fraumeni Syndrom, sporadisches Mammakarzinom
	RB Gen	Kontrolle des Zellzyklus (Hemmung der Zellteilung), Apoptoseinduktion	Retinoblastom
	APC	Hemmung der Proliferation	kolorektales Karzinom

- Metabolisierung durch **organspezifische Enzyme**: Tumoren entstehen am Metablisierungsort oder distal davon (z. B. Urot helkarzinom durch aromatische Amine, die in Leber und Niere in das karzinogene Anilin umgewandelt werden).

Viele der chemischen Karzinogene kommen in der Arbeitswelt vor. Die durch sie ausgelösten Tumoren zählen zu den Berufs erkrankungen.

**Physikalische Karzinogene (Strahlung):** Man unterscheidet zwi schen **ionisierender** ( $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$  Strahlung, Röntgenstrahlung) und **nicht ionisierender** (Infrarot und UV Strahlung) Strahlung. **UV-Strahlung** hat für die Tumorinduktion die die größte Bedeu tung. Sie führt zu einer direkten Schädigung der DNA. Unter ih rem Einfluss entstehen vermehrt Plattenepithelkarzinome der Haut und maligne Melanome. **Ionisierende Strahlen** können in praktisch jedem Organ eine Tumorbildung induzieren. Sie wirken ebenfalls auf die DNA, entweder durch direkte Strahleneinwir kung oder durch die unter ihrem Einfluss in der Zelle gebildeten Sauerstoffradikale und Peroxide. Für einige Strahlungstypen kön nen besonders häufige Tumoren identifiziert werden:

- $\alpha$  Strahlen von  $^{224}\text{Radium}$ : Osteosarkome
- $\alpha$  Strahlen von  $^{232}\text{Thorium}$ : Angiosarkome
- $\beta$  Strahlen von  $^{131}\text{Jod}$ : differenzierte Schilddrüsenkarzinome
- $\gamma$  Strahlen: Leukämien, Magen, Lungen und Mammakarzi no me, Speicheldrüsentumoren.

Details siehe Kap. Radiologie (S.58).

**Biologische Karzinogene:**

**Aflatoxine** aus Schimmelpilzsporen können ein primäres Leber zellkarzinom induzieren.

**DNA- und RNA-Tumorviren** beeinflussen die Tumorgenese durch unterschiedliche Mechanismen: Sie können ihre DNA in das Wirtsgenom integrieren und auf diese Weise mit der Expression benachbarter Wirtsgene interferieren. Durch Komplexbildung zwischen viralen Proteinen und wirtseigenen Tumorsuppressor genen können sie diese inaktivieren. Einige Viren (z. B. HPV) sind Träger viraler Onkogene, die sie in die Wirts DNA einbauen kön nen. Schließlich können Viren im Wirtsorganismus die Immun abwehr supprimieren (z. B. HIV) und auf diese Weise die Tumor entstehung fördern.

- Häufigste mit Karzinomen assoziierte Viren sind:
- Epstein Barr Virus: Burkitt Lymphom, Nasopharynxkarzinom (NPC)
  - Humanes T Zell Leukämie Virus (HTLV) 1: Leukämie
  - Papillomaviren (HPV16, HPV18): zervikale intraepitheliale Neoplasien
  - Humanes Herpesvirus 8: Kaposi Sarkom
  - Hepatitis B/C Virus: hepatozelluläres Karzinom.

**Kokarzinogene (Tumorpromotoren)**

**DEFINITION** Kokarzinogene sind Substanzen, die das Tumorwachs tum zwar nicht selbst hervorrufen, aber verstärken können.

Allein können Kokarzinogene keine Entartung herbeiführen, son dern nur die Latenzphase bis zum Beginn des Tumorwachstums verkürzen. Sie fördern die Zellproliferation und hemmen die Apoptose. Kokarzinogene zeigen häufig eine ausgeprägte Organ und Gewebespezifität. Wichtige Kokarzinogene sind:

- **chronische Entzündungen:** Cholelithiasis (→ Gallenblasenkar zinom), Colitis ulcerosa (→ Kolonkarzinom), Refluxösophagitis (→ Barrett Ösophagus und ösophageales Adenokarzinom), Bil harziose (→ Harnblasenkarzinom)
- **Hormone und Medikamente:** Östrogene (→ Tumoren des weiblichen Genitales und der Leber), Barbiturate (→ Lebertu moren).

**Genetische Faktoren**

Etwa 5% der Krebserkrankungen entstehen durch **genetische Prädisposition**, die sowohl polygen als auch monogen vererbt werden kann.

- **polygen vererbte Disposition:** z. B. beim sog. „**Family-Cancer-Syndrom**“, das mit dem familiär gehäuften Auftreten von Ade nokarzinomen in Kolon, Endometrium und Ovar einhergeht.
- **monogen vererbte Disposition:** Hier ist das Risiko für die Ent stehung des entsprechenden Tumors bis zu 10000 fach erhöht. Vererbt wird nicht das Tumorleiden, sondern die „Veranlagung“ oder die prädisponierende Erkrankung bzw. präkanzeröse Lä sion (Tab. 6.2, vgl. auch Tab. 6.4). Meistens liegt der Funktions

Tab. 6.2 Monogen vererbte Tumorleiden (Beispiele)

Vererbungsmodus	Erkrankung	betroffene Gene
autosomal dominant	familiäre Polyposis coli (→ kolorektales Karzinom)	APC Gen (5q21)
	Lynch Syndrom (→ kolorektales Karzinom, Endometriumkarzinom, Urothel karzinome)	MSH2, MSH6, MLH1, PMS 1, PMS 2
	Li Fraumeni Syndrom (→ Mamma, Kolon, Lungenkarzinome, Sarkome)	TP53 (17q13)
	Neurofibromatose Typ 1 und 2 (→ Neurofibrome, Schwannome, Meningeome)	NF1 (17q11) bzw. NF2 (22q12)
	MEN II Syndrom (→ medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom)	RET
	familiäres Mamma und Ovarialkarzinom	BRCA 1/BRCA 2
	familiäres Retinoblastom	RB1
	Nephroblastom (Wilms Tumor)	WT 1
autosomal rezessiv	Xeroderma pigmentosum (→ Plattenepithelkarzinome der Haut)	XPA, XPC, XPD
	Fanconi Anämie (→ Leukämie)	FA
	Bloom Syndrom (→ Lymphome)	BLM
	Ataxia teleangiektasia (→ Lymphome)	ATM

verlust eines Tumorsuppressorgens zugrunde. Der Defekt ist i.d.R. rezessiv, d.h., das funktionslose Allel kann durch das zweite gesunde Allel kompensiert werden, der Phänotyp bleibt unverändert. Allerdings steigt die Wahrscheinlichkeit, dass im weiteren Leben auch das zweite Allel durch Mutation funktionsuntüchtig wird und es zur Tumorentwicklung kommt.

Die Disposition für die Tumorentwicklung kann auch durch **Mutationen in den Kanzerogen-Entgiftungsenzymen** oder über **hereditäre Störungen des Immunsystems** vererbt werden.

### Weitere Risikofaktoren

#### Alter:

- lange Latenzzeit zwischen Tumorinitiation und Tumormanifestation
- nachlassende Immunabwehr im Alter
- fehlerhafte DNA Reparatur im Alter

**Kindliche Tumoren:** Ein Teil dieser Neoplasien – meist Blastome oder hämatoonkologische Erkrankungen – ist vermutlich bereits in utero ausgelöst worden, da die Organe während der Embryo- und Fetogenese besonders empfindlich gegen chemische Karzinogene sind.

**Immundefekte:** Angeborene und erworbene Immundefekte fördern die Tumorgenese durch Störung in der körpereigenen Abwehr.

**Geschlecht:** Das geschlechtsspezifische Auftreten bestimmter Tumoren lässt sich u. a. auf die **unterschiedliche Hormonausstattung** (→ Sexualhormone; Neoplasien des weiblichen und männlichen Genitaltraktes) und die **unterschiedliche Exposition** gegenüber Karzinogenen zurückführen (v. a. berufliche Exposition).

**Ernährung und Genussmittel:** Nahrungs- und Genussmittel können sowohl positive als auch negative Einflüsse auf einzelne Krebsarten haben. Die bekanntesten Beispiele für die kanzerogene Wirkung von Genussmitteln sind **Zigarettenrauch** und **Alkohol** (z. B. erhöhte Inzidenz des Bronchial- und Ösophaguskarzinoms). Während eine ballaststoffarme, fetthaltige **Ernährung** mit der Entstehung des kolorektalen Karzinoms assoziiert ist, wirken pflanzenfaserreiche Lebensmittel sowie frisches Obst und Gemüse protektiv.

**Umwelteinflüsse:** Geografische und kulturelle Faktoren können das Risiko, an bestimmten Neoplasien zu erkranken, signifikant erhöhen bzw. senken. Dies liegt v. a. an der regional unterschiedlichen Exposition gegenüber Karzinogenen. Beispiele sind das gehäufte Auftreten von

- Magenkarzinomen in Japan (Nitrosamine im gepökelten Fisch)
- Hautkrebs in Australien (hohe UV Belastung)
- Leberzell- und Nasopharynxkarzinome in Afrika und Asien (hohe HBV bzw. EBV Infektionsprävalenzraten) oder
- Zervixkarzinome in Gebieten mit niedrigem Sozialstatus (ungeschützter Geschlechtsverkehr, mangelnde Vorsorgeuntersuchungen).

#### PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



! Aflatoxin (ein von verschiedenen Schimmelpilzen gebildetes Stoffwechselprodukt) ist kanzerogen.

## 6.2 Tumorimmunologie (Immunescape)

Über die genauen Mechanismen der immunologischen Tumorabwehr ist noch immer wenig bekannt. Als gesichert gilt, dass sie in erster Linie durch die **zellvermittelte Immunität** sichergestellt wird:

- tumorspezifische Abwehr durch die gegen Tumorantigene gerichteten zytotoxischen T Zellen
- antigenunabhängige Zytotoxizität durch natürliche Killerzellen und Makrophagen.

**Antikörper** tragen v. a. indirekt durch Opsonierung der transformierten Zellen zur Immunabwehr bei (antikörpervermittelte Zytotoxizität). Sie können aber paradoxerweise auch das Tumorentwachstum begünstigen, da sie tumorspezifische Antigene „bedecken“ und sie vor zytopathogenen Mechanismen schützen.

Die Bedeutung der immunologischen Tumorabwehr zeigt sich v. a. an der Tatsache, dass **Tumoren gehäuft bei immungeschwächten Patienten** (hohes Alter, angeborene oder erworbene Immundefekte) auftreten.

Die meisten Tumoren entstehen aber bei Personen mit funktionstüchtigem Immunsystem. Dies liegt daran, dass die Tumorzellen verschiedene Mechanismen entwickeln, durch die sie der Immunabwehr entgehen können (sog. **Immunescape**):

- Abschirmung durch Bildung eines Fibrinmantels
- Eliminierung stark immunogener Tumorzellsubklone während der Tumorphase
- fehlende oder verminderte Expression von MHC I Molekülen oder kostimulierender Signale
- Sekretion immunsuppressiver Zytokine (z. B. TGF  $\beta$ )
- „Abwerfen“ von Oberflächenantigenen („Antigen Shedding“)
- Expression von Fas Liganden auf der Zelloberfläche, die an den Fas Rezeptor auf Lymphozyten binden und in diesen die Apoptose induzieren
- Immunsuppression durch onkogene Viren.

## 6.3 Dignität von Tumoren

**DEFINITION** Die Dignität beschreibt die Eigenschaft eines Tumors bezüglich seiner Gutartigkeit (benigne) oder Bösartigkeit (maligne).

### 6.3.1 Benigne und maligne Tumoren

Wichtige Parameter für die Bestimmung der Dignität eines Tumors sind

- sein lokales Wachstumsverhalten
- seine Abgrenzung gegen das umgebende Gewebe
- seine Fähigkeit zur systemischen Ausbreitung und
- der klinische Verlauf der von ihm ausgelösten Erkrankung.

Anhand dieser Parameter unterscheidet man grundsätzlich zwischen **benignen** (gutartigen) und **malignen** (bösartigen) Tumoren (Tab. 6.3).

Tab. 6.3 Dignität von Tumoren

Kriterium	benigne	maligne
Wachstum	langsam, verdrängend, expansiv	schnell, invasiv, infiltrativ, destruktiv
Abgrenzung zum gesunden Gewebe	lokalisiert, zusammenhängender Tumor, gut abgegrenzt (häufig Kapsel/Pseudokapsel)	schlecht abgegrenzt (entscheidendes Malignitätskriterium: Basalmembrandurchbruch)
systemische Ausbreitung	keine	entlang von Leitungsbahnen, innerhalb der Lymph und Blutbahn
Differenzierung	gut differenziert (ähnlich dem Muttergewebe), homologes Gewebe, monomorphe Zellen (alle Zellen besitzen denselben Differenzierungsgrad)	entdifferenziert (keine Ähnlichkeit mit Muttergewebe), heterologes Gewebe (Zellen mit unterschiedlichen Differenzierungsgraden), „bunte Schnittfläche“
Zellveränderung	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kaum Zellatypien</li> <li>▪ Kerne und Zellen monomorph</li> <li>▪ euploide DNA</li> <li>▪ regelmäßige Chromatinverteilung</li> <li>▪ regelrechte Plasma/Kern Relation</li> <li>▪ geringe Mitoseaktivität</li> </ul>	zahlreiche Zellatypien (Abb. 6.1): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kern und Zellen polymorph (unterschiedliche Größe und Form)</li> <li>▪ polychromatische Kerne</li> <li>▪ polyploide/aneuploide DNA</li> <li>▪ unregelmäßiges Chromatin („Salz und Pfeffer Aspekt“)</li> <li>▪ verschobenes Plasma/Kern Verhältnis zugunsten des Kerns (Dyskaryose)</li> <li>▪ hohe Mitoseaktivität mit atypischen Mitosefiguren</li> <li>▪ Quetschartefakte (geschwächtes Zellzytoskelett)</li> <li>▪ Basophilie des Zytoplasmas (Anhäufungen von endoplasmatischen Retikulum und Ribosomen)</li> </ul>
Verlauf	langsam, schleichend, wenig Symptome (→ ggf. Verdrängungssymptome), lange Dauer, keine Metastasen, selten Rezidive, Heilung durch chirurgische Exzision fast immer möglich	schnell progredient, oft letal, im Spätstadium Allgemeinsymptome, Metastasen, oft Rezidive, Heilung durch chirurgische Exzision i. d. R. nur im Frühstadium möglich

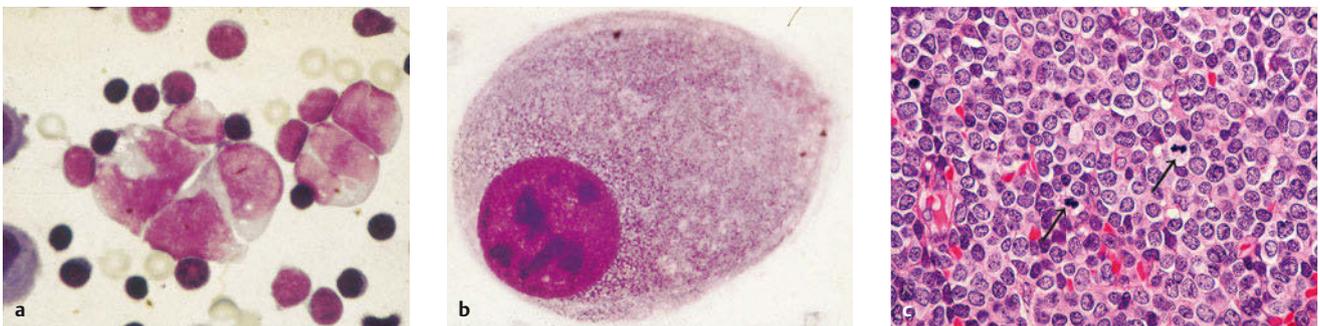


Abb. 6.1 Neoplastische Zellveränderungen.

**a** Kernpolymorphie von Krebszellen (HE, Vergr. 1:400). [aus: Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

**b** Nukleolenpolymorphie einer Krebszelle (HE, Vergr. 1:400). [aus: Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

**c** Mitosefigur. Erkennbar sind Mitosen in Knochenmarksblasten (Pfeile). Der Patient hat eine akute lymphoblastische Leukämie. [aus: Krams et al., Kurzlehrbuch Pathologie, Thieme, 2013]

### 6.3.2 Grenzfälle

Nicht jeder Tumor kann exakt in die Kategorien „benigne“ oder „maligne“ eingeordnet werden. Fließende Übergänge und die Transformation eines primär benignen in einen malignen Tumor bei weiterer Zellschädigung sind möglich.

**Semimaligne Tumoren:** Semimaligne Tumoren wie das Basalzellkarzinom wachsen langsam, verhalten sich aber an ihrem Entstehungsort maligne, da sie invasiv destruktiv in ihre Umgebung eindringen können. Sie metastasieren allerdings nur extrem selten oder gar nicht. Histologische Kennzeichen sind ein uniformes Zellbild, palisadenförmige Zellanordnungen und we-

nig Mitosen. Typisch ist eine hohe Rezidivneigung nach operativer Entfernung.

**Borderline-Tumoren:** Bei den Borderline Tumoren (z. B. einige Schilddrüsenadenome) kann die Dignität histologisch nicht eindeutig bestimmt werden.

#### PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



! **Kernpolymorphie** = Zellkerne sind unterschiedlich groß und unterschiedlich geformt.

! **Mitosefigur** = Zelle in mitotischer Teilung (Abb. 6.1c!).

## 6.4 Stadien der Tumorentwicklung

### 6.4.1 Präkanzerosen

**DEFINITION** Präkanzerosen sind Gewebeveränderungen, die mit einem **erhöhten Entartungsrisiko** einhergehen.

Präkanzerosen können sowohl **angeboren** als auch **erworben** sein. Es gibt fakultative und obligate Präkanzerosen (Tab. 6.4):

- **fakultativ:** Entartungsrisiko < 30%, lange Zeitspanne zwischen Auftreten der Präkanzerose und Entartung
- **obligat:** Entartungsrisiko > 30%, kurze Zeitspanne zwischen Auftreten der Präkanzerose und Entartung.

### 6.4.2 Vorstufen maligner Tumoren

#### Intraepitheliale Neoplasie

**Synonym:** Dysplasie

**DEFINITION** Eine intraepitheliale Neoplasie ist eine potenziell reversible Fehlgestaltung von Gewebe, die auf histologischer und zellulärer Ebene vom ursprünglichen Gewebe abweicht.

Eine intraepitheliale Neoplasie entsteht als Antwort des Gewebes auf einen chronischen Reiz. Im Gegensatz zur Metaplasie (S. 13) ist bei der intraepithelialen Neoplasie die **Gewebedifferenzierung gestört**: Im histologischen Bild zeigen sich Kernpleomorphismen und die mitotische Aktivität ist gesteigert. Die Zellteilung läuft aber i. d. R. (noch) kontrolliert ab! Mit zunehmender Entdifferenzierung verlieren die Zellen ihre physiologische Ausrichtung im Zellverband.

Niedriggradige intraepitheliale Neoplasien sind **prinzipiell reversibel**, d. h., mit Wegfall des Reizes können sich die Veränderungen zurückbilden.

**PRAXIS** Die **high grade intraepitheliale Neoplasie** stellt eine schwerwiegende Veränderung dar und zählt deshalb zu den **obligaten Präkanzerosen**.

#### Leukoplakie

**DEFINITION** Leukoplakie beschreibt eine herdförmige **Veränderung des Plattenepithels**, die zu einer weißlichen, nicht abwischbaren Veränderung des Oberflächenepithels führt (Abb. 6.2).

Eine Leukoplakie entsteht z. B. bei chronischem Nikotin bzw. Alkoholabusus und mechanischer Druckbeanspruchung. Sie kommt v. a. an der Schleimhaut im Mund und Rachenraum, an Ösophagus, Genitalien und Harnblase vor. Histologische Kennzeichen sind Hyperkeratose, überstürzte Hornbildung (kernhaltige Hornschuppen), Hyperplasie der Basalzellschicht und ggf. lymphozytäre Stromainfiltration. Geht sie mit **dysplastischen Veränderungen** (Nachweis von Zellatypien) einher, zählt sie zu den **fakultativen Präkanzerosen** (S. 39).

Tab. 6.4 Fakultative und obligate Präkanzerosen (Auswahl)

Präkanzerose	Tumor
<b>fakultative Präkanzerosen</b>	
Barrett Ösophagus (Endobrachyösophagus)	Adenokarzinom des Ösophagus
Achalasie	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus
adenomatöse Kolonpolypen	Kolonkarzinom
Morbus Ménétrier (Riesenfalten gastritis)	Magenkarzinom
adenomatöse Magenpolypen	Magenkarzinom
Colitis ulcerosa	Kolonkarzinom
Leberzirrhose	hepatozelluläres Karzinom
aktinische Keratose	Plattenepithelkarzinome der Haut
atypische duktale Hyperplasie	Mammakarzinom
Leukoplakie mit Zellatypien	Plattenepithelkarzinom
<b>obligate Präkanzerosen</b>	
familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)	Kolonkarzinom
Xeroderma pigmentosum	Plattenepithelkarzinome der Haut
Carcinoma in situ der Mamma	Mammakarzinom
zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad III (Carcinoma in situ der Zervix)	Zervixkarzinom
C Zell Hyperplasie der Schilddrüse	medulläres Schilddrüsenkarzinom

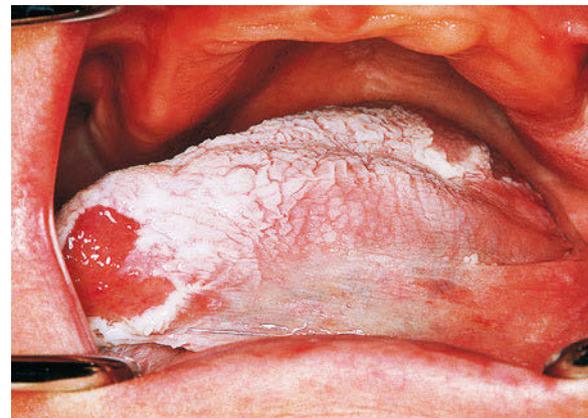


Abb. 6.2 **Leukoplakie.** Weißliche, nicht abwischbare Veränderung des Oberflächenepithels. [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme, 1998]

#### Carcinoma in situ (Cis)

**Synonym:** In situ Neoplasie

Das Carcinoma in situ besitzt zwar histopathologisch ein **hochgradig atypisches Epithel** (Abb. 6.3), zeigt aber **kein invasives Wachstum**: Die Basalmembran wird nicht durchbrochen, der Tumor wächst rein intraepithelial. Es handelt sich folglich um ein **nicht invasives Malignom**, das noch auf „Ort und Stelle“ (in situ) begrenzt ist und noch **keine Metastasen** absiedeln kann.

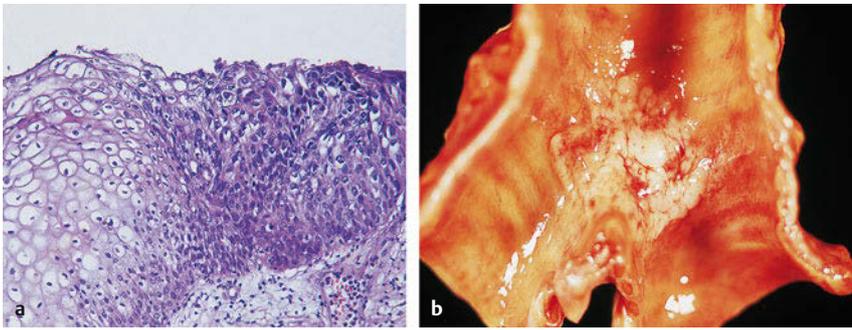


Abb. 6.3 Carcinoma in situ (Bronchus).

- a Histologischer Befund (hochgradige Epitheltypen, Polaritätsverlust, intakte Basalmembran). [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme, 1998]  
 b Makroskopischer Befund. [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme, 1998]

### 6.4.3 Maligne Läsionen

#### Mikroinvasives Karzinom (Frühkarzinom)

Frühkarzinome zeigen eine auf die Schleimhaut des betroffenen Organs begrenzte Invasivität. Da sie die Basalmembran durchbrochen haben, können Frühkarzinome (im Gegensatz zum Carcinoma in situ) bereits metastasieren. Bei rechtzeitiger Behandlung haben sie jedoch meist eine sehr gute Prognose. Besondere Bedeutung hat die Früherkennung mikroinvasiver Karzinome von Magen und Zervix.

#### Metastasierendes/invasives Karzinom

Der Tumor infiltriert aggressiv ins angrenzende Gewebe und destruiert dessen strukturelle und funktionelle Ordnung. Er kann in Blut- und Lymphbahnen eindringen und auf diesem Wege hämatogen bzw. lymphogen metastasieren. Der Differenzierungsgrad des bösartigen Gewebes gleicht nur noch geringfügig dem des Ausgangsgewebes.

### 6.4.4 Tumorartige Läsionen

Tumorartige Läsionen besitzen zwar das morphologische Erscheinungsbild und einige Verhaltensweisen eines Tumors, entstehen aber nicht durch eine autonome Gewebsneubildung. Sie werden daher auch als **Pseudotumor** bezeichnet:

- **Eplulis:** Struktur aus Granulationsgewebe (= Granularzelltumor), die als Reaktion auf chronische Entzündungen im Zahnfleisch und auf dem Alveolarfortsatz entsteht (entzündlich reaktives Granulom).
- **Myositis ossificans:** ossäre Metaplasie des Bindegewebes der Skelettmuskulatur, die als Reaktion auf chronische Beanspruchung entsteht und als rasch wachsender „Tumor“ erscheint.

## 6.5 Tumorwachstum

Das Tumorwachstum hängt von dem Verhältnis zwischen der Proliferations- und Zellzerfallsrate und der Tumordurchblutung ab.

### 6.5.1 Zellproliferation und Zellverlust

**Zellproliferationsrate** (Wachstumsfraktion): Sie gibt denjenigen Anteil der Tumorzellen an, der sich in der **DNA-Synthese** befinden. Ihre Bestimmung erfolgt entweder durch die immunhistochemische Quantifizierung des proliferationsassoziierten Ki67 Antigens in den Tumorzellen oder durch die Anzahl der Zellen mit Mitose im Gewebeschnitt. Je undifferenzierter ein Tumor ist, desto schneller wächst er und desto höher ist die Zellproliferationsrate: In anaplastischen Karzinomen liegt sie bei über 30%, in hoch differenzierten Tumoren nur zwischen 2 und 8%.

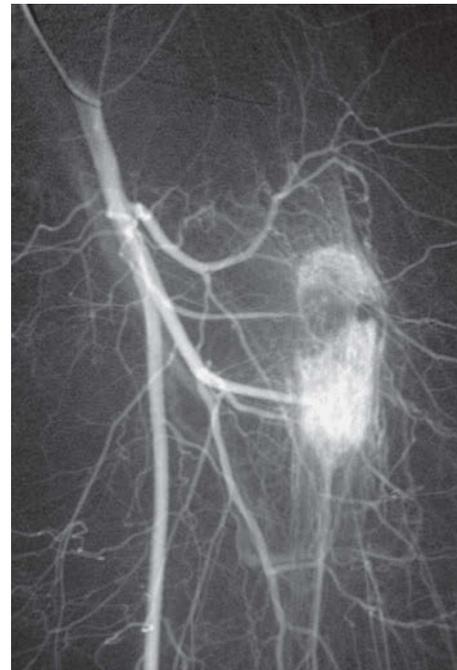


Abb. 6.4 Blutversorgung einer Knochenmetastase. Die selektive Darstellung der A. femoralis zeigt das von der A. profunda femoris versorgte Tumorgefäßbett einer Knochenmetastase. [aus: Oestmann, Radiologie, Thieme, 2005]

**Zellverlustrate:** Sie setzt sich aus der Apoptoserate und den durch Ischämie (s. u. Tumordurchblutung) und Therapie induzierten Tumorzellnekrosen zusammen.

### 6.5.2 Tumordurchblutung

Bis zu einem Tumordurchmesser von 1 bis 2 mm erfolgt die Sauerstoffversorgung durch Diffusion aus der Umgebung. Über einem Durchmesser von 2 mm sind Tumoren auf eine Gefäßversorgung angewiesen. Viele Tumoren stimulieren deshalb die **Angiogenese** durch Bildung von Gefäßwachstumsfaktoren (z. B. Angiogenin, VEGF, FGF). Initial wächst der Tumor exponentiell mit der zunehmenden Gefäßversorgung. Im Laufe der Zeit kann die Tumorangio-genese mit dem Tumorwachstum nicht mehr Schritt halten, sodass es zu **ischämischen Tumornekrosen** und zur **Tumorregression** kommt (Abb. 6.4).

### 6.5.3 Tumorstoffwechsel

**Energiestoffwechsel:** Da die Tumorangio-genese mit dem Tumorwachstum oft nicht mehr Schritt halten kann, müssen Tumoren aufgrund des Sauerstoffmangels ihren Energiebedarf in großen

Teilen durch anaerobe Glykolyse decken. Typisch für die meisten Tumorzellen ist deshalb eine **gesteigerte Laktatbildung**.

**Ektope Stoffwechsel- und Syntheseleistungen:** Maligne Tumoren haben alle einen vereinfachten Stoffwechsel. Dies führt dazu, dass Tumoren unterschiedlicher histogenetischer Herkunft eine ähnliche Enzymausstattung aufweisen (**biochemische Konvergenz**).

So produzieren Tumorzellen z. B. Hormone, die von ihrem Ursprungsgewebe normalerweise nicht synthetisiert werden und Ursache für die beobachteten **Paraneoplasien** sind (z. B. ACTH Produktion mit Cushing Syndrom beim kleinzelligen Bronchialkarzinom).

**Onkofetale Stoffwechsel- und Syntheseleistungen:** Tumorzellen produzieren Substanzen, die die Ursprungszelle unter physiologischen Bedingungen ausschließlich während der embryonalen oder fetalen Entwicklung synthetisiert (sog. **onkofetale Antigene**).

**PRAXIS** Die onkofetalen Antigene können als **Tumormarker** in der Verlaufsbeobachtung der Tumoren bestimmt werden. Zum Beispiel spricht ein Wiederanstieg für ein Rezidiv. Wichtige Beispiele sind  $\alpha$  Fetoprotein (AFP), karzinoembryonales Antigen (CEA) und Choriongonadotropin ( $\beta$  HCG).

### 6.5.4 Invasion und Metastasierung

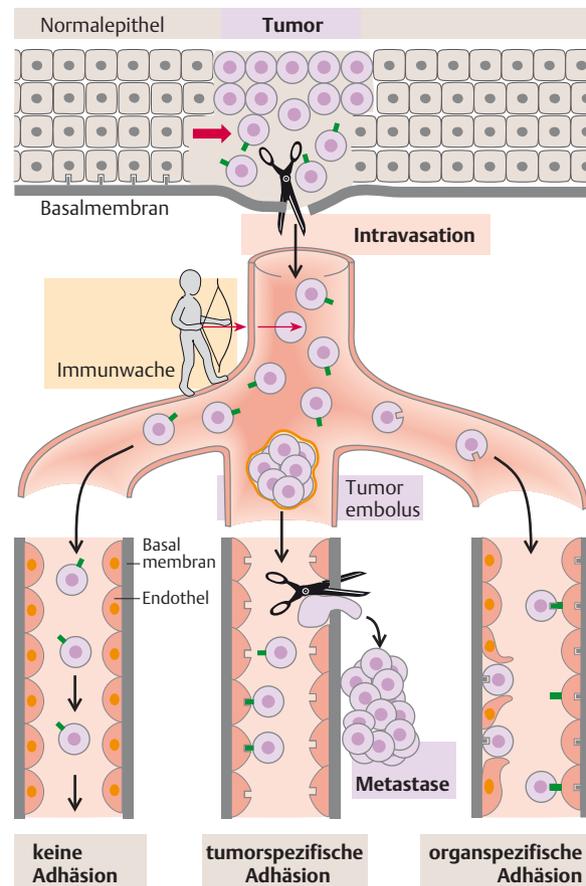
#### Invasion:

**Auflösung der Zell-Zell-Kontakte:** Bei maligne transformierten Zellen sind die Zelladhäsionsmoleküle, die den Kontakt zwischen Zellen herstellen, funktionsuntüchtig oder fehlen ganz, sodass sich die Zellen ungehemmt weiter teilen und aus ihrem Zellzusammenhalt lösen können (**Verlust der Kontaktinhibition**).

**Gewebegradation und Migration:** Zum Durchbrechen der Basalmembran bildet der Tumor sog. **Metalloproteinasen**, die Kollagen, Laminin und Fibronectin abbauen können. Durch aktive amöboide Bewegungen dringt der Tumor in die so entstehenden Geweberäume ein. Unterstützt wird die Migration durch membranständige, extrazelluläre Matrixrezeptoren (v. a. Integrine und der Hyaluronsäurerezeptor CD44), mit denen sich die Tumorzellen an die verschiedenen Komponenten der Basalmembran und des Stromas (Kollagen, Laminin, Fibronectin) anheften können.

**Metastasierung:** Die Metastasierung ist ein hochselektiver Vorgang: Nur aus wenigen der Millionen verschleppten Zellen eines bösartigen Tumors entwickeln sich tatsächlich Tochtergeschwülste. Die sog. „Metastasierungskaskade“ setzt sich aus folgenden Stufen zusammen (Abb. 6.5):

- **Intravasation:** Das aktive Eindringen in die Metastasierungswege (Lymph- und Blutbahnen, Körperhöhlen) verläuft wie bei der Invasion.
- **Tumorzellverschleppung:** In diesem Stadium innerhalb der Lymph- und Blutbahn oder in anderen Körperflüssigkeiten ist es für die Tumorzellen entscheidend, den körpereigenen Abwehrmechanismen durch das Immunsystem zu entgehen. Man spricht vom sog. Immunescape (S. 37).
- **Extravasation:** Tumorzellkomplexe, die mit einem Fibrinmantel umgeben sind (= Tumorzellemboli) bleiben in der terminalen Strombahn hängen. Der Austritt aus den Metastasierungswegen und die Organabsiedelung wird über Oberflächen



**Abb. 6.5 Ablauf der Metastasierung.** Durch „Lockerung“ der Zell-Zell-Kontakte können Tumorzellen aus dem ursprünglichen Zellverband auswandern. Mit ihren Proteasen können sie die Basalmembran durchbrechen und in kleine Lymph- und Blutgefäße eindringen. Der Großteil der Tumorzellen wird noch innerhalb der ersten 24 Stunden in den Blut- und Lymphgefäßen von der körpereigenen Immunabwehr unschädlich gemacht, nur wenige Tumorzellen können geschützt in einem im Embolus und mit Fibrin umhüllt überleben. Aufgrund organspezifischer Rezeptoren oder bestimmter Oberflächenstrukturen bleiben die ausgewanderten Zellen tumor bzw. organspezifisch haften und wachsen schließlich zu Metastasen heran. [aus: Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

rezeptoren auf den Tumorzellen und den entsprechenden Liganden auf den Endothelien vermittelt. Dies ist auch die Ursache für die häufig beobachtete Organpräferenz bestimmter Tumoren. Die eigentliche Extravasation folgt denselben Prinzipien wie die Invasion.

#### ▪ Ausbildung der Tochtergeschwulst.

#### Metastasierungswege:

**Lymphogene Metastasierung:** ist der häufigste Metastasierungsweg (Abb. 6.6). Da Lymphgefäße im Gegensatz zu Blutgefäßen **keine Basalmembran** besitzen, können die Tumorzellen leicht in die Lymphbahnen eindringen. Meist siedeln sie sich zu nächst im nächstgelegenen Lymphknoten ab (= **lymphonoduläre Metastasierung**) und vermehren sich dort in den subkapsulär gelegenen Randsinus. Sie durchwuchern das gesamte noduläre Gewebe (sichtbar als „**Lymphknotenmetastase**“) und durchbrechen schließlich die Kapsel des Lymphknotens und infiltrieren das angrenzende Gewebe oder Blutgefäß. Die Tumorzellen werden weiterverschleppt, befallen mehrere hintereinandergeschaltete Lymphknotenstationen und gelangen über den Ductus thoracicus schließlich in weit entfernte Lymphknoten und die Blut

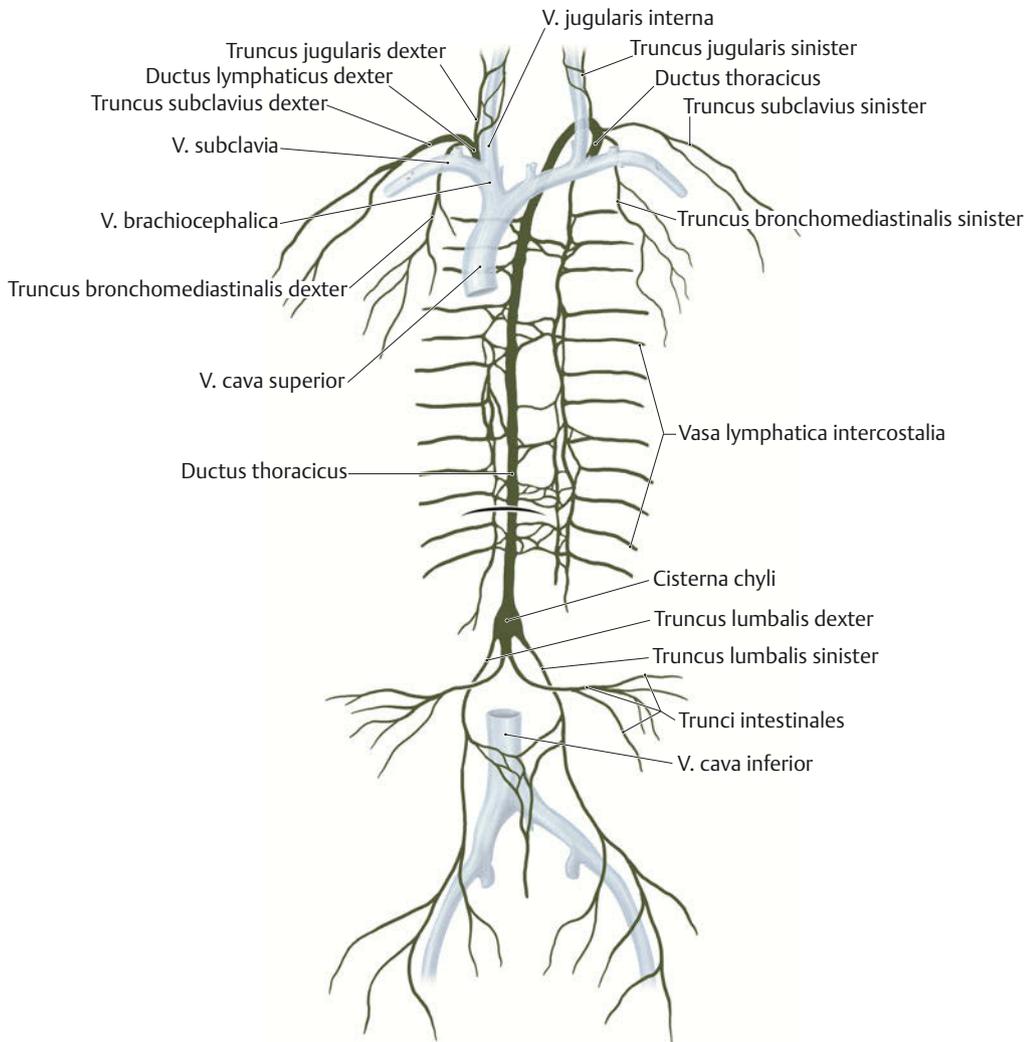


Abb. 6.6 Einzugsgebiete der wichtigsten Lymphknotenregionen bzw. der wichtigsten Lymphabflüsse. Der Ductus lymphaticus dexter mündet im Angulus venosus dexter, der Ductus thoracicus im Angulus venosus sinister. [aus: Kirsch, Taschenlehrbuch Anatomie, Thieme, 2010]

bahn (**Fernmetastasen**). Bei günstigen Strömungsverhältnissen können sich die Tumorzellen aber auch direkt in den Lymphgefäßen vermehren, diese verstopfen und an ihnen entlangwachsen (**Lymphangiosis carcinomatosa**).

**Sentinel-Lymphknoten:** Den unterschiedlichen Lymphabstromgebieten des Körpers ist jeweils ein „Grenzwächterlymphknoten“ („sentinel node“) zugeordnet. Das ist der erste Lymphknoten, der die angeschwemmte Lymphe filtert, bevor er sie an die nachgeschalteten Lymphknoten weiterleitet. Ist dieser Lymphknoten metastasenfrem, kann man davon ausgehen, dass auch die nachgeschalteten Lymphknoten nicht befallen sind.

**Hämatogene Metastasierung:** Der Tumor bricht meist im Bereich von Venolen in das Blutgefäßsystem ein. Die wenigen Tumorzellen, die den Angriff des Immunsystems überleben, bleiben schließlich in den präkapillären Arteriolen hängen, heften sich über Adhäsionsmoleküle an das Endothel, verlassen die Blutbahn und bilden Metastasen im angrenzenden Organ. Der Metastasierungsort hängt entscheidend von der Tumorkonlokalisierung ab (Tab. 6.5).

**Kavitäre Metastasierung:** Die Tumorzellen brechen in Körperhöhlen (z. B. Pleura, Peritonealhöhle, Perikard, Liquorraum) ein und bilden dort einzelne oder mehrere Tochtergeschwulste (**Karzinose**). In den serösen Körperhöhlen geht die kavitäre Metastasierung häufig mit einer hämorrhagischen Ergussbildung einher. Auch die Absiedelung von Metastasen in bestimmte Organe der Körperhöhle, z. B. der **Krukenberg-Tumor** des Ovars als **Abtropfmetastase** eines Siegelringzellkarzinoms des Magens, ist Ausdruck einer kavitären Metastasierung.

**Kanikuläre Metastasierung:** Der Tumor breitet sich innerhalb eines mit Epithel ausgekleideten kanikulären Systems aus (z. B. Bronchien, Gallengänge, Milchgänge, ableitende Harnwege). Diese Form der Metastasierung ist eher selten.

**Iatrogene Metastasierung (Impfmetastasen):** Bei diagnostischen Eingriffen wie Biopsie oder Exsudatpunktion können Tumorzellen iatrogen in den Stichkanal verschleppt werden (z. B. Gallenblasenkarzinom).

Tab. 6.5 Hämatogene Metastasierungstypen

Metastasierungstyp	Lage des Primärtumors	Abfluss	primärer Metastasierungsort
Lungentyp	Lunge	über Lungenvenen und das Herz in die Organe des großen Kreislaufs	Leber, Knochen, Gehirn, Nebenniere
Pfortadertyp	im Abflussgebiet der Pfortader (unpaare Bauchorgane)	Pfortader	Leber
Cavatyp	im Abflussgebiet der unteren und oberen Hohlvene (z. B. Niere, Knochen, Schilddrüse, Leber, distales Rektum)	über das rechte Herz in den kleinen Kreislauf	Lunge
Vertebralvenentyp	Prostata, Mamma, Lunge	über die prävertebralen Venenplexus in den Knochen	Becken, Wirbelsäule

## 6.6 Rückbildung von Tumoren

Rasch wachsende Malignome bauen meist nur eine verhältnismäßig schlechte Gefäßversorgung auf. Die insuffiziente Versorgung kann im Zusammenspiel mit therapeutischen Interventionen und/oder Abwehrreaktionen des Immunsystems zu einer Rückbildung des Tumors führen. Dabei sind folgende regressive Veränderungen zu beobachten:

- **Hämorrhagien, Nekrosen und Vernarbungen** im Tumorzentrum
- **dystrophe Verkalkungen**, teilweise in Form sandkornähnlicher Konkreme (Psammomkörper).

## 6.7 Stadieneinteilung und Graduierung von Tumoren

**Stadieneinteilung (Staging):** Gemäß der UICC (Union internationale contre le cancer) sind folgende Kriterien bei der Stadieneinteilung einer Tumorerkrankung von Bedeutung:

- Größe und anatomische Ausdehnung des Primärtumors (**T**)
- Befall der regionalen Lymphknoten = Nodi lymphatici (**N**)
- Vorhandensein von Fernmetastasen (**M**).

Mit der **pTNM-Klassifikation** lässt sich das Stadium jeder Tumorerkrankung international standardisiert beschreiben. Die Ziffern **0–4** geben dabei die Ausdehnung/Ausbreitung des Tumors an. Der Kleinbuchstabe **p** bedeutet, dass das Staging auf der postoperativen histopathologischen Befundung beruht. Mit der Präfix **c** (= clinical) wird angegeben, dass die Klassifizierung auf palpatrischen, radiologischen, endoskopischen, operativen oder sonografischen Befunden beruht. **Tab. 6.6** gibt einen Überblick über die Einteilung der Tumorstadien. Die UICC fasst die Stadien nach TNM Klassifikation in 5 Gruppen zusammen (**Tab. 6.7**).

Sonderfälle in der TNM Klassifikation:

- Präfix **r**: Beschreibung von (Lokal) Rezidiven.
- Präfix **y**: Der Tumor wurde vor dem chirurgischen Eingriff (= vor der histopathologischen Befundung) bereits chemotherapeutisch oder strahlentherapeutisch vorbehandelt.
- Präfix **u**: Endoluminal durch Ultraschall befundene Tumorausdehnung und Lymphknotenbefall.

Den Einbruch von Tumoren in Lymphgefäße gibt man anhand des **L-Stadiums** an:

- L0 = keine Lymphgefäßinvasion
- Lx = Lymphgefäßinvasion nicht beurteilbar
- L1 = Lymphgefäßinvasion.

Tab. 6.6 Postoperative histopathologische Tumorstadieneinteilung (Staging)

Stadium	Beschreibung
<b>pT – Primärtumor</b>	
pTis	präinvasives Karzinom (Carcinoma in situ)
pT0	keine histologischen Hinweise auf einen Primärtumor bei Untersuchung des Tumorresektats
pT1, pT2, pT3, pT4	zunehmende Ausdehnung des Primärtumors
pTx	Ausdehnung der Tumorerkrankung histopathologisch nicht bestimmbar
<b>pN – regionale Lymphknoten</b>	
pN0	keine histopathologischen Hinweise auf regionalen Lymphknotenbefall
pN1, (pN2, pN3)	zunehmender regionaler Lymphknotenbefall
pN4	Befall juxta regionaler Lymphknoten (nicht immer anwendbar)
pNx	Ausdehnung des Lymphknotenbefalls ist nicht bestimmbar
<b>pM – Fernmetastasen</b>	
pM0	kein Hinweis auf Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen
pMx	Vorliegen von Fernmetastasen nicht bestimmbar

Tab. 6.7 Stadieneinteilung nach UICC

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
Ia	T1	N0	M0
Ib	T2	N0	M0
IIa	T3	N0	M0
IIb	T4	N0	M0
IIIa	jedes T	N1	M0
IIIb	jedes T	N2	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

Tab. 6.8 Tumordifferenzierungsgrade (Grading)

Grad	Beschreibung
G1	hoch differenzierter Tumor (geringe Malignität)
G2	mittelgradig differenzierter Tumor (meist mäßiggradige Malignität)
G3	wenig differenzierter Tumor (meist hohe Malignität)
G4	undifferenzierter (anaplastischer) Tumor
Gx	Differenzierungsgrad nicht bestimmbar

Analog dazu spiegelt das **V-Stadium** den Einbruch in das venöse System wider (V0 = keinen Veneninvasion, Vx = Veneninvasion nicht beurteilbar, V1 = mikroskopische Veneninvasion, V2 = makroskopische Veneninvasion).

**Differenzierungsgrad (Grading):** Das Grading (G1–G4) beschreibt, wie weit sich ein Tumor in seiner Differenzierung von seinem Ausgangsgewebe entfernt (entdifferenziert) hat. Dem Differenzierungsgrad kommt bei Therapie und Prognose einer Tumorerkrankung entscheidende Bedeutung zu (Tab. 6.8).

**Grading von Karzinomen:** Mit zunehmender Entdifferenzierung nehmen Wachstumsgeschwindigkeit, Bösartigkeit und evtl. Strahlenempfindlichkeit (!) zu.

**Grading von Sarkomen:** Die Bösartigkeit nimmt mit Entdifferenzierung, Mitosezahl und Ausdehnung der Tumornekrosen zu. G1 Sarkome können noch rein chirurgisch therapiert werden; weniger differenzierte sollten zusätzlich chemotherapeutisch behandelt werden.

#### Klassifikation nach Tumorresektion:

- **R0-Resektion:** kein mikroskopischer Resttumor am Präparatrand
  - **R1-Resektion:** mikroskopisch vorhandene Tumorreste
  - **R2-Resektion:** makroskopisch erkennbare Tumorreste
- Ein Tumorrest von 4 mm bedeutet dabei z. B., dass der maximale Durchmesser des größten der Tumorresiduen 4 mm beträgt.

#### PRÜFUNGS HIGHLIGHTS



- ! Das Stadium **IV** der Einteilung nach **UICC** setzt **Fernmetastasen** voraus.
- !! **Kriterien der TNM-Klassifikation:** Größe und anatomische Ausdehnung des Primärtumors (**T**), Befall der regionalen Lymphknoten (**N**), Vorhandensein von Fernmetastasen (**M**).
- ! **R0-Resektion:** Es besteht kein mikroskopischer Resttumor am Präparatrand.
- !! Ein **Tumorrest** von 4 mm bedeutet dabei z. B., dass der maximale Durchmesser des größten der Tumorresiduen 4 mm beträgt.

## 6.8 Tumorsystematik

Tumoren werden nach der **embryonalen Herkunft ihres Ursprungsgewebes** aus den **3 Keimblättern** in epitheliale, nicht epitheliale (mesenchymale), dysontogenetische und neuroektodermale Tumoren eingeteilt. Vor allem hochmaligne Tumoren lassen sich manchmal histologisch nicht eindeutig differenzieren. In diesen Fällen kann der Gewebeerstamm durch den Nachweis gewebetypischer Intermediärfilamente in der Immunhistochemie bestimmt werden (Tab. 6.9).

Tab. 6.9 Intermediärfilamente und ihr Vorkommen

Intermediärfilamenttyp	Ursprung
Desmoplakin	Epithelzellen
Desmin	Muskelzellen
Vimentin	Mesenchymzellen
Keratin	Epithelzellen
Gliafilamente (GFAP)	Astrozyten
Neurofilamente	Neurone

### 6.8.1 Epitheliale Tumoren

Etwa **90%** aller Tumoren gehen von **Epithelzellen** aus. Sie entspringen dem Ektoderm und Entoderm, zu ihren Ursprungsgeweben zählen das **Drüsenepithel**, **Plattenepithel** und **Urothel**. Sie entstehen v. a. in den exo- und endokrinen Drüsen, der Leber, der Niere und in der Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts. Gutartige epitheliale Tumoren enden auf „om“, bösartige Tumoren erhalten den Zusatz „karzinom“. Ein Wechsel der Dignität von benigne zu maligne ist möglich. Epitheliale Tumorzellen exprimieren fast immer **Zytokeratin** und **Desmoplakin**.

#### Benigne epitheliale Tumoren

**Adenome** gehen von den **endo** und **exokrinen Drüsenepithelien** aus. Makroskopisch imponieren Adenome als knotige Tumoren, die häufig durch eine fibröse Kapsel vom umgebenden Gewebe abgegrenzt werden. Schleimhautadenome wachsen häufig exophytisch polypös in das Lumen („Schleimhautpolyp“). Adenome sind hoch differenzierte Tumoren, die ihrem Ursprungsgewebe stark ähneln. Nach Wachstumsmuster und Muttergewebe unterscheidet man folgende Unterformen:

- **Solide Adenome** (v. a. in Drüsen, Leber und Niere): knotige Tumoren, die von einer fibrösen Bindegewebskapsel umgeben sind und sich scharf von ihrem Nachbargewebe abgrenzen.
- **Tubuläre Adenome** (adenomatöser Polyp, v. a. im Intestinaltrakt) gehen vom Schleimhautepithel aus, haben eine glatte Oberfläche und sind häufig über einen Stiel mit der Oberfläche verbunden. Histologisch zeichnet sich dieser Typ durch wuchernde Epithelschläuche aus (z. B. gestielte Kolonadenome, geringe Entartungstendenz).
- **Villöse Adenome** (v. a. im Intestinaltrakt) gehen vom Schleimhautepithel aus, haben eine zottige und vulnerable Oberfläche. Histologisch erkennt man wuchernde Epithelzapfen, die einem gefäßreichen Stroma aufsitzen (z. B. villöses Kolonadenom, hohe Entartungstendenz).
- **Follikuläre Adenome** bestehen aus entarteten Follikelbläschen und werden von einer Bindegewebskapsel vom normalen Gewebe abgegrenzt (z. B. follikuläres Schilddrüsenadenom).
- **Zystisches Adenom** (v. a. Speicheldrüsen, Ovar): ballonierter Tumor mit glatter Oberfläche und zystischen Drüsenlumina, die von einschichtigem Epithel ausgekleidet sind und seröse Flüssigkeit enthalten (z. B. Zystadenom des Ovars).

#### Sonderformen („Mischtumoren“):

- **Fibroadenom:** Das Fibroadenom besteht aus epithelialen (drüsigen) und bindegewebigen Anteilen und wird durch eine Bindegewebskapsel vom umgebenden Gewebe abgegrenzt. Es besitzt keine Entartungstendenz. Das Fibroadenom ist der häufigste benigne Tumor der Mamma.

- **pleomorphes Adenom:** benigner Tumor, der aus Drüsenepithelien, einem myxoiden Stroma und knöchernen und knorpeligen Strukturen aufgebaut ist. Das pleomorphe Adenom kommt v. a. in der Parotis vor.

**Papillome** sind benigne epitheliale Tumoren, die vom **Plattenepithel** der **Haut**, der **Schleimhaut** oder des **Urothels** ausgehen. Nach der Wachstumsrichtung unterscheidet man:

- **exophytische Papillome** (häufigste Form): wachsen breitbasig und warzen (Hautpapillome) oder blumenkohlartig (Schleimhaut und Urothelpapillome) über das Oberflächenniveau des Ausgangsepithels hinaus und weisen eine zottige Oberfläche auf.
- **endophytische Papillome** (selten): wachsen unterhalb des Oberflächenniveaus des Ausgangsepithels.

Histologisch sind Papillome durch eine Auffaltung des Tumorepithels und ein fingerförmiges verästeltes, gefäßreiches Stroma gekennzeichnet. Papillome kommen v. a. an der Haut (Warzen), Schleimhaut (Schleimhaut Papillome, v. a. Mundhöhle, Nasopharynx und Larynx), an den Ausführungsgängen der Drüsen (exokrine Drüsen, Mamma) und am Urothel (Urothelpapillome) vor. Sie besitzen eine hohe Rezidivneigung.

**Urothelpapillome** können **potenziell entarten** und gehören damit zu den **fakultativen Präkanzerosen** (S. 39).

**Onkozytom:** Das Onkozytom ist ein seltener benigner epithelialer Tumor der Niere, der aus Onkozyten (typisch: azidophiles, granuläres Zytoplasma mit zahlreichen, stark vergrößerten Mitochondrien) besteht. Onkozyten findet man auch in Speichel und Schilddrüsenadenomen und Karzinomen (sog. Hürthle Zellen), bei Hypovitaminosen und chronischem Alkoholismus.

### Maligne epitheliale Tumoren

Maligne epitheliale Tumoren zeigen abhängig von ihrer Lokalisation **typische Wuchsformen**: In **soliden Organen** (z. B. Schilddrüse, Leber, Pankreas, Niere) imponieren die Tumoren als **grauweiße Masse** und lassen sich schlecht vom umgebenden Gewebe abgrenzen. Bei den malignen epithelialen Tumoren, die vom Oberflächenepithel der **Hohlorgane** ausgehen, unterscheidet man folgende Wuchsformen:

- **Endophytisch** wachsende Tumoren infiltrieren die Wand eines Hohlorgans oder Gewebes. Man unterscheidet solide, knotige oder diffuse Tumoren.
- **Exophytisch** wachsende Tumoren wachsen blumenkohlartig nach außen (in das Lumen oder an der Oberfläche) und haben eine glatte, polypöse (leicht unregelmäßige) oder papilläre (fingerartig verästelte) Oberfläche.
- **Ulzerös** wachsende Tumoren der Hohlorgane können sowohl endo- als auch exophytisch wachsen. Sie sind durch eine zentrale Nekrose gekennzeichnet.

**Adenokarzinome** gehen vom **Drüsenepithel** aus. In soliden Organen imponieren sie **makroskopisch** knotenförmig, Karzinome des Oberflächenepithels können endo- und exophytisch wachsen. **Histologisch** können sie unterschiedliche Differenzierungsgrade aufweisen.

Man unterscheidet nach der **Wuchsform** papilläre, tubuläre, trabekuläre, azinäre, kribiforme, solide, klarzellige und diffuse Adenokarzinome.

Nach der **Schleimproduktion** unterscheidet man:

- **muzinöse Karzinome:** ausgeprägte extrazelluläre Verschleimung mit glasig transparentem Aspekt, v. a. Gastrointestinaltrakt, Mamma, Ovar; Synonym: Gallertzellkarzinom

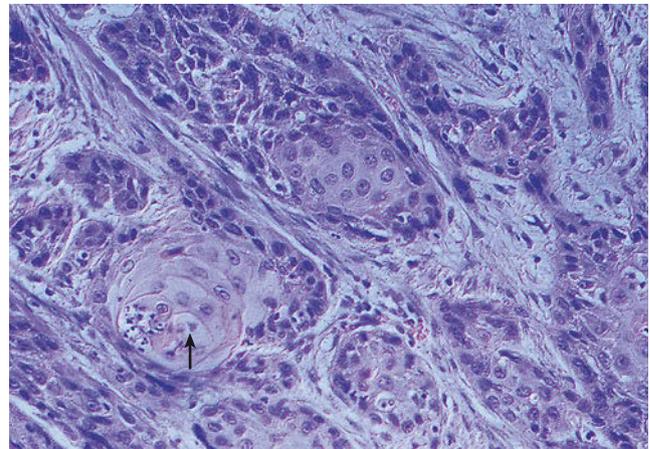


Abb. 6.7 **Hochdifferenziertes Plattenepithelkarzinom mit konzentrischen Hornperlen.** [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme, 1998]

- **Siegelringkarzinome:** intrazelluläre Schleimanhäufung, der Schleim liegt im Zytoplasma und drängt den Zellkern siegelringartig an den Zellrand; Vorkommen v. a. im Magen.

**Plattenepithelkarzinome** gehen vom **Plattenepithel** (v. a. Haut, Mund und Ösophagusschleimhaut, Vagina) oder von **Plattenepithelmetaplasien** (Uterus, Zervix, Bronchial, Urothel oder Gallenblasenschleimhaut) aus und weisen ggf. eine **Verhornung** auf. Sie können hochdifferenziert bis anaplastisch sein. Die Tumorzellen sind groß, polygonal oder spindelförmig und weisen zahlreiche Kernatypien und Mitosefiguren auf. Makroskopisch handelt es sich meistens um **knotige Tumoren**, die endophytisch wachsen und oberflächlich ulzerieren. Hochdifferenzierte Plattenepithelkarzinome können auch exophytisch papillär wachsen (sog. verruköses Plattenepithelkarzinom). Die hochdifferenzierten Karzinome haben immer noch die Fähigkeit zur **Epithelreifung** und **Verhornung**. Die verhornten Zellen, die im Zentrum der Tumorzellnester entstehen, können nicht abgeschilfert werden und ordnen sich deshalb zwischen den Tumorverbänden zu charakteristischen zwiebelschalenartig geschichteten, konzentrischen **Hornperlen** an (Abb. 6.7). Gering differenzierte Karzinome haben die Fähigkeit zur Hornbildung verloren.

**Übergangsepithelkarzinome** (Transitoriazellkarzinome) treten typischerweise an Stellen auf, an denen 2 Epithelarten ineinander übergehen (ableitende Harnwege, Analkanal, Portio der Zervix, Nasen-Rachen-Raum).

Das häufigste Übergangskarzinom ist das **Urothelkarzinom**, das im Bereich des Nierenbeckens, der Ureteren, der Harnblase und der Urethra lokalisiert sein kann. Hochdifferenzierte Tumoren wachsen exophytisch papillär, niedrigdifferenzierte Tumoren meist endophytisch solide. Histologisch lassen sich entartete Zellen beider Ursprungsepithelien nachweisen.

**Undifferenzierte Karzinome** sind Tumoren, die ihre Differenzierung vollständig verloren haben und keinem Normalgewebe mehr ähneln. Die Klassifikation als epithelialer Tumor gelingt meist nur durch **histochemischen Nachweis** von Zytokeratin. Histologisch weisen die Zellen keine Ähnlichkeit mit dem Ursprungsgewebe auf (G4 Karzinome).

#### PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



! Plattenepithelkarzinome zeigen teilweise Verhornungen.

## 6.8.2 Mesenchymale Tumoren und „Lymphome“

Mesenchymale Tumoren leiten sich von pluripotenten Zellen des Stützgewebes (= Mesenchym) ab, das sich größtenteils aus dem Mesoderm entwickelt. Mesenchym ist das „Muttergewebe“ des Binde- und Stützgewebes, der quer- und glattgestreiften Muskulatur, der Herzmuskulatur, der Gefäßendothelien und Blutzellen. Dementsprechend gehören zu den mesenchymalen Tumoren:

- **solide mesenchymale Tumoren**, die v. a. im Binde- und Stützgewebe und der Muskulatur lokalisiert sind

- **Leukämien**: Neoplasien, die von den zellulären Knochenmarkskomponenten ausgehen und häufig in das periphere Blut ausgeschwemmt werden
- **Lymphome**: Neoplasien, die von den lymphatischen Zellen ausgehen.

### LERNTIPP

Benigne Tumoren enden auf „om“, maligne Tumoren erhalten den Zusatz „sarkom“. Natürlich gibt es hiervon auch Ausnahmen: z. B. das Lymphom (bösartig). **Tab. 6.10** gibt einen Überblick über die verschiedenen mesenchymalen Tumoren.

Tab. 6.10 Übersicht über mesenchymale Tumoren

Ausgangszellen	benigne Tumoren		maligne Tumoren	
	Bezeichnung	Histologie	Bezeichnung	Histologie
Adipozyten	Lipom (subkutanes Fettgewebe, v. a. Rumpf und Nacken)	gut differenzierte Adipozyten, keine Läppchengliederung, Gefäß- und Bindegewebszellen	Liposarkom (v. a. Rücken, untere Extremität, retroperitoneales Fettgewebe)	unterschiedlich differenzierte fettgewebsähnliche Zellen, Nekrosen, Hämorrhagien Verkalkungen
Fibroblasten	Fibrom (v. a. Haut und Ovar)	hochdifferenzierte Fibroblasten, kollagenreiches Bindegewebe	Fibrosarkom (häufig im Kniebereich)	zahlreiche spindelförmige Zellen, viele Mitosen, kaum kollagenes Bindegewebe, Nekrosen, Hämorrhagien
Osteozyten	Osteom (v. a. Schädel, Nebenhöhlen, Ohr)	laminäres oder spongiöses Knorpelgewebe	Osteosarkom (v. a. gelenknahe Röhrenknochen)	hochgradig polymorphe, unregelmäßige osteoidbildende Zellen mit atypischen Mitosen
Chondrozyten	Chondrom (v. a. Außenseite kurzer Röhrenknochen oder Knocheninnenseite)	hyaliner Knorpel	Chondrosarkom (v. a. proximales Ende von Femur und Humerus)	viele atypische Chondroblasten, Nekrosen, Hämorrhagien
quergestreifte Muskelzellen	Rhabdomyom (sehr selten, v. a. Herz, Zunge, Larynx, Vulva, Vagina)	vakuolenreiche (Glykogen) quergestreifte Muskelzellen mit granuliertem, azidophilem Zytoplasma	Rhabdomyosarkom (v. a. Kinder: Kopf, Hals, Genitaltrakt, selten bei Erwachsenen, dann v. a. Harnblase)	unregelmäßig große, spindeelige Zellen, glg. mit Querstreifung, Desminexpression
Blutgefäße	Hämangiom (v. a. Säuglinge und Kleinkinder, bevorzugt am Kopf)	kapillärer Typ: hellrot, gefäßreich, Kapsel kavernöser Typ: rotblau, gefäß- und bindegewebsreich, ohne Kapsel	Angiosarkom, v. a. Haut, innere Organe, Mamma, Knochen Beachte: Die frühere Differenzierung in Häm- und Lymphangiosarkom ist heute nicht mehr gebräuchlich, da i. d. R. Mischbilder vorliegen.	viele Blutgefäßschlingen mit atypischen Endothelzellen, bizarr geformte Gefäßlumina, Nekrosen, Hämorrhagien
Lymphgefäße	Lymphangiom (v. a. Haut, Schleimhaut, Retroperitoneum, Mediastinum)	endothelial ausgekleidete, wuchernde Lymphgefäßschlingen, die kapilläre, kavernöse und zystische Formen annehmen können		
glatte Muskelzellen	Leiomyom, v. a. Gefäße, Subkutis, Uterus	regelmäßige Muskelzellbündel, zwischen den Bündeln liegt hyalinisiertes Bindegewebe	Leiomyosarkom (v. a. Uterus, Magen, Blase)	Tumorriesenzellen und hyperchromatische, eosinophile, faszikulär angeordnete glatte Muskelzellen, viele Mitosen, Nekrosen, Hämorrhagien
Zellen der Arachnoidea	Meningeom (im Schädel, v. a. Falx, Keilbeinflügel, Olfaktoriusrinne, Tentorium)	Zwiebelschalenformationen, die bei Verkalkung als „Psammom Körper“ bezeichnet werden		
hämatopoetische Zellen des Knochenmarks			myeloische Leukämien	
lymphatische Zellen des lymphatischen Gewebes			maligne Lymphome, lymphatische Leukämien	

Gutartige mesenchymale Tumoren weisen eine starke Ähnlichkeit mit ihrem differenzierten Ausgangsgewebe aus und sind häufig von einer Bindegewebskapsel umgeben. Die meisten soliden malignen mesenchymalen Tumoren (Ausnahmen: Chondro und Osteosarkom) haben eine weiche Konsistenz und besitzen ein charakteristisches fischfleischartiges Aussehen (griech. sarx, Genitiv sarcos = Fleisch).

### 6.8.3 Dysontogenetische Tumoren

Dysontogenetische Tumoren entwickeln sich aus **Keimmateriale**, das während der embryonalen Entwicklung aus seinem ursprünglichen Entwicklungsort versprengt wurde. Sie können Zellen aus allen 3 Keimblättern enthalten und deshalb auch häufig weder den epithelialen noch den mesenchymalen Tumoren zugeordnet werden. Nach der Entwicklungsstufe unterscheidet man Keimzelltumoren, embryonale Tumoren und embryonale Restgewebetumoren sowie tumorähnliche Neubildungen wie Hamartome und Choristome.

**Keimzelltumoren** leiten sich von **pluri** oder **omnipotenten Keimzellen** ab, deren **Differenzierungspotenz** noch teilweise oder ganz **erhalten** ist. Die Zellen können sich demnach in jedes Gewebe des Körpers entwickeln.

**Teratome** gehen aus pluripotenten Zellen hervor und enthalten häufig Zellen aller 3 Keimblätter. Sie sind v. a. in den Keimdrüsen lokalisiert, treten aber gelegentlich auch mediastinal, retroperitoneal und intrakraniell auf (=extragonadale Teratome). Nach der Ausreifung der am Tumoraufbau beteiligten Gewebe unterscheidet man:

- **reife (benigne) Teratome:** enthalten ausdifferenziertes Gewebe aller 3 Keimblätter (z. B. Zähne, Haare, Knochen, Knorpel, Bronchial- oder Gastrointestinalschleimhaut, **Abb. 6.8a**). Sonderformen sind die monodermale Dermoidzyste (zystische Neubildung, die Haut und Hautanhangsgebilde aufweist, **Abb. 6.8b**) und die Struma ovarii (besteht aus reifem Schilddrüsenewebe).
- **unreife (maligne) Teratome:** enthalten wenig differenzierte Gewebe.

**Maligne Keimzelltumoren der männlichen und weiblichen Gonaden:**

- **Seminom** bzw. **Dysgerminom:** Maligner, kaum differenzierter Keimzelltumor, dessen Zellen unreifen Keimzellen ähneln. Die Zellen weisen stark vergrößerte Kerne mit prominenten Nukleoli auf.
- **Embryonales Karzinom:** Charakteristisch ist die trabekulär-drüsige, teils papilläre Differenzierung.
- **Chorionkarzinom:** hochmaligner Keimzelltumor, der Ähnlichkeit mit dem Zytotrophoblasten aufweist.

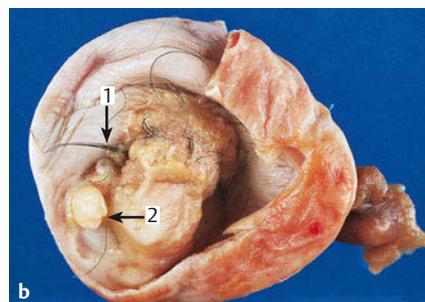
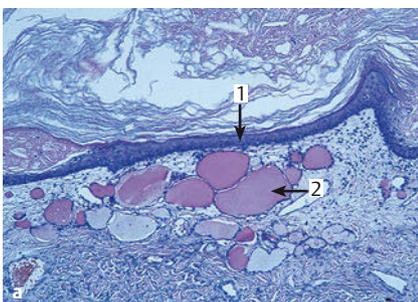
**Embryonale Tumoren (Blastome)** gehen aus **in Differenzierung begriffenen Blastemzellen** einer **Organanlage** hervor. Die Ursprungszellen sind also **nicht mehr pluripotent**. Embryonale Tumoren bestehen häufig aus epithelialen und mesenchymalen Komponenten und sind in den meisten Fällen **hoch maligne**. Da sie bereits bei Geburt angelegt sind, manifestieren sie sich meistens im **Kindesalter**. Histologisch ähneln sie dem entsprechenden embryonalen Gewebe und weisen dicht gepackte, entartete Zellen und wenig zellreiches Stroma auf. Zu den wichtigsten embryonalen Tumoren zählen:

- **Nephroblastom** (Wilms Tumor): unreife Glomeruli und tubuläre Strukturen, dicht gelegene Zellen und wenig Stroma.
- **Neuroblastom:** maligner, katecholaminproduzierender Tumor des sympathischen Nervensystems; häufig im Nebennierenmark, seltener im Grenzstrang lokalisiert; kleine zytoplasmarme Zellen, z. T. mit Rosettenbildung.
- **Retinoblastom:** maligner, intraokulärer Tumor mit polymorphen Zellen mit wenig Zytoplasma. Differenzierte Retinoblastome zeigen eine Rosettenformation um eine zentral liegende Basalmembran. Undifferenzierte Retinoblastome enthalten typischerweise DNA-Kalzium Komplexe.
- **Medulloblastom:** solider Kleinhirntumor, v. a. im Kindes- und Jugendalter; infiltriert aggressiv die liquorhaltigen Räume und Hirnhäute; zeigt ein isomorphes Zellbild mit vielen Mitosefiguren und sog. Pseudorosetten.

**Embryonale Restgewebetumoren** gehen aus Resten embryonalen Gewebes hervor, das sich normalerweise im Laufe der Entwicklung zurückbildet.

- **Kraniopharyngeom:** benigner Tumor, der sich von den Resten der embryonalen Kiemengangsauskleidung (Rathke Tasche) ableitet. Histologisch unterscheidet man das adamantinöse (strangförmiges Plattenepithel, Zysten) und das papilläre (kein ausgereiftes Plattenepithel) Kraniopharyngeom.
- **Chordom:** maligner Tumor, der sich von Resten der Chorda dorsalis ableitet; wächst sehr langsam (Auftreten nach dem 30. Lebensjahr) und lokal destruktiv; neigt zu Metastasen und Rezidiven. Aufgrund seiner Herkunft ist er am häufigsten entlang der Wirbelsäule lokalisiert. Histologisch lassen sich undifferenzierte Zellverbände mit viel mukoider und chondroider Matrix nachweisen.

**Hamartome:** Diese benignen tumorähnlichen Fehlbildungen entstehen durch überschießendes, ungeordnetes Wachstum ortsständigen, ausdifferenzierten Gewebes. Sie zeigen keine Wachstumstendenz und imponieren meist als klar abgrenzbarer Zellhaufen, in dem die Zellen differenziert, aber architektonisch ungeordnet vorliegen. Besonders häufig sind Leber, Lunge und Haut betroffen. Bei Hamartomen, die gleichzeitig in mehreren Organsystemen auftreten, handelt es sich i. d. R. um erbliche Phakomatosen.



**Abb. 6.8 Teratome.**

- a** Reifes Teratom. 1 Plattenepithel; 2 Schilddrüsenewebe. [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme, 1998]
- b** Dermoidzyste. 1 Haarbälge; 2 Zähne. [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme, 1998]

**Choristom:** Tumorähnliche benigne Neubildung, die aus orts fremdem, wahrscheinlich während der Embryonalentwicklung versprengtem Gewebe besteht.

#### 6.8.4 Neuroektodermale Tumoren

Zu den neuroektodermalen Tumoren zählen die neuroepithelien und die melanozytären Tumoren, die sich vom Ektoderm ableiten.

##### **Neuroepitheliale Tumoren:**

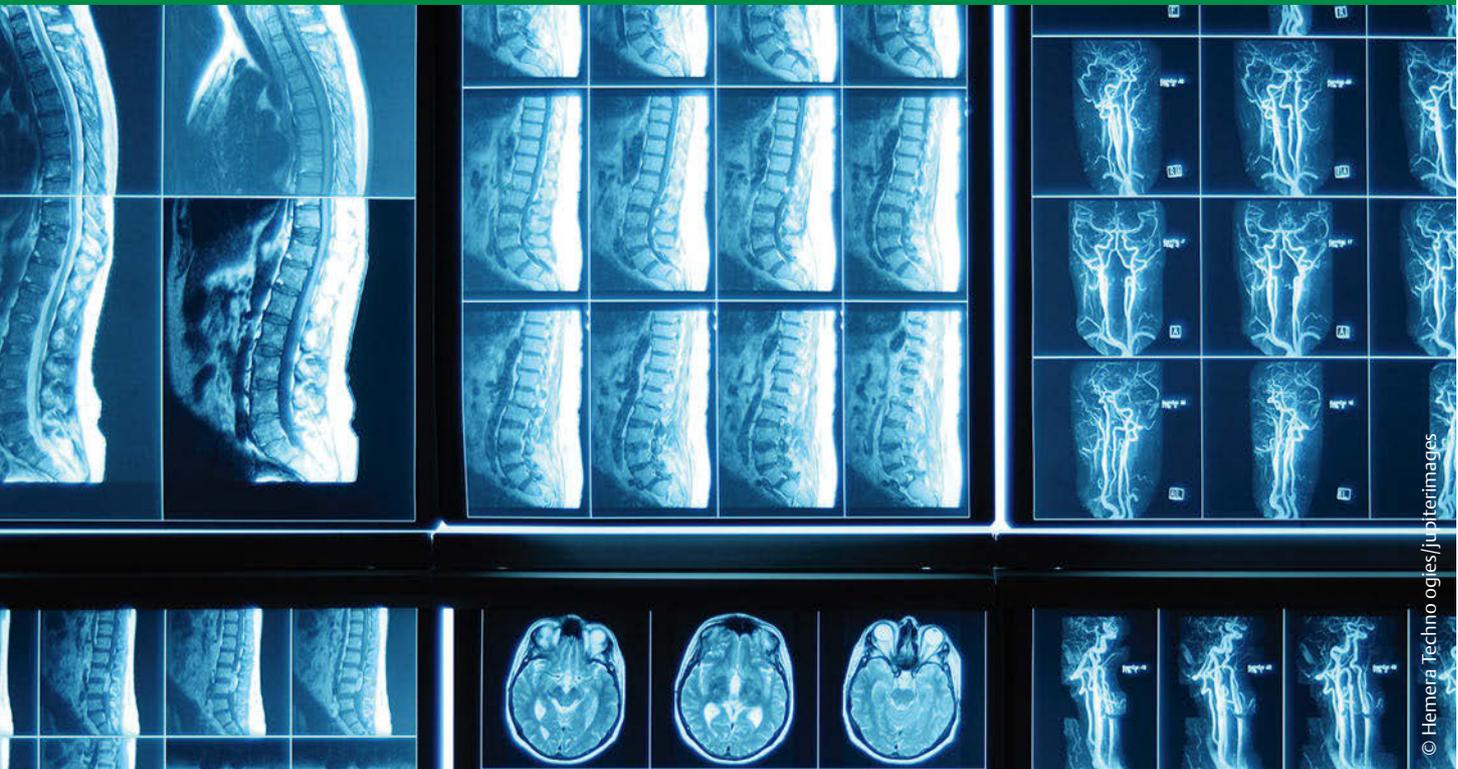
**Neuroepitheliale Tumoren des ZNS** gehen von den Gliazellen (Astrozyten) des Gehirns aus. Je nach Herkunft unterscheidet man Astrozytome, Ependymome, Oligodendrogliome und Glioblastome.

**Neurinome** stammen von den Schwann Zellen der Nerven scheiden ab und können in peripheren Nerven, Spinalwurzeln und Hirnnerven auftreten. Ein Beispiel ist das Akustikusneurinom. Histologisch erkennt man polar ausgerichtete Zellen mit länglichen Kernen und eine palisadenförmige Zellanordnung in Zügen und Wirbeln.

**Neurofibrome** gehen von den Perineuralzellen der peripheren Nervenscheiden aus und besitzen einen hohen Bindegewebsanteil. Sie treten besonders häufig im Rahmen der Neurofibromatose 1 (Morbus Recklinghausen) auf.

**Melanozytäre Tumoren:** Hierzu gehören der benigne Nävuszellnävus und die verschiedenen Formen des malignen Melanoms.

# Radiologie



© Hemera Techno images/jupiterimages

## 7 Allgemeines

### 7.1 Entstehung und Eigenschaften ionisierender Strahlung

#### LERNTIPP

In diesem Skript zur Radiologie werden nur die Grundlagen besprochen. Diese sind nur in den seltensten Fällen Inhalt von Prüfungsfragen. Die spezielle Radiologie wird ausführlich bei den einzelnen Krankheitsbildern erwähnt und dort auch entsprechend als prüfungsrelevant gekennzeichnet.

**DEFINITION** Ionisierende Strahlung ist jede Art von **Strahlung**, die energiereich genug ist, um aus Atomen oder Molekülen Elektronen herauszulösen und so **Ionen** entstehen zu lassen.

#### 7.1.1 Teilchenstrahlung

Teilchenstrahlung besteht wie der Name bereits sagt aus geladenen oder ungeladenen Teilchen. Es handelt sich dabei um folgende Elementarteilchen:

- negativ geladene **Elektronen**
- positiv geladene **Positronen, Protonen** und  **$\alpha$ -Teilchen** (Heliumkerne)
- ungeladene **Neutronen**.

Je größer die Masse des Elementarteilchens ist, desto größer ist die Energie, die durch die Strahlung transportiert wird:  $\alpha$  Teilchen > Neutronen und Protonen > Positronen und Elektronen.

Je nach emittierten Teilchen unterscheidet man:

- **$\alpha$ -Strahlung:**  $\alpha$  Teilchen (Heliumkerne)
- **$\beta$ -Strahlung:** Elektronen, Positronen
- **Protonenstrahlung:** Protonen
- **Neutronenstrahlung:** Neutronen.

#### 7.1.2 Wellenstrahlung

Wellenstrahlung sind **elektromagnetische Wellen**. Diese haben keine Ladung und keine Masse. Nach der Quantentheorie haben elektromagnetische Wellen auch Teilcheneigenschaften (Welle Teilchen Dualismus). Man spricht deshalb auch von **Photonen** oder **Quantenstrahlung**. Je höher die Frequenz einer elektromagnetischen Welle ist, desto größer ist ihre Strahlungsenergie.

Zum elektromagnetischen Spektrum gehören (aufsteigend nach Frequenz bzw. Energie) Radiowellen, Mikrowellen, Infrarotstrahlen, sichtbares Licht, **UV-Strahlen**, **Röntgenstrahlen** und  **$\gamma$ -Strahlen**.

### 7.1.3 Elementarprozesse der Ionisation

**Atome** haben einen Kern aus positiv geladenen **Protonen** und ungeladenen **Neutronen** und eine Hülle aus negativ geladenen **Elektronen**. Ein Atom besitzt immer die gleiche Anzahl Elektronen in der Hülle wie Protonen im Kern, sodass es nach außen neutral ist. Die Elektronen der Hülle halten sich dort in verschiedenen Schalen mit unterschiedlichen Energieniveaus auf. Jede Schale kann dabei nur eine bestimmte Anzahl von Elektronen aufnehmen.

Die **Kernladungszahl** bezeichnet die Anzahl der Protonen im Kern eines chemischen Elements. Der Kern von Kohlenstoff enthält z. B. immer 6 Protonen. Die Anzahl der Neutronen im Kern kann variieren. Es gibt z. B. Kohlenstoffkerne mit 6 Neutronen und Kohlenstoffkerne mit 8 Neutronen.

**Isotope** sind Atome mit unterschiedlicher Neutronenzahl, aber identischer Protonenzahl. Verschiedene Isotope eines Elements haben immer die gleiche Kernladungszahl.

Ein **Nuklid** hat immer eine definierte Anzahl von Protonen und eine definierte Anzahl von Neutronen. Das oben genannte Kohlenstoffatom mit 6 Protonen und 6 Neutronen hat die **Massenzahl** 12 und wird als  $^{12}\text{C}$  bezeichnet. Das zweite oben aufgeführte Nuklid des Kohlenstoffs hat 6 Protonen und 8 Neutronen und damit die Massenzahl 14. Die Schreibweise dafür ist  $^{14}\text{C}$ .  $^{12}\text{C}$  und  $^{14}\text{C}$  sind also 2 verschiedene Nuklide des Kohlenstoffs.

**Radioaktiver Zerfall:** Manche Atomkerne können sich spontan in den eines anderen Elements umwandeln. Solche Kerne nennt man **radioaktiv** oder **Radionuklide**. Dabei kommt es je nach Art der Kernumwandlung zu einer charakteristischen Emission von Strahlung:

- **$\alpha$ -Strahlung** entsteht, wenn sich ein chemisches Element unter Aussendung von Heliumkernen in ein anderes umwandelt.
- **$\beta$ -Strahlung** entsteht, wenn sich ein Neutron in ein Proton (oder umgekehrt) verwandelt. Dabei wird ein  $\beta^-$  Teilchen = Elektron (oder ein  $\beta^+$  Teilchen = Positron) frei.
- **$\gamma$ -Strahlung:** Manchmal entsteht direkt im Anschluss an eine Kernumwandlung noch  $\gamma$  Strahlung. Dabei sendet der durch die energiereiche Umwandlung angeregte Kern ein oder mehrere Photonen aus und fällt dabei auf sein energetisches Grundniveau zurück.  $\gamma$  Strahlung entsteht also nicht direkt durch den Zerfall eines Atomkerns, sondern durch die Rückkehr des angeregten Kerns in seinen Grundzustand.

**Anregung:** Wird Energie durch Strahlung auf ein Elektron der äußeren Atomhülle übertragen, kann dieses Elektron **angeregt** werden und in eine energetisch höhere Schale wechseln. Bei der Rückkehr des angeregten Elektrons auf sein ursprüngliches Energieniveau gibt es die Energie in Form von Photonenstrahlung als **Röntgenstrahlung** oder sichtbares Licht (**Lumineszenz**) wieder ab.

**Ionisation:** Ist die auf das Elektron übertragene Energie größer als seine Bindungsenergie, löst es sich komplett aus seiner Schale und verlässt das Atom. Dieses ist nun positiv geladen, da eine ausgleichende negative Ladung fehlt. Durch die freie Bindungsstelle kann dieses Atom nun als chemisches Radikal mit Biomolekülen reagieren.

## 7.2 Wechselwirkung ionisierender Strahlen mit Materie

### 7.2.1 Primäre und sekundäre Prozesse bei der Ionisation

Trifft ionisierende Strahlung auf Materie, wird Energie übertragen. Werden dabei Atome angeregt oder ionisiert, nennt man diese Wechselwirkungen **Primärprozesse**. Dabei können sich die Energieverhältnisse innerhalb eines Moleküls verschieben und das Molekül kann auseinanderbrechen (Dissoziation). Im wässrigen Milieu der Zelle handelt es sich dabei meist um Wasser (**Radioolyse**). Es entstehen **freie Radikale**, die bei Anwesenheit von Sauerstoff zu Peroxidradikalen weiterreagieren. Diese wechselwirken mit Biomolekülen und können so zur Schädigung oder zum Tod der bestrahlten Zelle führen. Solche Wechselwirkungen nennt man **Sekundärprozesse**.

### 7.2.2 Wechselwirkung direkt ionisierender Strahlung mit Materie

Direkt ionisierende Strahlung besteht aus geladenen Teilchen ( $\alpha$  und  $\beta$  Strahlung, Protonenstrahlung). Die geladenen Teilchen werden beim Auftreffen auf ein Atom gebremst und gestreut, die Energie der Teilchen in **Bremsstrahlung** umgewandelt. Die **Reichweite** von direkt ionisierender Strahlung ist also begrenzt.

Die Reichweite ist abhängig von der Masse des Teilchens. Je größer die Masse, desto geringer die Reichweite. Die größte Reichweite hat demnach Elektronenstrahlung. Die Reichweite ionisierender Strahlung ist außerdem abhängig von der Energie der Strahlung, der Beschaffenheit der durchstrahlten Materie, der Ionisationsdichte in der Materie und der Strahlungsqualität.

### 7.2.3 Wechselwirkung indirekt ionisierender Strahlung mit Materie

Indirekt ionisierende Strahlung besteht aus ungeladenen Teilchen ( $\gamma$ , Röntgen und Infrarotstrahlung, Neutronenstrahlung). Diese verursachen beim Auftreffen auf Materie keine direkte Erregung oder Ionisation. Sie erzeugen durch Streuung oder Absorption geladene Teilchen, die dann wiederum direkt ionisierend wirken. Die Reichweite dieser Strahlung ist sehr hoch.

### Wechselwirkung von Photonen mit Materie

Treffen Photonen auf Materie, können sie sowohl mit den Elektronen der Hülle als auch mit dem Atomkern wechselwirken. Sie geben dabei entweder ihre gesamte Energie oder einen Teil davon an die Materie ab. Dabei kommt es zu verschiedenen Effekten:

**Wechselwirkung mit der Elektronenhülle:** Stoßen hochenergetische **Photonen** und **Elektronen** zusammen, gibt das Photon kinetische Energie an das Elektron ab. Ist die übertragene Energie größer als die Bindungsenergie des Elektrons, kommt es zur Ionisation: Das Elektron fliegt aus der Hülle davon und hinterlässt eine positive Ladung. Dabei gibt es 2 verschiedene Möglichkeiten:

- **Photoeffekt:** Das Photon überträgt seine gesamte kinetische Energie auf das Elektron und wird selbst dabei vernichtet. Das Elektron fliegt davon und hinterlässt eine Lücke in der Atomhülle, die i. d. R. von einem Elektron aus einer weiter außen liegenden Schale wieder aufgefüllt wird. Der Photoeffekt dominiert bei Photonenenergien  $< 200$  keV, wie sie z. B. bei der Röntgenstrahlung gegeben sind. Durch die unterschiedlichen

Ordnungszahlen der einzelnen absorbierenden Gewebestrukturen kommt der Kontrast auf dem Röntgenbild zustande.

- **Compton-Effekt:** Das Photon überträgt nur einen Teil seiner Energie an ein Elektron der äußeren Schale. Es wird gestreut und fliegt als Photon mit größerer Wellenlänge (=niedrigerer Energie) weiter. Das getroffene Elektron (sog. Compton Elektron) verlässt das Atom. Der Compton Effekt ist bei mittleren Energien bis 10 MeV von Bedeutung, also ebenfalls in der Röntgendiagnostik, aber auch in der Strahlentherapie. Photoeffekt und Compton Effekt zählen zu den Primärprozessen.

**Wechselwirkung mit dem Atomkern:** Stößt ein hochenergetisches Photon mit einem Atomkern zusammen, wird es absorbiert und es bilden sich ein Positron und ein Elektron (**Paarbildung**). Das Positron kann mit benachbarten Atomen reagieren, indem es sich mit einem Elektron der Atomhülle vereinigt. Elektron und Positron werden dabei komplett in Energie umgewandelt (**Paarvernichtung**). Diese Energie wird als 2 hochenergetische  $\gamma$  Quanten, die in entgegengesetzter Richtung davonfliegen, frei (Vernichtungsstrahlung). Der Effekt der Paarvernichtung wird bei der PET Diagnostik genutzt.

### Wechselwirkung von Neutronen mit Materie

Neutronen sind ungeladene Teilchen und können demnach nicht direkt mit Protonen im Atomkern oder Elektronen der Atomhülle reagieren. Bei ihrem Auftreffen auf einen Atomkern kann es je doch zu elastischen oder unelastischen Wechselwirkungen kommen. Wird das Neutron am Atomkern nur in seiner Flugbahn abgelenkt und findet kein Energietransfer statt, spricht man von **elastischer Wechselwirkung** (allerdings kann ein Energietransfer z.B. bei leichteren Kernen oder Wasserstoffkernen auftreten). Absorbiert hingegen der Atomkern das Neutron, handelt es sich um **unelastische Wechselwirkungen**. Die aufgenommene Energie wird in Form von  $\gamma$  Strahlung wieder abgegeben.

## 7.3 Messgrößen ionisierender Strahlung

### 7.3.1 Allgemeine Dosisbegriffe

**Ionendosis:** Sie gibt an, wie viel Ladung pro Masse durchstrahlter Luft durch ionisierende Ladung entsteht. Sie ist direkt proportional zur Energie der Strahlung. Die Einheit der Ionendosis ist Coulomb/kg (C/kg).

$$\text{Ionendosis } J = \frac{\text{Ladung}}{\text{Masse}} \frac{Q}{m}$$

**Energiedosis:** Um die Absorption der durch Strahlung transportierten Energie zu messen, verwendet man die Energiedosis D. Sie ist der Quotient der in Materie absorbierten Energie (E) und deren Masse (M). Ihre Einheit ist Gray (Gy).

$$\text{Energiedosis } D = \frac{\text{Energie}}{\text{Masse}} \frac{E}{m}$$

**Äquivalenzdosis:** Um die biologischen Wirksamkeiten verschiedener Strahlungsarten zu berücksichtigen, fließt in die Äquivalenzdosis (H) ein Strahlungswichtungsfaktor ( $\omega_R$ ) mit ein. Dieser wird multipliziert mit der aufgenommenen Energiedosis (D). Die Einheit der Äquivalenzdosis ist Sievert (Sv).

$$\text{Äquivalenzdosis } H = \omega_R \times D$$

Die **effektive Äquivalenzdosis** berücksichtigt die Strahlenempfindlichkeit verschiedener Organe.

### 7.3.2 Dosisbegriffe zur Beschreibung der räumlichen Dosisverteilung

**Oberflächendosis:** Die Oberflächendosis gibt an, wie hoch die Strahlenbelastung der Haut an der bestrahlten Körperstelle ist. Sie setzt sich zusammen aus der einfallenden Strahlung und der reflektierten Strahlung aus dem Körper. Sie wird durch eine direkt der Haut aufliegende Ionisationskammer (S.52) gemessen. Sie findet Verwendung in der Risikoabschätzung bestimmter Hautareale bei Strahlentherapie.

**Tiefendosis:** Die **Tiefendosis** gibt die Dosis in Abhängigkeit von der Gewebstiefe an. Sie hängt von der Wechselwirkung der Strahlung mit dem Gewebe ab. Bei Röntgen und  $\gamma$  Strahlung nimmt die Tiefendosis mit der Eindringtiefe ab, bei Photonenstrahlung steigt sie zunächst auf ein Maximum an und fällt dann wieder ab. Bei geladenen Teilchen bleibt die Dosis relativ konstant, erst am Ende, wenn die Teilchen fast abgebremst sind, steigt die Tiefendosis stark an. Auf diese Weise lässt sich Energie punktuell im Gewebe deponieren. Deshalb ist diese Art der Strahlung gut geeignet für die Strahlentherapie.

Die **relative Tiefendosis** bezeichnet das Verhältnis der Tiefendosis an einer bestimmten Stelle im Gewebe zum Dosismaximum. Das Dosismaximum wird dabei willkürlich auf 100% festgelegt. Bei Röntgen und  $\gamma$  Strahlung liegt das Dosismaximum an der Oberfläche, bei einer 10 mV Photonenstrahlung bei 2,5 cm Tiefe.

**Dosisquersprofil:** Das Dosisquersprofil (auch Dosisverteilung) gibt an, wie sich die Energiedosis im Körper bezogen auf eine bestimmte Gewebeart (z. B. Muskel, Knochen, Fett) verteilt.

**Austrittsdosis:** Die Austrittsdosis bezeichnet die Strahlendosis, die nach der Bestrahlung des Körpers an der Strahlenausgangsstelle noch messbar ist.

**Isodose:** Als Isodose werden alle Flächen mit der gleichen Dosis bezeichnet. Diese können als Linie (Isodosenlinie) in einem durchstrahlten Volumen oder als Kurve (Isodosenkurve) in einer durchstrahlten Ebene miteinander verbunden werden. Isodosen werden in Prozent der Referenzdosis angegeben. Die Isodose findet Verwendung in der Strahlentherapie und dient der Bestimmung der Zielvolumendosis bei der Planung von Bestrahlungen.

### 7.3.3 Dosisbegriffe im Strahlenschutz

Die folgenden Dosen können selten direkt gemessen werden, sondern werden berechnet.

**Ortsdosisleistung:** Die Ortsdosis beschreibt die Äquivalenzdosis bezogen auf einen bestimmten Bereich (Ort). Die **Ortsdosisleistung** summiert die Ortsdosis über einen bestimmten Zeitraum. Sie findet Verwendung im Bereich des Strahlenschutzes, z. B. bei der Bestimmung der Strahlenbelastung verschiedener Arbeitsplätze. Je nach Orts- oder Körperdosis werden bestimmte **Strahlenschutzbereiche** unterschieden:

- **Sperrbereich:** über 3 mSv/h (z. B. Bereiche der Strahlentherapie). Diese Räume dürfen nicht dauerhaft betreten werden (Ausnahme: Patient während einer Strahlentherapie).
- **Kontrollbereich:** über 6 mSv/Jahr. Zutritt nur für Personen mit Personendosimeter und Strahlenschutzbelehrung.
- **Überwachungsbereich:** gleiche Strahlenexposition wie in der freien Natur in Deutschland.

Die **effektive Äquivalenzdosis** berücksichtigt die Strahlenempfindlichkeit verschiedener Organe.

**Personendosis:** Soll bestimmt werden, wie hoch die Strahlenbelastung des menschlichen Körpers ist, z. B. eines Mitarbeiters der Radiologie, verwendet man die Personendosis. Dabei wird mit einem am Körper befindlichen Dosimeter die Äquivalenzdosis gemessen. Das Personendosimeter muss bei Arbeiten mit Strahlung **unter** der Bleischürze getragen werden. Nur so kann die tatsächliche Strahlenbelastung ermittelt werden.

**Körperdosis:** Die gesamte Strahlenbelastung eines Körpers setzt sich zusammen aus den Personendosen der Zeiträume mit Strahlenbelastung (z. B. Arbeitszeit eines Mitarbeiters, Bestrahlungen durch Bildaufnahmen beim Patienten) und der Aktivität inkorporierter Radionuklide (z. B. Kontrastmittel).

**Effektive Dosis (effektive Äquivalenzdosis):** Die effektive Dosis setzt sich aus allen Organdosen zusammen. Diese werden je nach Gewebeart mit einem spezifischen Wichtungsfaktor berechnet. Damit wird die effektive Strahlenbelastung des Körpers erfasst.

**Teilkörperdosis:** Mittelt man die Äquivalenzdosis über einem Teil des Körpers oder einem Organ, erhält man die Teilkörperdosis. Die Teilkörperdosen aller menschlichen Organe ergeben die (Gesamt-)Körperdosis.

### 7.3.4 Strahlungsnachweis in der Radiologie

Der Nachweis von Strahlung erfolgt mit Strahlungsdetektoren.

**Ionisationskammer:** Das Prinzip der Ionisationskammer beruht auf der Ionisation von Gasatomen (Abb. 7.1). Das Gas befindet sich in einer luftdichten Kammer mit 2 Elektroden, zwischen denen eine Spannung anliegt. Trifft Strahlung auf die (neutralen) Gasatome, werden diese ionisiert und wandern zur jeweils entgegengesetzt geladenen Elektrode. Dadurch kommt es zu einem messbaren Ladungsfluss in der Kammer. Aus der freigesetzten Ladungsmenge lässt sich die Energiedosis berechnen. Diese Messmethode ist sehr genau und wird vielseitig verwendet. So gibt es Ionisationskammern in jeder Röntgenanlage, um die Strahlendosis bei Aufnahmen genau zu bestimmen. Aber auch bei Szintigrafien, Durchleuchtungsaufnahmen und im Strahlenschutz werden Ionisationskammern verwendet.

**Szintillationsdetektoren:** In Szintillationsdetektoren trifft Röntgenstrahlung auf einen sog. Szintillator, der bei Wechselwirkung mit Röntgenstrahlung Photonen freisetzt. Die Photonen werden je nach Detektor auf unterschiedliche Art nachgewiesen.

**Röntgenfilm:** Auch der Röntgenfilm dient der Messung radioaktiver Strahlung. Eigenschaften, Aufbau und Verwendung werden im nächsten Kapitel beschrieben.

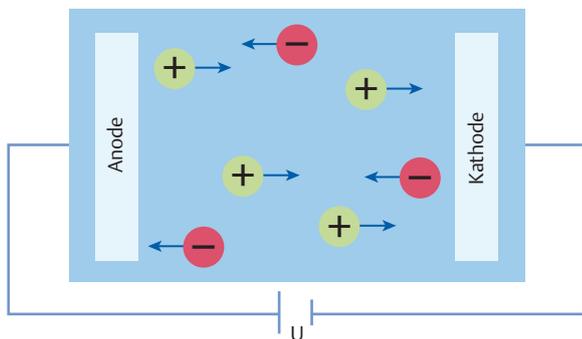


Abb. 7.1 Schema einer Ionisationskammer.

## 7.4 Aufbau und Prinzip einer Röntgenanlage

Eine Röntgenanlage besteht aus einem Röntgenstrahler, einem Generator und weiterem Zubehör (Abb. 7.2). Im Röntgenstrahler werden die eigentlichen Röntgenstrahlen erzeugt. Er besteht aus einer Röntgenröhre (Kathode und Anode) und einer Schutzummantelung. Diese ist notwendig, um austretende Durchlassstrahlung möglichst gering zu halten. Die eigentliche Nutzstrahlung wird durch ein Blendensystem aus der Schutzummantelung geleitet.

### DEFINITION

**Nutzstrahlung:** jede Strahlung, die die zur Strahlenanwendung vorgesehene Öffnung (Blende) des Röntgenstrahlers verlässt.

**Durchlassstrahlung:** die den Schutzmantel durchtretende Strahlung, die sich ungewollt frei im Raum verteilt.

**Streustrahlung:** die aus der **Streuung** von Photonen resultierende Strahlung. Um die Streustrahlung möglichst gering zu halten, verwendet man Streustrahlraster (S. 53).

**Halbwertsschichtdicke:** die Dicke eines durchstrahlten Materials oder Gewebes, die nötig ist, um die Strahlung um die Hälfte zu reduzieren.

Die korrekte **Lagerung des Patienten** ist besonders wichtig, um **Bewegungsunschärfe** zu vermeiden. Die Filmkassette befindet sich so nah wie möglich am Patienten (geringer **Objekt-Film-Abstand**), um eine **Unschärfe durch Streuung** zu vermeiden. Auf der anderen Seite sollte der Patient so weit wie möglich von der Röntgenröhre entfernt sein (großer **Fokus-Objekt-Abstand**), um die Randunschärfe gering zu halten. Weiterhin sollte die Gewebedicke minimiert werden, um Strahlendosis zu sparen.

### 7.4.1 Kathode und Anode

Innerhalb der Röntgenröhre befindet sich die **Kathode** mit einem Glühdraht aus Wolfram, der durch die Kathodenheizung (Niederspannung) zum Glühen gebracht wird. Bei hohen Temperaturen treten Elektronen aus dem Draht aus (= Röhrenstrom), die im elektrischen Hochspannungsfeld zwischen Kathode und Anode (= Röhrenspannung) beschleunigt werden. Beim Auftreffen der Elektronen auf die **Anode** wird ihre kinetische Energie zu etwa

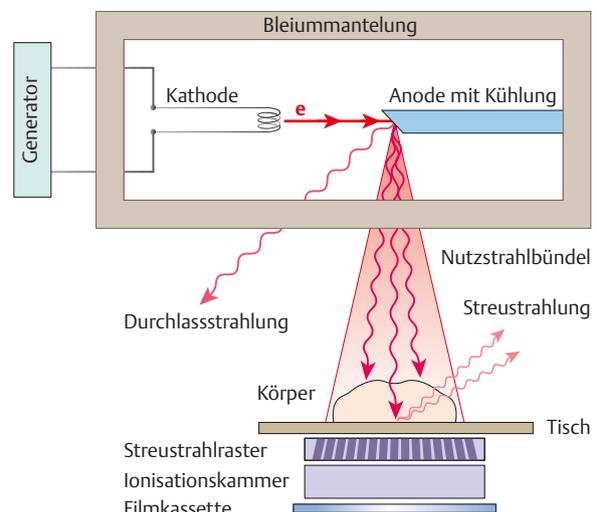


Abb. 7.2 Aufbau einer Röntgenanlage.

1% in elektromagnetische Röntgenbremsstrahlung umgewandelt. Aus dem Rest entsteht thermische Energie, weshalb die Anode einer ständigen Kühlung bedarf. Deswegen wird die Röntgenröhre innerhalb der Bleiummantelung in Öl gelagert.

### 7.4.2 Röhrenstrom und Röhrenspannung

Röhrenstrom und Röhrenspannung können unterschiedlich reguliert werden und ermöglichen somit eine individuelle Anpassung an die jeweiligen Anforderungen. Mit dem **Röhrenstrom** wird die Anzahl der emittierten Elektronen und damit die Strahlenintensität reguliert. Wird die Stromstärke erhöht, steigt die Zahl der beschleunigten Elektronen und Strukturen können mit höherer Auflösung dargestellt werden. Allerdings steigt direkt proportional auch die **Dosisleistung**. Hier kann durch eine entsprechende Filterung eine Dosisreduktion für den Patienten erreicht werden. Eine Erhöhung der **Röhrenspannung** führt zu einer höheren Beschleunigung der Elektronen in Richtung Anode, die entstehende Röntgenstrahlung wird energiereicher und kann somit tiefer in Materie eindringen. Über eine **Belichtungsautomatik** kann die für den gewünschten Kontrast notwendige Belichtungszeit gesteuert werden. Durch eine dem Röntgenfilm aufgelegte Ionisationskammer wird sofort nach Erreichen der nötigen Dosis die Strahlenquelle abgeschaltet.

### 7.4.3 Arten der entstehenden Röntgenstrahlung

**Bremsstrahlung:** Die Bremsstrahlung, die beim Auftreffen der Elektronen auf die Anode entsteht, ist die eigentliche Röntgenstrahlung. Es ist eine Photonenstrahlung, die im Gewebe exponentiell geschwächt wird. Beim Auftreffen geben die Elektronen unterschiedliche Anteile ihrer Energie an das Anodenmaterial ab, wodurch ein **kontinuierliches Bremsspektrum** entsteht. Entsprechend ihrer Energie wird die Qualität der Röntgenstrahlung in weiche, harte und ultraharte Strahlung eingeteilt:

- **Weiche Strahlung** (< 100 keV) eignet sich für die Darstellung annähernd gleicher Strukturen mit schwachem Kontrast (Weichteilgewebe der Mamma).
- **Harte Strahlung** (100 keV bis 1 MeV) hingegen macht Dichteunterschiede verschiedener Gewebe sichtbar (Lungenvolumen luftgefüllt und Gefäße flüssigkeitsgefüllt).
- **Ultraharte Strahlung** (> 1 MeV) wird in der Strahlentherapie eingesetzt.

**Charakteristische Strahlung:** Bei der Wechselwirkung der Elektronen mit der Anode entsteht nicht nur Bremsstrahlung, sondern es werden auch die Atome des Anodenmaterials angeregt. Bei der Rückkehr in den Grundzustand emittieren sie die sog. charakteristische Strahlung, die aus diskreten Spektrallinien besteht.

**Linienspektrum:** Die Gesamtheit aus kontinuierlichem Bremsspektrum und den Spektrallinien wird als **Linienspektrum** bezeichnet. Das Energiespektrum einer Röntgenstrahlung ist also abhängig von der Röhrenspannung, der Beschaffenheit der Anode und den verwendeten Filtern. Da energetisch niedrigere Anteile des Spektrums für die Bildgebung nicht ausreichend sind und somit den Patienten einer unnötigen Strahlenbelastung aussetzen würden, werden diese durch spezielle Filter reduziert.

### 7.4.4 Weiteres Zubehör

#### Strahlungsempfänger

**Konventionelle Röntgenfilme:** Konventionelle **Röntgenfilme** bestehen aus einer Folie, die auf beiden Seiten mit Silberbromid

kristallen beschichtet ist. Trifft nun Röntgenstrahlung auf den Film, wird das Silberbromid in elementares Silber umgewandelt. Bei der Filmentwicklung werden die Silberatome auf dem Film fixiert und durch weitere Reduktion sichtbar gemacht.

**Film-Folien-Kombination:** Um Strahlendosis zu sparen und damit den Patienten weniger zu belasten, werden die Röntgenfilme mit Verstärkerfolien kombiniert. Diese bestehen aus seltenen Erden, die bei Einfall von Strahlung Licht aussenden. Die Röntgenstrahlung kann dadurch bis zu 20-fach verstärkt werden. Nachteil der Verstärkerfolien ist die Verringerung der Ortschärfe, weshalb je nach medizinischer Indikation eine geeignete Film-Folien-Kombination gewählt werden sollte.

**Speicherfolien (Leuchtstofffolien):** Große Vorteile bieten **digitale Röntgenaufnahmen**. Sie entstehen bei Belichtung von Leuchtstoff- oder Speicherfolien, die anschließend von einem Laser ausgelesen und digitalisiert werden. Die so entstandenen Bilder besitzen eine hohe Empfindlichkeit, Fehlbelichtungen sind seltener und es kann Strahlendosis eingespart werden. Nachteil ist die geringere Auflösung.

#### Streustrahlenraster

Die beim Durchtritt durch den menschlichen Körper entstehende Streustrahlung verschlechtert die Bildqualität des Röntgenbildes. Um dieses Rauschen zu minimieren, verwendet man **Streustrahlenraster**. Diese befinden sich zwischen Patient und Röntgenfilm und bestehen aus Bleilamellen, die in Richtung des Strahlenbündels ausgerichtet sind und der jeweiligen Aufnahme angepasst werden (Abb. 7.2). Da dabei aber auch ein Teil der Nutzstrahlung absorbiert wird, muss die Belichtungsdauer oder die Empfindlichkeit der Film-Folien-Kombination entsprechend erhöht werden.

#### Blenden- und Filtersysteme

Durch ein **Blendensystem** wird die Strahlung genau auf die zu untersuchende Region ausgerichtet und gebündelt.

**Filtersysteme** reduzieren niederenergetische Strahlung, die nicht zur Bildentstehung beiträgt. Dadurch kann die Strahlendosis weiter vermindert werden.

### 7.4.5 Optische Dichte und Kontrast

Jeder Film hat seine eigenen Dichteigenschaften (**optische Dichte D**), die in einer optischen Dichtekurve dargestellt werden können. Nur im Optimumbereich findet eine genaue Schwärzung des Films durch Röntgenstrahlung statt. Der **Kontrast** einer Aufnahme wird bestimmt von den Dichteunterschieden der durchstrahlten Gewebe und der Strahlenqualität.

Dort wo die Strahlen die geringste Schwächung erfahren, können sie den Röntgenfilm am meisten schwärzen. Dichtere Strukturen lassen weniger Strahlung durch. Es entsteht eine geringere Schwärzung oder aber der Film bleibt an dieser Stelle weiß.

**PRAXIS** Gern spricht man bei hellen Strukturen auf dem Röntgenbild von **Verschattungen**. Man bezieht sich hierbei auf den Positivabzug, das eigentliche Röntgenbild ist das Negativ. Korrekter ist es, von **Verdichtungen** zu sprechen, diese sind sowohl im Positiv als auch im Negativ eindeutig als strahlendichtere Strukturen zu erkennen.

## 8 Biologische Grundlagen

### 8.1 Grundkenntnisse strahlenbiologischer Phänomene

#### 8.1.1 Relative biologische Wirksamkeit und linearer Energietransfer

**Relative biologische Wirksamkeit:** Mit der **relativen biologischen Wirksamkeit** (RBW) lassen sich verschiedene Strahlenarten in ihrer biologischen Wirksamkeit vergleichen. Je höher die RBW, umso größer das Risiko strahleninduzierter Schäden. Die RBW ist definiert als das Verhältnis der Energiedosis  $D_{\text{ref}}$  einer Referenzstrahlung, die einen bestimmten biologischen Effekt hervorruft, zur Energiedosis  $D_{\text{Test}}$  einer Teststrahlung, die unter gleichen Bedingungen den gleichen biologischen Effekt hervorruft.

$$\text{RBW} = \frac{\text{Dosis Referenzstrahlung [Gy]} \cdot D_{\text{ref}}}{\text{Dosis Teststrahlung [Gy]} \cdot D_{\text{Test}}}$$

Als biologischen Effekt wählt man üblicherweise die Verringerung der Zellvermehrung (z.B. um 50%) eines Gewebes, die durch primäre Strahlenschäden verursacht wurde. Bei der Referenzstrahlung handelt es sich um 250 keV Röntgenstrahlung.

**Bremsvermögen und linearer Energietransfer:** Das **Bremsvermögen** eines Materials gibt an, wie viel Energie insgesamt ein ionisierendes Teilchen auf seinem Weg durch das Material verliert. Es wird normalerweise in MeV/cm angegeben. Der **lineare Energietransfer (LET)** dagegen gibt an, wie viel Energie die Sekundärelektronen einer ionisierenden Strahlung, also die Elektronen, die durch die ionisierenden Teilchen freigesetzt wurden, an das bestrahlte Material abgeben. Diese Energie wird in keV/μm angegeben.

#### 8.1.2 Zeitliche Dosisverteilung

**Einzeitbestrahlung:** Hierbei wird die gesamte Strahlendosis auf einmal oder in kurzer Zeit verabreicht. Sie besitzt zwar eine höhere Effektivität als die Applikation mehrerer schwächerer Einzeldosen, schädigt aber neben dem Tumor auch das gesunde Gewebe erheblich.

**Fraktionierung:** Bei der Fraktionierung wird die Gesamtdosis auf mehrere Einzeldosen verteilt. Vorteile der Fraktionierung sind („5 R“):

- **Repopulation:** Nach einer Bestrahlung wachsen und teilen sich Tumorzellen vermehrt. Bei der nächsten Bestrahlung ist also eine höhere Dosis möglich.
- **Repair:** Nicht letale Schäden im gesunden Gewebe werden durch zelleigene Reparaturmechanismen repariert.
- **Reoxygenation:** Hypoxische Tumorzellen werden durch den Tod euoxyischer Tumorzellen besser mit Sauerstoff versorgt, was sie empfindlicher gegen eine Bestrahlung macht.
- **Redistribution:** Tumorzellen, die sich in der  $G_0$  Phase des Zellzyklus befinden, werden in den Zyklus zurückgeholt. Während der M- und  $G_1$  Phase sind sie wesentlich strahlensensitiver als in  $G_0$ .
- **Radiosensitivity:** Schnell wachsende Tumoren sind strahlungsensibler als langsamer wachsendes gesundes Gewebe.

**Protrahierung:** Bei der Protrahierung wird eine niedrige Strahlendosis über eine lange Bestrahlungszeit (mehrere Stunden bis Tage) verabreicht. Dabei werden die Tumorzellen irreversibel geschädigt, das umgebende Gewebe aber weitestgehend geschont, sodass diese Reparaturen in die Wege leiten kann. Diese Technik findet v.a. Anwendung in der Brachytherapie (z.B. Bestrahlung bei Mamma CA), bei der intrakavitären Kontaktbestrahlung (z.B. gynäkologische Tumoren) oder bei der interstitiellen Kontaktbestrahlung direkt im Tumor (z.B. HNO Tumoren).

#### 8.1.3 Räumliche Dosisverteilung

Um das gesunde Gewebe zu schonen, wird durch aufwendige Bestrahlungstechniken eine gezielte und homogene Dosisverteilung (S.68) im Zielvolumen angestrebt (z.B. Gegenfeld, Mehrfeldbestrahlung, Bewegungsbestrahlung, dynamische Bestrahlungstechniken).

#### 8.1.4 Zeitliche Entwicklung biologischer Strahlenwirkung

Die zeitliche Entwicklung der biologischen Wirkung ionisierender Strahlung tritt in einem Zeitraum von Sekundenbruchteilen bis zu mehreren Jahrzehnten auf.

- **physikalische Phase:** setzt bereits nach  $10^{-16}$  s ein; Strahlungsenergie wird durch die Materie absorbiert.
- **physikalisch-chemische Phase:** nach  $10^{-11}$  bis  $10^{-2}$  s; ionisierte Moleküle führen zu Primärschäden.
- **biochemische Phase:** nach Sekunden bis Minuten; Sekundärprozesse und Radikalbildung.
- **biologische Phase:** nach Minuten bis Jahren; Reparatur von Strahlenschäden bzw. Auftreten von Strahlenspätchäden.

## 8.2 Zelluläre Antwort auf Bestrahlung

### 8.2.1 Strahlenschäden

Ionisierende Strahlung führt im Gewebe zur Ionisation, zur Anregung von Molekülen und zu einer Erwärmung (die aber vernachlässigbar ist). Besonders gefährlich ist die **Radiolyse** des Wassers, bei der **OH-Radikale** entstehen. OH Radikale sind hochreaktiv und führen zu chemischen Veränderungen wie z.B. Hydroxylierungen an Proteinen (z.B. DNA Reparaturenzymen) oder an der DNA. Die Folgen sind Störungen der Zellfunktion, Zellschäden, Apoptose, Mutationen und evtl. Karzinogenese.

#### Schäden an Nukleinsäuren

Nach Strahlenexposition kann es bei Nukleinsäuren zu **Einzelstrangbrüchen**, **Doppelstrangbrüchen**, der Ausbildung von **Crosslinks** (Verbindungen zwischen den DNA Strängen oder zwischen einem DNA Strang und einem Protein) oder **Bulky lesions** (meist irreparabler Mehrfachschaden durch eine Kombination mehrerer DNA Schäden) kommen. Die Art des Schadens hängt sowohl von der Dosis als auch von der Strahlung ab. Strahlung mit einem hohen **LET** verursacht eher schwerere Schäden wie ir

reparable Doppelstrangbrüche, wohingegen Strahlungen mit niedrigem LET eher Einzelstrangbrüche hervorrufen.

Fehlerhafte oder unvollständige Reparaturen führen zur dauerhaften Veränderung der genetischen Information (**Mutation**). Man unterscheidet dabei verschiedene Arten von Mutationen:

**Punktmutation:** Nur wenige Nukleotide sind betroffen. Es kann zu Verlust (Deletion), Austausch (Transversion), Einfügen (Insertion) oder Umkehr der Reihenfolge (Inversion) von Basen kommen.

**Chromosomenmutation:** Ganze Chromosomen sind betroffen: Bildung von Ringchromosomen oder dizentrischen Chromosomen oder Mutation einzelner Chromosomenabschnitte. Auch hier sind verschiedene Schädigungsmuster möglich: Verdopplung (Duplikation), Austausch (Translokation), Verlust (Deletion) oder Umkehr der Reihenfolge (Inversion) mehrerer Chromosomenanteile.

Chromosomenmutationen kann man mithilfe der **Chromosomenaberrationsanalyse** in Lymphozyten qualitativ und quantitativ darstellen. Genauer ist die Untersuchung auf einen **Mikro-nukleus**. Dieser bildet sich aus Fragmenten verbleibender Chromosomenanteile, die während der Mitose nicht in den Kern der Tochterzelle übergehen. Die Analyse dient der Abschätzung der genotoxischen Effekte der empfangenen Strahlendosis.

**Genommutationen:** Vervielfältigungen des gesamten Chromosomensatzes (Polyploidie) oder die Änderung der Anzahl vorhandener Chromosomen (Monosomie, Trisomie) werden als Genommutationen bezeichnet.

**Schädigung von mtDNA und mRNA:** Auch eine Schädigung der Mitochondrien DNA oder der mRNA am endoplasmatischen Retikulum können zu Funktionseinschränkung oder Verlust führen.

### Schäden an Proteinen

Durch die Schädigung der mRNA kann die **Proteinbiosynthese** beeinträchtigt sein. Die Ausbildung der korrekten Sekundär oder Tertiärstruktur der Proteine ist durch falsch codierte Aminosäuren oft nicht mehr möglich. Proteine sind dadurch in ihrer Funktion eingeschränkt oder sogar völlig funktionslos. Sind **Enzyme** davon betroffen, kommt es zu Einschränkungen oder auch Ausfällen ganzer biochemischer Abläufe. Auch die DNA kann nicht mehr repariert werden.

### Reparaturmechanismen

Schäden an der DNA können durch zelleigene **Reparaturmechanismen** wieder repariert werden. Die Reparatur beginnt direkt nach Eintreten des schädigenden Ereignisses und dauert je nach Schwere des Schadens Minuten bis mehrere Tage. Mehrfachschäden auf Proteinebene sind durch komplexe zelleigene Mechanismen reparabel.

### Zelltod als Schadensfolge

Ist der Schaden so groß, dass keine vollständige Reparatur stattfinden kann, kommt es zum Zelltod:

- In den meisten Fällen handelt es sich um den **reproduktiven Zelltod** oder **Mitotetod**: Die geschädigten Zellen sind zunächst intakt, verlieren aber nach einigen Mitosen ihre Teilungsfähigkeit.
- Der programmierte Zelltod (**Apoptose**) hingegen verläuft rasch. Er findet bereits in der gleichen Interphase wie die Strahlenexposition statt (auch **Interphasetod** genannt). Das tote Zellmaterial wird in Apoptosekörperchen verschlossen und phagozytiert.

### Dosis-Effekt-Kurve

Die schädigende Wirkung ionisierender Strahlung wird mit der **Dosis-Effekt-Kurve** (Zellüberlebenskurve) quantifiziert. Dabei wird die Abnahme der Teilungsrate bzw. der Koloniebildung in einer Kultur gemessen. Aufgetragen wird die verwendete Strahlendosis gegen die Anzahl lebender Zellen (Überlebensrate). In der halblogarithmischen Darstellung beobachtet man zumeist eine Schulterkurve (Abb. 8.1 rechts). Der Bereich der Schulter zeigt den Bereich, in dem die Zellen noch in der Lage sind, entstandene Schäden zu reparieren. Es handelt sich also um **subletale Strahlenschäden (SLDs)**. Außerhalb dieses Bereiches (ab etwa 4 Gy) kommt es zum exponentiellen Verlauf der Kurve. Hier können die Schäden nicht mehr repariert werden und die Zellen sterben ab.

### 8.2.2 Strahlenempfindlichkeit

Die Wirkung ionisierender Strahlung auf biologisches Gewebe kann in deterministische und stochastische Wirkung eingeteilt werden:

- **deterministische Strahlenwirkung:** tritt immer beim Überschreiten einer bestimmten Strahlendosis (Schwellenwert) auf und ist eindeutig auf eine bestimmte Strahlenexposition zu

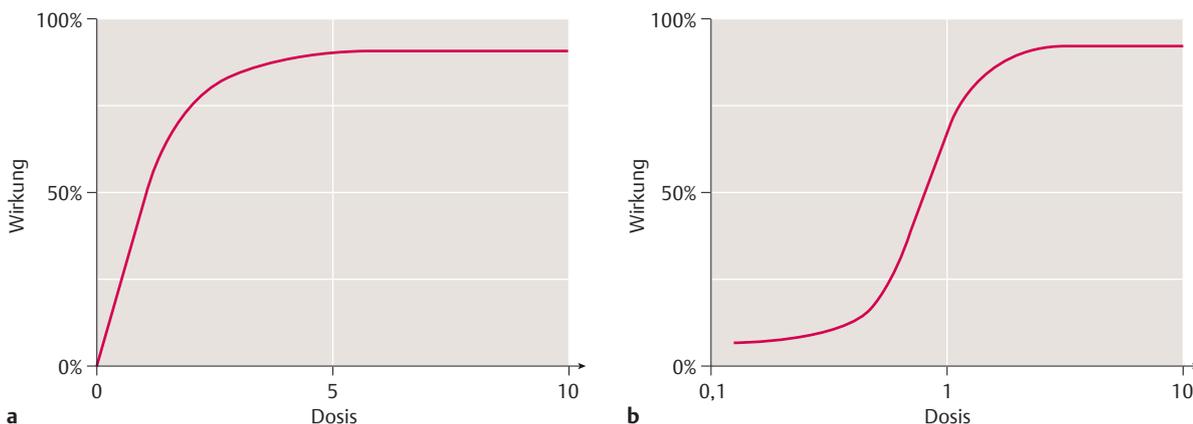


Abb. 8.1 Dosis-Effekt-Kurve. **a** Lineare Auftragung. **b** Logarithmische Auftragung.

rückzuführen. Je höher die Strahlendosis war, desto stärker ist die Erkrankung. Dazu gehört z. B. Haarausfall, Blutarmut, Radiodermatitis.

- **stochastische Strahlenwirkung:** tritt nach einem Zufallsereignis auf. Wird z. B. im Zellkern die DNA verändert und nicht richtig repariert, kann diese Veränderung an die Tochterzellen weitergegeben werden. Diese Art der Wirkung tritt in Abhängigkeit von der Dosis (und ohne Schwellenwert) immer mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit auf.

Außerdem ist die Wirkung ionisierender Strahlung auch von der momentanen Situation der bestrahlten Zelle abhängig. Deren Empfindlichkeit wird durch verschiedene Faktoren bestimmt, vgl. auch die „5 R“ (S. 54).

### Abhängigkeit vom Zellzyklus

Am sensibelsten auf ionisierende Strahlung reagiert die Zelle in der **M-Phase** (Mitose). Relativ resistent hingegen ist sie während der **G<sub>1</sub>-Phase**, wenn Zellorganellen, Zytoplasma, Proteine und Nukleinsäuren produziert werden. Die **S-Phase** (DNA Synthese, Replikation) wiederum ist eine empfindliche Phase, die späte S Phase gilt dagegen als strahlenresistent. Auch während der Vorbereitung der Mitose in der **G<sub>2</sub>-Phase** ist das Risiko einer Strahlenschädigung hoch.

### Abhängigkeit von der Sauerstoffversorgung

Ist eine Zelle ausreichend mit Sauerstoff versorgt, ist sie etwa 2 bis 3 mal strahlensensibler als unter hypoxischen Bedingungen. Das trifft vor allem bei locker ionisierender Strahlung zu (Strahlung mit niedrigem LET). Mit steigendem LET nimmt der Unterschied zwischen sauerstoffreichem und sauerstoffarmem Gewebe ab.

### Strahlenempfindlichkeit spezieller Gewebe und Organe

**Hämatopoetisches System:** Das hämatopoetische System ist besonders sensibel für ionisierende Strahlung. Je weiter die Zelle differenziert ist, umso geringer ist die Sensibilität. **Stammzellen** im Knochenmark sind am empfindlichsten, reife Erythrozyten am resistentesten. Stammzellen können bereits durch eine einmalige Bestrahlung mit 3–4 Gy um 90% reduziert werden. Jedoch findet durch den Einstrom peripherer Blut- und Stammzellen in das Knochenmark eine Wiederbesiedelung statt. Symptome durch Schädigung der peripheren Blutzellen (Anämie, Infektanfälligkeit etc.) treten erst auf, wenn die Proliferation durch Stammzellen gestört ist und der Nachschub ausbleibt.

**Magen-Darm-Trakt:** Auch im Darmepithel kommt es zur Hemmung der Stammzellproliferation, es resultiert eine Mukositis. Absterbende Epithelzellen in den Lieberkühn Krypten des Dünndarms führen zu einer Denudation der Zotten. Mögliche Symptome der entstehenden **Strahlenenteritis** sind Resorptionsstörungen, Diarrhö, Flüssigkeitsverlust, Elektrolytstörungen und eine höhere Anfälligkeit für bakterielle Infektionen. Eine blutige und schleimige Diarrhö ist hinweisend für eine **Strahlenproktitis** aufgrund einer Schädigung des Dickdarms. Als chronische Folgen einer Bestrahlung können Ulzerationen, Perforationen, Stenosen und Strikturen auftreten.

**Lunge:** In der Lunge kann es akut zu einer **Strahlenpneumonitis** kommen. Dabei ähnelt Klinik und Bildgebung der atypischen viralen Pneumonie. Sie kann aber auch völlig asymptomatisch verlaufen. Chronisch steht die Lungenfibrose im Vordergrund.

**Nervensystem:** Das **periphere Nervensystem** ist weitestgehend strahlenresistent. Erst Strahlendosen ab 2 Gy in der Einmalbestrahlung oder Gesamtdosen ab 60 Gy führen zu Lähmungserscheinungen. Das **ZNS** hingegen ist strahlensensibel. Strahlenschäden können hier dosisabhängig bereits während der Bestrahlung auftreten. Diese **Frühschäden** können mit einer akuten Strahlenezephalitis oder Strahlenmyelitis einhergehen. Als **frühe Spätreaktion** kann der subakute Verlauf bis zu 6 Monate nach der Strahlenexposition auftreten. Auch eine Leukenzephalopathie oder reversible Parästhesien im Rückenmark können vorkommen. Irreversible neurologische Ausfälle können noch Jahre nach der Exposition auftreten und gehen i. d. R. mit morphologischen Veränderungen einher. Solche Schäden werden als **späte Spätschäden** bezeichnet.

**Auge:** Auch am Auge können Strahlenschäden auftreten. Besonders gefährdet ist die Linse, schon bei geringen Dosen (0,5–2 Gy) kann es zur Kataraktbildung kommen. Weiterhin kann es zu einer reversiblen Keratokonjunktivitis oder Strahlenkeratitis kommen.

**Haut:** Da die Haut des Patienten immer im Strahlengang liegt, stellt die akute Radiodermatitis die Hauptnebenwirkung einer Strahlentherapie dar. Ab einer Strahlendosis von 6–8 Gy kommt es zur akuten Radiodermatitis. Aufgrund einer fehlenden Teilung der Stammzellen im Stratum basale kommt es bereits ab Dosen von 2 Gy bei der Einmalbestrahlung oder 16 Gy Gesamtdosis zu Beschwerden. Diese äußern sich in Erythem, Ödem, trockener Schuppung, Blasenbildung, Haarverlust, Atrophie und Nekrose. Spätschäden sind v. a. durch die Atrophie der Haut mit Teleangiectasien und radiogener Fibrose gekennzeichnet. Bei Bestrahlungen im HNO-Bereich kann auch die Mundschleimhaut betroffen sein.

**Gonaden:** Sehr strahlensensibel sind die **Gonaden**. Nach einer Bestrahlung ab 1 Gy kommt es zum vorübergehenden Aussetzen der **Spermatogenese**. In dieser prästerilen Phase bleibt der Mann jedoch durch überlebende Spermien fruchtbar, die allerdings schwere Mutationen tragen können. Nach einer temporären Sterilität kommt es zur Erholung und Wiederaufnahme der Spermienproduktion. Ein Akkumulieren der Strahlenschäden findet bei den weiblichen **Oozyten** statt, da sie sich seit der Geburt im weiblichen Körper befinden und nicht regenerierbar sind.

### Wirkung ionisierender Strahlung auf das Erbgut

Mutationen des Erbguts (der DNA) von somatischen Zellen (also allen Zellen außer Keimzellen) bezeichnet man als **somatische Mutationen**. Die Auswirkungen solcher Mutationen führen zur entsprechenden Symptomatik beim Patienten selbst und sind nicht auf die Nachkommen übertragbar.

Findet eine strahlenbedingte Änderung des Erbgutes in Eizellen, Spermien oder den jeweiligen Vorläuferzellen statt, so handelt es sich um eine **Keimzellenmutation**. Sie verändert bei Weitergabe an die Nachkommen deren Genotyp und möglicherweise auch deren Phänotyp, der strahlenexponierte Patient selbst bleibt beschwerdefrei.

Die Strahlendosis, die nötig ist, die natürliche Mutationsrate einer Bevölkerungsgruppe zu verdoppeln, wird als **Verdopplungsdosis** bezeichnet. Sie wird auf etwa 0,2 bis 2 Sv geschätzt. Als Referenzwert dient dabei die Strahlenbelastung der Gesamtbevölkerung, die hauptsächlich durch natürliche Strahlung verursacht wird.

Tab. 8.1 Strahlenbelastung und ihre Folgen

Strahlenexposition	Folgen für den menschlichen Körper
0,001 0,005 Sv/Jahr	übliche Exposition durch Innenraumatemluft (Radon), medizinische Untersuchungen (Röntgen) oder Flugreisen führt zu keinen Folgeschädigungen
0,2 0,5 Gy	keine spürbaren Symptome, aber Reduktion der roten Blutkörperchen
0,5 1,0 Gy	Kopfschmerzen, erhöhtes Infektrisiko, temporäre Sterilität beim Mann möglich
1,0 2,0 Gy	leichte Strahlenkrankheit: Übelkeit, erhöhtes Infektrisiko, Appetitlosigkeit, Ermüdung, temporäre Infertilität des Mannes 10 % Todesfälle nach 30 Tagen
2,0 3,0 Gy	schwere Strahlenkrankheit: Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall, Ermüdung, Infektrisiko stark erhöht, permanente Infertilität der Frau möglich 35 % Todesfälle nach 30 Tagen
4,0 6,0 Gy	akute Strahlenkrankheit: Infektionen, Blutungen in Niere, Magen Darm Trakt (gastrointestinales Syndrom) und Haut, permanente Unfruchtbarkeit der Frau 60 % Todesfälle nach 30 Tagen
>6,0 Gy	akute Strahlenkrankheit: Knochenmark vollständig zerstört (Heilung evtl. durch zeitnahe Knochenmarktransplantation möglich); Tod durch innere Blutungen und Infektionen (> 10 Gy keine Therapiemöglichkeiten mehr) Nach akuten Symptomen ist eine mehrtägige „Erholungsphase“ (Walking ghost Phase) typisch. 100 % Todesfälle die Höhe der Strahlendosis entscheidet über die Dauer bis zum Eintritt des Todes.

### Strahlenwirkung auf die pränatale Entwicklung

Die pränatale Entwicklung wird in 3 Stadien eingeteilt, die unterschiedlich empfindlich für ionisierende Strahlung sind. Dabei ist die Angabe der **Schwellendosis**, die zu teratogenen Schäden führen kann, sehr schwierig. Die Schwellendosis gibt an, bis zu welcher Dosis das Auftreten von Strahlenschäden nahezu ausgeschlossen ist. Da wissenschaftliche In vitro Untersuchungen an Embryonen gegen die Ethik verstoßen, beruhen sämtliche Angaben nur auf Beobachtungen. Man geht davon aus, dass eine Exposition bis zu **0,05 Sv** als unbedenklich gilt. Eine ausreichende Sicherheit ist aber nur garantiert, wenn die schwangere oder fruchtbare Frau eine Strahlenbelastung konsequent meidet.

**Blastogenese:** Während der Blastogenese finden starkes Wachstum und Differenzierung statt, was die Blastozyste sehr empfindlich für schädigende Strahlen macht. Bei einer Strahlenexposition gilt dann das Alles oder nichts Gesetz: Entweder kommt es zu keiner oder nur sehr minimaler und damit reparabler Schädigung, dann wird die Implantation ordnungsgemäß stattfinden und es sind keine weiteren Schäden am Embryo zu erwarten. Ist der entstandene Schaden jedoch massiv, stirbt die Blastozyste ab und es kommt zur Abbruchsblutung. Da zu diesem Zeitpunkt die Schwangerschaft noch nicht feststellbar ist, bemerkt die Patientin den Tod der Leibesfrucht auch nicht.

**Organogenese:** Nach der Implantation beginnt der Zellverband mit der Zelldifferenzierung und Organbildung (2. 8. Woche). Eine zu diesem Zeitpunkt erfolgende Strahlenexposition führt je nach Dosis und Dauer zu Organfehlbildungen. Besonders die Neuroblasten des Nervensystems sind sehr strahlensensibel, was v.a. neurologische Fehlbildungen zur Folge hat. Abhängig von der Schwere und dem Ausmaß der Fehlbildungen kann es zum Tod des Embryos kommen.

**Fetogenese:** Die Strahlensensibilität der Gewebezellen nimmt in der **Fetogenese** (ab 9. Entwicklungswoche) stetig ab, jedoch bleiben die Zellen des ZNS weiterhin sehr strahlensensibel. Abhängig von der Strahlenexposition und dem Gestationsalter kann es auch hier zu schwerwiegenden Wachstumsstörungen oder neurologischen Defiziten kommen.

## 8.3 Strahlenkrankheit

Die Strahlenkrankheit ist auch unter dem Namen **akutes Strahlensyndrom** bekannt. Sie tritt dann ein, wenn der ganze Körper (oder ein Großteil davon) für kurze Zeit einer hohen Strahlungsdosis ausgesetzt wurde. Es kommt dabei zu einer massiven Zellzerstörung mit systemischen Folgeerscheinungen. Je höher dabei die Strahlendosis, umso früher und heftiger setzen die Symptome ein. In der Regel sterben die Patienten an der Zerstörung des Knochenmarks, die zu Infektionen und innerer Blutung führt. Bei Überlebenden dauert die Gesundung zwischen mehreren Wochen und 2 Jahren.

Das akute Strahlensyndrom gliedert sich in 3 Phasen:

- **Prodromalphase** (nach Minuten bis Stunden): mit Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall
- **Latenzphase** (nach 1–2 Tagen): mit Rückgang der Beschwerden und Manifestation der Organschäden
- **Hauptphase** mit hämatopoetischem, gastrointestinalem oder zentralnervösem Syndrom, je nach Dosis (Tab. 8.1)

Als **absolut letale Dosis** wird eine Exposition mit über 7 Gy veranschlagt, d.h., alle strahlenexponierten Patienten werden an den Folgen versterben, die **mittlere letale Dosis** (LD 50) liegt bei 4 Gy. Liegt die Dosis bei über 100 Gy, tritt der Tod binnen kürzester Zeit nach oder während der Exposition auf.

## 8.4 Strahleninduzierte Spätwirkungen beim Menschen

### 8.4.1 Degenerative Veränderungen (chronische Strahlenfolgen)

Gewebe, die sich nur langsam erneuern, haben eine höhere Reparaturkapazität. Ist diese überschritten, kommt es zu strahleninduzierten Spätfolgen. Es treten degenerative Veränderungen auf (Fibrosen, Teleangiectasien, Nekrosen, Ulzera, Kataraktbildung), die selten therapierbar und meist **irreversibel** sind. Besonders betroffen sind davon das **Gefäßsystem, Knochen-, Muskel- und Bindegewebe sowie Darm und Rückenmark**.

Als chronische Strahlenschäden bezeichnet man alle Strahlenschäden, die später als **90 Tage** nach der Bestrahlung auftreten.

## 8.4.2 Maligne Neoplasien

### Tumorinduktion (Kanzerogenese)

Werden Schäden auf zellulärer Ebene nicht vollständig oder nur teilweise repariert und die Zelle nicht durch Apoptose eliminiert, kann die betroffene Zelle entarten. Sie birgt dann ein hohes Risiko, durch unkontrollierte Zellteilung und unkontrolliertes Wachstum eine maligne Erkrankung zu induzieren. Außerdem können durch Mutationen Onkogene aktiviert und Tumorsuppressorgene inaktiviert werden. Näheres zur **Kanzerogenese** siehe Kap. Ätiologie und Pathogenese von Krebserkrankungen (S.34). Das Risiko eines strahleninduzierten Tumors steigt mit der Äquivalenzdosis.

Zwischen der Entartung der Zelle und dem feststellbaren Tumorzustand können je nach Gewebe bis zu **mehrere Jahre Latenzzeit** liegen.

**DEFINITION Strahlenrisiko:** Es handelt sich um das Risiko, nach einer Strahlenexposition an einer dadurch induzierten Erkrankung zu erkranken oder zu versterben.

**Latenzzeit:** Kommt es nach der schädigenden Einwirkung auf den menschlichen Organismus nicht unmittelbar zum Krankheitsausbruch, bezeichnet man das symptomfreie Intervall als Latenzzeit. Sie kann je nach auslösendem Ereignis (z. B. Exposition mit ionisierender Strahlung, Infektion etc.) Minuten bis Jahrzehnte dauern.

### Wirkung ionisierender Strahlung auf Tumoren

Die Wirkung von ionisierender Strahlung auf maligne Tumoren unterscheidet sich histologisch kaum von deren Auswirkungen auf gesundes Gewebe. Neben einer Vergrößerung des Zellkerns bis hin zur Riesenzellbildung wird eine Kernpolymorphie, Kernpyknose und Wandhyperchromatose beobachtet. Im Zytoplasma sind alle Formen der Organellschädigung möglich, besonders hinweisend auf eine Schädigung durch Strahlung ist die Hyperplasie des Golgi Apparates. Nach der Bestrahlung kommt es aufgrund einer exsudativen Entzündung mit anschließender Sklerosierung zum Tumorzerfall.

# 9 Grundlagen des Strahlenschutzes

## 9.1 Strahlenexposition

### 9.1.1 Expositionspfade

Die Exposition mit Strahlung kann auf verschiedene Arten erfolgen. Man spricht dabei von den unterschiedlichen **Expositionspfaden**.

- **Externe Bestrahlung:** Die Strahlenquelle liegt außerhalb des Körpers.
- **Interne Bestrahlung:** Die Strahlenquelle liegt innerhalb des Körpers. Die **Inkorporation** der Radionuklide erfolgt entweder über die Atemwege (Inhalation) oder den Gastrointestinaltrakt (Ingestion).

### 9.1.2 Natürliche Strahlenexposition

Zur natürlichen Strahlung gehören alle Strahlungen, die in unserer Umwelt vorkommen und nicht durch Einfluss des Menschen entstanden sind. Sie beträgt in Mitteleuropa etwa 2,1 mSv/Jahr. Dazu gehören:

- **kosmische Strahlung:** stammt aus dem Weltall und nimmt mit abfallender Höhe über dem Meeresspiegel ab. Die Strahlenbelastung liegt bei etwa 0,3 mSv/Jahr.
- **terrestrische Strahlung:** Diese stammt von den auf der Erde selbst vorkommenden natürlichen Radionukliden. Sie macht ungefähr 0,4 mSv/Jahr aus. In geschlossenen Räumen kann es zur Inhalation von **radioaktivem Radon** kommen, das häufig Verwendung in Baumaterialien findet (etwa 1,1 mSv/Jahr). Aber auch **Kalium** liegt z.T. als natürliches Radionuklid vor und kann so inkorporiert werden (etwa 0,3 mSv/Jahr).

### 9.1.3 Strahlenexposition durch künstlich erzeugte Strahlung

In Medizin, Forschung und Technik werden Radionuklide eingesetzt, die künstlich hergestellt werden. Sie werden in Atomreaktoren oder Teilchenbeschleunigern erzeugt.

Die Summe der durchschnittlichen Strahlenbelastung der Bevölkerung durch diese Strahlungen liegt bei etwa 2,1 mSv/Jahr. Der Großteil (ungefähr 2 mSv/Jahr) wird durch die **medizinische Diagnostik** und Therapie verursacht. Die Nutzung von Radionukliden in der **Technik und Forschung** sowie die Belastung mit austretender Strahlung nach **Atomwaffenversuchen** und **Reaktorunfällen** beläuft sich in Deutschland auf unter 0,1 mSv/Jahr und ist damit sehr gering.

**Strahlenexposition durch medizinische Untersuchungen:** Bei radiologischen medizinischen Untersuchungen sind sowohl Patienten als auch das Personal einer Exposition ausgesetzt. Durch einen ausreichenden Abstand von der Strahlenquelle kann die Strahlendosis und das damit verbundene genetische, kanzerogene und teratogene Risiko einer strahleninduzierten Erkrankung minimiert werden. **Tab. 9.1** gibt an, wie hoch die eingesetzte Strahlendosis bei einigen medizinischen Untersuchungen ist.

**Tab. 9.1** Strahlendosen, die in medizinischen Untersuchungen eingesetzt werden

Untersuchungsmethode	Strahlendosis
Röntgen Thorax	0,05 mSv
Abdomenübersicht	2 mSv
CT Thorax	9 mSv
CT Abdomen	12 mSv

## 9.2 Röntgen- und Strahlenschutzverordnung

### 9.2.1 Einführung

Jede Strahlenexposition birgt das Risiko biologischer Schädigungen. Dementsprechend gilt der Grundsatz der 4 A: den **Abstand** zur Strahlenquelle so groß wie möglich halten, geeignete **Abschirmungen** verwenden, möglichst kurze **Aufenthaltsdauer** und jede **Aufnahme** von radioaktiven Substanzen vermeiden.

Gesetzliche Grundlage des Strahlenschutzes in Deutschland ist das Atomgesetz. Darauf basieren

- die **Röntgenverordnung (RöV)**, die den Umgang mit sämtlichen Geräten regelt, die bei der strahlenbedingten Bildgebung Verwendung finden (Röntgen, CT Anlagen und Durchleuchtungssysteme)
- und die **Strahlenschutzverordnung (StrlSchV)**, die sich sowohl mit dem Umgang mit offenen und geschlossenen radioaktiven Substanzen als auch mit Geräten, die nicht unter die RöV fallen (z. B. Gammastrahler und Teilchenbeschleuniger), befasst.

### 9.2.2 Schutz beruflich strahlenexponierter Personen

**Exponierte Personengruppen:** Wer theoretisch eine höhere Strahlendosis pro Jahr als der Durchschnitt der Bevölkerung erhalten kann, gilt als beruflich strahlenexponiert. Dabei werden verschiedene Personengruppen unterteilt:

- Kategorie A: effektive Dosis von höchstens 20 mSv/Jahr
- Kategorie B: effektive Dosis von höchstens 6 mSv/Jahr
- Minderjährige: bis maximal 1 mSv/Jahr
- Schwangere: dürfen nicht im Kontrollbereich arbeiten und sollten generell jede Exposition meiden.

**Strahlenschutzbereiche:** Um jede unnötige Belastung zu vermeiden und die Strahlenexposition der Beschäftigten zu überwachen, werden gesetzlich vorgeschriebene **Strahlenschutzbereiche** gekennzeichnet, wobei die genaue Überwachung und Einhaltung der jeweiligen Ortsdosis gesetzlich vorgeschrieben ist:

- Sperrbereich: > 3 mSv/h
- Kontrollbereich: > 6 mSv/Jahr
- Überwachungsbereich: > 1 mSv/Jahr.

**Vermeidung von Streustrahlung:** Dazu wird ein Streustrahlenraster (S.53) verwendet. Hilfreich ist auch die korrekte Lagerung des Patienten und ggf. eine Komprimierung der zu durchstrahlenden Materie. Außerdem hilft die exakte Einblendung des Strahlenkegels auf die erforderliche Feldgröße, die im Patienten entstehende Streustrahlung zu minimieren.

Falls das Kontrollelement nicht außerhalb der Schutzwände der Strahlungsquelle (Röntgen, CT Anlage) liegt, ist das Tragen einer strahlensicheren **Bleischürze** Pflicht.

**Überwachung exponierter Personen:** Jede Person, die beruflich strahlenexponiert ist, muss während der Arbeitszeit ein **Dosimeter** bei sich tragen. Die somit ermittelten Teilkörperdosen werden bei jeder Passage der Strahlenschutzbereiche kontrolliert. Außerdem ist es Personal mit Strahlenexposition vorgeschrieben, regelmäßig an **ärztlichen Kontrollen** und **Strahlenschutzunterweisungen** teilzunehmen.

### 9.2.3 Schutz der Patienten

**Indikationsstellung:** Die Anordnung einer Untersuchung obliegt der Verantwortung des Arztes, der nach bestem Wissen und Gewissen das Patientenrisiko gegen dessen Nutzen abwägt. Jede Frau im gebärfähigen Alter muss nach einer möglicherweise bestehenden **Schwangerschaft** befragt und die Antwort schriftlich dokumentiert werden. Bei Unklarheiten muss die Indikation besonders streng gestellt werden – ein Schwangerschaftstest bringt hier Sicherheit. Schwangere sollten nicht oder nur in Ausnahmefällen röntgenologisch untersucht werden.

**Optimierung technischer Parameter:** Um bei geplanten Untersuchungen die Strahlenbelastung für den Patienten so gering wie möglich zu halten, können folgende technische Parameter optimiert werden:

- **Optimale Strahlenqualität** (hart oder weich) wird durch entsprechende Filter erreicht.
- Verringerung der Feldgröße durch **Einblendung**.
- Je größer der Abstand zwischen Strahlenquelle und Haut (**Fokus-Haut-Abstand**), umso geringer die Strahlenbelastung.
- Verminderung der Bewegungsunschärfe und Verkürzung der **Expositionszeit** (Durchleuchtungszeit) durch exakte Lagerung und Aufklärung des Patienten
- **Verstärkerfolien** vor der Filmkassette bei Röntgenaufnahmen vermindern die erforderliche Strahlendosis.
- regelmäßige Wartung aller technischen Geräte
- regelmäßige Überprüfung der Geräte hinsichtlich ihrer Leistung.

Trotz dieser Schutzmaßnahmen ist stets zu beachten, dass die Dosis der bestrahlten Fläche nach dem Flächendosisprodukt immer gleich bleibt.

- Radionuklide mit **kurzer Halbwertszeit** verkürzen die Strahlenexposition in der Nuklearmedizin.
- Strenge **Sicherheitsvorkehrungen** (nicht essen, nicht trinken im Kontrollraum) vermeiden die versehentliche Inkorporation.

**Dokumentation:** Jede Verabreichung radioaktiver Substanzen muss schriftlich dokumentiert werden und die Dokumentation mindestens 10 Jahre aufbewahrt werden. Protokolle von Strahlentherapien müssen mindestens 30 Jahre aufbewahrt werden. Im Falle eines erneuten Kontakts mit radioaktiver Strahlung sind dem behandelnden Arzt sämtliche Unterlagen auszuhändigen.

## 10 Radiologische Verfahren

### 10.1 Röntgendiagnostik

#### 10.1.1 Das Röntgenbild

Röntgenaufnahmen werden i. d. R. zur **Nativdiagnostik** heran gezogen (d. h. zur Diagnostik ohne Kontrastmittel), da der Kontrast auf der Aufnahme durch die unterschiedlichen Gewebe dichten im Körper entsteht. Bei einer Röntgenaufnahme handelt es sich um das **Negativ**, deshalb erscheinen alle Strukturen mit einer höheren Dichte hell (Knochen, Wasser bzw. Körperflüssigkeiten), Gewebe, die kaum Strahlung absorbieren, erscheinen dunkel (Luft, Fett). Befinden sich mehrere anatomische Strukturen gleicher Dichte nebeneinander, können die jeweiligen Grenzen auf dem Röntgenbild nicht differenziert werden (**Silhouettenphänomen**).

#### LERNTIPP

Nicht selten werden Ihnen im Examen Röntgenbilder gezeigt, an hand deren sie bestimmte Strukturen benennen müssen. Versuchen Sie also, so oft es geht, Röntgenbilder anzuschauen und diese zu befunden. Machen Sie sich klar, welche Strukturen Sie sehen und welche man nicht sehen kann. In einer Röntgen Thorax Aufnahme sieht man z. B. den Ösophagus nicht, da dieser als mukuläres Hohlorgan nicht mit Luft gefüllt ist. Hierzu ist eine Kontrastmitteluntersuchung erforderlich. **Abb. 10.1** zeigt einen Röntgen Thorax Normalbefund in p. a. und seitlicher Aufnahme.

#### 10.1.2 Durchleuchtung

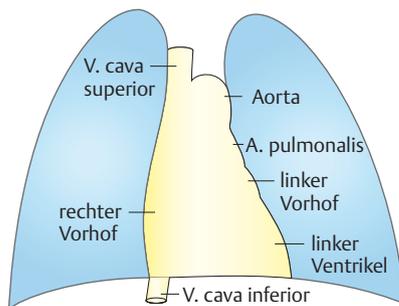
Wird die Röntgenstrahlung nicht auf einen Röntgenfilm, sondern über einen Bildverstärker an ein Aufnahmegerät weitergeleitet, kann die ankommende Strahlung dort registriert und z. B. über eine Videokamera auf einem Monitor sichtbar werden. Somit ist eine direkte Beobachtung der Strahlung möglich (**simultane Strahlung und Strahlenregistrierung**). Diese Technik ist v. a. für das Anfertigen von **Funktionsaufnahmen** geeignet (z. B. Magen Darm Passage, Ösophagusbreischluck etc.). Aber auch für **Kathetereinführungen** oder **Punktionen** ist die Arbeit unter Sichtkontrolle von größter Bedeutung. Auch ist es möglich, die gewünschte Zielstruktur durch Injektion von Kontrastmitteln exakt darzustellen.

#### 10.1.3 Mammografie

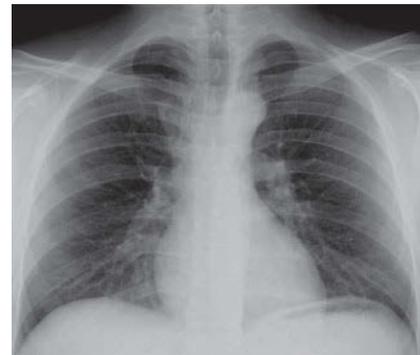
Bei der Mammografie handelt es sich um ein Röntgenverfahren in **Weichstrahltechnik**. Um die Dicke der zu durchstrahlenden Brust und damit die Strahlendosis wie auch die Streustrahlung zu minimieren, wird die Brust bei der sitzenden oder stehenden Patientin komprimiert. Es erfolgen pro Brust 2 Aufnahmen, eine im **kraniokaudalen** und eine im **schrägen** Strahlengang. Die Mammille muss dabei immer mit angeschnitten sein.

#### PRÜFUNGSHIGHLIGHTS

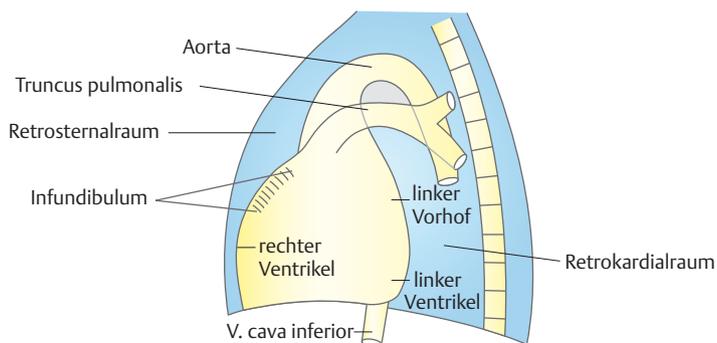
! Befund einer Röntgen Thorax Aufnahme.



a



c



b



d

**Abb. 10.1 Röntgen-Thorax-Aufnahme (Normalbefund).** Schematische Darstellung der randbildenden Konturen in p. a. (a) und seitlicher (b) Aufnahme. Normalbefund in p. a. (c) und seitlicher (d) Aufnahme. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

## 10.2 Schnittbildaufnahmen

Bei der Schnittbildtechnik werden vom Körper des Patienten **überlagerungsfreie Aufnahmen einzelner Körperschichten** erstellt. Die Aufnahmen der einzelnen Schichten können im Computer zu einem dreidimensionalen Bild zusammengesetzt werden. So kann nahezu jede Struktur in ihrer vollen Morphologie und Größe erfasst werden. Um Schnittbilder zu erhalten, kommen unterschiedliche Techniken zum Einsatz. Dazu zählen die Computertomografie, die Magnetresonanztomografie und die Sonografie. Die konventionelle Tomografie findet heute kaum noch Verwendung.

### LERNTIPP

Im Examen gibt es immer wieder auch mal Schnittbildaufnahmen, auf denen Sie bestimmte Strukturen erkennen müssen, z. B. ein bestimmtes Gefäß. Hilfreich ist es daher immer, die Anatomie im Kopf zu haben. Tipp: Organisieren Sie sich CT und MRT Bilder und versuchen Sie, wirklich alle abgebildeten Strukturen zu benennen.

### 10.2.1 Computertomografie (CT)

Bei der Computertomografie wird **Röntgenstrahlung** eingesetzt, um Schnittbilder vom Körper eines Patienten zu erstellen. Dazu werden in den modernen Geräten der Generator, der eigentliche Röntgenstrahler und die Detektoren in der sog. **Gantry** („Röhre“) untergebracht. Diese bewegt sich beim **Spiral-CT** kreisend um den Patienten, wobei der Tisch kontinuierlich vorgeschoben wird. So entsteht ein Volumendatensatz, aus dem der Computer beliebige Schichtdicken wie auch 3D Rekonstruktionen berechnen kann. Um bei einer Umrundung des Patienten gleich mehrere Schichtaufnahmen zu erstellen, verfügen moderne Geräte über mehrere Detektorenzeilen hintereinander (bei einem 64 Zeiler werden also 64 Schichtebenen mit nur einer Umrundung erstellt, MDCT, Multidetektor CT, Abb. 10.2).

Vorteil dieser Technik ist die **kurze Aufnahmezeit**, sodass ein komplettes CT in nur einer Atempause von wenigen Sekunden gefahren werden kann. So können auch bei **Kontrastmittelanwendung** verschiedene Phasen differenziert untersucht werden (z. B. venöse und arterielle Phase). Wünscht man besonders hochauflösende Aufnahmen (z. B. bei sehr kleinen Befunden in der Lunge), erzielt man mit einer höheren Strahlendosis und einer geringeren Schichtdicke (1–2 mm) ein **HR-CT** (high resolution CT).

Der Computer ermittelt aus der Differenz der eingehenden Strahlung und der Strahlung, die von den Detektoren nach Austritt aus dem Körper gemessen wird, die **Dichte** des durchstrahlten Gewebes. Diese Dichtewerte werden in Graustufen dargestellt und werden nach ihrem Entwickler in **Hounsfield-Einheiten (HE)** unterteilt (Tab. 10.1). Als festgelegte Größen dienen dabei Wasser (0 HE) und Luft (–1000 HE). Fett liegt bei ungefähr 60 HE. Da es unmöglich ist, alle Graustufen jedes Gewebes mit dem menschlichen Auge zu unterscheiden, wählt man für einzelne Untersuchungen ein geeignetes Fenster von Dichtewerten (Graustufen) aus, in denen die zu betrachtenden Gewebe gut zu

Tab. 10.1 Typische Dichtewerte in der CT in Hounsfield Einheiten

Gewebe bzw. Befund	Hounsfield-Einheit (HE)
Lunge	500 HE
Fett	100 bis 0 HE
Wasser	0 HE
Leber (nativ)	40–60 HE
frische Blutung	70–90 HE
Leber (nach Kontrastmittelgabe)	ca. 150 HE
Spongiosa	300 HE
Kompakta	> 1000 HE

(aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011)

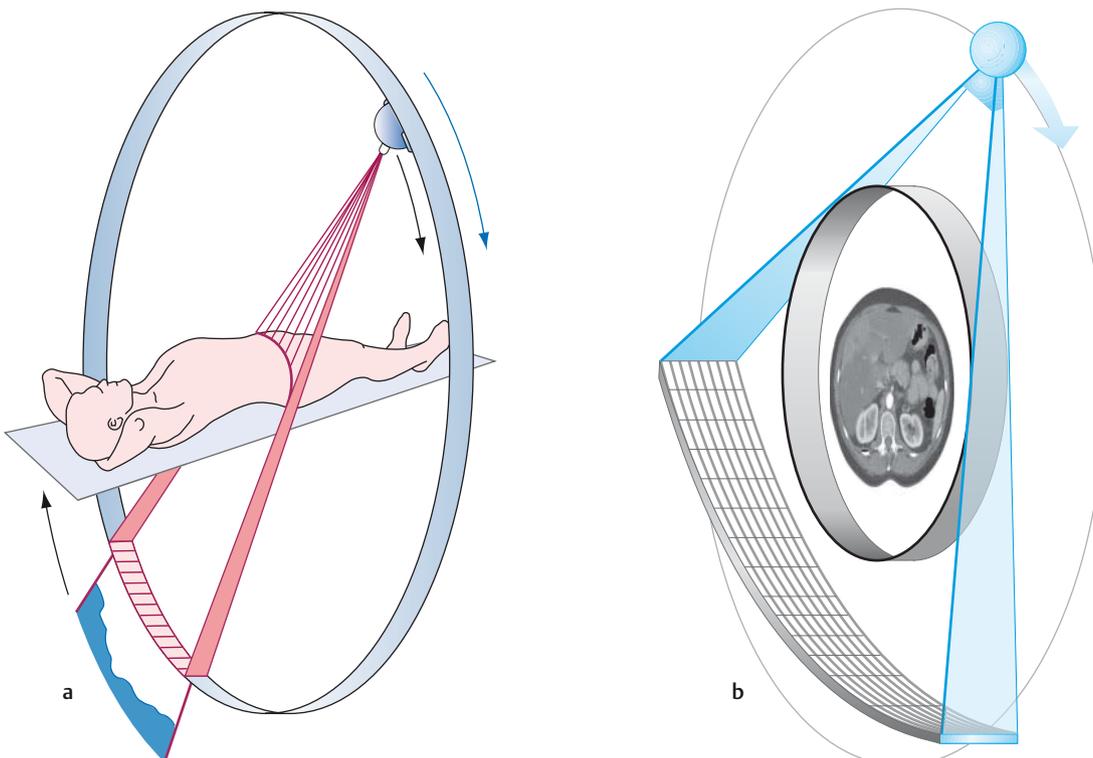
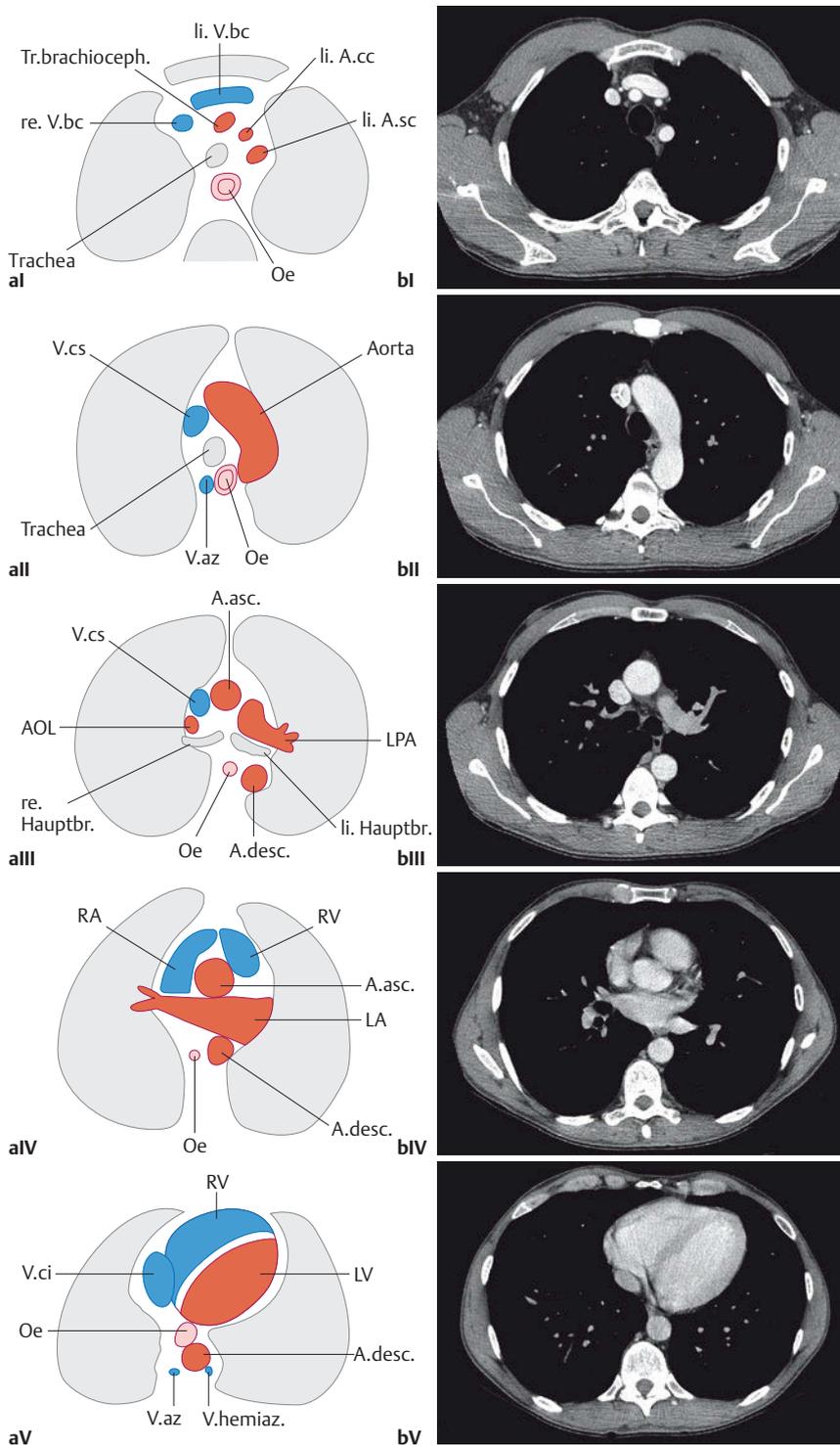


Abb. 10.2 Prinzipien der Computertomografie. a Bildakquisition in einem Computertomografen. b Prinzip der MDCT.



**Abb. 10.3 Normalbefund im Thorax-CT (Horizontalschnitt, Mediastinalfenster).** a Schemazeichnungen auf unterschiedlichen Schnittebenen, b CT Aufnahme zur jeweiligen Schnittebene. A. asc. Aorta ascendens, A. desc. Aorta descendens, A. cc. A. carotis communis, A. sc. A. subclavia, AOL Oberlappenarterie, Hauptbr. Hauptbronchus, LA linker Vorhof, LPA linke Pulmonalarterie, LV linker Ventrikel, Oe Ösophagus, RA rechter Vorhof, RV rechter Ventrikel, Tr. brachioceph. Truncus brachiocephalicus, V. az. V. azygos, V. bc. V. brachiocephalica, V. ci. V. cava inferior, V. cs. V. cava superior, V. hemiaz. V. hemiazygos. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

unterscheiden sind. Die außerhalb dieses Fensters liegenden Dichtewerte werden dann entweder schwarz oder weiß dargestellt. Man nennt diese Technik **Fensterstechnik**; Beispiel: Lungenfenster, Weichteilfenster.

Da sich die Computertomografie der Röntgentechnik bedient, werden auf den Aufnahmen die Dichtewerte des durchstrahlten Gewebes dargestellt. Man spricht von **hyperdensen** (heller als Bezugsgewebe), **hypodensen** (dunkler als Bezugsgewebe) oder **isodensen** (gleicher Grauwert) Strukturen.

Möchte man Gewebe mit hohen Dichtekontrasten (z. B. Luft und Gewebe in der Lunge) untersuchen, wählt man ein Fenster mit einer breiten Grauwertverteilung (Lungenfenster 1500 bis 650 HE). Bei ähnlichen Dichten unterschiedlicher Gewebe wählt man einen kleineren Bereich (z. B. Weichteilaufnahmen des Abdomens) von 400 bis 40 HE. Das Knochenfenster besitzt eine Breite von etwa 2000 bis 400 HE.

Normalbefunde im Thorax-CT sind in **Abb. 10.3** ersichtlich.

## 10.2.2 Magnetresonanztomografie (MRT, Kernspintomografie)

Bei der Magnetresonanztomografie werden zur Bilderzeugung die magnetischen Eigenschaften der Atomkerne genutzt. Jeder Atomkern besitzt einen Eigendrehimpuls (**Kernspin**), d.h., er dreht sich mit einer für ihn charakteristischen Frequenz um seine eigene Achse. Da der Atomkern eine positive Ladung hat, induziert diese bewegte Ladung ein magnetisches Dipolmoment. Jedes Atom besitzt also ein kleines Magnetfeld. Im menschlichen Körper liegen diese Magnetfelder ungeordnet vor – sie kompensieren sich gegenseitig.

Legt man nun von außen ein starkes statisches Magnetfeld an, zwingt man die Atomkerne, sich entlang der Feldlinien des Magnetfeldes parallel oder antiparallel auszurichten. Dabei beginnt der Atomkern wie ein Kreisel um seine magnetische Achse zu „torkeln“. Diese kreiselförmige Drehung des Kerns um seine magnetische Achse nennt man **Präzession**. Sie erfolgt mit einer bestimmten Frequenz, der sog. **Lamorfrequenz**. Diese ist abhängig ist vom betrachteten Atomkern und von der Stärke des äußeren Magnetfeldes.

### Bilderzeugung

Die Ausrichtung der Atomkerne parallel zu den Feldlinien des äußeren Magnetfelds nennt man **Längsmagnetisierung**. Wird zusätzlich zum äußeren Magnetfeld ein Hochfrequenzimpuls (**HF-Impuls**) mit der Lamorfrequenz angelegt, werden die Kerne angeregt und es kommt zu **Resonanz**. Dabei werden die Kerne aus ihrer Parallelausrichtung „herausgekippt“ (**Quermagnetisierung**) und gleichzeitig synchronisiert sich die Präzession der Kerne. Nach Abschalten des HF Impulses gehen die Kerne unter Ausendung eines magnetischen Impulses wieder in die ursprüngliche Längsmagnetisierung zurück. Die magnetischen Impulse aller Kerne werden von den HF Spulensystemen registriert und zur Berechnung an den Computer übertragen. Dieser Vorgang wird mehrmals wiederholt, um das Rauschen zu vermeiden und hochauflösende Bilder zu erhalten.

Um die genaue Lokalisation der magnetischen Impulse der Kerne zu bestimmen, arbeitet man in der MR Technik mit der **Ortskodierung**. Dazu werden in allen 3 Raumebenen **Gradientenspulen** angebracht, die je nach gewünschter Untersuchung nur einen Teil der Protonen anregen. Die Impulse aller Protonen werden vom Computer erfasst und entsprechend ihrer Lokalisation ausgewertet. Da es sich um ein dreidimensionales Aufnahmeverfahren handelt, sind Rekonstruktionen in jeder erdenklichen Raumebene möglich. (Bei der MRT nutzt man dieses Phänomen bei der Bestimmung der Verteilung der Wassermoleküle, da diese in jedem menschlichen Gewebe vorhanden sind.)

Die Rückkehr zur Längsmagnetisierung nennt man Längsrelaxation, sie erfolgt unter Energieabgabe an die Umgebung („Gitter“) in der **Spin-Gitter-Relaxationszeit (T1)** von 300–2000 ms. Bereits 30–150 ms nach Abschalten des HF Impulses desynchronisieren sich die Präzessionen der Kerne. Diese Zeitspanne bezeichnet man als **Spin-Spin-Relaxationszeit (T2)**. Die **TR** (time of repetition) gibt die Zeit zwischen 2 HF Impulsen an, die Zeit zwischen einem Impuls und der Registrierung des Impulses wird als **TE** (time of echo) bezeichnet.

Da die MRT auf den Intensitäten der Signale basiert, spricht man von **hyperintens** (hellen), **hypointens** (dunklen) oder **isointens** (gleich hellen) Strukturen.

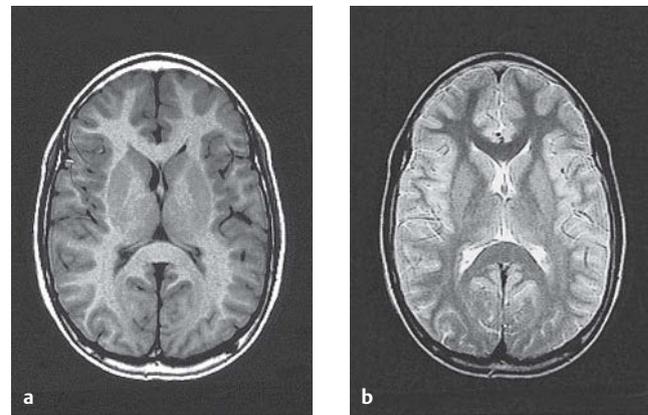


Abb. 10.4 MRT des Gehirns (Normalbefund).

- a T1 Wichtung. TR 400–800 ms, TE < 30 ms. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]  
 b T2 Wichtung. TR > 2000 ms, TE 70–150 ms. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

Die MRT eignet sich besonders für die Darstellung von Weichteilgeweben, für die Diagnostik der Kortex eignet sich besser eine CT.

**Bildkontrast:** Je nachdem, welches Gewebe man untersuchen, also darstellen möchte, macht man Aufnahmen unterschiedlicher Wichtungen:

- In einem **T1-gewichteten** Bild (Abb. 10.4a) sind TR und TE kurz, weiße Hirnsubstanz und Fett erscheinen hell.
- Ein **T2-gewichtetes** Bild (Abb. 10.4b) wird mit einer längeren TR und TE aufgenommen, Muskulatur erscheint dunkel, Flüssigkeiten (z. B. Ödeme) hell.

Flüssigkeiten wie Liquor, Ödeme oder Zysten sind in der T1 Wichtung dunkel, in der T2 Wichtung dagegen hell.

### PRAXIS

- T1 = Fett ist hell, Wasser ist dunkel.
- T2 = Wasser ist hell, Fett ist dunkel.

### Risiken

Moderne MRT Geräte erzeugen Magnetfelder mit einer Stärke von 1,5–3 Tesla (Magnetfeld der Erde: 30–60  $\mu$ Tesla). Sie verfügen somit über eine enorme Anziehungskraft auf metallische Gegenstände und können elektronische Geräte in ihrer Funktion beeinträchtigen oder gar funktionslos machen. Daraus ergeben sich folgende **Anwendungsbeschränkungen**:

- **absolute Kontraindikationen:** elektronische Implantate (z. B. Herzschrittmacher, Cochleaimplantate) oder frische metallische Implantate (z. B. nicht MRT fähige orthopädische Implantate, ferromagnetisches Material)
- **relative Kontraindikationen:** ältere metallische Implantate oder Fremdkörper (z. B. Klammern, Schrauben, Granatsplitter) und Schwangerschaft im ersten Trimenon.

Außerdem werden durch das starke Magnetfeld die Protonen im Körper in Schwingung versetzt, was wiederum Wärme produziert. Eine Erhöhung der Körpertemperatur um bis zu 3 °C kann vorkommen.

**Titanklammern stellen keine Kontraindikation für eine MRT dar, da sie nur leicht magnetisch sind und sich daher kaum erwärmen oder translozieren.**

Da das MRT Gerät keine ionisierende Strahlung nutzt, ist es unbedenklich, während der Bildaufzeichnung anwesend zu sein. Da es im MRT sehr laut ist (die Gradientenspulen bewegen sich sehr schnell hin und her), sollten alle anwesenden Personen einen Gehörschutz tragen.

### 10.2.3 Sonografie

Bei der Sonografie handelt es sich um ein Schnittbildverfahren, das sich die physikalischen Eigenschaften von Schallwellen zu nutze macht. In der medizinischen Bildgebung verwendet man akustische Wellen mit einer Frequenz von 1–30 MHz. Diese liegen oberhalb des menschlichen Hörvermögens und werden Ultraschallwellen genannt.

#### Bilderzeugung

Die Ultraschallwellen werden mithilfe von **piezoelektrischen Kristallen** erzeugt. Diese Kristalle dienen sowohl als Sender wie auch als Empfänger und sind in den Schallkopf eingebaut. Je nach den akustischen Eigenschaften des durchschallten Gewebes werden unterschiedliche Phänomene beobachtet:

- **Brechung:** ändert die Richtung der Schallwellen
- **Reflexion:** Die Schallwellen werden vom Gewebe zurückgeworfen. Reflexion tritt v.a. an kalkdichten Konkrementen (Gallensteine, Knochen) mit dorsaler Schallauslöschung auf.
- **Streuung:** Die Schallwellen werden in alle Raumrichtungen abgelenkt. Streuung ist vor allem kontrastmindernd, z. B. durch Fettpartikel bei Leberverfettung.
- **Absorption:** Die Schallwellen werden gedämpft. Absorption findet v. a. an den Knochen statt.

Ausschlaggebend für die Bildgebung ist die **Reflexion**. Die Laufzeitdifferenz zwischen den ausgehenden und ankommenden Schallwellen ist je nach reflektierendem Gewebe unterschiedlich. Daraus errechnet sich die Tiefe der reflektierenden Struktur, also die Lage der Organe. Die Reflexionseigenschaften von Organen beruhen v.a. auf der biologischen Zusammensetzung (fettreich, wässrig, kalkig). Deshalb eignet sich die Sonografie sehr gut zur **Beurteilung von Weichgewebe** wie Organparenchym, Muskel und Bindegewebe. Das Bild, das man errechnet, ist **2-dimensional**.

In der sonografischen Bildgebung wird das Verhalten der ausgesendeten Ultraschallwellen analysiert. Werden die Wellen stark reflektiert, erscheint das Bild weiß, man spricht von **hyperreflexiven** Strukturen. Analog dazu werden dunklere Bildbereiche als **hyporeflexiv** bezeichnet. Strukturen gleicher Bildschwärze sind **isoreflexiv**.

#### Ultraschallverfahren

Moderne Geräte produzieren etwa 20 Bilder pro Sekunde, man spricht hierbei auch von Real time oder Echtzeitsonografie. Je nachdem wie die empfangenen Signale ausgewertet werden, können mehrere Arten der Ultraschalldarstellung unterschieden werden:

**A-Mode:** Durch die Darstellung der Amplitude der Echowellens kann die Intensität von Signal und Echo untersucht werden. Die 1-dimensionalen Bilder finden heute selten Verwendung (z. B. zur Diagnostik einer Sinusitis).

**B-Mode (brightness mode):** Bei dieser Art der Bilddarstellung wird jede Amplitude in einen Grauwert umgerechnet (Grauwertsonografie) und ein entsprechender Bildpunkt zugewiesen.

Durch die Dichteunterschiede der Gewebe ergibt sich ein kontrastreiches 2 dimensionales Graustufenbild. Diese Darstellung wird am häufigsten verwendet.

**M-Mode:** Der motion mode stellt die Echogenität eines bestimmten Gewebepunktes im zeitlichen Verlauf dar (z. B. Herzklappendiagnostik).

**Dopplerverfahren:** Die **Dopplersonografie** erlaubt eine Differenzierung zwischen bewegten und unbewegten Strukturen. Dabei nutzt man den **Dopplereffekt:** Die Frequenz einer Schallwelle, die von einem bewegten Objekt reflektiert wird, ändert sich je nach dessen Bewegungsrichtung relativ zum Schallkopf. Diese Frequenzverschiebung wird farbcodiert. Kombiniert mit einem Graustufenbild kann eine Zuordnung zu anatomischen Strukturen erfolgen. Diese Kombination aus einem Grauwertbild (B-Mode) und der farblich kodierten Dopplersonografie nennt man **farbcodierte Duplexsonografie (FKDS)**, sie dient v. a. der Gefäßdiagnostik.

### 10.2.4 Konventionelle Tomografie

Diese Technik ist heute kaum noch von Bedeutung, da CT und MRT mit weniger Strahlenbelastung für den Patienten bessere Bilder erstellen können.

#### PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



! Titanklammern sind nur leicht magnetisch und stellen keine Kontraindikation für eine MRT dar.

## 10.3 Kontrastmittel

### 10.3.1 Röntgendichte Kontrastmittel

Röntgendichte Kontrastmittel sind Substanzen, die entweder Röntgenstrahlen absorbieren (**röntgenpositiv**) oder die nahezu die gesamte Strahlung passieren lassen (**röntgennegativ**), s. **Abb. 10.5**. Eine Kombination aus beiden wird in der Bildgebung der Magen-Darm-Passage verwendet. Näheres zur Dopplerkontrasttechnik siehe im Kap. Barium (S. 65).

#### Iod

**Iod** ist ein röntgenpositives Kontrastmittel, welches sowohl fett als auch wasserlöslich bei vielen Untersuchungen zum Einsatz kommt.

Basis der wasserlöslichen Kontrastmittel sind Derivate der Triiodbenzoesäure. Wasserlöslich ist es sowohl **oral** als auch **i. v.** applizierbar und dient der Kontrastgebung in der **Angiografie**, der Darstellung der **Gallenblase und -gänge**, der **Uro- und Myelografie** und bei einigen Indikationen auch der Darstellung des **Magen-Darm-Traktes**.

Iodverbindungen werden **renal eliminiert** und können eine Reihe ernsthafter unerwünschter Wirkungen hervorrufen:

- Jede Hyperthyreose kann nach i. v. Applikation in eine **thyreotoxische Krise** übergehen! Deshalb vor jeder Untersuchung eine Hyperthyreose ausschließen (**TSH bestimmen**)! Da Iod in der Schilddrüse gespeichert wird, ist für die folgenden Monate eine eventuell **geplante Radioiodtherapie** unmöglich.
- Iod ist tubulotoxisch und kann bei einer vorbestehenden **Niereninsuffizienz** zu **Nierenversagen** führen, daher immer vorher den **Kreatininwert** des Patienten bestimmen. Lässt sich eine Kontrastmittelgabe bei eingeschränkter Nierenfunktion

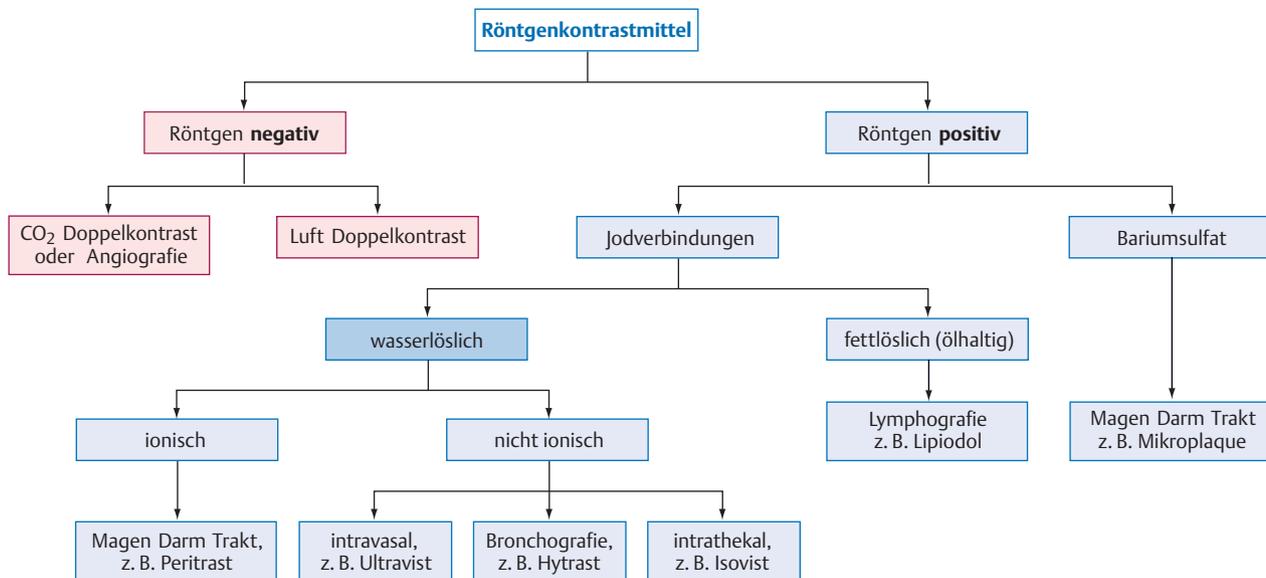


Abb. 10.5 Röntgenkontrastmittel. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

nicht vermeiden, kann prophylaktisch **Acetylcystein** und **reichlich Flüssigkeit** gegeben werden. Die **Kontrastmitteldosis** sollte dem Grad der Niereninsuffizienz immer genau angepasst werden.

- Iodhaltige Kontrastmittel können **allergische und allergoide Reaktionen** unterschiedlichen Ausmaßes hervorrufen. Die Beschwerden reichen von Schwindel über Erythem, Übelkeit, Erbrechen bis hin zu Krämpfen und zum anaphylaktischen Schock. Mittel der Wahl sind im Notfall **Antihistaminika** und **Glukokortikoide** i.v. sowie ggf. eine intensivmedizinische Überwachung!

**PRAXIS** Jeder Patient muss vor einer kontrastmittelhaltigen Untersuchung gründlich über mögliche Risiken und Nebenwirkungen **aufgeklärt** werden! Wichtig ist eine **genaue Anamnese** hinsichtlich der Schilddrüsenfunktion, der Nierenfunktion, einer eventuell stattgefundenen allergischen Reaktion bei früheren Untersuchungen und einer allgemeinen **atopischen Anamnese**. Ohne Kenntnis der **TSH- und Kreatininwerte** sollte niemals iodhaltiges Kontrastmittel appliziert werden! Außerdem sollte jeder Patient nach der Untersuchung **mindestens 15 min überwacht** werden, da in dieser Zeit die meisten Kontrastmittelreaktionen beobachtet werden.

### Barium

Ein weiteres röntgenpositives Kontrastmittel ist **Barium**. Es wird zur Kontrastierung des Magen Darm Traktes als dickflüssige wasserunlösliche Suspension verabreicht. Es wird **oral oder rektal appliziert** und bleibt während der Darmpassage an der Darmwand haften. In der sog. **Doppelkontrasttechnik** wird erst Barium zugeführt und dann der Darmtrakt mit einem röntgennegativen Kontrastmittel (z. B. Luft oder CO<sub>2</sub>) gefüllt. So können sowohl Darmwand als auch Darmlumen auf mögliche Läsionen oder Neoplasien untersucht werden.

**PRAXIS** Barium ist **absolut kontraindiziert bei Verdacht auf eine gastrointestinale Perforation oder Aspiration**. Barium in der Bauchhöhle oder der Lunge verursacht eine **Peritonitis bzw. Pneumonitis** und kann schwerwiegende Folgen für den Patienten haben. Deshalb schon beim kleinsten Verdacht **wasserlösliche iodhaltige Kontrastmittel** oral applizieren, um die Durchgängigkeit der Darmpassage zu überprüfen.

### 10.3.2 Kontrastmittel im MRT

MRT Bilder entstehen durch die unterschiedlichen Relaxationszeiten verschiedener Gewebe. Ziel der MR Kontrastmittel ist es, die **Relaxationszeit zu verkürzen** und damit ein verstärktes Signal zu erhalten. Standardkontrastmittel ist dabei **Gadolinium**, ein paramagnetisches Element, welches die T1 von Wasser verkürzt. Es ist hochtoxisch und wird deshalb zur **i.v.-Anwendung** im menschlichen Körper an Chelatbildner, z. B. DTPA, gebunden. Da es die Blut Hirn Schranke nicht passiert, eignet es sich hervorragend, um Läsionen mit Kontrastmittelübertritt im Bereich des Gehirns abzubilden. Für die Bildgebung der Leber werden leber spezifische Kontrastmittel eingesetzt. So wird Mangan DPDP selektiv nur von Hepatozyten aufgenommen, SPIO hingegen wird durch das RES der Leber verstoffwechselt. MR Kontrastmittel besitzen eine weitaus niedrigere allergene Potenz als die röntgen dichten Kontrastmittel und eine geringere Nephrotoxizität. Allerdings sind gehäuft Fälle einer nephrogenen systemischen Fibrose bei niereninsuffizienten Patienten nach Gadoliniumgabe beobachtet worden.

### 10.3.3 Kontrastmittel in der Sonografie

Bei den Kontrastmitteln für die Sonografie handelt es sich um Emulsionen mit feinsten **Mikroluftbläschen**. Diese führen zu einer stärkeren Reflexion und Streuung der Schallwellen und so mit zu einem **hyperreflexiven Kontrast**. Die Kontrastmittel werden **i. v.** verabreicht und verbleiben im Intravasalarium. Sie finden Anwendung in der **Abdomensonografie** bei der Beurteilung von Gefäßläsionen oder Veränderungen in parenchymatösen Orga

nen, z. B. Tumoren oder Infarkten in Leber und Niere. Außerdem verbessern Ultraschallkontrastmittel den Kontrast bei **transösophagealen Echokardiografien** zur Beurteilung von kardialen Shunts und persistierendem Foramen ovale.

### 10.3.4 Kontrastmitteluntersuchungen nach Organregion

#### Kontrastdarstellung des Herzens und der Gefäße

Eine Röntgen Thorax Aufnahme gibt Aufschluss über die Form und Größe des Herzens (z. B. Tropfenherz bei Emphysem oder sehr großes Herz bei Kardiomyopathie). Die Beweglichkeit und Funktionalität von Myokard und Klappen kann mithilfe der Echokardiografie (M mode Sonografie) beurteilt werden. Zur genauen Begutachtung der anatomischen Strukturen und Durchlässigkeit der Gefäße sind CT und MRT vorzugsweise mit Kontrastmittel geeignet.

Genauere Informationen über Stenosierungen und Thrombosen der Koronararterien können mit der **Angiografie** gewonnen werden. Bei diesem interventionellen Verfahren ist es zugleich möglich, Stenosen und Thrombosen zu therapieren. Als Kontrastmittel dient neben iodhaltigen Lösungen auch Kohlenmonoxid. Bei der **digitalen Subtraktionsangiografie (DSA)** wird von einer Aufnahme mit Kontrastmittel eine native Röntgenaufnahme subtrahiert, es bleibt der kontrastmittelgefüllte Gefäßbaum (Abb. 10.6). Das erleichtert die Übersicht bei der Diagnostik oder der interventionellen Therapie.

#### Nativ- und Kontrastuntersuchungen des Gallenwegssystems

Zur Untersuchung des Gallenwegssystems stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Eine Abdomenübersichtsaufnahme gibt Aufschluss über eventuell vorhandene Konkremente oder pathologische Luftansammlungen. CT, MRT und Sonografie kommen zur weiteren Diagnostik zum Einsatz.

Direkt in die Gallengänge injiziertes Kontrastmittel kann bei der **endoskopischen retrograden Cholangiografie (ERCP)** die Gallenwege genau darstellen. Ein Vorteil dieser endoskopischen Technik ist die Möglichkeit zur Probenentnahme und therapeutischen Intervention (z. B. Papillotomie oder Steinextraktion).

Die **perkutane transhepatische Cholangiografie (PTC)** wird unter Durchleuchtung und Ultraschallkontrolle durchgeführt. Über eine dünne Nadel, die perkutan ins Gallenwegssystem eingeführt wurde, kann eine Kontrastmitteldarstellung durchgeführt werden.

#### Nativ- und Kontrastuntersuchungen des Verdauungstraktes

Untersuchungen des Verdauungssystems dienen der Diagnostik von Entzündungen, Blutungen, raumfordernden Prozessen und Funktionsstörungen. Eine Abdomenleeraufnahme kann erste Hinweise geben (Spiegelbildung, Verkalkungen, pathologische Luftansammlungen etc.). Zur gezielten Diagnostik können CT oder MRT Aufnahmen angefertigt werden.

Für die Untersuchung der **Ösophagusfunktion** schluckt der Patient bariumhaltiges Kontrastmittel, während des Schluckvorgangs werden verschiedene Aufnahmen angefertigt (**Ösophagusbreischluck**, Abb. 10.7).

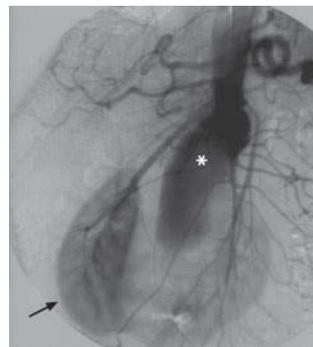


Abb. 10.6 **Kongenitales Aortenaneurysma in der digitalen Subtraktionsangiografie.** Infrarenales Aortenaneurysma (\*) mit Beteiligung der Iliakalarterien, zusätzlich findet sich eine Hufeisenniere (Pfeil). [aus: Reiser, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

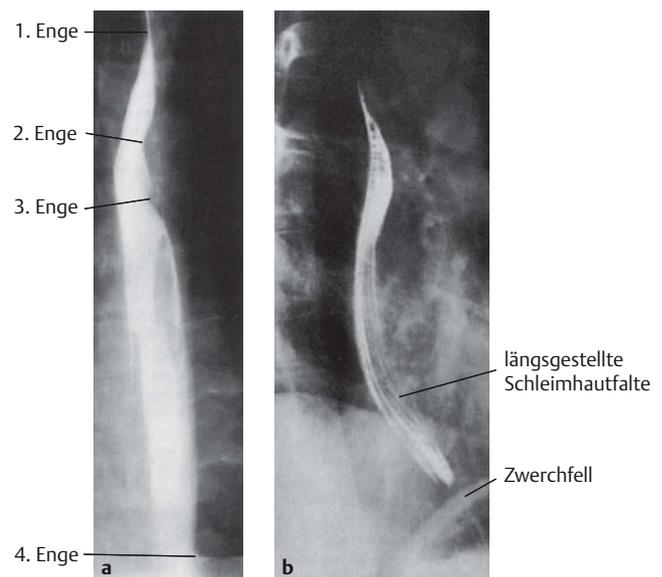


Abb. 10.7 **Ösophagusbreischluck (Normalbefund).** Momentaufnahmen von vorn (a) und seitlich (b). [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

Untersuchungen des **Magens** erfolgen in der Doppelkontrasttechnik (Bariumsulfat und  $\text{CO}_2$ ), so lassen sich Größe, Funktion und Morphologie des Magens beurteilen.

Die Kontrastmitteldarstellung des **Dünndarms** erfolgt entweder mit der **fraktionierten Magen-Darm-Passage** (mehrmalige orale Applikation von Barium) oder als Kontrastdarstellung mit der **Sellink-Technik** (Einführung einer Duodenalsonde distal des Treitz'schen Bandes, anschließend Doppelkontrastierung mit Barium und Zellulose). Abb. 10.8 zeigt die Beurteilungskriterien der Dünndarmpassage nach Sellink.

Kontrastmitteldarstellungen des Kolons erfolgen überwiegend in **retrograder Doppelkontrasttechnik**, d. h., Barium wird über ein Darmrohr eingeführt. Anschließend wird das Kontrastmittel abgelassen und Luft eingeleitet.

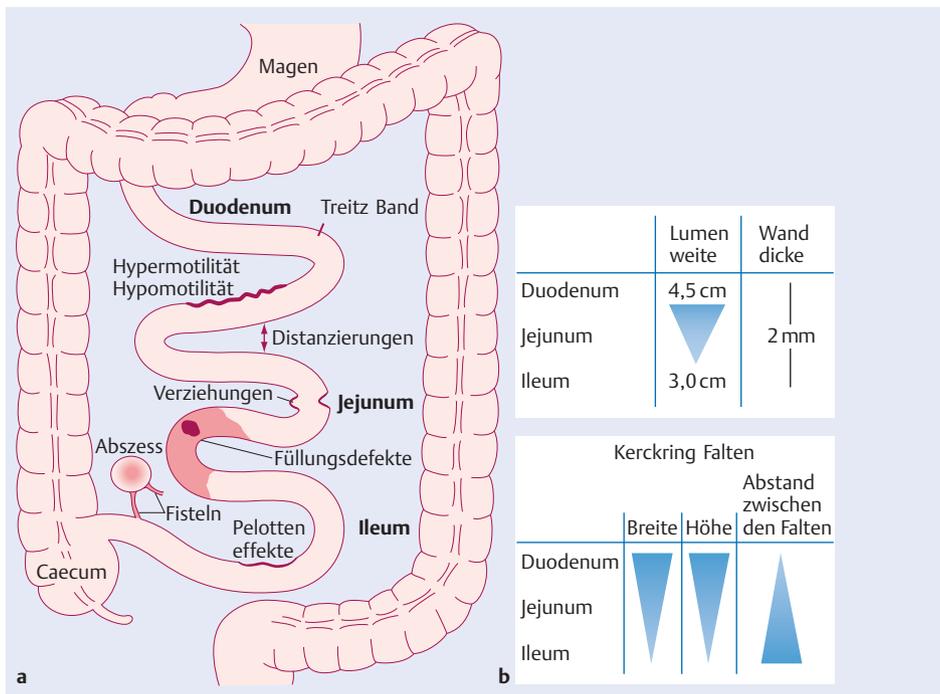


Abb. 10.8 Beurteilungskriterien einer Dünndarmpassage nach Sellink. Man beurteilt Lumenweite, Darmwanddicke, Faltenrelief, Füllungsdefekte, Verziehungen, Pelotteneffekte, Distanzierungen, die Umgebung der Darmschlingen und die Motilität. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

### Nativ- und Kontrastuntersuchungen des Urogenitalsystems

Auch bei der Beurteilung von Erkrankungen der Nieren und der ableitenden Harnwege steht die Abdomenleeraufnahme als Übersichtsaufnahme an erster Stelle. Nachfolgend ist eine genaue Abklärung mittels Schnittbildverfahren empfehlenswert. Durch die Injektion eines iodhaltigen Kontrastmittels kann in einer anschließenden Röntgenaufnahme die Füllung von Nieren, Harnleiter und Harnblase beurteilt werden (**Ausscheidungsurogramm, i. v. Pyelogramm**). Das **retrograde Zystogramm** dient der Harnblasendiagnostik. Dabei wird Kontrastmittel retrograd über die Harnröhre eingeführt. Anschließend ist auch eine **Miktionsurethrografie** möglich. Dazu muss der Patient in ein Gefäß urinieren, während Miktionsaufnahmen erstellt werden.

#### PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



- ! Vor einer digitalen Subtraktionsangiografie bzw. vor anderen Untersuchungen, bei denen jodhaltiges Kontrastmittel verabreicht wird, müssen eine **Hyperthyreose** (TSH bestimmen) und eine **Niereninsuffizienz** (Kreatinin bestimmen) **ausgeschlossen** werden.
- ! Bei der **digitalen Subtraktionsangiografie (DSA)** wird von einer Aufnahme mit Kontrastmittel eine native Röntgenaufnahme subtrahiert. Es bleibt der kontrastmittelgefüllte Gefäßbaum übrig.
- ! **Befund** eines **Aneurysmas** in der DSA (Abb. 10.6).

## 11 Strahlentherapie

### 11.1 Einführung und rechtliche Grundlagen

Der Umgang mit radioaktiven Nukliden in der Strahlentherapie ist durch die Röntgen- und Strahlenschutzverordnung geregelt. Der behandelnde Arzt ist verpflichtet, Aufzeichnungen von Strahlenbehandlungen, die Bestrahlungspläne und die Krankenakte des Patienten mindestens 30 Jahre aufzubewahren.

Vor Beginn der Strahlenbehandlung müssen die klinische und histologische Diagnose sowie eine TNM Klassifikation des Tumors vorliegen. Nach einer gründlichen Strahlenanamnese ist ein medizinisch und physikalisch geplanter Bestrahlungsplan durchzuführen. Die Verantwortung liegt dabei in ärztlicher Hand.

### 11.2 Technische und methodische Grundlagen der Strahlentherapie und Radioonkologie

#### 11.2.1 Strahlentherapien

##### Weichstrahl- und Hartstrahltherapie

Die Bestrahlung mit **Röntgenstrahlen** wird unterteilt in Weichstrahltherapie mit einer Spannung bis zu 100 kV und Hartstrahltherapie oder **Orthovolttherapie**, deren Beschleunigungsspannung oberhalb von 100 kV liegt. Beide Techniken werden heute überwiegend zur Radiotherapie von oberflächlichen Tumoren (z. B. der Haut) eingesetzt.

## Megavolttherapie

Für tiefere Gewebeschichten eignet sich die Bestrahlung mit hochenergetischen Photonenstrahlen. Bei dieser **Megavolttherapie** nutzt man die durch den Compton Effekt entstehenden Sekundärelektronen. Diese entstehen erst im Gewebe. Je höher dabei die Energie der Strahlung, desto tiefer im Gewebe liegt das Dosismaximum. Dabei werden die oberflächlichen Gewebeschichten geschont.

## Telecurietherapie

Zur Erzeugung hochenergetischer Strahlung eignet sich die **Telecurietherapie** (Telekobalttherapie oder Telegammatherapie). Als  $\gamma$  emittierende Strahler mit einer langen Halbwertszeit werden  $^{60}\text{Co}$  (HWT 5,3 Jahre) und  $^{137}\text{Cs}$  (HWT 33 Jahre) eingesetzt. Heute wird hochenergetische Elektronenstrahlung hauptsächlich im **Linearbeschleuniger** erzeugt. Da auch Strahlungen höherer Energien erzeugt werden können, wird diese Technik häufig zur Bestrahlung tiefer Tumoren verwendet.

## 11.2.2 Bestrahlungsformen

**Perkutane Strahlentherapie:** Bei der perkutanen Strahlentherapie liegt die Strahlenquelle außerhalb des Körpers.

**Brachytherapie:** Bei der Brachytherapie (griech: brachys = kurz, nah) wird die Strahlenquelle direkt oder in der Nähe des zu bestrahlenden Gebietes platziert. Sie wird also in den Körper des Patienten eingeführt oder steht unmittelbar im Kontakt zur Körperoberfläche.

- **oberflächliche Kontaktbestrahlung:** Radioaktive Applikatoren oder Moulagen (an die Körperform angepasste Auflagen) werden auf die Tumoregion aufgelegt (z. B. Konjunktival oder Aderhauttumoren, HNO Tumoren, intraoperative Bestrahlung).
- **intrakavitäre Bestrahlung:** Der Strahlenapplikator wird in Hohlorgane eingeführt, platziert und anschließend über ein Schlauchsystem, das mit einem ferngesteuerten Afterloadinggerät verbunden ist, radioaktiv beladen (sog. Afterloadingverfahren). Indikationen sind z. B. Ösophaguskarzinom, Karzinome von Scheide und Uterus, Analkarzinom.
- **interstitielle Bestrahlung (Spickung):** Millimetergroße Körner (seeds), die ein kurzlebiges Radionuklid enthalten, werden über eine Hohlnadel direkt in das Tumorgebiet eingebracht (= Seed Implantation). Alternativ können Applikatoren, die nachträglich radioaktiv beladen werden (Afterloading), verwendet werden. Eingesetzt wird dieses Verfahren u. a. bei Prostata- und Mammarkarzinom, HNO Tumoren und Weichteilsarkomen.

Inwieweit eine **Kombination aus Brachytherapie und perkutaner Bestrahlung** sinnvoll sein kann, wird derzeit noch erforscht. Studien, z. B. beim Prostata Ca, zeigen jedoch vielversprechende Ergebnisse.

**Therapie mit offenen radioaktiven Stoffen:** Die Therapie mit offenen Radionukliden wird i. d. R. von nuklearmedizinischen Fachabteilungen durchgeführt. Bei der Therapie von Krebserkrankungen spielt u. a. die adjuvante Radioiodbehandlung beim follikulären oder papillären Schilddrüsenkarzinom oder die Injektion von Strontium 89 zur Schmerztherapie bei fortgeschrittener Knochenmetastasierung eine Rolle.

## 11.2.3 Räumliche Dosisverteilung

Ein weiterer wichtiger Ansatzpunkt der möglichst gewebeschonenden Bestrahlung liegt in der räumlichen Verteilung der Strah-

len. Werden mehrere Strahlen aus verschiedenen Richtungen auf ein Zentrum gerichtet, addiert sich die Intensität der einzelnen Strahlen am Zentrum auf. Dadurch kann die Intensität des einzelnen Strahls gering gehalten und das umliegende Gewebe geschont werden.

- **Einzelfeldbestrahlung:** Bestrahlung mit einem einzelnen Strahl. Die Strahlenexposition für alle Zellen im Strahlenkanal gleich groß und nimmt mit zunehmender Tiefe ab.
- **Gegenfeldbestrahlung:** Bestrahlung mit 2 Strahlenquellen, die sich gegenüberstehen.
- **Mehrfeldbestrahlung:** Einsatz mehrerer Strahlungsquellen in isozentrischer Ausrichtung.
- **Bewegungsbestrahlung:** Erfolgt mit Strahlern, die um den Patienten rotieren. Das gewünschte Isozentrum (oder auch mehrere Isozentren) wird dabei konstant bestrahlt, nur die Oberfläche wird durch die rotierende Bestrahlung geschont.
- **dynamische Bestrahlung:** Eine besondere Herausforderung ist die Bestrahlung unregelmäßiger Zielvolumina. Dabei werden durch ein computergestütztes System der Tischdrehwinkel und die Strahlenquelle ständig geändert, sodass eine genaue Exposition des Zielvolumens bei minimaler Gewebelastung erfolgt.

## 11.2.4 Bestrahlungsplanung

Bevor eine Strahlentherapie in Betracht gezogen wird, muss die Tumordiagnose gesichert sein (TNM Klassifikation, Staging, Grading, Strahlensensibilität). Bei maximaler Tumorbestrahlung soll das umliegende gesunde Gewebe so weit wie möglich geschont werden. Dazu ist eine physikalisch-technische und medizinisch-biologische Planung notwendig (Abb. 11.1):

- Der Tumor wird durch CT, MRT oder Ultraschall exakt lokalisiert.
- Dann werden die Bestrahlungsfelder am Therapiesimulator berechnet. Als **Tumolvolumen** gilt dabei das Tumorgewebe inkl. Metastasen. Der zu bestrahlende Bereich (**Zielvolumen**) wird individuell nach mehreren Kriterien bestimmt (Ausdehnung des Tumors, Metastasen, umliegendes Gewebe) und muss mit dem Tumolvolumen nicht identisch sein.
- Je nach Tumorentität ist die geeignete Strahlenart und -qualität zu wählen, die Strahlendosis wird dabei in Gray angegeben.
- Anschließend wird die zu applizierende Gesamtdosis bestimmt und die zeitliche Dosisverteilung festgelegt.
- Wichtig sind eine gründliche Aufklärung des Patienten (v. a. hinsichtlich eventueller Nebenwirkungen und Spätschäden), eine ständige Überwachung und ggf. Optimierung des Bestrahlungsplans und eine exakte Dokumentation.

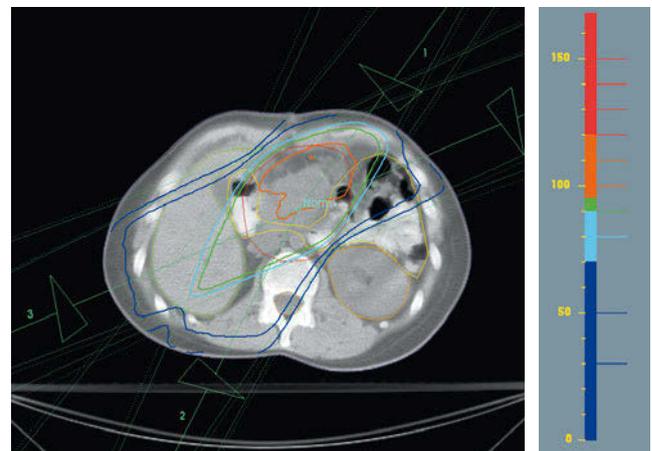


Abb. 11.1 Bestrahlungsplan und Dosisverteilung beim Pankreaskarzinom. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

## 12 Nuklearmedizin

### 12.1 Radionuklide

Radionuklide sind instabile chemische Elemente, die bei der Kernumwandlung radioaktive Strahlung emittieren. Aufgrund ihrer unterschiedlichen Eigenschaften können sie sowohl in der Diagnostik als auch in der Strahlentherapie verwendet werden.

**DEFINITION Offene Nuklide** liegen ohne Schutzummantelung vor. Aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit eignen sie sich besonders für den Einsatz in der nuklearmedizinischen Diagnostik und Therapie. Kurzlebige offene Nuklide können im Kernreaktor, im Nuklidgenerator oder im Zyklotron hergestellt werden und bedürfen besonderer Sicherheitsmaßnahmen.

**Geschlossene Radionuklide** sind von einer Ummantelung umgeben, sodass nur die austretende Strahlung zur Wirkung kommt. Dazu zählen Nuklide mit langer Halbwertszeit, die häufig für Bestrahlungsanlagen benutzt werden. Einmal hergestellt können solche langlebigen Nuklide über mehrere Jahre klinisch eingesetzt werden.

#### 12.1.1 Herstellung von Radionukliden

##### Isotopenherstellung im Kernreaktor

Durch Beschuss mit Neutronen werden im Kernreaktor stabile Elemente in Radionuklide umgewandelt. Dabei gibt es 2 Möglichkeiten der Isotopenentstehung:

**Kernspaltung:** Werden schwere Kerne (z. B.  $^{235}\text{U}$ ) mit schnellen Neutronen beschossen, kommt es zur Kernspaltung. Dabei entsteht ein Gemisch aus Isotopen, die getrennt und aufgereinigt werden.

**Neutroneneinfang:** Beim Neutroneneinfang entsteht ein angeregter Kern mit Neutronenüberschuss. Dieser gibt den Überschuss an Energie in Form von radioaktiver Strahlung ab. Auf diese Weise erfolgt z. B. die Herstellung von  $^{60}\text{Co}$  aus  $^{59}\text{Co}$ .

##### Isotopenherstellung im Zyklotron

Beschießt man stabile Elemente mit Korpusskularstrahlung (Protonen,  $\alpha$  Teilchen) im Vakuum, entstehen  $\beta$  Strahlen emittierende Nuklide, die v. a. bei der PET eingesetzt werden (z. B.  $^{18}\text{F}$ ). Dieses Verfahren benötigt einen Teilchenbeschleuniger (Zyklotron) und ist relativ teuer.

##### Isotopenherstellung im Nuklidgenerator

In einem Nuklidgenerator werden relativ kurzlebige  $\gamma$  Strahler hergestellt, indem man ein kurzzeitig stabiles Tochternuklid (z. B.  $^{99}\text{Tc}$ ) von seinem langlebigen Mutternuklid (z. B.  $^{99}\text{Mo}$ ) trennt. Das am häufigsten verwendete Nuklid  $^{99}\text{Tc}$  wird über einen Molybdän-Technetium-Generator gewonnen. Es hat eine Halbwertszeit von 6 h und ist somit ideal für den Einsatz in der nuklearmedizinischen Diagnostik.

### 12.2 Nuklearmedizinische Diagnostik

#### 12.2.1 Radiopharmazie

Die nuklearmedizinische Diagnostik macht sich die Tatsache zunutze, dass biochemische Prozesse im menschlichen Körper unverändert bleiben, wenn die stabilen Atome in organischen Verbindungen durch radioaktive Isotope ersetzt werden (**Tracerprinzip**). Durch das Einschleusen geringer Mengen einer **Tracersubstanz** (überwiegend  $\gamma$  Strahler) kann so der Stoffwechsel untersucht werden. Dabei wird das Radionuklid an eine **Trägersubstanz** gebunden, die sich im betreffenden Gewebe anreichert.

Anschließend wird deren emittierte Strahlung durch spezielle  $\gamma$  Kameras (S. 70) detektiert und die Verteilung im Körper sichtbar gemacht (**Szintigrafie**). Es handelt sich dabei überwiegend um Funktionsdiagnostik, die topografische Zuordnung ist meist mit einer konventionellen CT Untersuchung gekoppelt (z. B. PET/CT). Über die Verteilung der Tracersubstanz in der untersuchten Region können Rückschlüsse auf die metabolische Aktivität eines Gewebes gezogen werden. Regionen mit verminderter Aktivität („**cold spots**“, kalte Knoten in der Schilddrüsendiagnostik) sind charakteristisch für Zysten oder Infarktareale. Vermehrte Aktivität („**hot spots**“ bzw. heiße Knoten) bedeutet einen erhöhten Umsatz, wie bei Entzündungen, Adenomen und malignen Tumoren zu beobachten ist.

**In-vivo-Diagnostik:** In vivo kommen je nach gewünschter Diagnostik unterschiedliche Substanzen und Applikationsformen in Frage.

- Überwiegend i. v. appliziert werden Tracer zur Untersuchung der Organe, des Gehirns und der Knochen.
- Die **Lungenventilation** wird durch inhalativ verabreichte Tracer ( $^{133}\text{Xe}$ ) sichtbar gemacht.
- Die **Schilddrüsendiagnostik** erfolgt mit oral appliziertem radioaktivem **Iod** ( $^{131}\text{I}$ ) oder  **$^{99}\text{Tc}$**  (Technetium wird iodanalog in die Schilddrüse aufgenommen, aber nicht in die Hormonsynthese einbezogen).
- Die **Tumorlokalisation** und -aktivität kann durch einen Glukosetracer bestimmt werden, meist wird dazu  **$^{18}\text{F}$ -Fluoro-Deoxy-Glukose** (FDG) verwendet.
- Lymphbahnen und -knoten können mit einem subkutan applizierten Tracer untersucht werden. Auch die orale oder intrathekale Verabreichung ist möglich.

Das mit Abstand am häufigsten verwendete radioaktive Nuklid ist  $^{99}\text{Tc}$ .

**In-vitro-Diagnostik:** Analog der In vivo Diagnostik wird im Labor einer Patientenprobe ein radioaktives Nuklid auf einer Trägersubstanz zugesetzt. Durch Detektion der emittierten Strahlung kann eine quantitative Konzentrationsbestimmung erfolgen. Diesem Prinzip folgen der **Radioimmunassay** (RIA), die **Verdünnungs-** und die **Sättigungsanalyse**. Sie dienen der Untersuchung von Körperproben auf geringe Mengen von Hormonen oder anderen Substanzen.

## 12.2.2 Geräte- und Messtechnik

Mit der  $\gamma$ -Kamera können geringe Dosen radioaktiver  $\gamma$  Strahlung gemessen werden. Sie arbeitet auf Szintillationsbasis und verarbeitet die empfangenen Signale sehr schnell. Dadurch ermöglicht sie dynamische Untersuchungen mit mehreren Phasen. So können die Verteilung des Tracers im Körper wie auch die Geschwindigkeit dieses Prozesses über einen bestimmten Zeitraum beobachtet werden.

### Szintigrafische Messungen:

- **Statische Szintigrafie:** Darstellung der Aktivität eines Zielorgans zu einem bestimmten Zeitpunkt.
- **Funktionszintigrafie:** Erfassung der Funktion eines Organs durch Messungen zu mehreren Zeitpunkten.

Tab. 12.1 Einige wichtige szintigrafische Methoden

Methode	geeignet für
Skelettszintigrafie ( $^{99}\text{Tc}$ markiertes Diphosphonat) (Abb. 12.1)	pathologische Umbauprozesse im Knochen; Screening nach Metastasen Nachweis von Frakturen Nachweis von Osteomyelitis im Kindesalter Nachweis osteomyelitischer Veränderungen bei Psoriasis
Technetium HIDA Verbindungen	Darstellung der Leberzellen und der Gallenwege
Granulozytenszintigrafie	Darstellung entzündlicher Veränderungen des Knochenmarks
Myokardszintigrafie in SPECT Technik	Darstellung der Myokarddurchblutung
$^{18}\text{F}$ Fluor Desoxy Glukose PET	Vitalitätsdiagnostik des linksventrikulären Myokards

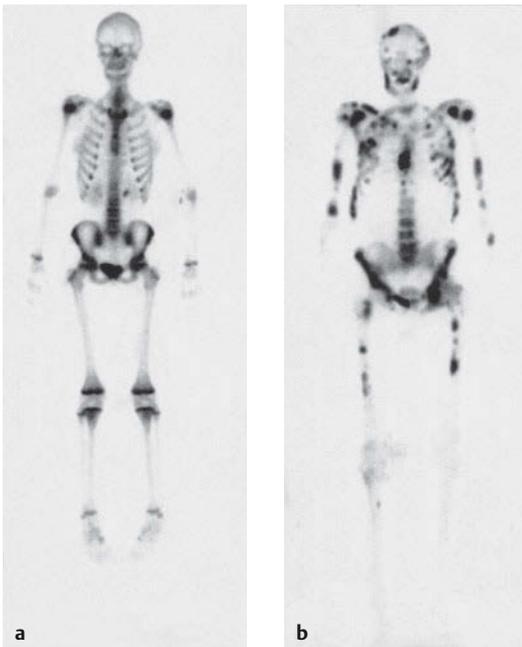


Abb. 12.1 Skelettszintigrafie.

- a Normalbefund. Die Aufnahme stammt von einem Jugendlichen, in den Epiphysenfugen ist eine vermehrte Aktivität (physiologisch) nachweisbar. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]
- b Befund bei Knochenmetastasen.

- **Sequenzszintigrafie:** Dreidimensionale Aufnahmen der Aktivitätsverteilung im Organismus werden 2 dimensional auf gezeichnet und geben somit genauere Informationen über Lage und Ausdehnung einer Struktur.
- **Anfertigung von Schnittbildern:** eignet sich v.a. zur Darstellung größerer Körperregionen oder unklarer Befunde. Gekoppelt an ein konventionelles CT Gerät kann auch die Lokalisation gewünschter Strukturen exakt erfolgen.

**ECT, SPECT, PET:** Ähnlich dem Aufbau einer CT Anlage können mehrere  $\gamma$  Kameras um den Körper des Patienten rotieren und somit Signale in mehreren Ebenen aufnehmen. Bei dieser Emissions Computertomografie (ECT), der Einzelphotonen Emissions Computertomografie (SPECT) und der Protonen Emissions Tomografie (PET) können aus dem Volumendatensatz koronare, sagittale und transversale Schnittbilder erstellt werden.

Tab. 12.1 gibt eine Zusammenfassung der wichtigsten szintigrafischen Methoden und ihrer Verwendung.

## 12.2.3 Erfassung der Radiopharmako- und Radionuklidkinetik im Organismus

### DEFINITION

**Tracer:** ein an eine Trägersubstanz gekoppeltes Radionuklid.

**Kompartiment:** abgegrenzte Räume unterschiedlicher Körperflüssigkeiten (Intra- und Extravasalraum).

**Zielorgan:** Organregion, in dem sich die jeweilige Trägersubstanz mit dem radioaktiven Nuklid anreichern soll.

**Biologische Halbwertszeit:** ist die Zeit, die ein Organismus benötigt, um die Strahlung einer inkorporierten Substanz zu halbieren. Dabei werden alle beteiligten biologischen Prozesse (Metabolismus, Elimination etc.) berücksichtigt.

**Physikalische Halbwertszeit:** beschreibt die Zeitdauer, bis von einem radioaktiven Nuklid die Hälfte aller Kerne zerfallen ist.

**Effektive Halbwertszeit:** Die effektive Halbwertszeit ( $HWZ_{\text{eff}}$ ) gibt an, wie lange die Strahlenbelastung durch die inkorporierte Substanz tatsächlich dauert. Sie wird aus der biologischen ( $HWZ_{\text{biol}}$ ) und der physikalischen ( $HWZ_{\text{phys}}$ ) Halbwertszeit folgendermaßen berechnet:

$$HWZ_{\text{eff}} = \frac{HWZ_{\text{phys}} \times HWZ_{\text{biol}}}{HWZ_{\text{phys}} + HWZ_{\text{biol}}}$$

**Retention:** keine oder unvollständige Ausscheidung einer Substanz (z. B. durch Funktionsstörungen von Leber oder Niere); erhöht die Strahlenbelastung des Patienten.

**Diffusion:** gleichmäßige Verteilung von Teilchen in einem Raum oder Kompartiment.

**Chemosorption:** Anlagerung eines gasförmigen oder gelösten Stoffes an eine feste Oberfläche unter Bildung einer chemischen Verbindung.

**Clearance:** Ausscheidung von endogenen oder exogen zugeführten Substanzen durch verschiedene Organe.

## 12.3 Nuklearmedizinische Therapie

Bei der nuklearmedizinischen Therapie werden radioaktive Nuklide gezielt in das zu therapierende Organ (Zielorgan) eingeschleust. Unter diesen Bedingungen wird das gesunde Gewebe maximal geschont und die Strahlung trifft nur das kranke Organ.

Je nach gewünschter Zielregion werden dabei verschiedene Isotope verwendet. Besonders vorteilhaft sind Nuklide, die sowohl  $\beta$  als auch  $\gamma$  Strahlung emittieren. Die  $\beta$  Strahlung ist für den therapeutischen Effekt verantwortlich. Die  $\gamma$  Strahlung ermöglicht die Detektion der Strahlung außerhalb des Körpers und wird zur **Dosisberechnung** herangezogen.

Vor jeder nuklearmedizinischen Therapie muss darauf geachtet werden, dass der notwendige Metabolismus zur Verfügung steht. So verbietet sich vor einer **Radioiodtherapie** die Gabe von Iodpräparaten.

### PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



- ! Die **Skelettszintigrafie** ist die sensitivste Methode zum Nachweis pathologischer Umbauprozesse im Knochen.
- ! Zur Untersuchung wird <sup>99m</sup>Tc-markiertes **Diphosphonat** verwendet.

# 13 Bildgebende Verfahren bei interventionellen Maßnahmen

## 13.1 Grundlagen

Die interventionelle Radiologie umfasst alle Methoden, die unter Anwendung bildgebender Verfahren der Therapie dienen. Einzelne Methoden werden häufig direkt in der jeweiligen Inneren Abteilung durchgeführt, z. B. die Angiografie in der Kardiologie.

Interventionelle Techniken dienen dazu, unter Sicht minimal invasiv eine Diagnose zu stellen oder eine Therapie durchzuführen. Meistens erfolgt beides in einer Sitzung. Vorteil dieser Verfahren ist eine schonende Behandlung für den Patienten und damit verbunden auch eine kürzere Verweildauer im stationären Bereich.

Welche bildgebende Technik verwendet wird, hängt von der jeweiligen Indikation und Therapie ab. Häufig werden dabei Kontrastmittel verwendet, um die gewünschte Struktur eindeutig darzustellen. Die technischen Geräte müssen ein einwandfreies und hochauflösendes Bild erzeugen.

## 13.2 Apparative und technische Voraussetzungen

Zur interventionellen Bildgebung kommen leistungsfähige **Röntgen-, CT- und MRT** Anlagen zum Einsatz. Außerdem können **Sonografie** und **Durchleuchtung** ein Echtzeitbild zeigen. Das geeignete Kontrastmittel wird je nach verwendeter Technik und gesundheitlichem Zustand des Patienten gewählt und dosiert.

Da es sich um einen invasiven Eingriff handelt, ist die Indikation gegen das Risiko für den Patienten gründlich abzuwägen. Die Indikation wird **interdisziplinär gestellt**. Vorgeschrieben ist neben einer gründlichen **Anamnese** (Kontrastmittelzwischenfälle, Atopien, Blutungen, Operationen etc.) und der Überprüfung der **kontrastmittelrelevanten Parameter** (KREA, TSH) auch eine genaue **Aufklärung** (bei elektiven Eingriffen mindestens einen Tag vor der geplanten Durchführung). Diese muss schriftlich dokumentiert werden.

### 13.2.1 Interventionstechniken

Radiologische Interventionen unter Sichtkontrolle haben ein breites Anwendungsspektrum in der Medizin. Neben der Gefäßtherapie (perkutane Rekanalisationstherapie, Gefäßembolisation)

werden nicht operativ invasivmedizinische Hilfsmittel (Stentimplantation, Kavaschirmimplantation, perkutane Drainageanlage) oder Substanzen (Chemoembolisation, Infiltration, intraarterielle Tumorthherapie) eingeführt oder bildgesteuerte Punktionen durchgeführt.

## 13.3 Therapeutische Maßnahmen unter Einsatz bildgebender Verfahren

### 13.3.1 Rekanalisation

Der Verschluss eines Gefäßes kann entweder durch eine systemische oder lokale Fibrinolyse entfernt werden oder es kann lokal über die **perkutane transluminale Angioplastie (PTA)** der betroffene Gefäßabschnitt rekanalisiert werden. Dabei stehen verschiedene Techniken zur Verfügung:

- Bei frischen Verschlüssen kann mit einer großlumigen Spritze das thrombotische Material aspiriert werden (**Aspirations-embolektomie**).
- Bei **Ballonangioplastie** werden verengte Gefäße mittels eines Ballonkatheters mechanisch geweitet. Dazu wird ein geschlossener Ballon in den betroffenen Abschnitt eingebracht und auf den gewünschten Durchmesser dilatiert.
- **Stentimplantation** (s. u.).

### 13.3.2 Einsetzen eines Stents oder Kavaschirms

Kommt es bei einer Rekanalisation zu Rezidiven oder kann die Rekanalisation nicht dauerhaft erreicht werden, ist die **Stentimplantation** indiziert. Dabei wird eine meist selbstexpandierende Metallgitterendoprothese (Stent) mittels Katheter ins Gefäß eingeführt.

Stents können auch bei portaler Hypertension zur Bildung eines **intrahepatischen Shunts** zwischen Portal- und Lebervenen (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt, TIPSS) eingesetzt werden.

Bei rezidivierenden Lungenembolien kann ein **Kavaschirm** Blutgerinnsel abfangen. Dazu wird ein Körbchenfilter direkt in die V. cava inferior implantiert.

### 13.3.3 Drainage

Kommt es durch **Stenosen** (z. B. Ureterstenose, posthepatischer Ikterus) oder **entzündliche Prozesse** (z. B. Pleura- oder Perikarderguss, **Abszesse**, Pleuraempyem) zu einer pathologischen Ansammlung von Körperflüssigkeiten, können diese über ein **Drainagesystem** nach außen abgeleitet werden. Dazu wird unter Sichtkontrolle und Lokalanästhesie in Seldinger Technik ein Drainageschlauch eingebracht. Durch den Schlauch kann sowohl die Flüssigkeit abgelassen oder kontinuierlich abgesaugt werden (z. B. Bülau Drainage bei Pleuraerguss) als auch z. B. mit Antibiotika gespült werden.

### 13.3.4 Infiltration

Bei Patienten mit **starken Schmerzen** (z. B. bei einer Tumorerkrankung) kann die **Blockade** der entsprechenden schmerzleitenden sympathischen Ganglien sinnvoll sein. Zur Infiltration mit einem Anästhetikum wird unter CT Kontrolle eine Kanüle in den gewünschten Plexus eingebracht. Mit Kontrastmittelgabe wird die korrekte Lage überprüft. Nach Injektion des Lokalanästhetikums wird eine vorübergehende Blockade erreicht. Tritt daraufhin Schmerzfreiheit ein, wird das Nervengeflecht mittels Alkohol oder Phenollösung endgültig blockiert.

### 13.3.5 Embolisation

Der **therapeutische Verschluss** eines Gefäßes wird nicht nur bei Gefäßanomalien mit Shunt verwendet. Auch bei Fisteln und nicht kontrollierbaren Blutungen sowie in der Tumor- und Varizen-therapie kommt diese Technik zum Einsatz. Dabei wird über

einen **Katheter** das jeweilige Embolisationsmaterial an die gewünschte Stelle eingeführt (z. B. transarterielle Chemoembolisation).

- Zur Behandlung von Blutungen dienen kleine **Metalldrahtspiralen**, **Gelatineschwämme** (Gelfoam) oder **Gewebekleber** (z. B. Zyanoacrylate).
- Varizen werden mit **Sklerosierungsmitteln** okkludiert.
- **Alkohol** und **Okklusionsgele** dienen der Tumorembolisation. So können beispielsweise Lebermetastasen über die A. hepatica behandelt werden.

### 13.3.6 Perfusion

Durch einmalige oder mehrmalige Injektionen eines Zytostatikums in ein tumorversorgendes Gefäß kann bei geringer systemischer Toxizität die Dosis maximiert werden. Dadurch können Tumoren und Metastasen gezielter und schonender behandelt werden. Auch die kontinuierliche Applikation über spezielle Pumpen ist möglich.

### 13.3.7 Extraktion

Mittels spezieller Extraktionsschlingen und Körbchen ist es möglich, embolisierende Fremdkörper aus dem Gefäßsystem zu entfernen. Dabei handelt es sich in den meisten Fällen um abgebrochene Katheterspitzen.

#### PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



! Die Indikation zu interventionellen radiologischen Eingriffen wie CT gesteuerten Punktionen wird interdisziplinär gestellt.

# Klinische Chemie



LERNPAKET 2

© Zarathustra/foto ia com

## 14 Grundlagen

### 14.1 Der klinisch-chemische Befund

#### LERNTIPP

Die Grundlagen der klinischen Chemie sind zum großen Teil nicht prüfungsrelevant. Die wichtigen Punkte, die charakteristisch sind für einzelne Krankheitsbilder, werden bei diesen ausführlich besprochen und sind dort auch entsprechend als prüfungsrelevant gekennzeichnet.

**DEFINITION** Die klinische Chemie beschäftigt sich mit der Untersuchung von Körperflüssigkeiten zur Erkennung, Differenzierung, Verlaufs- und Therapiekontrolle von Krankheiten.

#### 14.1.1 Untersuchungsmaterialien und Messgrößen

In der klinischen Chemie werden häufig folgende Materialien untersucht:

- venöses Blut bzw. Serum oder Plasma
- Kapillarblut

- Spontan- und Sammelurin
- Liquor
- Punktionsflüssigkeiten

Die Ergebnisse einer Untersuchung werden als Messgröße angegeben, an die bestimmte Forderungen gestellt werden.

**Anforderungen an Messgrößen:** An eine **Messgröße** werden (nach DIN EN ISO 15189) folgende **Mindestanforderungen** gestellt:

- eindeutige Benennung (Material, Herkunft)
- Angabe des Messwertes mit einer Einheit
- Angabe der Analysemethode
- Beziehung auf einen Referenzwert.

**Einheiten von Messgrößen:** Nach Möglichkeit soll das Internationale Einheitensystem (SI = Système Internationale d'Unités) angewendet werden. Dessen Basisgrößen sind Meter (m), Kilogramm (kg), Sekunde (s), Ampere (A), Kelvin (K), Candela (cd) und Mol (mol). **Tab. 14.1** gibt einen Überblick über die verschiedenen SI Einheiten. In der Praxis werden allerdings oft noch die eigentlich nicht mehr gültigen, aber gebräuchlicheren Einheiten verwendet.

Zu einem Laborwert müssen immer Einheit und der Referenzbereich (S. 76) angegeben werden.

Tab. 14.1 Einheiten von Messgrößen

Analyt/Messgröße	SI-Einheit	Bemerkung
Analyte mit definierter Molekülmasse	mol/l, mmol/l, $\mu$ mol/l	Prozentangaben vermeiden, da der 100 % Wert oft nicht genau definiert werden kann.
Analyte ohne definierte Molekülmasse	g/l, mg/l, $\mu$ g/l, auch g/kg	Angaben bezogen auf dl sind erlaubt Prozentangaben vermeiden (s. o.)
Enzyme	1 $\mu$ mol/min = 1 U 1 mol/s = 1 katal	angegeben wird der Umsatz (Substratmenge/Zeiteinheit) Angabe der Messtemperatur wichtig (i. d. R. 37 °C)
korpuskuläre Teilchen	Teilchen/l	
Arzneimittelkonzentrationen	mg/l	Obwohl es sich um Analyten mit definierter Molekülmasse handelt, ist es sinnvoll, die Angaben in Masseneinheiten zu machen.
willkürliche Einheiten	U/l, E/l, Inhibitory Units/l usw.	Cave: Unterschiedliche Definitionen verschiedener Hersteller können zu großen Unterschieden in den Testergebnissen führen.

## 14.1.2 Präanalytik

### Probengewinnung

#### Blutentnahme

#### Venöses Blut:

##### Zeitpunkt der Entnahme:

- Routinemäßige Blutentnahme sollte **morgens** erfolgen, da viele Messgrößen eine mehr oder weniger ausgeprägte tageszeitliche Schwankung aufweisen.
- Verlaufsuntersuchungen möglichst immer zur gleichen Zeit vornehmen.
- Für die meisten Laboruntersuchungen muss der Patient nicht nüchtern sein.

#### PRAXIS

Vor der Blutentnahme sollte der Patient mindestens 15 min in ruhiger Lage sitzen oder (besser) liegen.  
Die Stauung vor der venösen Blutentnahme sollte nicht länger als 2 min dauern und der Staudruck nicht mehr als 40 mmHg betragen (venöser Rückfluss).

**Reihenfolge der Entnahme:** Die Proben sollten immer in einer festgelegten Reihenfolge abgenommen werden:

- Blut für **Blutkulturen** wird als Erstes abgenommen, da hier die Sterilitätsanforderungen am höchsten sind.
- Proben für **Blutgerinnungsuntersuchungen** (Citratblut) dürfen nie als Erstes abgenommen werden, da in der ersten Probe bereits teilaktivierte Gerinnungsfaktoren durch Einschwemmung von Gewebsthrombokinase vorliegen können. Kontaminationen mit Heparin und EDTA müssen strikt vermieden werden. Sollen nur Blutgerinnungsparameter gemessen werden, ist es deshalb erforderlich, ein Vorlaufröhrchen (z. B. Serum, mindestens 10 ml) abzunehmen und ggf. zu verwerfen.

##### Weiterhin zu beachten:

- Probenröhrchen mit flüssigen Antikoagulanzen müssen immer bis zur Markierung gefüllt werden. Es muss sofort sorgfältig unter Vermeidung von Schaumbildung gemischt werden.
- Andere Röhrchen können ggf. unter Beachtung der erforderlichen Probenmenge (ggf. aus dem Leistungsverzeichnis des Labors ersichtlich) auch nur teilweise gefüllt werden.
- Wo möglich, wird Plasma dem Serum vorgezogen.

**Kapillarblut** wird zur Blutzucker- und zur Blutgasanalyse eingesetzt bzw. bei Kleinkindern abgenommen. Die Entnahme erfolgt i. d. R. am Finger durch Punktion mit einer Einmallanzette oder mit einer Punktionshilfe. Alternative Punktionsorte sind Ferse (Kleinkind) oder Ohr (Blutgasanalyse). Der erste Blutstropfen wird mit einem Tupfer aufgenommen und verworfen, dann das Blut mittels Kapillare abgenommen.

**Arterienblut:** Ist die Gewinnung von Arterienblut notwendig (z. B. bei stark zentralisiertem Kreislauf), wird die Arterie mit einer Spritze oder einer Blutgaskapillare punktiert.

**Plasma** enthält im Unterschied zum Serum noch die an der Blutgerinnung beteiligten Stoffe. Vorgehen: Antikoagulanzzusatz zur Blutentnahme (Heparin für die Biochemie, EDTA für bestimmte Spezialuntersuchungen [z. B. BNP], Citrat für hämostaseologische Untersuchungen), Blutröhrchen kurz schwenken, Zentrifugation (3 000 g, 15 min) → der Zentrifugationsüberstand entspricht dem Plasma. Die meisten klinisch chemischen Messgrößen sind in Plasma und Serum nahezu gleich, die Gesamtproteinkonzentration ist im Plasma etwas höher als im Serum, Kalium und LDH etwas niedriger.

**Serum:** Zur Gewinnung von Serum wird Vollblut abgenommen, zur Gerinnung gebracht und anschließend zentrifugiert. Die Röhrchen müssen nach der Blutentnahme 30 Minuten aufrecht stehen, damit sich das Serum nach der Zentrifugation im Labor gut abtrennen lässt.

**EDTA-Vollblut** wird für hämatologische Untersuchungen verwendet.

#### Gewinnung von Urin

**Spontanurin:** Für die meisten Urinuntersuchungen genügt **Spontanurin** (Mittelstrahlurin zur Vermeidung von Kontaminationen). Für die Teststreifen- und Sedimentuntersuchung (Urinstatus) eignet sich besonders der erste Morgenurin, da dieser meistens hochkonzentriert ist und damit pathologische Bestandteile leichter nachweisbar sind. Für die Proteinanalytik im Harn wird aus Standardisierungsgründen der 2. Morgenurin empfohlen. Um quantitative Ergebnisse aus Spontanurin zu erstellen, wird als Bezugsgröße die Kreatinkonzentration im Urin benötigt. Die Angabe z. B. der Proteinausscheidung erfolgt daher in mg Protein pro g Kreatinin.

**Sammelurin:** Vor allem für Messgrößen, die diskontinuierlich ausgeschieden werden, ist die Sammlung von Urin unverzichtbar (z. B. Katecholamine). Oft wird 24 h Urin gesammelt, für die Bestimmung der Kreatinin Clearance reicht jedoch beispielsweise eine 10 stündige Sammlung aus. Wichtig ist, dass die Sammelzeit exakt festgehalten wird und die Sammlung vollständig durchgeführt wird.

Der aufgefangene Urin muss gründlich gemischt und eine Probe von 10–50 ml, je nach gewünschter Untersuchung unter Angabe von Gesamtvolumen und Sammelzeit, ins Labor geschickt werden. Sollen lichtempfindliche Substanzen, z. B. Porphyrine, untersucht werden, müssen lichtundurchlässige Sammel- und Probengefäße verwendet werden. Muss der Sammelurin zur Stabilisierung der zu untersuchenden Substanzen mit Salzsäure angesäuert werden, so gibt das Pflegepersonal eine entsprechende Salzsäuremenge (meist 20 ml) zur ersten Urinfraktion im Sammelgefäß. Die Salzsäure ist dann so weit verdünnt, dass keine Gefährdung mehr für den Patienten besteht.

### Weitere Untersuchungsproben

- Liquor (S. 126)
- Punktionsflüssigkeiten: Pleuraflüssigkeit, Aszites, Gelenkflüssigkeiten etc.
- Verdauungssäfte
- Stuhlproben: siehe Kap. Blut im Stuhl (S. 107)
- Speichel, z. B. Bestimmung mancher Hormone als Alternative zum Blut
- Haare, z. B. Drogenanalytik, chronische Vergiftungen.

### Probentransport und Aufbewahrung

Untersuchungsproben keinesfalls vor Ort (z. B. auf der Station) lagern. **Transportzeiten** generell **so kurz wie möglich** halten. Hämolysen (von Erythrozyten und besonders Thrombozyten) unbedingt vermeiden. Besonders auf die **geeignete Temperatur** achten:

- Geeignete Temperatur für einen Transport von bis zu einigen Stunden: 15–25 °C.
- Für längeren Transport kann auch Kühlung auf 4 °C (nicht Vollblutproben!) oder Tiefrieren erforderlich sein.
- Trockeneis erlaubt einen Probentransport bei -70 °C.

Proben auf dem Transport nicht dem Tageslicht bzw. direkter Sonneneinstrahlung aussetzen (Lichtempfindlichkeit mancher Substanzen). **Konservierende Maßnahmen** besonders bei Urin erforderlich: **Ansäuern** verhindert den Abbau von Porphyrinen oder die Ausfällung von Kalziumsalzen. EDTA ist nötig zur Komplexierung von Spurenelementen und der Zusatz bakteriostatischer Mittel, um den proteolytischen Abbau von Proteinen und die Verstoffwechslung von Aminosäuren zu vermindern.

### Einflussgrößen

#### Endogene Einflussgrößen:

- **geschlechtsabhängige Einflüsse:** auf Erythrozytenzahl, Hb-Wert, Cholesterinwert,  $\gamma$  GT, CK, Eisen, Kreatinin und Harnsäure. Sehr deutliche Unterschiede bei den Sexualhormonen.
- **genetische Einflüsse**
- **altersabhängige Einflüsse:** Begleitend zur Geburt kommt es aufgrund raschen Abbaus des fetalen Hämoglobins (HbF) zum Bilirubinanstieg beim Neugeborenen. Während kindlicher Wachstumsschübe kommt es zum Anstieg der alkalischen Knochenphosphatase. Im Alter kommt es ebenfalls zu vielfälti-

gen Veränderungen, z. B. zur Verminderung der Kreatinin Clearance als Folge einer physiologisch nachlassenden Nierenfunktion. Diese Beispiele demonstrieren die Notwendigkeit **altersabhängiger Referenzwerte**.

- **Bedeutung von Biorhythmen:** v. a. bei Wachstumshormon, Kortisol und Eisen zu finden. In solchen Fällen müssen getrennt Minimal- und Maximalwerte untersucht werden. Mit mehreren Messungen über den Tag hinweg lässt sich feststellen, ob ein Biorhythmus überhaupt vorhanden ist.
- **Veränderungen in der Schwangerschaft:** Typische Verlaufparameter für die Schwangerschaft sind HCG, Estriol und AFP, typische Verläufe zeigen auch Progesteron, Prolaktin und Oxytozin. Des Weiteren kommt es aufgrund vermehrter Bildung von Plazenta AP zum Anstieg der alkalischen Phosphatase, zur Abnahme des Hämatokrit und Serumeisens und zum Abfall von Gesamtprotein und Magnesium. Vorübergehende Anstiege finden sich bei Cholesterin und Triglyceriden. Im Kohlenhydratstoffwechsel kann es leicht zu einer hyperglykämischen Stoffwechsellage (Gestationsdiabetes) kommen.

#### Exogene Einflussgrößen:

- **klimatische Gegebenheiten:** z. B. Erythrozytenanstieg mit zunehmender Höhenlage
- **Ernährungseinflüsse:**
  - verstärkte Proteinzufuhr:  $\uparrow$  Harnstoff, Kreatinin
  - verstärkte Fettzufuhr:  $\uparrow$  Triglyceride (rasch),  $\uparrow$  Cholesterin (mittelfristig)
  - verstärkte Kohlenhydratzufuhr:  $\uparrow$  Blutglukose
  - Fasten:  $\downarrow$  Protein,  $\uparrow$  Kreatin, Transaminasen, Harnsäure (vorübergehend)
  - übermäßige Alkoholzufuhr:  $\uparrow$   $\gamma$ GT, Transaminasen, MCV und carbohydrate deficient transferrin (CDT),  $\downarrow$  Folsäure, Magnesium
- **Rauchen:** Anstieg des CO-Hämoglobins und des Carcinoembryonalen Antigens (CEA). Passivrauchen erhöht das CO-Hb nicht, aber wie bei Rauchern finden sich leichte IgE-Erhöhungen. Laboranalytisch kann Rauchen durch Cotininmessung im Urin (Nikotinmetabolit) oder Nikotinmessung in Haaren nachgewiesen werden.

**PRAXIS** Die polyzyklischen Kohlenwasserstoffe im Rauch sind Enzyminduktoren (v. a. von Cytochromen P450) und verändern damit den Medikamentenabbau.

- **Muskelmasse und Körpergewicht:**
  - mehr Muskelmasse:  $\uparrow$  Kreatinin, Laktatdehydrogenase, Kreatinkinase
  - erhöhtes Körpergewicht:  $\uparrow$  Cholesterin, Triglyceride, Gesamtprotein, Blutzucker (v. a. postprandial).
- **körperliche Aktivität bzw. Inaktivität:**
  - nach körperlicher Belastung:  $\uparrow$  muskuläre Marker (Kreatinkinase, Laktatdehydrogenase), Abnahme des Intravasalvolumens,  $\uparrow$  HDL-Cholesterin.
  - Länger dauernde Bettruhe (Immobilisation): Abbau der Muskulatur  $\rightarrow$  Abnahme von Kreatinin und CK.

**PRAXIS** Cave: Bei verminderter Nierenfunktion kann das Kreatinin falsch normal erscheinen und die GFR falsch berechnet werden.

- **psychische oder stressbedingte Veränderungen:** ↑ Katecholamine, Kortisol.
- **iatrogene Einflüsse:** Nach i. m. Injektionen lässt sich ein Anstieg der Kreatinkinase beobachten. Die vorübergehend erhöhten Werte normalisieren sich dann erst wieder innerhalb einiger Tage entsprechend der Halbwertszeit von CK MM von ca. 20 h. Die rektale Prostatauntersuchung führt zu einem PSA Anstieg aufgrund mechanisch stimulierter vermehrter Sekretion. Daher muss die Blutentnahme immer vor der körperlichen Untersuchung erfolgen.
- **Einflüsse von Medikamenten:**
  - Zytostatika: Anstieg der Harnsäure aufgrund der Zellnekrose, Thrombopenie
  - Narkose: ↑  $\gamma$ GT
  - Aminoglykoside: ↑ renale Proteinausscheidung
  - Sulfonamide: ↓ Blutglukose
  - Orale Koagulanzen: ↑ INR Wert (erwünscht); ↓ Aktivität z. B. von Protein C und Protein S (unerwünscht).
  - Medikamente können als Störsubstanzen bei der Analytik interferieren.

### Störfaktoren

Zu Störfaktoren zählen Veränderungen der Messgröße bei Probenentnahme, Transport (s. o.), Probenverteilung, Interferenzen bei der Messung, z. B. durch Medikamenteneinflüsse, und Effekte der Probenlagerung. Können Störfaktoren nicht ausgeschaltet werden, kann ggf. die Analyse nicht durchgeführt werden und die Befundangabe lautet dann „Analysenverfahren gestört“.

**Blutentnahme:** Zu beachten sind die Körperlage, Lokalisation der Entnahmestelle, Dauer der Stauung und die Tageszeit der Probenentnahme. Da die Probengewinnung meist nicht vom Laborpersonal durchgeführt wird, müssen bei der Untersuchungsanforderung hierzu Angaben gemacht werden, die später in den Befund übernommen werden. Ebenso muss auffälliges Aussehen des Untersuchungsmaterials auf dem Befund vermerkt werden.

**Hämolyse:** Die meisten Hämolysen sind präanalytisch bedingt und typische Störfaktoren (wesentlich seltener ist eine *In vivo* Hämolyse). Das bei einer Hämolyse freigesetzte Hämoglobin stört

- fotometrische Messungen: Diese können mit Leerwertmessungen kompensiert oder über automatische Bestimmung des **Hämolyseindex** abgefangen werden; der Befund muss dann entweder mit dem Zusatz „hämolytisch“ versehen werden oder wird als „hämolytisch ohne Wert“ ausgegeben.
- den chemischen Ablauf der Analysereaktionen (z. B. Farbreaktionen bei Bilirubin- oder Cholesterinbestimmungen).

**Ikterus:** Erhöhtes Bilirubin in der Probe führt zu ähnlichen Interferenzen wie freies Hämoglobin. Auch hier ist eine Indexmessung durch die Analysensysteme und damit eine automatisierte Reaktion auf die Interferenz möglich. Während allerdings Hämolysen in den meisten Fällen *in vitro* entstehen, ist der Ikterus ein *In vivo* Vorgang und gehört damit streng genommen zu den Einflussgrößen.

**Lipämie:** Erhöhte Fette (insbesondere Triglyzeride) in der Blutprobe nach der Nahrungsaufnahme oder bei Infusion von Lipidlösungen bzw. bei Fettstoffwechselerkrankungen können eine starke Trübung des Plasmas oder Serums bewirken. Dies stört

- turbidimetrische Messverfahren
- sonstige fotometrische Verfahren

Hochtourige Zentrifugation (mehr als 10 000 g) kann u. U. Abhilfe schaffen. Gelingt dies nicht, müssen nach festgelegten Regeln die Ergebnisse mit dem Zusatz „lipämisch“ versehen oder durch „lipämisch“ ersetzt werden. Eine neue Untersuchungsprobe sollte i. d. R. nicht vor Ablauf von 12 h und nach Nahrungskarenz abgenommen werden. In dringenden Fällen kann versucht werden, das lipämische Probenmaterial mit organischen Lösungsmitteln durch Extraktion zu entfetten.

**Andere Proben** (z. B. Liquor oder Punktionsflüssigkeiten): Aussehen und Farbe sind ebenso festzuhalten und mögliche Auswirkungen auf die Messungen zu berücksichtigen.

**Probentransport:** Siehe dazu Kap. Probentransport und Aufbewahrung (S.75).

### 14.1.3 Referenzintervalle

**Referenzintervalle:** Sie werden ermittelt, indem Proben einer größeren Zahl von Probanden, bei denen es keinen Anhalt für ein auffälliges bzw. pathologisches Verhalten der untersuchten Messgröße gibt, analysiert werden. Kann der Analyt im Krankheitsfall erhöht oder erniedrigt sein, wird eine untere und obere Referenzbereichsgrenze als 2,5% Perzentile und 97,5% Perzentile ermittelt. Spielen dagegen nur erhöhte Werte im Krankheitsfall eine Rolle, dann wird die 95% Perzentile als Grenze festgelegt.

Geschlechts- und Lebensalter abhängige Einflüsse müssen beachtet werden. Moderne Referenzbereichsermittlungen gehen von sehr großen Datenmengen aus und berücksichtigen das Lebensalter als Kontinuum.

**Entscheidungsgrenzen:** Die Entscheidungsgrenze gibt den Wert an, bis zu dem noch ein normaler oder negativer Befund bzw. ab dem ein nicht mehr normaler oder positiver Befund vorliegt. Sie muss immer der Fragestellung und den pathophysiologischen Erfordernissen, die an die Messgröße gestellt werden, entsprechen und sollte zu jedem Ergebnis mit angegeben werden. Geringe Mengen Glukose scheiden alle Menschen physiologischerweise im Urin aus. Daher muss die Entscheidungsgrenze von Urinesticks für Glukose oberhalb der Normalbereichsgrenze liegen. Ggf. können auch mehrere Entscheidungsgrenzen zugrunde gelegt werden. Die Bewertungen lauten 0, +, ++, +++.

**Klinische Entscheidungsgrenzen** gewinnen anstelle von Referenzbereichen zunehmend Bedeutung. Hier wird zwischen physiologisch und pathologisch unterschieden. Über die Höhe des Prokaltitonin erhält man z. B. den Hinweis auf beginnende bzw. schwere Sepsis.

**Cut-offs qualitativer Untersuchungsverfahren:** Beim Nachweis von Drogen im Urin wird aus rechtlichen Gründen eine **bestimmte Entscheidungsgrenze** festgelegt, oft als „Cut-off-Wert“ bezeichnet.

### 14.1.4 Befunderstellung und Interpretation

#### Analytische Beurteilung (= technische Validation)

**Beurteilung der Analysemethoden:** Wichtige Punkte, die auch in der Methodenbeschreibung enthalten sein sollten, sind hier:

- **Präzision:** Lässt sich die Analyse mit genügender Genauigkeit wiederholen und das Ergebnis dabei reproduzieren?
- **Richtigkeit und Vergleichbarkeit:** z. B. mit anderen Methoden (z. B. in anderen Labors)
- **Spezifität:** Hier müssen auch Störeinflüsse von Medikamenten und Kreuzreaktionen mit ähnlichen Substanzen berücksichtigt werden.

- **Sensitivität:** gibt die Nachweisgrenze an. Sie ist besonders wichtig bei der Bestimmung von Spurenelementen, Hormonen etc.
- **Praktikabilität und Kosten.**

#### Beurteilung der Analyseergebnisse:

- **Präzision:** Die Streuung der Messwerte muss gleich oder geringer sein als die der Referenzwerte. Als grobe Faustregel gilt, dass Laborwerte eine Tag zu Tag Schwankung von 10% haben dürfen. Für viele Messgrößen hat die Bundesärztekammer in ihren Richtlinien (RILIBÄK) zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen die maximal erlaubte Abweichung vom wahren Wert (Unpräzision + Unrichtigkeit) festgelegt.
- **Plausibilitätskontrolle:** Sie wird unterteilt in Extremwertkontrolle, Trendkontrolle und Konstellationskontrolle. In der Praxis wird i. d. R. nur die Extremwertkontrolle vom Laborpersonal ausgeführt. Die Plausibilitätskontrolle wird vom behandelnden Arzt bei der medizinischen Beurteilung der Analyseergebnisse gemacht (s. u.).

**Extremwertkontrolle:** Extremwerte sind Werte, die außerhalb festgelegter Grenzen liegen und von der Labor EDV als Sofortmeldung (muss sofort nach der technischen Validation weitergegeben werden) bei der Messwertfreigabe und Validation dargestellt werden. Die Grenzen können dort festgelegt werden, wo die Über- oder Unterschreitung eines definierten Grenzwertes Gefahr für den Patienten bedeuten kann oder der Wert mit dem Leben nicht vereinbar ist (z. B. Kalium > 9 mmol/l), oder dort, wo ein Wert statistisch sehr unwahrscheinlich wird (außerhalb des 99% Bereiches aller Patienten).

#### Medizinische Beurteilung (= medizinische Validation)

Nach der technischen Validation folgt die medizinische Validation. Sie besteht aus 4 Hauptabschnitten und wird vom akademischen Laborpersonal und/oder vom behandelnden Arzt durchgeführt:

- **Transversalbeurteilung:** Vergleich der Patientenwerte mit Referenzwerten bzw. Referenzintervallen oder entsprechenden Grenzwerten. Isolierte Werte außerhalb von Referenzintervallen („Ausreißer“) sollten dabei nicht überbewertet, aber auch nicht ohne Plausibilitätskontrolle ignoriert werden.
- **Longitudinalbeurteilung (Trendkontrolle):** Vergleich der Analysewerte mit vorherigen Werten desselben Patienten. Krankheitsverlauf und Therapiekontrolle werden ausschließlich longitudinal beurteilt.
- **Plausibilitätskontrolle:** Überprüft die „Glaubwürdigkeit“ der Analyseergebnisse. Sie ist eine Einzelwertprüfung und hinterfragt, ob ein Wert biologisch überhaupt möglich ist. Hierbei können Fehler wie z. B. die falsche Zuordnung von Proben zum Patienten, technische Ausreißer oder Übertragungsfehler beim Protokoll aufgedeckt werden. Die Plausibilitätskontrolle dient als Alarmsystem, um zu verhindern, dass Befunde übermittelt werden, die analytisch akzeptabel sein mögen, aber mit der klinischen Fragestellung unvereinbar sind oder in eine falsche Richtung führen. Zwei Kontrollen werden hier i. d. R. vom Arzt gemacht:
  - Extremwertkontrolle:** wie bei der technischen Validation.
  - Konstellationskontrolle:** prüft, ob die Laborergebnisse „zusammenpassen“. Zum Beispiel müssen bei Leberschädigungen sowohl AST als auch ALT und LDH erhöht sein. Es würde nicht passen, wenn nur eines der Enzyme erhöht wäre.
- **Interpretation des Befunds:** erfolgt im Zusammenhang mit allen patientenbezogenen Daten (Anamnese, Laborbefunde, Diagnose, Krankheitsverlauf und Therapie).

#### Maßnahmen bei nicht validen Befunden

Wird bei der Validation ein nicht plausibler Befund/Ergebnis festgestellt, dann müssen zur weiteren Abklärung bestimmte Maßnahmen ergriffen werden:

- Überprüfung der Qualitätskontrolle
  - Überprüfung der Probenzuordnung
  - Wiederholungsmessung möglichst mit einer anderen Methode
  - Prüfung der Probenentnahme und der sonstigen Präanalytik
  - Klärung von Interferenzen, besonders durch Medikamente.
- Lässt sich dadurch keine Klärung herbeiführen, ist die Untersuchung einer weiteren, neu abgenommenen Probe angebracht.

## 14.2 Klinisch-chemische Analytik

### 14.2.1 Gewinnung der Laborprobe

**Zentrifugation:** Vollblut wird durch Zentrifugation in Erythrozyten und Plasma bzw. Serum getrennt. Maßgeblich für die Trennung sind die relative Zentrifugalbeschleunigung und die Zentrifugationsdauer.

Standardmäßig wird das Vollblut bei 2000 g 15 min zentrifugiert. Bei Notfallproben kann diese Zeit in einer sog. Statspintrifuge bei höherer Drehzahl auf ca. 5 min verkürzt werden. Die Zentrifugation kann mit Primärröhrchen aus Kunststoff unproblematisch auch bei dieser höheren Beschleunigung durchgeführt werden. Wird ein Aliquot des Vollbluts in ein Eppendorf Gefäß überführt, kann sogar innerhalb 1 min bei 10 000 g Plasma oder Serum gewonnen werden.

**Enteiweißung:** Manchmal ist die Entfernung von Proteinen und proteingebundenen Substanzen aus dem Plasma oder Serum notwendig. Dies erreicht man durch Präzipitation der Proteine als unlösliche Salze z. B. mit Trichloressigsäure, möglichst beim pH des isoelektrischen Punktes.

### 14.2.2 Trenn- und Analysenverfahren

#### Elektrophorese

**DEFINITION** Unter Elektrophorese versteht man die Trennung in Lösung befindlicher Teilchen durch Wanderung beim Anlegen einer Gleichspannung. Trennmedium ist eine Pufferlösung, deren Elektrolyte den Stromfluss vermitteln und den pH Wert sowie die Ionenstärke konstant halten.

Folgende Elektrophoresetechniken werden unterschieden:

- Zelluloseacetat- oder Agarosegelelektrophorese (zur Trennung von Serumproteinen)
- SDS (PAGE) Gelelektrophorese
- isoelektrische Fokussierung
- Kapillarelektrophorese
- Immunfixationselektrophorese.

**Elektrophorese auf Zelluloseacetat und Agarose:** Die **Serumproteinelektrophorese** wird zur Verminderung von Adsorptionseffekten auf einem Trägermaterial (Zelluloseacetat oder Agarosegel) durchgeführt und anschließend densitometrisch ausgewertet, wozu die Proteine mit Farbstoff anfärbt werden müssen. Zelluloseacetatfolien müssen in einem weiteren Arbeitsschritt vor der Densitometrie transparent gemacht werden (nicht bei Agarosegelen). Bei der Auswertung werden üblicherweise **5 Proteinfaktionen** unterschieden (Albumin,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$  und  $\gamma$  Globuline).

Die quantitative Auswertung des Elektropherogramms erfolgt mit einem **Densitometer** oder **Scanner**. Dabei wird eine Absorptionskurve bei 545 nm mit gleichzeitiger Markierung der Fraktionsgrenzen geschrieben, die Flächenintervalle unter den Kurvenstücken werden in Prozent ausgedrückt. Die Referenzintervalle sind u. a. von dem zur Anfärbung verwendeten Farbstoff abhängig. Die Albuminfraktion zeigt analytisch die geringste Variation (VK < 4%), die  $\alpha_2$  Fraktion die größte (VK bis 12%). Heutzutage sind automatisierte Elektrophoresegeräte verfügbar, die den Probenauftrag, die elektrophoretische Trennung und die densitometrische Auswertung vollautomatisch durchführen. Siehe hierzu auch Kap. Serum und Urineiweißelektrophorese (S. 86).

**SDS-Polyacrylamidgelelektrophorese (SDS-PAGE):** Die diskontinuierliche SDS Gelelektrophorese (Disk Elektrophorese) ist eine sehr leistungsfähige Weiterentwicklung der einfachen Elektrophoresemethoden. Der poröse Träger, der bei den anderen Verfahren nur die Konvektion verhindert, ist hier entscheidend für die Trennung selbst. Der Träger bei der Disk Elektrophorese ist ein Polyacrylamidgel mit sehr kleinen Poren, das je nach Größe und Gestalt der Proteine eine unterschiedliche Wirkung auf deren Beweglichkeit ausübt.

SDS (Sodiumdodecylsulfat) ist ein langgestrecktes Molekül mit einer negativen Ladung. Es bindet an Proteine und denaturiert sie. Dabei entstehen Protein SDS Komplexe, die umso mehr SDS enthalten, je größer das Protein ist. Damit hängt die Wanderungsgeschwindigkeit der Proteine im Gel nur noch von ihrer Molekülmasse ab.

Das Gel bei der diskontinuierlichen SDS PAGE besteht aus 2 Teilen (Sammelgel und Trenngel). Im **Sammelgel** werden die Proben in kleinen Ausstanzungen, die während der Gelpolymerisation mit einem Kamm erzeugt werden, aufgetragen. Sein Vernetzungsgrad ist gering und die Ionenstärke niedrig. Beides führt dazu, dass die Proteine in diesem Gelabschnitt zunächst sehr schnell wandern. Sobald das **Trenngel** erreicht wird, tritt eine doppelte Bremswirkung auf (stärkere Vernetzung des Trenngels, höhere Ionenstärke des Puffers).

Dadurch ergibt sich an der Grenze zwischen Sammelgel und Trenngel eine Zone hoher Proteinkonzentration („Auflaufeffekt“). Im Trenngel wandern die Proteine langsamer weiter und trennen sich entsprechend ihrem Molekulargewicht auf: Große Proteine wandern langsamer als kleine Proteine. Es entsteht ein Bandenmuster aus Proteinen, das durch geeignete Färbungen sichtbar gemacht werden kann.

Ein Anwendungsbeispiel ist die **Urinelektrophorese** (S. 86).

**Isoelektrische Fokussierung:** Trennmedium ist ein im elektrischen Feld stabiler pH Gradient. Zum Aufbau des pH Gradienten werden sog. **Trägerampholyte** (Ampholine) verwendet. Sie bestehen aus einer Vielzahl von Polyaminopolycarbonsäuren. Der pH Gradient baut sich in einer solchen Mischung im elektrischen Feld selbstständig auf. Die zu trennenden Proteine aus der Probe wandern im pH Gradienten, getrieben durch das elektrische Feld, bis sie eine Zone erreichen, wo der pH ihrem jeweiligen isoelektrischen Punkt entspricht. An diesem Punkt ist die Gesamtladung des Proteinmoleküls gleich null und es wandert nicht mehr weiter. In dieser Zone erfolgt eine Konzentrierung (Fokussierung) des Proteins, denn sobald es aus dieser Zone herausdiffundiert, erhält es eine Ladung und wird durch das elektrische Feld gleich wieder zurückgetrieben. Aufgrund der Fokussierung ist die Trennleistung dieses Verfahrens sehr hoch und nur von der Feinheit des pH Gradienten abhängig.

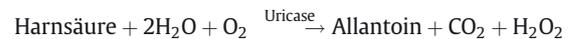
Anwendungsbeispiel: **Liquorproteinuntersuchung auf oligoklonale Banden** (S. 127). Die Liquor- und Serum  $\gamma$  Globuline des Patienten werden vergleichend fokussiert, um eine auf das ZNS beschränkte Immunglobulinbildung nachzuweisen oder auszuschließen. Hierzu werden Ampholine eingesetzt, die besonders gut den typischen pH Bereich entsprechend den isoelektrischen Punkten von Immunglobulinen abdecken, d. h., der Immunglobulinbereich wird so weit gespreizt, dass selbst geringe Unterschiede zwischen Liquor und Serum nachweisbar werden.

## Optische Messverfahren

### Absorptionsfotometrie

Die Absorptionsfotometrie misst, wie viel Licht von einer gelösten Substanz absorbiert wird. Es wird Licht jener Wellenlängenbereiche benutzt, die besonders stark und möglichst spezifisch von der zu bestimmenden Substanz absorbiert werden. Häufig besteht bei der Absorptionsfotometrie ein linearer Zusammenhang zwischen dem Messsignal und der Konzentration der Substanz, der sich aus dem Lambert Beer Gesetz herleitet. Vereinfacht gilt: Absorption = Faktor (x)  $\times$  Konzentration (c).

**Direkte Absorptionsfotometrie:** Substanzen, die selbst entweder farbige sind oder im UV Bereich eine deutliche Absorption zeigen, können durch direkte Fotometrie bestimmt werden. Ein Beispiel ist die Bestimmung der Harnsäure, welche ihr Absorptionsmaximum bei 293 nm hat:



Gemessen wird die Absorptionsabnahme  $\Delta A$  bei 293 nm; sie ist der ursprünglich vorhandenen Harnsäuremenge proportional.

**Indirekte Fotometrie:** Substanzen, die keine eigene Adsorption zeigen, werden mit indirekter Fotometrie bestimmt. Dabei schaltet man der eigentlichen fotometrischen Messung eine chemische Reaktion mit der zu bestimmenden Substanz vor, in der ein fotometrisch messbares Produkt entsteht. Aufgrund der bekannten Stöchiometrie der Reaktion kann die Konzentration der gesuchten Substanz bestimmt werden.

Zahlreiche solcher Substanzen (z. B. Glukose, Pyruvat, Laktat, Ethanol) lassen sich mit den **Coenzymen** (besser Cosubstraten) NAD(H) bzw. NADP(H) enzymatisch umsetzen. NADH (bzw. NADPH) hat bei 340 nm ein zusätzliches Absorptionsmaximum, welches bei NAD<sup>+</sup> (bzw. NADP<sup>+</sup>) nicht vorhanden ist. Die Konzentration von NADH (NADPH) wird bei 340 nm vor und nach der enzymatischen Umsetzung gemessen. Aus der Abnahme (bzw. Zunahme) der Absorption des NADH (NADPH) lässt sich dessen Konzentration und damit auch die Konzentration des Substrats berechnen.

**Bichromatische Messtechnik:** Die bichromatische Messtechnik ermöglicht es, brauchbare Ergebnisse selbst dann zu erzielen, wenn

- Fotometer relativ schlechter Güte verwendet werden,
- trübe Proben untersucht werden müssen und
- die Probe Nebenkomponenten enthält, die in der Bestimmungsreaktion mitreagieren.

Bei der bichromatischen Messtechnik erfolgt die Absorptionsmessung bei 2 Wellenlängen. Meistens wird das Absorptionsmaximum des zu untersuchenden Analyten als Messwellenlänge (Hauptwellenlänge) gewählt. Die 2. Wellenlänge wird als Referenz- oder Nebenwellenlänge bezeichnet.

### Absorptionsspektroskopie

Absorptionsspektren können zur **Identifizierung von Substanzen** herangezogen werden, indem man die Intensität der Absorption in Abhängigkeit von der Wellenlänge registriert. Von besonderer Wichtigkeit sind dabei

- der Kurvenverlauf,
- die Maxima und
- die Wendepunkte.

Im Allgemeinen wird das Spektrum der unbekannt Substanz im Vergleich zu Standardsubstanzen aufgenommen. Da das Vorliegen mehrerer absorbierender Substanzen in einer Probe zu einem Mischspektrum führt, muss in den meisten Fällen die zu analysierende Substanz zuerst mithilfe von Trennverfahren (z. B. HPLC) von Begleitstoffen abgetrennt werden.

### Messtechnik der Fotometrie

Die Absorption bzw. ein Spektrum wird durch Vergleich der Intensitäten des einfallenden und des durchgelassenen (nicht absorbierten) Lichtes mithilfe von Fotometern gemessen.

**Spektrallinienfotometer:** Sie besitzen als Lichtquelle Metall dampflampen (z. B. Quecksilberdampflampe), deren Licht aus einzelnen spezifischen Wellenlängen zusammengesetzt ist. Mit einfachen lichtabsorbierenden Filtern kann man Strahlung von hoher spektraler Reinheit (diskrete Spektrallinien) und oft hoher Intensität isolieren. Spektrallinienfotometer arbeiten daher mit echt monochromatischem Licht.

**Filterfotometer:** Aus dem weißen Licht einer Glühlampe oder Halogenlampe kann man Licht bestimmter Wellenlängen ausfiltern (**einfaches Filterfotometer**), dieses Licht ist aber polychromatisch. Viele moderne Analysenautomaten besitzen nur ein einfaches Filterfotometer als Messplätze. Mithilfe der bichromatischen Messtechnik lässt sich die mangelnde optische Qualität von Filterfotometern allerdings „elektronisch“ verbessern (s. o.).

**Spektralfotometer und Diodenarrayfotometer:** Wird das weiße Licht mittels eines Prismas oder eines optischen Gitters in seine spektralen Bestandteile zerlegt, erhält man nahezu monochromatisches Licht. In kurzer Zeit wird die Wellenlänge der Messstrahlung kontinuierlich verändert, z. B. durch Drehung des Prismas, und die Intensität der austretenden Strahlung registriert. Zunehmend werden **Diodenarraydetektoren** für die Spektrenaufzeichnung eingesetzt. Dabei gibt es keine beweglichen Teile mehr, und der Lichtstrahl geht zuerst durch die Küvette und fällt erst dann auf ein holografisches Konkavgitter. Das hierbei spektral zerlegte Licht fällt dann auf eine Fotodiodenzeile. Bis zu über 1000 Fotodioden jede für eine bestimmte Wellenlänge erfassen den gesamten Informationsgehalt eines Spektrums nahezu simultan. Vorteile:

- Spektren können unmittelbar aufgenommen werden (kein Zeitverlust)
- messtechnische Präzision.

### Trockenchemie

Als Trockenchemie wird der Ablauf chemischer Reaktionen an der Oberfläche eines Trägermaterials in Kontakt mit einer wässrigen Phase bezeichnet, wobei dieses Wasser aus dem Probenmaterial stammt. Ein typisches Beispiel ist die Sensor Messtechnik für die Glukosebestimmung. Diese wird häufig in der patientennahen Sofortdiagnostik (POCT) eingesetzt. Bei diesen modernen **Blutzuckerteststreifen** wird die Glukose an einer Anode zum

Gluconolacton oxidiert. Die entstehenden Elektronen reduzieren Kaliumhexacyanoferrat III zu Kaliumhexacyanoferrat II. Das Kaliumhexacyanoferrat II bewirkt den Transport von Elektronen und Protonen (Mediatorreaktion). An der Kathode wird schließlich Sauerstoff zu Wasser reduziert. Das Potenzial zwischen Anode und Kathode ist der Blutglukosekonzentration proportional und wird aufgrund der durch die Teststreifencodierung abgerufenen gespeicherten Standardkurve zur Berechnung der Blutglukosekonzentration verwendet.

### Elektrochemische Verfahren

**pH-Bestimmung:** Zur pH Messung werden **Glaselektroden** verwendet. Sie bestehen aus Spezialgläsern, an deren Oberfläche, die einer Gelschicht entspricht, eine reversible Aufnahme von Wasserstoffionen in Abhängigkeit von ihrer Konzentration in der Lösung (z. B. Blut) erfolgt.

Als primärer Bezugsstandard hat sich für die Blut pH Messung eine Pufferlösung pH 7,392 (37 °C) und als 2. Kalibrator für die Steilheitseinstellung ein Phosphatpuffer gleicher Konzentration pH 6,841 durchgesetzt.

**Messung des CO<sub>2</sub>-Partialdrucks (pCO<sub>2</sub>):** Die Messung des pCO<sub>2</sub> erfolgt über eine pH Messung, wobei die Glaselektrode mit einer Kunststoffmembran überzogen ist, die nur für CO<sub>2</sub> durchlässig (permeabel) ist. Zwischen dieser Membran und der Glasmembran befindet sich ein kapillärer Spalt, der mit einer Natriumhydrogencarbonat Lösung gefüllt ist. Wenn aus der Probe CO<sub>2</sub> in diesen Spalt diffundiert, ändert sich der pH Wert: CO<sub>2</sub> + HOH → H<sup>+</sup> + HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

Die pH Änderung ist dem pCO<sub>2</sub> in der Probenlösung direkt proportional. Die Kalibrierung der CO<sub>2</sub> Elektrode erfolgt mit Eichgasen, die z. B. 5 % und 10 % CO<sub>2</sub> enthalten.

**Amperometrische Bestimmung des pO<sub>2</sub>:** Die Sauerstoffelektrode (**Clark-Elektrode**) besteht aus einer Platinkathode und einer Bezugselektrode in einer Elektrolytlösung und ist von der Probe durch eine sauerstoffdurchlässige Teflonmembran getrennt, die nur nicht ionisierte Gase in den kapillären Spalt diffundieren lässt. Es liegt eine Polarisationsspannung von 0,7 V zwischen Anode und Platinkathode an, bei der nur Sauerstoff reduziert wird: O<sub>2</sub> + 2HOH + 4e<sup>-</sup> → 4 OH<sup>-</sup>

Der resultierende **Strom** ist **proportional zum Sauerstoffpartialdruck** in der Probelösung. Geeicht wird mit 2 Gasen mit bekanntem pO<sub>2</sub>. Anwendungen: Blutgasanalytik (S. 105) sowie enzymatische Substratbestimmungen mit Kleinmessgeräten für die Bedside Diagnostik, z. B. Glukoseoxidasemethode für Glukosemessung, Urikasmethode für Harnsäuremessung oder Cholesterinoxidasemethode für Cholesterinmessung.

### Chromatografische Trennverfahren

Die Chromatografie dient der Auftrennung von Substanzgemischen idealerweise in reine Einzelkomponenten. Aufgrund einer enormen technischen Entwicklung spielen chromatografische Verfahren in der klinischen Labordiagnostik eine immer größere Rolle. Die Basis bilden die **Gaschromatografie** (GC) und die **Hochdruckflüssigkeitschromatografie** (HPLC).

Der Chromatografie ist i. d. R. eine Probenvorbereitung vorgeschaltet (**Extraktion**) und nach der eigentlichen Chromatografie erfolgen die Substanzidentifizierung und Konzentrationsbestimmung mit spezifischen Detektoren. Beispiele hierfür sind der **Diodenarraydetektor** (DAD), der **elektrochemische Detektor** (ECD) und der **massenspezifische Detektor** (MS). Speziell diese

massenspezifischen (massenspektrometrischen) Nachweisverfahren haben eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität. Zwischen Chromatografie und Massenspektrometrie ist zusätzlich ein Bauteil erforderlich, in dem die Analytmoleküle ionisiert und in ein Hochvakuum überführt werden, z. B. durch Elektrospray Ionisation (ESI). So ergeben sich die komplizierten Abkürzungen der gängigen Gerätesysteme, z. B. HPLC ESI MS (Hochdruckflüssigkeits Elektrospray Ionisation Massenspektrometrie). MS/MS steht für die sog. Tandem Massenspektrometrie und MS/TOF z. B. für die Time of flight Massenspektrometrie.

#### HPLC-Diodenarraydetektor

Hierbei werden die nach einer Probenextraktion in ein organisches Lösungsmittelgemisch überführten Analyte chromatografisch in einer Säule getrennt. Das Probengemisch wird mit einem Injektor auf die Säule gegeben und mit einem organischen Lösungsmittel (gradienten) eluiert. Verschiedene Analyte aus der Probe werden unterschiedlich gut vom Füllmaterial der Säule (Adsorbens) zurückgehalten und so voneinander getrennt. Das Eluat wird fotometrisch analysiert. Die einzelnen Analyte werden über ihr Spektrum und die Zeit die sie vom Auftrag auf die Säule bis zum Erscheinen des Peaks im Spektrogramm (Retentionszeit) benötigen, identifiziert. Limitierend bei dieser Methode sind die Trennleistung und die häufig unspezifischen UV Spektren.

#### Gaschromatografie – Massenspektrometrie

Die GC wird i. d. R. nur noch **in Kombination** mit der **Massenspektrometrie** (GC MS) durchgeführt. Die Probe wird durch den Injektor auf die GC Säule aufgebracht und in die einzelnen Analyte mithilfe eines **Temperaturgradienten** im GC Ofen aufgetrennt. Die Elution erfolgt hier nicht mit Lösungsmitteln, sondern einem **Trägergas** (meist Helium). Bei der Massenspektrometrie wird sowohl die Masse der ionisierten Analytmoleküle als auch von definierten Bruchstücken dieser Moleküle, der sog. Fragmente, bestimmt. Vorteile sind eine große Trennschärfe und sehr sichere Substanzidentifikation durch Massenspektrenvergleich, wofür sehr umfangreiche Datenbanken verfügbar sind. Limitierend ist, dass die nachzuweisenden Stoffe weder zu polar noch allzu „groß“ sein dürfen.

#### HPLC–Massenspektrometrie

Hiermit werden z. B. Immunsuppressiva, Psychopharmaka und Vitamin D bestimmt. Beim häufig verwendeten **HPLC-MS/MS-Verfahren** erfolgt die Substanztrennung durch HPLC (s. oben). Nach der HPLC Säule schließt sich der Injektor (z. B. ESI) an und im ersten Massenspektrometer wird die Masse des gewünschten Analyten (z. B. Vitamin D) isoliert. In einer Kollisionszelle wird dann genau dieses Analyt Ion fragmentiert; im nächsten Massenspektrometer werden spezifische Tochterionen (Fragmente) erfasst. Vorteil: sehr hohe Sensitivität und Spezifität.

#### Immunologische Methoden

Proteine, Hormone und Medikamente lassen sich quantitativ auch mit immunologischen Reaktionen nachweisen, wenn ein Antikörper gegen die gesuchte Substanz erhältlich ist.

Man unterscheidet **homogene Immunoassays** ohne Trennschritt („Eintopfreaktionen“) und **heterogene Assays**, bei denen eine Abtrennung der Ag-AK Komplexe im Testablauf nötig ist. Des Weiteren werden kompetitive und nicht kompetitive Immunoassays unterschieden.

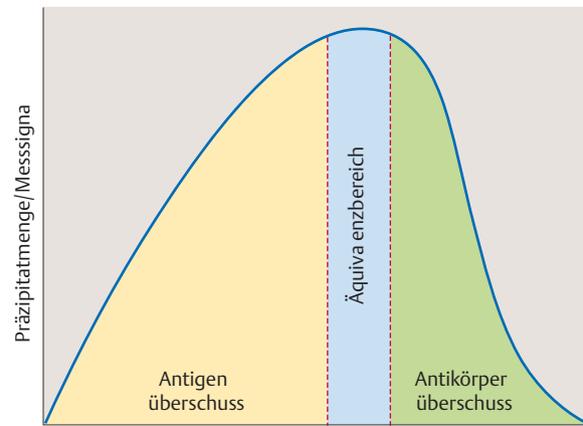


Abb. 14.1 Heidelberger-Kurve. [nach: Hallbach, Klinische Chemie und Hämostaseologie, Thieme, 2011]

- Beim **kompetitiven Assay** konkurrieren die Ag-Moleküle aus der Probe mit einem markierten Antigen (Tracer) um die Bindung an einen nur im Überschuss vorhandenen Antikörper. Das Messsignal ist indirekt proportional zur Ag-Konzentration in der Probe.
- Beim **nicht kompetitiven Assay** bindet ein AK-Überschuss alle Ag-Moleküle aus der Probe. Anschließend wird ein zweiter mit einer Markierung (Label) versehener Detektionsantikörper zugegeben und es bilden sich Sandwichkomplexe der folgenden Art: Ag-AK(1)-AK(2)-Label. Das Messsignal ist proportional zur Ag-Konzentration in der Probe.

#### Immunturbidimetrie und Immunnephelometrie

Immunkomplexe aus Antigen und Antikörper führen in der Küvette zur **Lichtstreuung**. Bei der Turbidimetrie wird analog zur Fotometrie bei ca. 340 nm gemessen, wie groß der Intensitätsrest des eingestrahlichten Lichts nach Streuung in der Küvette im austretenden Lichtstrahl ist. Bei der Nephelometrie misst man die Intensität des Streulichts selbst.

Bei diesen Methoden ist darauf zu achten, dass man immer mit einem Antikörperüberschuss arbeitet. Bei Antigenüberschuss werden die Immunkomplexe wieder löslich, da sich die Ag/AK-Komplexe nicht mehr vernetzen können (siehe **Heidelberger Kurve**, Abb. 14.1).

#### Immunfixationselektrophorese (IFE)

**Methodik:** Bei der Immunfixation werden **unmittelbar nach der Elektrophorese** die aufgetrennten Proteine vom Agarosegel auf **Nitrozellulose geblottet**, da damit die Proteine aus dem relativ dicken Agarosegel auf der sehr dünnen Nitrozellulosemembran konzentriert werden. Anschließend werden **Zelluloseacetatstreifen**, die mit monovalenten Antisera getränkt sind, aufgebracht. Dort, wo die Antigen-Antikörper-Reaktion stattgefunden hat, bildet sich eine **Trübungszone** aus. Nach Auswaschen von Fremdproteinen und überschüssigen Antikörper-Molekülen wird angefärbt.

**Auswertung:** Mit dieser Methode werden die **Antigen-Spezifität**, die **elektrophoretische Mobilität** und der relative Anteil von **Subklassen** beurteilt. Soll z. B. eine monoklonale Immunglobulinvermehrung (**Paraproteinämie**) nachgewiesen werden, so wird die elektrophoretische Trennung so modifiziert, dass die Immunglobuline über einen weiten Bereich der auf dem Gel verfügbaren Trennstrecke aufgetrennt werden. Die Gelspuren enthalten alle die gleiche Patientenprobe. Die einzelnen Spuren werden dann

getrennt mit Anti human IgG, IgA und IgM und Anti human  $\kappa$  und  $\lambda$  überschichtet. Bei einer IgG  $\kappa$  Paraproteinämie zeigen sich z.B. korrespondierende scharfe Präzipitationsbanden mit gleicher Wanderungstrecke in der mit Anti IgG und in der mit Anti  $\kappa$  überschichteten Spur auf dem Gel. Die Immundefixation erlaubt die sensitive, aber nur qualitative Erkennung von monoklonalen Immunglobulinvermehrungen. Siehe hierzu auch das Kap. Paraproteine (S. 123).

#### Immunologische Untersuchungsverfahren mit Tracern

Zur Messung geringerer Substanzmengen ist immer eine **Signalverstärkung** (Amplifikation) erforderlich, die mithilfe von Tracern erreicht werden kann. Tracer sind Reaktionspartner, die eine Markierung tragen und dadurch das Signal verstärken können.

**Kompetitiver Radio-Immunoassay (RIA):** Hierbei wird zu einer Probe mit natürlichem Antigen eine definierte Menge an radioaktiv markiertem Antigen und Antikörper gegeben. In einem folgenden Inkubationsschritt konkurrieren markiertes und natürliches Antigen um den zugegebenen Antikörper. Durch Zugabe eines zweiten Antikörpers (gerichtet gegen den ersten Antikörper) werden die Antigen-Antikörperkomplexe abgetrennt (z.B. durch Fixierung oder Zentrifugation). Freies Antigen bleibt im Überstand zurück. Anschließend wird die **gebundene Radioaktivität** im Antigen-Antikörper-Niederschlag gemessen und ausgewertet. Je höher die Konzentration von natürlichem Antigen in der Probe war, desto niedriger ist die Radioaktivität im Niederschlag.

**ELISA-Verfahren (enzyme-linked immunoadsorbent assay)** Enthält der Antigen- oder Antikörper-Tracer anstelle der radioaktiven Markierung ein Markerenzym (z.B. Peroxidase, alkalische Phosphatase oder  $\beta$  Galactosidase), dann handelt es sich um einen Enzym-Immunoassay (EIA). Eine häufig eingesetzte Unterform des EIA ist der ELISA:

ELISA-Verfahren werden üblicherweise in Röhrchen oder auf Mikrotiterplatten durchgeführt. Das Antigen (der Analyt) wird auf der Platte fixiert und mit einem (unmarkierten) Antikörper inkubiert. Anschließend wird nicht gebundener Antikörper abgewaschen. Danach erfolgt eine zweite Inkubation mit einem sekundären enzymmarkierten Antikörper, der gegen den ersten Antikörper gerichtet ist (Amplifikationsschritt). Nach der Inkubation wird überschüssiger markierter Antikörper wieder in einem Waschschriff entfernt. Daran schließt sich die Bestimmung der Enzymaktivität in der gebundenen Phase an. Das Reaktionsprodukt wird fotometrisch gemessen (bei Mikrotiterplatten im ELISA-Reader, einem speziellen Fotometertyp). Über Kalibrationskurven erfolgt die Umsetzung der gemessenen Enzymaktivität in die entsprechende Analytkonzentration.

**(Chemi-)Lumineszenz-Immunoassay-Verfahren (CLIA/LIA)** Diese Markierungstechniken nutzen die Freisetzung von Licht zum Nachweis eines Analyten. Bekannt sind lichterzeugende Reaktionen aus der Natur (**Biolumineszenz**) und die **Chemilumineszenz**.

Ähnlich wie beim RIA konkurrieren der Analyt (Probe, Standard oder Kontrolle) und z.B. luminolmarkiertes Antigen um eine limitierte Menge eines an eine Festphase gebundenen Antikörpers. Das Lichtsignal nach Inkubation mit Wasserstoffperoxid und Meerrettichperoxidase ist umgekehrt proportional der Analytkonzentration in der Patientenprobe. Das Testverfahren ist für Analyten sowohl mit hoher als auch mit niedriger Molekülmasse geeignet. Nachweise sind mit der LIA-Technik aufgrund der ausgesprochen sensitiven Detektoren im Femtogrammbereich möglich. Anstelle des Luminol-Detektionssystems können auch andere

Lumineszenzsysteme verwendet werden, z.B. acridiniumes-terminierte Antikörper (= CLIA-Technik).

In der Routineanwendung werden LIA/CLIA-Systeme ausnahmslos als geschlossene Systeme eingesetzt. Dies bedeutet, dass die verwendeten Reagenzienkits und das Gerät jeweils vom selben Hersteller kommen.

**ECLIA (Elektrochemilumineszenz-Immunoassay):** Die ECLIA-Technik verbindet das Immunoassay-Prinzip mit der Elektrochemie und lässt sich prinzipiell für die gleichen Analyte wie die CLIA-Technik einsetzen. Im Reaktionsverlauf werden **mit Ruthenium markierte Immunkomplexe** gebildet, die über Biotin-Streptavidin an paramagnetische Partikel binden. In einer Durchflussmesszelle werden diese paramagnetischen Partikel von einem **Magneten** festgehalten. Zugabe eines **Oxidationsmittels** (TPA) und Anlegen einer **Spannung** an einer Anode oberhalb des Magneten bewirken eine Anregung des Rutheniumsystems. Dieses kehrt nach Abgabe eines Photons in Sekundenbruchteilen wieder in den Grundzustand zurück. Die Intensität der Chemilumineszenz bei 620 nm ist der Antigenkonzentration in der Probe direkt proportional.

**CEDIA-Verfahren** Es handelt es sich hier um einen kompetitiven homogenen Immunoassay. Die Probe enthält das nachzuweisende Antigen. Das Reagens besteht aus einem spezifischen Antikörper und 2 Enzymfragmenten, wobei das eine Fragment mit dem nachzuweisenden Antigen konjugiert ist (**Enzymdonor = Tracer**).

Das Antigen aus der Probe und der Tracer konkurrieren um die Bindung an den Antikörper (Unterschuss). Bei hoher Antigenkonzentration bleibt der Enzymdonor (Tracer) im Wesentlichen frei (keine Bindung an den Antikörper) und setzt sich mit dem 2. Enzymfragment (Enzymakzeptor) zum aktiven Enzym zusammen. Das aktive Enzym wird über einen entsprechenden Substratumsatz nachgewiesen. Bei niedriger Antigenkonzentration bindet der Antikörper überwiegend an den Enzymdonor. Auch hier bindet anschließend das 2. Enzymfragment, aber das Enzym bleibt inaktiv, weil es durch den gebundenen Antikörper blockiert wird. Eingesetzt wird die CEDIA-Technik v.a. zur Bestimmung von Medikamenten und Drogen.

#### Störfaktoren bei Immunoassays

- **Matrixeffekte:** Liegt eine Störung mit unbekannter Ursache in der Zusammensetzung der Probe, spricht man von einem Matrixeffekt. Für Matrixeffekte können „Anti-Animal-Antibodies“, heterophile Antikörper, endogene Störsubstanzen oder Einflüsse der Viskosität, des pH-Werts oder der Salzkonzentration verantwortlich sein.
- **Kreuzreaktionen:** Bindet ein Antikörper an einen anderen als den gesuchten Analyten, spricht man von Kreuzreaktionen. Diese Bindung ist i.d.R. zwar schwächer als die eigentliche Bindung, verfälscht aber trotzdem die Messung. Die Verwendung monoklonaler Antikörper und der Einsatz der Doppel-Antikörper-Sandwichtechnik vermindern die Anfälligkeit für Kreuzreaktionen.
- **unspezifische Bindungen:** Antikörper können unspezifisch z.B. an die Oberfläche der ELISA-Mikrotiterplatten binden. Diese Bindungen beeinflussen den Assay meist erst, wenn mit hohen Konzentrationen von Antikörpern gearbeitet wird. Sie können mit Blockierern (z.B. gespaltenes Casein) verhindert werden. Auch Albumine oder Immunglobuline und allgemein alle anderen in mittlerer bis hoher Konzentration gelösten in einer Probe vorkommenden Substanzen können solche unspezi-

fischen Effekte hervorrufen, indem sie an den Analyten oder die Assay Antikörper binden und dadurch das Messergebnis verfälschen. Bei gelösten Substanzen kann unspezifische Bindung nicht durch Oberflächen Blockierer verhindert werden.

- **heterophile Antikörper:** sind Antikörper, die auf den Kontakt mit Immunglobulinen tierischen Ursprungs hin gebildet werden (humane Anti Animal Antibodies HAAA, humane Anti Maus Antikörper HAMA). Sie können vom IgG, IgA, IgM oder IgE Typ sein und kommen in bis zu 80% aller Patientenproben oft in hohen Konzentrationen vor. HAAA sind sehr oft gegen das Fc Stück der Antikörper des Immunoassays gerichtet und rufen unspezifische Quervernetzung hervor, weshalb optimalerweise in der Analytik gentechnisch hergestellte chimäre F(ab)<sub>2</sub> Fragmente verwendet werden sollten.
- **Rheumafaktoren:** Auch Rheumafaktoren können unspezifische Quervernetzungen hervorrufen, die durch den Einsatz von Fab Fragmenten für den Test verhindert werden können.
- **messtechnische Unzulänglichkeiten:** z. B. **Hook-Effekt** (Messung im rechten Schenkel der Heidelberger Kurve).

### Blutgruppenserologie

In der Blutgruppenserologie wird ein unbekannter Blutgruppen Antikörper durch ein bekanntes Blutgruppen Antigen (**Testerythrozyten**) bzw. ein unbekanntes Antigen durch einen bekannten Antikörper (**Testserum**) nachgewiesen. In beiden Fällen führt die Reaktion eines Blutgruppenmerkmals (Antigen) mit dem entsprechenden (spezifischen) Antikörper zur Bildung eines Antigen Antikörper Komplexes (**Agglutination**). Im Routinebetrieb basieren alle Untersuchungsverfahren auf der Hämagglutination. Man unterscheidet direkte von indirekten Verfahren:

- **direkte Verfahren:** Antikörper können direkt eine Agglutination, d. h. einen Brückenschlag von einem Erythrozyten zum anderen, herbeizuführen (i. d. R. IgM Antikörper).
- **indirekte Verfahren:** Antikörper binden an die Erythrozytenoberfläche und beladen diese, ohne zu agglutinieren (ist i. d. R. bei IgG Antikörpern der Fall, die den Abstand zwischen 2 Erythrozyten nur schlecht überbrücken können). Sie werden dann in einem zweiten Schritt mithilfe eines agglutinierenden Antihumanglobulinserums (AHG Serum = **Coombs-Serum**) oder eines alternativen Verfahrens nachgewiesen.

### Coombs-Test

**Direkter Coombs-Test:** Beim direkten Coombs Test werden IgG Ak, die an Erythrozyten haften, nachgewiesen (Abb. 14.2). Zu den **Erythrozyten des Patienten** wird **Coombs-Serum** (AHG Antikörper aus Kaninchen oder anderen Tieren) gegeben und geprüft, ob die Erythrozyten des Patienten bereits in vivo mit Antikörpern beladen wurden. Die AHG Antikörper verbinden 2 Blutgruppen Antikörper auf den Erythrozyten miteinander. Für den direkten Coombs Test muss **EDTA-Blut** verwendet werden, um Störungen durch natürlich vorkommende, aber klinisch völlig irrelevante Kälteagglutinine zu vermeiden.

**Indirekter Coombs-Test:** IgG Ak gegen Erythrozyten, die noch frei im Serum vorliegen, werden erfasst (Abb. 14.2). Dabei werden **Testerythrozyten** mit Serum oder **EDTA-Plasma des Patienten vorinkubiert** und erst **danach Coombs-Serum** zugegeben. In diesem Fall wird geprüft, ob das Serum (Plasma) des Patienten erythrozytäre Antikörper enthält. Beispiel: Nachweis von IgG Ak im Serum der Mutter bei Rhesusinkompatibilität.

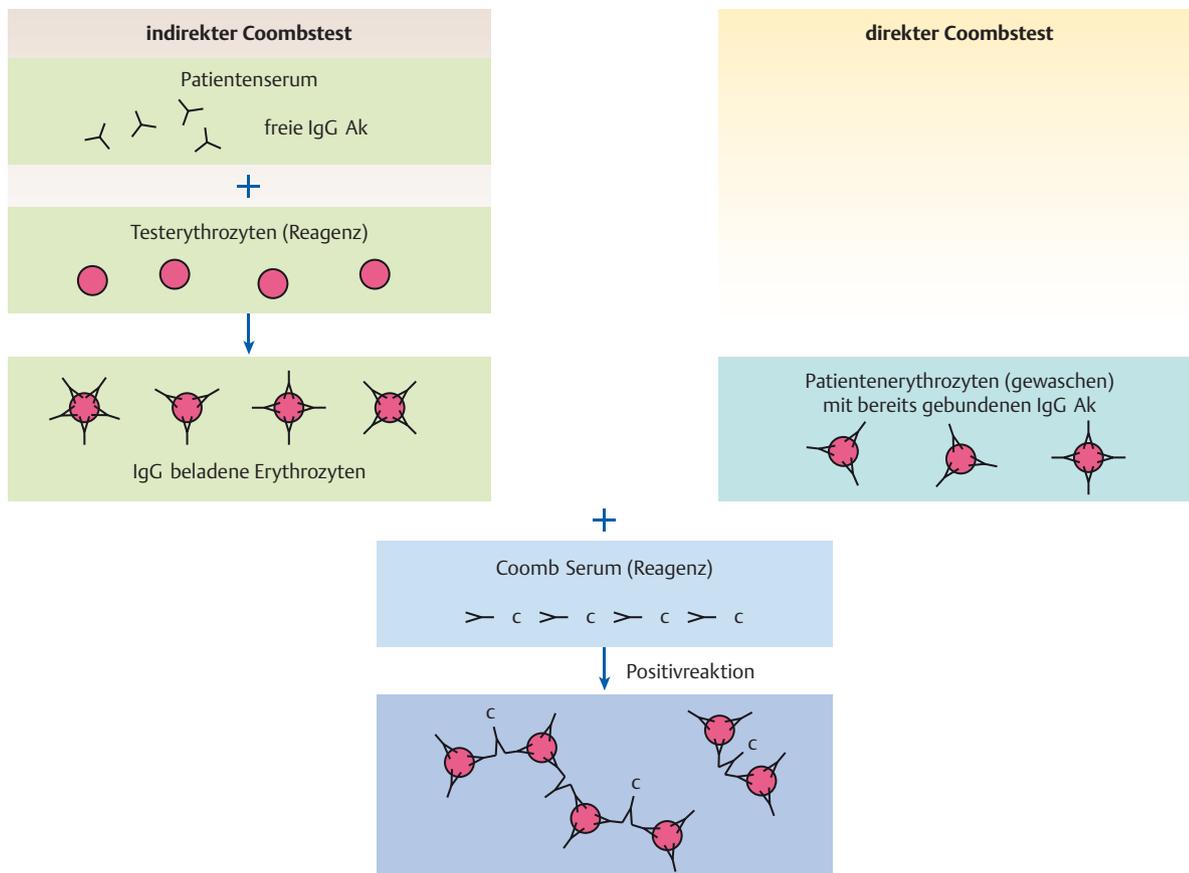


Abb. 14.2 Coombs-Test. [aus: Hallbach, Klinische Chemie und Hämatologie, Thieme, 2011]

**Testkits bzw. Reagenzien:**

**Röhrchentest** (frühere manuelle Methode): Erythrozytensuspension und Serum werden bei Raumtemperatur oder 37 °C zu sammen inkubiert und anschließend zentrifugiert. Nach vorsichtigem Aufschütteln des Sediments wird der Ansatz visuell auf Agglutinate (Verklumpungen) geprüft. Zur Reaktionsverstärkung können AHG Seren (Coombs Seren), Enzyme (Bromelin, Papain), Albuminlösung oder Lösungen mit niedriger Ionenstärke (LISS) dem Inkubationsansatz zugesetzt werden. Verschiedene Kontrollen müssen vorschriftsmäßig mitgeführt werden. Mittels Röhrchentest lassen sich die Blutgruppenbestimmung, die Verträglichkeitsprobe, der direkte AHG Test (Coombs Test) und die Antikörper Identifizierung durchführen.

**Mikrosäulenagglutinationsmethode:** Der Test findet in Gel gefüllten Minisäulchen statt, die in Karten oder Kassetten eingebaut sind. Im einfachsten Fall befindet sich oberhalb der Minisäule eine leere Reaktionskammer, die sich nach unten zu verjüngt. In diese Kammer pipettiert man die Erythrozytensuspension, Antikörper Lösung und sonstige Reagenzien. Nach Abschluss der Bildung von Ag Ak Komplexen und der Agglutination wird nach definierter Inkubationszeit unter standardisierten Bedingungen zentrifugiert. Bei der Zentrifugation dringen die Agglutinate in Abhängigkeit von der Stärke der Agglutination verschieden weit in das Gel ein. Nicht agglutinierte Erythrozyten sammeln sich als Sediment am Kammerboden. Sehr schwache Agglutinationsreaktionen sind nur durch eine unscharfe Begrenzung bzw. Schweifbildung des Erythrozytensediments zu erkennen. Eine Zweitablesung der Resultate ist für mindestens 12 h möglich, da in dieser Zeit kaum sekundäre Veränderungen auftreten. Die Durchführung ist vereinfacht, wenn bereits mit Antikörpern beschickte Gelröhrchen verwendet werden. Das Verfahren ist auch in automatisierter Form anwendbar.

**Mikrotiterplattentestverfahren:** Entsprechend der Testvorschrift werden die Kavitäten der Rundbodenmikrotiterplatte mit Erythrozyten und Antikörper Lösungen bzw. Serum beschickt und inkubiert. Nach Zentrifugation wird mit einem Rüttler aufgeschüttelt und die Agglutination beurteilt. Das Verfahren kann teilweise (Pipettierstation, Plattenfotometer) oder vollständig einschließlich positiver Probenidentifikation durch Barcodelesung automatisiert werden. Vorteil: geringeres Ansatzvolumen.

**Festphasenmikrotiterplattentests mit Erythrozyten(membran)beladung:** Die Mikrotiterplatten sind mit Erythrozyten oder häufiger Erythrozytenmembranen beschichtet, sodass sich im Patientenserum vorhandene Antikörper vom IgG Typ anlagern können. Durch Bindung von anti human IgG beladenen Indikatorzellen werden die Antikörper nachgewiesen. Die Auswertung erfolgt nach Zentrifugation. Eine homogene Verteilung der Indikatorzel-

len entspricht einem positiven Ergebnis, ein Erythrozytenknopf im Zentrum der Kavität einem negativen Resultat. Vorteil: empfindliches Verfahren zur Antikörper Suche und identifizierung.

**Festphasenmikrotiterplattentests mit Antikörper-Beschichtung:** Monoklonale Antikörper sind homogen verteilt in den Kavitäten der Mikrotiterplatte fixiert. Nach Zugabe der Erythrozytensuspension und Zentrifugation wird das Ergebnis wie zuvor visuell oder fotometrisch ausgewertet. Auch hier entspricht eine homogene Verteilung der Erythrozyten einem positiven Ergebnis.

**Molekularbiologische Untersuchungen:** Bei Neugeborenen, bei Patienten mit Antikörper Mangel Syndrom und bei älteren Menschen können die Isoagglutinine (A, B) und das D Merkmal nahe zu fehlen oder nicht sicher erfassbar sein. In diesem Fall lassen sich diese Merkmale nur mittels PCR Verfahren oder Chiptechnologie molekularbiologisch nachweisen. Die molekularbiologischen Tests sind auch mit Fruchtwasser als Probe bei Verdacht auf einen Morbus haemolyticus neonatorum möglich.

**Verträglichkeitsprobe und Antikörpersuchtest**

**Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe):** Mithilfe der Verträglichkeitsprobe wird vor jeder Transfusion die Kompatibilität (Verträglichkeit) zwischen dem Blut des Spenders und dem des Empfängers in vitro getestet (Abb. 14.3). Abhängig von der Form der Kompatibilitätsprüfung wird zwischen dem obligaten **Major-Test** und dem fakultativen **Minor-Test** unterschieden (Tab. 14.2). Beim Major Test wird geprüft, ob das Serum des Empfängers Antikörper enthält, die an Oberflächenantigene der Spendererythrozyten binden können. Beim Minor Test wird auf Antikörper aus dem Serum des Spenders getestet, die an Oberflächenantigene der Empfänger eigenen Erythrozyten binden.

Handelt es sich um **komplette Antikörper** (IgM), kommt es sofort zu einer sichtbaren Agglutination. Zum Nachweis **inkompletter IgG-Antikörper**, die keine direkte Agglutination auslösen können, wird anschließend Coombs Serum (= Anti Ig) zugegeben (**indirekter Coombs-Test**, s.o.). Durch Bindung des Anti Humoglobulins an die erythrozytengebundenen inkompletten Antikörper werden diese vernetzt und es kommt zu einer sichtbaren Agglutination.

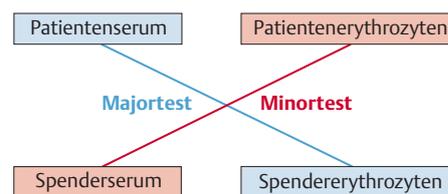


Abb. 14.3 Kreuzprobe. [aus: Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010]

Tab. 14.2 Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe)

Testform	Ziel	Auswertung
Major Test (obligat)	Überprüfung der Kompatibilität zwischen den Spendererythrozyten und dem Empfängerserum	<ul style="list-style-type: none"> <li>Agglutination = Hinweis auf Antikörper im Serum des Empfängers</li> <li>Konsequenz: Eine Transfusion dieser Spendererythrozyten ist in diesem Fall absolut kontraindiziert!</li> </ul>
Minor Test (fakultativ)	Überprüfung der Kompatibilität zwischen Empfängererythrozyten und Spenderserum	<ul style="list-style-type: none"> <li>Agglutination = Hinweis auf Antikörper im Serum des Spenders</li> <li>Konsequenz: Da die Antikörper des Spenders im Blut des Empfängers stark verdünnt werden, darf die Bluttransfusion trotzdem durchgeführt werden. Da heute praktisch ausschließlich Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden, hat der Minor Test an Bedeutung verloren.</li> </ul>

**Antikörpersuchtest:** Der Antikörpersuchtest gilt dem generellen **Nachweis irregulärer Antikörper im Serum des Empfängers**, die durch Sensibilisierung im Rahmen früherer Transfusionen oder Schwangerschaften entstanden. Durchführung und Auswertung entsprechen der Kreuzprobe (s. o.). Bei positivem Antikörpersuchtest muss eine weitere **Antikörperdifferenzierung** erfolgen, um herauszufinden, welches Antigen die Reaktion hervorgerufen hat. Bei positivem Nachweis von irregulären Antikörpern gegen Kell, Duffy, Kidd oder Lewis Antigene dürfen die transfundierten Erythrozyten diese Antigene nicht enthalten. Das Ergebnis des Antikörpersuchtests ist wie die Kreuzprobe ebenfalls nur 3 Tage gültig.

## Hb-Bestimmung und Zellzählung

### Bestimmung von Hämoglobin:

**Cyanidfreie Hb-Bestimmungsverfahren:** Die Blutprobe wird verdünnt und das Hämoglobin freigesetzt. Natrium Lauryl Sulfat (SLS) wird als Reagens verwendet. Dieses Molekül hat ein hydrophiles und ein hydrophobes Ende. Als Erstes reagiert SLS mit seinem hydrophoben Anteil mit dem Globinanteil des Hb. Dann wird das Hämeisen zur 3<sup>+</sup> Stufe oxidiert und die hydrophilen Enden von SLS binden an Fe<sup>3+</sup> unter Bildung eines stabilen Reaktionsprodukts, das absorptionsfotometrisch bestimmt wird.

**Freies Hb im Plasma:** Nach vorsichtiger Gewinnung von Plasma wird das freie Hb bestimmt. Moderne Analysensysteme für die Klinische Chemie verwenden Mehrwellenlängenmessungen von Probe und Kochsalzlösung als Reagens für die Bestimmung des Hämolyselindex zum Hämolysenachweis. Quasi als Beiprodukt kann nach entsprechender Kalibration aus dem Hämolyselindex das freie Hb im Plasma ohne weiteren Aufwand bestimmt werden.

**Erythrozytenkonzentration (Zahl) und MCV:** Zellzahlen und Zellgrößen (von je 10 000 50 000 Zellen) werden üblicherweise in den Blutbildanalysatoren bestimmt. Die Präzision bei dieser Methode ist dem Zählkammerverfahren weit überlegen, sodass die mikroskopische Kammerzählung keine Rolle mehr spielt.

**Widerstandsmessung (Impedanzmessung):** Hier erfolgt die Messung der Zellzahl und -größe über die Anzahl und Höhe elektrischer Impulse, die durch das Passieren einzelner Zellen in einem sog. Widerstandstransducer hervorgerufen werden. Die Auswertung der Impulse gibt eine Größenverteilungskurve der Erythrozyten und ein mittleres MCV.

**Laserstreulichtmethode:** Bei dieser Methode wird die Anzahl und Größe der Zellen durch die **Schwächung** eines **Laserstrahls** in einer Durchflussküvette gemessen. Jede Zelle löst am Detektor einen charakteristischen Impuls aus. Die Impulshäufigkeit korreliert mit der Erythrozytenzahl und das Amplitudenmittel mit dem MCV. Der Hämatokrit lässt sich berechnen.

**Leukozytenzahl:** Mechanisierte Messmöglichkeiten für die Leukozytenzählung sind u. a. das Widerstandsmessverfahren (Impedanzprinzip), die optische Streulichtmethodik oder die Kombination beider Verfahren.

Im ersten Schritt werden bei allen mechanisierten Leukozytenbestimmungen die **Erythrozyten lysiert**. Dies ist auch bei der Kammerzählung erforderlich. Sie wird in seltenen Fällen weiterhin als Kontrollverfahren für die mechanisierte Zellzählung benötigt.

**Thrombozytenzahl:** Auch hier sind mechanisierte Messmöglichkeiten das Widerstandsmessverfahren (Impedanzprinzip), die

optische Streulichtmethodik, die Durchflusszytometrie (z. B. mittels markierter CD 61 Antikörper) oder die Kombination der Verfahren.

**Retikulozyten:** Im Gegensatz zu Erythrozyten enthalten Retikulozyten deutliche Mengen endoplasmatischen Retikulums, das reich an RNA ist. **Anfärbung der RNA** mit einem entsprechenden Farbstoff erlaubt die mikroskopische bzw. die durchflusszytometrische Retikulozytenbestimmung, die fluometrisch bei 530 nm gemessen wird. Außerdem lässt sich hiermit der Anteil der Retikulozyten im Verhältnis zur Erythrozytenzahl angeben (typischerweise in der Einheit Promille).

Retikulozyten lassen sich in verschiedene **Reifestadien** unterteilen. Da die Retikulozyten bei ihrer Reifung RNA verlieren, kann die Fluoreszenzintensität genutzt werden, um zusätzlich den Anteil unreifer Retikulozyten zu ermitteln (IRF).

## Hämostaseologische Methoden

Bei allen Gerinnungsmessverfahren wird durch Inkubation von Citratplasma mit einer optimalen Menge eines spezifischen Reagens und Kalzium der Gerinnungsvorgang ausgelöst und die Zeit bis zur Bildung des Fibringerinnsels gemessen; alternativ kann die Bestimmung auch mit chromogenem Substrat erfolgen. Angegeben wird entweder direkt

- die gemessene Gerinnungszeit oder
- die Reaktionszeit der Probenmessung wird durch die Reaktionszeit z. B. eines Normalplasmapools dividiert (Ratio) oder
- die gemessene Gerinnungszeit wird anhand einer Standardkurve in eine Konzentrationsangabe umgewandelt.

Als Analysetechnik für die Messung der Gerinnungszeit stehen folgende Verfahren zur Verfügung:

- **Schnittger-Gross-Koagulometer:** Tritt ein Fibrinfaden auf, wird der Stromkreis zwischen 2 Elektroden geschlossen und der Zeitzähler dabei gestoppt.
- **optische Messung (Turbidimetrie):** Die Entstehung feinsten Fibrinfäden bei Gerinnungseintritt erzeugt ein charakteristisches optisches Signal. Die optischen Messungen müssen kontinuierlich (Mehrkanalgeräte) oder in sehr kurzen Intervallen (Zentrifugationsanalyser) erfolgen und ein aufwendiges Rechenprogramm sorgt dafür, dass die Ermittlung falsch kurzer Gerinnungszeiten aufgrund von nicht gerinnungsbedingten Trübungen (z. B. Lipämie) oder die Erfassung von Fremdpartikeln ausgeschlossen wird.
- **Kugelkoagulometrie:** Der Reaktionsansatz befindet sich zusammen mit einer Stahlkugel in einem Röhrchen, das sich langsam um seine Längsachse dreht. Durch Gerinnungsbildung wird diese exakte Bewegung gestört, was von einem magnetischen Sensor registriert wird. Einsatz nur, wenn mit der optischen Messung der Gerinnungszeit keine validen Ergebnisse erhalten werden können.
- **Bestimmung der Gerinnungszeit mit chromogenem Substrat:** Mit Reagens und Kalziumionen wird die Thrombinbildung gestartet. Die Proteaseaktivität des gebildeten Thrombins wird mit einem chromogenen Substrat bestimmt, aus dem p-Nitroanilin (pNA) freigesetzt wird. Gemessen wird die Zeit, bis bei 405 nm ein festgelegter Absorptionswert erreicht ist. Mit chromogenen Substraten lassen sich insbesondere die Einzelaktoren besonders einfach fotometrisch bestimmen.
- **manuelle Methode (veraltet):** Nach dem Reaktionsstart wird ein Stab mit Öse aus Platin oder Kunststoff etwa 2 × /s im Reaktionsgemisch auf und ab bewegt. Beim ersten Erscheinen eines Gerinnsels (hängt an der Öse) wird die Messzeit genommen.

### 14.2.3 Standards und Maßeinheiten

#### Standards

Wenn Messverfahren nicht absolut messen, werden Standards und Standardlösungen zur Berechnung des Ergebnisses benötigt. Es gibt Primärstandards und Sekundärstandards. **Primärstandards** sind chemische Substanzen höchster Reinheit, die bei Referenzinstituten (wie z. B. der WHO) verfügbar sind. **Sekundärstandards** werden unter Bezugnahme auf einen Primärstandard analytisch gewonnen. Von Standards abzugrenzen sind **Kontrollproben**, die nicht der Berechnung, sondern ausschließlich der Überprüfung der Analysemethoden dienen.

#### Maßeinheiten

IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) und IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry) haben gemeinsam das **NPU-System** (N: nomenclature; P: properties; U: units) entwickelt, das die Mitteilung von Befunden der Laboratoriumsmedizin bezüglich Messgrößen und Einheiten standardisiert. Für den globalen Datentransfer sind alle Angaben zum System, zum Analyten, zur Messgrößenart und -einheit einer Messgröße in einer Zahl, dem NPU Code, zusammengefasst, der es erlaubt, die zugehörigen Messresultate sicher einzuordnen und zu interpretieren.

- System: u. a. Blut B (Plasma P, Serum S), Liquor (cerebrospinal fluid, Csf) und Urin (U)
- Bestandteil: Benennung, soweit möglich, mit offiziellen Bezeichnungen
- Messgrößenart mit Einheit: Die Angaben folgen den Empfehlungen von IUPAC/IFCC z.B.: Stoff(mengen)konzentration mmol/l; Stofffraktion (Stoffanteil) mmol/mmol; Massenkonzentration g/l; Massenfraktion (Massenanteil) g/g; katalytische Aktivitätskonzentration  $\mu\text{kat/l}$ ; katalytischer Aktivitätsgehalt  $\mu\text{kat/kg}$ ; numerischer Gehalt (Anzahlgehalt)  $\text{kg}^{-1}$ .

Die Größenart kann ergänzt werden durch Angaben zum Messverfahren und zur Kalibration.

### 14.2.4 Qualitätssicherung

#### Prinzipien der Qualitätssicherung

Interne und externe Qualitätskontrolle (Ringversuche) nach den Richtlinien der Bundesärztekammer (RILIBÄK 2014) sowie ein Qualitätsmanagementsystem sollen eine gleichbleibend hohe Qualität der Laboruntersuchungen garantieren. Diese Richtlinie behandelt grundlegende Anforderungen an die Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Ressourcen, Präanalytik, Analytik, Postanalytik und Qualitätsmanagementsystem) sowie Qualitätssicherung qualitativer und quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen:

- Das **Qualitätsmanagement im Labor** muss auf allgemein anerkannten Normen und Regelwerken beruhen.
- Gesetzliche Vorschriften müssen eingehalten werden.
- Die Zuverlässigkeit muss ständig dokumentiert werden und transparent sein.
- Die Untersuchungen müssen durch Qualitätskontrollen regelmäßig überprüft werden.
- An Ringversuchen als externe Kontrollmaßnahme muss regelmäßig teilgenommen werden.
- Zutreffende Referenzbereiche müssen mit den Ergebnissen mitgeteilt werden.
- Die einzelnen Patientenwerte sollten nach festgelegten Kriterien validiert werden.

#### Ziele der Qualitätskontrollen

Die Ziele der Qualitätskontrolle sind:

- Kontrolle der zufälligen Fehler
- Kontrolle der systematischen Fehler über den ganzen klinisch relevanten Messbereich
- Kontrolle jeder Analysenserie auch bei Notfallanalysen
- sofortige Auswertung der Kontrollmessungen
- Anwendbarkeit in allen Laboratorien.

Die statistische Qualitätskontrolle soll eine wirksame Kontrolle der Zuverlässigkeit der Analyseergebnisse von Patientenproben gewährleisten. Dazu ist eine ständige interne Qualitätskontrolle erforderlich. Durch Ringversuche wird ermittelt, wie die Qualität der Laboratorien im Vergleich untereinander aussieht.

**Zuordnung zum Patienten und zur Untersuchungsprobe:** Die Ergebnismitteilung muss eine eindeutige Zuordnung zum Patienten (Name, Fallnummer, Auftragsnummer), zur Art und Beschaffenheit der Untersuchungsprobe (Primärprobe) und zum Untersucher (Absender der Ergebnismitteilung) ermöglichen. Zur Beschreibung der Primärprobe gehört die Übernahme von Angaben des Anforderers, z. B. Angaben zu Gesamtmenge und Sammelzeit bei Sammelurin. Zusätzlich sind für eine korrekte Ergebnismitteilung genaue Datums- und Zeitangaben erforderlich. Des Weiteren wird von Labor EDV Systemen der Zeitpunkt des Proben eingangs ins Labor festgehalten und schließlich der Zeitpunkt der Ergebnisübermittlung. Erfolgt diese vorweg telefonisch, soll te der Befundempfänger namentlich vermerkt werden.

**Angaben zur Analysenprobe:** Die **Art** der analytischen Probe, z. B. Serum, Plasma oder Hämolyse, muss angegeben werden, wobei übliche Abkürzungen verwendet werden dürfen, z. B. für Albumin im Serum „Albumin/S“. Die **Beschaffenheit** der Analysenprobe sollte zusätzlich beschrieben werden, z. B. Plasma „unauffällig“. Auffälligkeiten sind genau anzugeben. Hierzu gehören visuell erkennbare Eigenschaften der Analysenprobe, z. B. Rotfärbung (Hämolyse) oder Gelbfärbung (ikterische Probe) bei Serum oder Plasma oder bei Liquor zu Gerinnselbildungen und Gelbfärbung der zentrifugierten Probe (Xanthochromie).

**Übermittlung zeitkritischer Ergebnisse:** Zeitkritische Ergebnisse sind solche, die entweder als zeitkritisch angefordert sind oder alarmierende Inhalte besitzen. Als alarmierend werden Ergebnisse betrachtet, bei denen auch ohne Kenntnisse der besonderen Situation des Patienten (Erkrankung, Vitalfunktionen usw.) eine unmittelbare Gefährdung für ihn angenommen werden kann oder muss. **Zeitkritische Ergebnisse** werden unmittelbar nach ihrer Erstellung mitgeteilt, **alarmierende Ergebnisse** i. d. R. nach der analytischen Beurteilung (technische Validation), oft jedoch bereits vor der Durchführung der Qualitätskontrolle und Plausibilitätskontrolle. Zeitangaben, insbesondere die Uhrzeit der Anforderung und der Ergebnismitteilung, sind obligatorisch. Bei telefonischer Übermittlung, Telefax oder elektronischer Übermittlung muss ein schriftlicher Bericht (Befund) folgen. Bei telefonischer Ergebnismitteilung ist besonders darauf zu achten, dass dem Empfänger des Ergebnisses, der u. U. zufällig das Gespräch entgegennimmt, die mögliche Gefahr für den Patienten bewusst ist.

**Dokumentation:** Die Messergebnisse der Qualitätssicherung, die Berechnungen von internen Fehlergrenzen (soweit vorgesehen) und der quadratischen Messabweichung (soweit vorgesehen) und deren Bewertung sowie die ergriffenen Maßnahmen beim Überschreiten von Fehlergrenzen müssen dokumentiert und für 5 Jahre nachprüfbar aufbewahrt werden.

## 15 Wichtige Stoffgruppen

### 15.1 Aminosäuren, Proteine, Enzyme

#### 15.1.1 Aminosäuren

##### Indikation:

- Diagnostik von Stoffwechselstörungen (i.d.R. in der frühen Kindheit)
- Neugeborenen Screening
- Risikoabklärung für kardiovaskuläre Erkrankungen (Homozysteinbestimmung).

**Methodik:** Die Bestimmung erfolgt aus Plasma (z. B. Aminazidopathie, Hyperammonämie) und Urin (z. B. Phenylketonurie, Fanconi Syndrom, Cystinurie). Zur Trennung und quantitativen Bestimmung der Aminosäuren wird in erster Linie die Hochdruckflüssigkeitschromatografie (HPLC) eingesetzt.

**Auswertung:** Die Referenzwerte hängen ab von Methode, Alter und Ernährung des Patienten. Homozysteininkonzentrationen  $> 12 \mu\text{mol/l}$  im Plasma gelten als unabhängiger **Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen**. Homozystein führt bei seiner Autooxidation zur Endothelschädigung (reaktive Sauerstoffspezies) und scheint an der Atherombildung beteiligt zu sein.

#### 15.1.2 Proteine

##### Gesamtprotein und Albumin

**Indikation:** Bestimmungsindikationen für Gesamtprotein sind:

- Nachweis einer Dysproteinämie
- Ergänzungsuntersuchung zur Serumelektrophorese
- Störungen des Wasserhaushaltes (Pseudodysproteinämie)
- Verlaufskontrolle zahlreicher Erkrankungen.

**Präanalytik:** Die Probennahme muss **standardisiert** erfolgen. Der Patient sollte liegen. Fehlerquellen mit falsch hohen Ergebnissen sind:

- Blutabnahme im Stehen,
- verringertes Intravasalvolumen,
- längere Stauung bei der Blutentnahme,
- Blutentnahme nach aktiver Muskelarbeit.

##### Methodik:

##### Biuretmethode zur quantitativen Gesamtproteinbestimmung:

Für die Bestimmung im Plasma wird hauptsächlich die Biuretmethode eingesetzt, bei der Protein und Kupfer(II) Ionen in alkalischer Lösung violette Komplexe bilden. Falsch hohe Ergebnisse: proteinartige Infusionsbestandteile (Gelatinederivate), Polydextrans (Plasmaexpander) und Zuckerlösungen.

**PRAXIS** Bei ausgiebiger Infusionstherapie (Intensivmedizin) muss deshalb mit Messwerten gerechnet werden, die 10–25% über der tatsächlichen Plasmaproteinkonzentration liegen können.

**Albuminbestimmung mit Bromcresolgrün:** Der Farbstoff Bromcresolgrün oder Bromcresolpurple reagiert relativ selektiv mit Albumin. Seine Absorptionsänderung ist ein Maß für die Albuminkonzentration. Nach maximal 1 min Inkubationszeit wird die

Absorption bei ca. 600 nm gemessen. Als Standard wird Humanalbumin benötigt. Von Nachteil ist, dass die Methode nur bei kurzer Inkubationszeit spezifisch für Albumin ist (1 min bei Raumtemperatur,  $< 30$  s bei  $37^\circ\text{C}$ ). Wird sie überschritten, werden auch Immunglobuline miterfasst. Die Mitmessung von Fibrinogen im Plasma wird durch die bichromatische Messmethode vermieden. Als 2. Wellenlänge werden 700 oder 800 nm gewählt.

**Auswertung:** Der Referenzbereich für die Gesamtproteinkonzentration liegt beim Erwachsenen zwischen 66 und 83 g/l. Absolute Veränderungen der Gesamtproteinkonzentration (Dysproteinämie) mit Unter- oder Überschreitung des Referenzbereichs beruhen entweder auf einer **Verminderung des Albumins** oder der **Zu- bzw. Abnahme der Immunglobuline**. Eine absolute Zunahme des Albumins kommt nicht vor. Die anderen Plasmaproteine führen selbst bei einer Konzentrationsänderung um ein Vielfaches ihrer ursprünglichen Konzentration nicht zu einer erkennbaren Veränderung der Gesamtproteinkonzentration.

- **echte Hyperproteinämie:**  $> 90 \text{ g/l}$
- **echte Hypoproteinämie:**  $< 40 \text{ g/l}$

**PRAXIS** Eine absolute Erhöhung der Gesamtproteine beruht immer auf einer pathologisch gesteigerten Immunglobulinkonzentration (z. B. Plasmozytom).

##### Serum- und Urineiweißelektrophorese

##### Indikation:

- Differenzierung zwischen Wasserhaushaltsstörungen und Dysproteinämien sowie deren Verlaufskontrolle
- Diagnostik von monoklonalen Gammopathien
- Verdacht auf Antikörper Mangel.

##### Präanalytik und Methodik:

**Serumelektrophorese:** Als Untersuchungsmaterial ist Serum erforderlich; Hämolyse muss vermieden werden. Bei der Untersuchung von Heparinplasma oder hochdosiert heparinisierten Patienten tritt durch Fibrinogen verursacht eine Sonderbande zwischen der  $\beta$  und  $\gamma$  Fraktion auf (Fibringradient). Bei starker Hämolyse lässt sich ein sog. Hämoglobingradient in der  $\beta$  Fraktion beobachten. Zur Methode siehe Kap. Elektrophorese (S.77).

**Urinelektrophorese:** Die Urinproben werden eingeeengt und meistens wird eine SDS Polyacrylamidelektrophorese (S.78) durchgeführt. Werden zum Vergleich mit der Patientenprobe Molekülmassenstandards oder ein Urin mit bekanntem Proteinuriemuster untersucht, dann kann das Proteinausscheidungsmuster sehr differenziert beurteilt werden. Ein Vorteil der Methode besteht darin, dass auch prärenale Proteinurien (z. B. Bence Jones Proteinurien) erkannt werden können. Wird nach der Elektrophorese ein Transfer der aufgetrennten Proteine auf Nitrozellulose (Blotting) durchgeführt, dann kann der Protein gehalt der einzelnen Banden zumindest halbquantitativ bestimmt werden.

**Auswertung:****LERNTIPP**

Aus den Ergebnissen der Serumelektrophorese lassen sich verschiedene Befunde ablesen und Diagnosen erstellen. Sie werden Ihnen in Ihrer praktischen Tätigkeit immer wieder begegnen. Deshalb sollten Sie die Diagramme und Ihre Interpretation kennen.

Nach ihrer Wanderungsweite in der Serumelektrophorese lassen sich unterscheiden: Präalbumin (falls vorhanden), Albumin,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$  und  $\gamma$  Fraktion. Während Albumin eine überwiegend homogene Fraktion ist, bestehen die übrigen Fraktionen aus zufälligen, jedoch reproduzierbaren Überlagerungen verschiedener Proteine mit Eigenschaften, die zusammengenommen zu gleicher elektrophoretischer Beweglichkeit führen. Referenzwerte beim Erwachsenen sind:

- **Albumin:** 58,8 72,4% (ca. 45,9 g/l)
- **$\alpha_1$ -Globulin:** 1,0 3,2% (ca. 2,7 g/l)
- **$\alpha_2$ -Globulin:** 7,4 12,6% (ca. 5,4 g/l)
- **$\beta$ -Globulin:** 7,5 12,9% (ca. 7,5 g/l)
- **$\gamma$ -Globulin:** 8,0 15,8% (ca. 10,5 g/l).

**Befunde (Abb. 15.1):**

- **Störungen des Wasserhaushalts:** wie Normalbefund
- **akute Entzündung:** innerhalb von 2 Tagen absoluter Anstieg der  $\alpha_1$  und  $\alpha_2$  Fraktion (Bildung von Akute Phase Proteinen). Zuerst zeigt sich meistens die  $\alpha_1$  Erhöhung.
- **chronische Entzündung:** 7–14 Tage nach der Infektion „breit basige“  $\gamma$  Globulinerhöhungen (gesteigerte Synthese von polyclonalen Antikörpern mit unterschiedlicher elektrophoretischer Beweglichkeit)
- **Leberzirrhose:** absolute Albuminverminderung (Syntheseleistung  $\downarrow$ ) mit kompensatorischer Erhöhung der  $\gamma$  Globuline (meist Verschmelzung mit  $\beta$  Globulinfraktion)
- **Plasmozytom:** engbasige Zacke im  $\gamma$  Globulinbereich (sog. M Gradient). Damit ein M Gradient sichtbar ist, muss mindestens 1 g/l monoklonales Immunglobulin im Blutplasma vorhanden sein (geringe Sensitivität). Selten sind monoklonal vermehrte Immunglobuline auch im  $\beta$  oder  $\alpha_2$  Bereich.
- **Antikörper-Mangel-Syndrom:**  $\gamma$  Globuline  $\downarrow\downarrow$  (oft  $< 1$  g/l bei der angeborenen,  $< 8$  g/l bei der erworbenen Form),  $\gamma$  Fraktion fehlt oder ist deutlich verflacht,  $\alpha$  Globulinfraktionen infektbedingt  $\uparrow$ .

- **nephrotisches Syndrom:** Albumin  $\downarrow$ ,  $\alpha_2$  Fraktion  $\uparrow\uparrow$  ( $\rightarrow$  das hochmolekulare  $\alpha_2$  Makroglobulin und die anderen Makroglobuline aus der  $\alpha_2$  Fraktion werden kaum vermehrt glomerulär filtriert, aber kompensatorisch zum Albuminverlust so gar verstärkt synthetisiert). Ein ähnlicher Befund der Serumelektrophorese kann sich bei Krebspatienten und bei anderen schwersten (konsumierenden) Krankheitszuständen finden.

**PRÜFUNGSHIGHLIGHTS**

! Beim **Antikörper-Mangel-Syndrom** fehlt der  $\gamma$  Globulin Peak in der Serumelektrophorese entweder komplett oder ist deutlich verflacht.

**Spezielle Plasmaproteine****Immunglobuline, CRP**

- Immunglobuline (S.122)
- CRP (S.121)

**Transferrin**

**Indikation:** Beurteilung des Eisenstoffwechsels.

**Methodik:** Transferrin wird immunologisch bestimmt (z. B. Nephelometrie oder mit Turbidimetrie). Mittels Transferrin- und Eisenbestimmung im Plasma lässt sich die Transferrinsättigung berechnen:

$$\text{Transferrinsättigung (\%)} = \frac{\text{Serumeisen (\mu mol/l)}}{\text{Transferrin (g/l)}} \times 3,98$$

**Auswertung:** Eine Transferrinsättigung  $< 16\%$  ist charakteristisch für eine eingeschränkte Hämsynthese. Transferrin gehört zu den sog. „negativen Akute Phase Proteinen“, d. h., seine Konzentration sinkt bei einer Akute Phase Reaktion und es kann sich trotz Eisenmangels eine falsch normale Transferrinsättigung ergeben. Eine Transferrinsättigung von  $> 100\%$  ist mit dem Auftreten zytotoxischer, freier Eisenionen im Blut verbunden ( $\rightarrow$  schwere Eisenvergiftung mit Organnekrosen).

**Coeruloplasmin**

Coeruloplasmin kann immunnephelometrisch bestimmt werden. Der Referenzbereich im Serum beträgt 20–60 mg/dl. Niedrige Coeruloplasminkonzentrationen im Blutplasma finden sich bei Morbus Wilson.

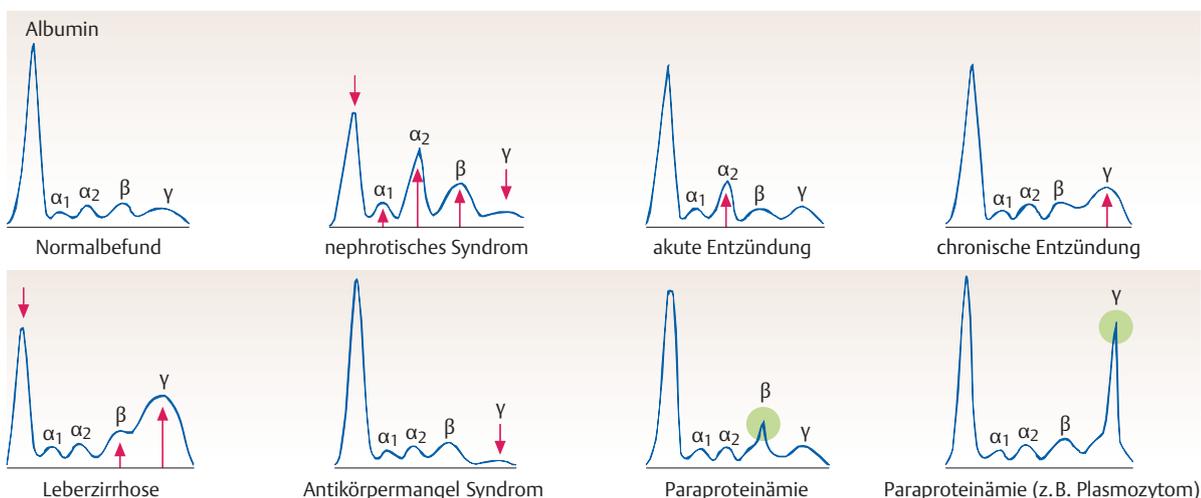


Abb. 15.1 Befunde in der Serumelektrophorese. [aus: Hahn, Checkliste Innere Medizin, Thieme, 2010]

### $\alpha_1$ -Antitrypsin

$\alpha_1$  Antitrypsin wird über Immunnephelometrie bestimmt. Aufgrund eines genetischen Polymorphismus spielt das  $\alpha_1$  Antitrypsin in der Rechtsmedizin eine zusätzliche Rolle im Zusammenhang mit der gerichtlichen Vaterschaftsfeststellung.

### $\alpha$ -Fetoprotein

Siehe Kap. AFP ( $\alpha$  Fetoprotein) (S. 124).

### Bence-Jones-Proteine

Bence Jones Proteine (=freie Leichtketten) sind gut glomerulär filtrierbar. Bei erhöhter Produktion ist die tubuläre Proteinrückresorption in der Niere überlastet und sie werden im Urin nachweisbar. Man spricht von der Bence Jones Proteinurie (Leichtkettenkrankheit). Diese kann entweder isoliert oder im Rahmen von monoklonalen Gammopathien (S. 123) auftreten.

Der Nachweis ist i. d. R. im Urin besser als im Serum. Mittels Detektions Antikörper kann zwischen **freien** und **gebundenen Leichtketten** unterschieden werden. Ein alternatives Untersuchungsverfahren besteht in der quantitativen immunologischen Bestimmung von freien  $\kappa$  und  $\lambda$  Ketten im Serum.

## 15.1.3 Enzyme

### Grundlagen

Die Messung der katalytischen Enzymkonzentration bzw. Enzymaktivität hängt stark von den **Messbedingungen** ab. Sie müssen für jedes Enzym im optimalen Bereich gehalten werden. Es werden ganz überwiegend IFCC Methoden (von der internationalen Fachgesellschaft für klinische Chemie optimiert) mit festgelegten Konzentrationen und Substraten eingesetzt.

### Methodik

Die physiologischen Substrate der meisten Enzyme sind farblos und ergeben farblose Produkte. Damit die Enzymaktivität fotometrisch bestimmt werden kann, sind in solchen Fällen Indikatorreaktionen erforderlich. Meistens ist die Indikatorreaktion der eigentlichen Enzymreaktion nachgeschaltet. Dabei reagiert eines der gebildeten Produkte zu einem fotometrisch „sichtbaren“ Folgeprodukt weiter. Die wichtigsten Hilfssubstrate in Indikatorreaktionen sind NAD(P) und NAD(P)H, die häufig mit synthetischen (chromogenen) Substraten weiterreagieren, die ein dann farbiges Reaktionsprodukt liefern, das im visuellen Wellenlängenbereich fotometrisch bestimmt werden kann.

Die Messung der Enzymaktivität muss im linearen Anfangsbereich der Absorptionszeitkurve erfolgen, da nur in diesem Bereich Substratsättigung und optimale Reaktionsbedingungen gegeben sind.

**Ermittlung der Reaktionsgeschwindigkeit:** Die Enzymaktivität wird während der ersten Sekunden oder Minuten nach dem Start der Reaktion ermittelt. Ist kein linearer Anfangsbereich in der Absorptionszeitkurve erkennbar, dient die Anfangsgeschwindigkeit, die durch Anlegen der Tangente an den Punkt  $t=0$  der Absorptionszeitkurve erhalten wird, zur Berechnung (Abb. 15.2). Meistens wird die Absorptionsänderung ( $\Delta A$ ) pro Minute ermittelt. Diese kann auf dreierlei Weise experimentell bestimmt werden:

- **kontinuierliche Aufzeichnung** der Absorptionszeitkurven mittels PC

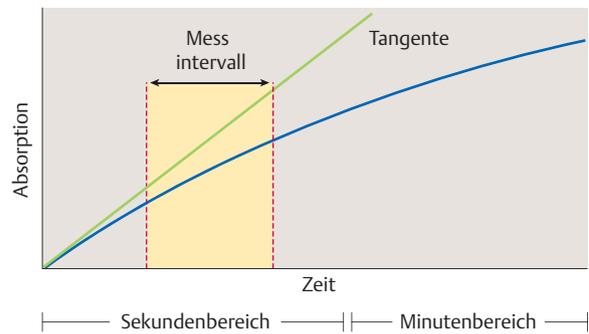


Abb. 15.2 Ermittlung der Anfangsgeschwindigkeit bei nicht linearen Reaktionen. [nach: Hallbach, Klinische Chemie und Hämatologie, Thieme, 2011]

- **diskontinuierliche Absorptionsmessungen** in festgelegten Zeitintervallen: Die Messung der Absorption in kurzen Zeitintervallen und die Berechnung von  $\Delta A/\text{min}$  aus diesen Werten bedeutet wesentlich weniger Aufwand. Genauso funktionieren die Analysatoren in der klinischen Chemie. Das Zeitintervall zwischen den Messungen wird durch die sog. Taktfrequenz des mechanisierten Analysensystems bestimmt. Für je des Zeitintervall wird das zugehörige  $\Delta A/\text{min}$  berechnet.
- **2-Punkt-Kinetik:** Im manuellen Betrieb mit Stoppuhr oder mit einfachen Analysensystemen wird häufig nur eine 2 Punkt Messung (2 Punkt Kinetik) durchgeführt. Der erste und zweite Messwert werden zu definierten Zeiten nach Reaktionsstart ermittelt. Voraussetzung für dieses Vorgehen ist eine lineare Reaktionskinetik. Der erste Messwert darf nicht zum Startzeitpunkt selbst genommen werden, da die Anfangsphase von Enzymreaktionen fast immer nicht linear ist. Dieses Verfahren ist daher extrem empfindlich gegen Störeinflüsse.

**Substraterschöpfung:** Enthält eine Untersuchungsprobe eine extrem **hohe Enzymaktivität**, so kann eine sog. Substraterschöpfung eintreten. In diesem Fall wird das vorhandene Substrat so rasch umgesetzt, dass u.U. im gewählten Messintervall überhaupt keine Signaländerung mehr zu beobachten ist. Liegen Reaktionen vor, bei denen die Abnahme der NADH oder NADPH Konzentration gemessen wird oder die mit einer Abnahme der Trübung des Reaktionsansatzes (z.B. Lipasebestimmung) einhergehen, dann lässt sich eine Substraterschöpfung daran erkennen, dass nach einer festgelegten Zeit bereits ein Mindestabsorptionswert (Schwelle) erreicht wird.

**Berechnung der Enzymaktivität:** In der Praxis erfolgt die Berechnung der katalytischen Enzymkonzentration in der Untersuchungsprobe am häufigsten durch eine **Vergleichsmessung (Kalibration)** mit einem Standard. Mit einem **Kalibrator**, der eine bekannte Aktivität des zu messenden Enzyms enthält, wird die entsprechende Absorptionsänderung pro Zeiteinheit ermittelt und mit der Absorptionsänderung im Probenansatz verglichen:

$$U/I (\text{Probe}) = \frac{\Delta A/\text{min} (\text{Probe}) \times U/I (\text{Kalibrator})}{\Delta A/\text{min} (\text{Kalibrator})}$$

**Schleichreaktionen:** Bei manchen Reaktionen ergibt sich eine Signaländerung nicht nur durch die zu messende spezifische Enzymaktivität (Messreaktion), sondern es läuft gleichzeitig eine Leerwertreaktion (Schleich) ab, z.B. Eintrübung oder nicht enzymatische Substrathydrolyse. Diese Leerwertreaktion muss berücksichtigt werden. Hierzu ist die zusätzliche Messung eines Leerwertansatzes mit Wasser oder Puffer anstelle der Untersuchungsprobe erforderlich.

Die Berechnung erfolgt bei Reaktionen mit Schleich nach folgender Gleichung:

$U/l = (\Delta A / \text{min im Probenansatz} - \Delta A / \text{min im Leerwert ansatz}) \times \text{Faktor}$ .

### Organspezifische Enzymdiagnostik

**Leitenzyme und Isoenzyme:** Einen besonderen Beitrag zur Organlokalisation einer Erkrankung können die sog. **Leitenzyme** leisten. Diese kommen in einem bestimmten Gewebe ausschließlich oder im interessierenden Gewebe in besonders hoher Konzentration vor. Bekannte Leitenzyme für die Leber sind Aspartat Aminotransferase (ASAT=GOT) (S.109), Alanin Aminotransferase (ALAT=GPT) (S.109), Glutamatdehydrogenase (GD) (S.110), Gamma Glutamyltransferase ( $\gamma$ GT) (S.109) und Cholinesterasen (CHE) (S.109). Für das Pankreas die Pankreas Amylase (S.108) und Lipase (S.108), für die quergestreifte Muskulatur die Kreatinkinase (CK, CKMB) (S.94)

Weitere diagnostisch relevante Enzyme sind die alkalische Phosphatase (AP) (S.110) und die Laktatdehydrogenase (LDH).

### Laktatdehydrogenase (LDH bzw. LD)

Die Laktatdehydrogenase kommt in jeder Zelle vor. Wegen ihres universellen Vorkommens ist sie im Blut erhöht nachweisbar, so bald eine Zellmembran geschädigt ist. LDH besteht aus 4 Untereinheiten, wobei es 2 verschiedene Typen gibt (H Typ [Herz] und M Typ [Muskel]). Im Blut gibt es 5 verschiedene LDH Isoenzyme (Tab. 15.1).

**Indikation:** Eine LDH Erhöhung findet sich bei folgenden Erkrankungen:

- hämatologisch: AML, ALL, CML, Hämolyse, megaloblastäre Anämie
- pneumologisch: Lungeninfarkt, Lungenembolie, Bronchialkarzinom, schwere Pneumonie (v. a. **Pneumocystis jiroveci Pneumonie**), Schocklunge
- kardial: Herzinfarkt, Myokarditis
- hepatobiliär: Virushepatitis, Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom, toxische Leberschädigung
- weitere: andere Tumorerkrankungen, Myopathien.

**Präanalytik:** LDH ist bei Raumtemperatur mindestens 24 h stabil. Die LDH Aktivität ist im Serum infolge der Lyse der Erythro und Thrombozyten ca. 30% höher als im Plasma. Eine zu hohe Zentrifugation und damit eine artifizielle Lyse muss vermieden werden. Kein thrombozytenreiches Plasma verwenden!

**Methodik:** LDH katalysiert die Oxidation von Laktat zu Pyruvat unter gleichzeitiger Reduktion von  $\text{NAD}^+$  zu NADH, dessen Absorptionszunahme bei 340 nm gemessen wird. Die Reaktion wird mit  $\text{NAD}^+$  gestartet. Die Trennung der Isoenzyme ist diagnostisch nicht relevant.

**Auswertung:** Der Referenzbereich liegt für Männer (20-60 Jahre) bei 135-225 U/l und für Frauen bei 135-214 U/l. Diagnostisch relevant sind nur LDH Erhöhungen.

### PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



! Eine Pneumocystis jiroveci Pneumonie führt zu einer LDH Erhöhung.

## 15.2 Nukleinsäuren

### 15.2.1 Indikation und Probengewinnung

**Indikation:** Beispiele sind:

- Nachweis von Genmutationen
- Identifizierung von genetischen Polymorphismen im Arzneimittelstoffwechsel
- HLA Typisierung
- Nachweis von Tumor DNA (Charakterisierung, Therapie, Verlaufskontrolle)
- Nachweis von bakterieller und viraler DNA.

**Präanalytik:** Sehr häufig EDTA Blut, außerdem Tumorgewebe oder Organ bzw. Muskelgewebe (Stoffwechselfeldiagnostik). Je schneller die Nukleinsäuren extrahiert werden, desto unversehrt bleiben sie erhalten.

**PRAXIS** Voraussetzung für genetische Untersuchungen ist die Beachtung des Gendiagnostikgesetzes, d. h. Aufklärung des Patienten und Bestätigung der Aufklärung durch den Arzt. Auch die Verwendung der extrahierten DNA und der Umgang mit den gewonnenen Daten sind genau geregelt.

**DNA-Isolierung:** Die Zellen werden abzentrifugiert und die Zellmembranen mit **SDS** (Sodiumdodecylsulfat) aufgelöst. SDS bindet außerdem an Proteine und löst so die Nukleoproteine von der DNA ab. Mit Kaliumionen werden diese Komplexe ausgefällt. Nach Zentrifugation und Abtrennung des Proteinrückstands wird schließlich die DNA selbst mit Alkohol gefällt, da Alkohole der DNA die Hydrathülle entziehen. Die DNA wird dann in einem salzarmen Puffer wieder aufgelöst. Dieser enthält **EDTA** zur Komplexbildung von Magnesium, da dieses von den meisten DNA bauenden Enzymen (DNAsen), die als Verunreinigung leider immer in den Proben vorhanden sind, als Cofaktor benötigt wird. Die isolierte DNA ist so über Jahre hinaus stabil. Viele andere Isolierungsmethoden werden je nach Fragestellung angewendet.

Die Quantifizierung der isolierten DNA kann bei größeren Mengen durch direkte Fotometrie bei 260 nm erfolgen, wobei der Quotient 260 nm/280 nm ein Maß für die DNA Reinheit ist, da kontaminierende Proteine bei 280 nm absorbieren. Wesent

Tab. 15.1 Isoenzyme der Laktatdehydrogenase

Isotyp	Untereinheiten	Vorkommen	Halbwertszeit (h)	% der Gesamtaktivität
LD 1	HHHH	Herz, Niere, Erythrozyt	54	20
LD 2	HHHM			35
LD 3	HHMM	Lunge, Pankreas, Milz		20
LD 4	HMMM	Skelettmuskel, Leber		12,5
LD 5	MMMM		8-12	

H Typ: kommt v. a. in Geweben mit hohem Sauerstoffverbrauch vor; M Typ: kommt v. a. in Geweben mit hoher glykolytischer Aktivität vor.

lich sensitiver lässt sich die DNA durch Fluoreszenzmessung nach Reaktion mit Markierungsfarbstoffen quantifizieren.

## 15.2.2 Methoden

### Polymerasekettenreaktion (PCR)

Sie dient zum Nachweis spezifischer Gensequenzen bzw. ihrer Veränderung durch Mutation, Deletion usw. Als Probe wird isolierte DNA benötigt.

In der Regel sind die nachzuweisenden Gensequenzen bekannt, so dass komplementäre Oligonukleotide *in vitro* synthetisiert werden können, die wie eine Sonde Beginn und Ende der gesuchten DNA Sequenz erfassen. Mittels zweier solcher Oligonukleotide (= **Primer**) kann ein bestimmter DNA Abschnitt in der PCR Reaktion vervielfältigt und anschließend analysiert werden.

**Durchführung:** Im ersten Schritt wird die **DNA** aus der Probe bei 94 °C **denaturiert** und in ihre Einzelstränge zerlegt (Abb. 15.3). Anschließend wird die Temperatur so weit abgesenkt, dass die Primer sich anlagern (**Hybridisierung**, Annealing). Dann wird von einer thermostabilen **DNA-Polymerase** (Taq Polymerase), ausgehend von den Primern, der **komplementäre Strang** neu synthetisiert (**Elongation**). Die Orientierung der Primer muss so gewählt sein, dass die DNA in Richtung des jeweils anderen Primers synthetisiert wird. Die **Extension** von Primer A führt also zur Synthese einer Matrize für Primer B und umgekehrt. Der Vorgang aus Denaturierung, Anlagerung und Primerextension wird zyklisch vielfach wiederholt. Theoretisch können so z. B. bei 30 Zyklen aus einem DNA Molekül  $2^{30}$  Kopien entstehen.

Für die Spezifität einer PCR sind die Primersequenzen und die experimentellen Bedingungen (Temperatur beim Annealing Schritt) ausschlaggebend. Denn die Zusammenlagerungen von Einzelstrang DNA und Primer hat sequenzabhängig ein sehr scharfes Temperaturoptimum. Das größte Problem bei der PCR im Routinelabor sind Kontaminationen durch Fremd DNA. Daher: Kontrollproben mitführen und entsprechende Arbeitsbedingungen einhalten.

### Nachweis und Analyse der PCR-Produkte

**Restriktionsenzym-Verdau (RFLP-Analyse):** Häufigstes Nachweisverfahren. Die PCR Produkte werden mit einem Restriktionsenzym verdaut, um die gesuchte Mutation aufgrund einer neuen zusätzlichen oder einer verloren gegangenen Spaltstelle nachzuweisen. Die hierzu verwendeten Restriktionsendonukleasen (RE) Typ II schneiden dsDNA an ganz spezifischen Stellen. Durch Inkubation des PCR Produkts mit einer geeigneten RE lassen sich definierte Mutationen elektrophoretisch einfach und schnell nachweisen.

**Fragmentgelanalyse:** Die amplifizierten PCR Produkte können direkt zur Größenbestimmung auf ein Gel (Agarose, Polyacrylamid) aufgetragen werden. Die Fragmentanalyse wird z.T. mit einer DNA Sequenzierung der aufgetrennten Fragmente kombiniert. Sie spielt eine Rolle z.B. beim Nachweis erworbener Chromosomentranslokationen in der Leukämie und Lymphomdiagnostik oder beim Nachweis der zystischen Fibrose.

**Sequenzierung:** Mit einem automatischen DNA Sequenzierer kann die Basenabfolge im PCR Produkt bestimmt werden. Die Mutationssuche mittels Sequenzierung ist sehr aufwendig. Beispiel: Morbus Wilson.

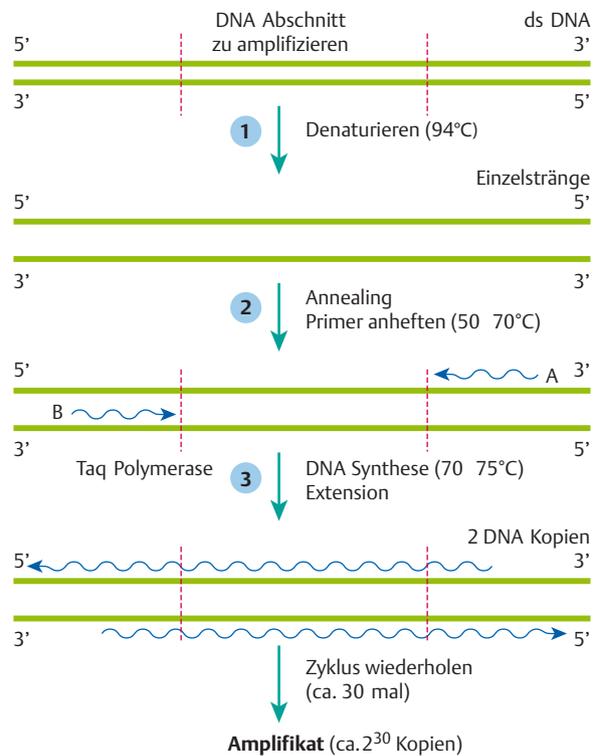


Abb. 15.3 Prinzip der PCR. [nach: Hallbach, Klinische Chemie und Hämatologie, Thieme, 2011]

**DNA-Polymorphismusnachweis:** Im Genom z. B. für Collagen Typ II (COL2A1) gibt es zahlreiche Bereiche mit kurzen, hintereinanderliegenden Sequenzwiederholungen (variable number tandem repeats = **VNTR**). Der Bereich vor und nach diesen VNTRs ist dagegen konserviert, d. h. zeigt keine individuellen Unterschiede. Eine PCR Reaktion mit Primern aus den konservierten Bereichen wird also, abhängig von der Anzahl der VNTRs, bei verschiedenen Individuen unterschiedlich lange PCR Produkte liefern. Durch Untersuchung mehrerer verschiedener solcher Genomstellen (VNTR Loci) ist es möglich, Gewebeproben (z. B. Speichel) einem bestimmten Menschen eindeutig zuzuordnen. Dies hat in der forensischen Analytik große Bedeutung und wird als sog. genetischer Fingerabdruck bezeichnet.

**Mikro-Satelliten-DNA-Analyse:** VNTRs haben typischerweise je „repeat“ 11-60 Basenpaare und sind nicht gleichmäßig im Genom verteilt, sondern finden sich v. a. nahe den Chromosomenenden (Telomeren). Mikrosatelliten (MS) sind dagegen **Wiederholungssequenzen** von nur **2-6 Basenpaaren** und **zufällig** über das Genom **verteilt**. MS finden sich durchschnittlich alle 6000 Basenpaare und die MS Regionen sind selbst meist nicht länger als 100-300 Basenpaare und damit gut mittels PCR untersuchbar.

Die PCR Produkte werden auf einem Polyacrylamidgel voneinander getrennt und auf eine Nylonmembran geblottet. Dann wird mit einem fluoreszenzmarkierten mikrosatellitenspezifischen Oligonukleotid hybridisiert. Die Vererbung der elterlichen Allele führt zu verschiedenen **Allelkombinationen** bei den Nachkommen. Elektrophoretisch unterscheiden sich diese Allele in ihrer Wanderungstrecke. Werden MS Regionen mit 2 „repeats“ untersucht, lassen sich selbst Allele unterscheiden. Werden mehrere unterschiedliche fluoreszenzmarkierte Oligonukleotide zur Hybridisierung eingesetzt, dann können parallel verschiedene MS untersucht werden. Zur Detektion wird ein Fluorimeter

bzw. zur besonders sensitiven Detektion ein Laserfluoreszenzdetektor eingesetzt.

**Real-Time-PCR:** Nachweis der Menge der gebildeten DNA, während die PCR im geschlossenen Ansatzröhrchen abläuft. Dies erlaubt die Berechnung quantitativer Ergebnisse. Im Unterschied zur normalen PCR werden nicht nur **2 Primer**, sondern zusätzlich ein weiteres **spezifisches Oligonukleotid**, das **2 Fluoreszenzmarker** trägt, eingesetzt. Dieses zusätzliche Oligonukleotid wird auch als „probe“ bezeichnet und bindet an einer definierten Stelle an die Einzelstrang DNA, die zwischen den beiden Primern liegt. Ist die „probe“ an die DNA gebunden und intakt, dann sind sich die beiden Fluoreszenzmarker, nämlich der Reporterfarbstoff R und der Quencherfarbstoff Q, sehr nahe. In kurzen Zeitabständen wird R mit Laserlicht angeregt, sendet aber nicht selbst Fluoreszenzlicht aus, sondern überträgt aufgrund der räumlichen Nähe die aufgenommene Energie auf Q und nur dieser fluoresziert. Werden nun aber die Primer im Extensionsschritt verlängert, dann verdrängen sie quasi die „probe“ vom DNA Strang. Die nun ungebundene „probe“ wird von der Taq Polymerase, die auch über eine 5' Nukleaseaktivität verfügt, abgebaut. R und Q werden freigesetzt und R kann nun seine Anregungsenergie nicht mehr auf Q übertragen und zeigt nun selbst eine Fluoreszenz. Diese Fluoreszenz des Reporterfarbstoffs R ist proportional zur gebildeten DNA Menge. So kann die PCR kontinuierlich in jedem Schritt verfolgt und der geeignete Quantifizierungspunkt gefunden werden. Die eigentliche Quantifizierung beruht dabei auf Vergleichsmessungen mit definierten Standards (Referenzgene).

**Wildtyp**, also normale DNA, und **mutierte DNA** unterscheiden sich darin, wie **viele PCR-Zyklen** durchlaufen werden müssen, bis eine festgelegte Signalthöhe (threshold) überschritten wird. Da mit die Temperaturwechsel bei der PCR möglichst wenig Zeit benötigen, werden ausgeklügelte Heiz-/Kühltechniken verwendet, z. B. ein Luftströmungssystem beim Lightcycler.

Vorteile: Schnelligkeit, Quantifizierungsmöglichkeit und geringere Kontaminationsgefahr, kein separater Nachweis der PCR Produkte.

Neben der zuvor beschriebenen DNA Messung können auch sog. **Schmelzkurven** für die Auswertung herangezogen werden. Diese Schmelzkurvenanalyse beruht darauf, dass Wildtyp DNA und mutierte DNA unterschiedlich gut mit einer fluoreszenzmarkierten Sonde hybridisieren. Der Wildtyp hybridisiert besser, da es nicht zu Basenfehlpaarungen wie bei der Mutante kommt. Beim Wildtyp wird bei einer bestimmten Temperatur die hybridisierte Sonde abgelöst (Schmelzen). Bei der Mutante ist die Bindung der Sonde schwächer und die Schmelztemperatur dementsprechend niedriger. Gemessen wird das Fluoreszenzlicht der gebundenen Hybridisierungssonde unter ständiger Temperaturerhöhung. Löst sich die Sonde beim Schmelzen ab, verschwindet die Fluoreszenz.

## Mutationssuche mittels Sequenzierung

### Indikation:

- Nachweis von PCR Produkten (S.90)
- Mutationssuche in ganzen Genen.

**Methodik:** Mehrere Verfahren wurden auf Basis der Kettenabbruchmethode entwickelt. Ausgehend von einer kurzen bekannten Sequenz als Primer, wird an der zu untersuchenden Einzelstrang DNA mithilfe der DNA Polymerase ein komplementärer Strang erzeugt. 4 Untersuchungsansätze werden parallel durchgeführt: Jeweils ein Polymerase und ein Nukleotidgemisch

werden inkubiert, wobei allerdings in jedem Ansatz eine der 4 Basen z.T. in Form des entsprechenden Didesoxynukleotids (**ddNTP**) zugegeben wird. Diesem fehlt die 3' Hydroxygruppe, welche für die Verknüpfung mit der Phosphatgruppe des nächsten Nukleotids benötigt wird. Der Einbau der ddNTP erfolgt nach dem Zufallsprinzip, sodass durch Kettenabbruch **Fragmente neu synthetisierter DNA unterschiedlicher Länge** entstehen, welche jeweils mit ddATP, ddCTP, ddGTP oder ddTTP enden. Diese Fragmente werden **elektrophoretisch getrennt**, und aus den Fragmentlängen in den 4 Spuren lässt sich die **ursprüngliche Nukleotidsequenz** des Gens mittels Analysegerät (Kapillarelektrophorese) ablesen. Untersuchbar sind in einem Schritt DNA Abschnitte bis ca. 1000 Basenpaare. Zur Sicherheit erfolgt die Sequenzierung häufig an beiden komplementären Einzelsträngen des zu untersuchenden Gens, die natürlich die gleiche Sequenz ergeben müssen. Die gefundenen Sequenzen können zur Unterscheidung des Wildtyps von Mutanten mithilfe von Gendatenbanken abgeglichen werden.

**Next generation sequencing (NGS):** Mittels NGS können sowohl das gesamte Genom als auch mehrere verschiedene Gene für eine Person bzw. ein Gen von vielen Personen gleichzeitig sequenziert werden. Dabei werden kurze DNA Sequenzen ermittelt, die anschließend vom Computer überlappend zusammengesetzt werden. Es gibt verschiedene Techniken, z. B. Pyrosequenzierung.

## 15.3 Kohlenhydrate

### 15.3.1 Glukose im Blut

#### Indikation:

- Diagnostik und Kontrolle eines Diabetes mellitus
- Diagnostik einer Hyperglykämie
- Diagnostik einer Hypoglykämie.

**Präanalytik:** Glukose kann aus Kapillar(voll)blut, venösem Vollblut oder Plasma bestimmt werden. Die physiologischen Glukosekonzentrationen ist dabei jedoch unterschiedlich:

- Im kapillären Blut ist die Glukosekonzentration höher als im venösen Blut.
- Im Plasma ist die Glukosekonzentration höher als im Vollblut. Da erythrozytäre Enzyme glykolytisch wirken, sollte der Blutprobe ein Glykolysehemmer (z. B. citratgepuffertes Natriumfluorid oder Iodoacetat) zugesetzt werden. Ohne Glykolysehemmer zusätzlich muss das Plasma rasch gewonnen werden.

**Methodik:** Glukose kann enzymatisch (Glukoseoxidase, Hexokinase-Methode), trockenchemisch kapillär oder mittels Blutgasmessgerät bei der POCT (S.79) bestimmt werden.

Üblicherweise gemessen wird

- Glukose im Plasma mit Glykolysehemmer
- Glukose im Heparinplasma venös
- Glukose im Vollblut (kapillär, hämolysiert)

**Auswertung: Referenzbereiche für die Nüchternblutglukose** nach mindestens 8 h Nahrungskarenz sind (Leitlinien der Deutschen Diabetesgesellschaft 2009):

- Plasmaglukose venös: < 100 mg/dl bzw. < 5,6 mmol/l
- Vollblut (kapillär, hämolysiert): < 90 mg/dl bzw. < 5 mmol/l.

Angaben zur unteren Referenzbereichsgrenze der Glukose sind unterschiedlich. Sie liegt bei ca. 50-60 mg/dl. Sie liegt bei Neugeborenen und jungen Säuglingen deutlich niedriger.

Tab. 15.2 Bewertung des oralen Glukosetoleranztests

Plasmaglukose Nüchtern	Plasmaglukose bei 75 g OGTT nach 2 h	Auswertung
<100 mg/dl	<140 mg/dl	Normalbefund
100–125 mg/dl	<140 mg/dl	gestörte Nüchternblutglukose (IFG)
<125 mg/dl	140–199 mg/dl	gestörte Glukosetoleranz (IGT)
>126 mg/dl	>200 mg/dl	Diabetes mellitus

IFG: impaired fasting glucose IGT: impaired glucose tolerance

#### Erhöhte Nüchternblutglukose im venösen Plasma:

- abnorme Nüchternblutglukose (wiederholt): 100–125 mg/dl bzw. 5,6–6,9 mmol/l (Übergang in einen Diabetes mellitus möglich, Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen)
- Diabetes mellitus: >126 mg/dl bzw. 7,0 mmol/l (wiederholt).

Die Nüchternblutglukosebestimmungen im Plasma müssen qualitativ gesichert und wiederholt durchgeführt werden. Dann ist die Nüchternplasmaglukose der entscheidende Test für die Diagnose eines Diabetes mellitus und für die Therapiekontrolle. Bei unklaren Fällen und zum Ausschluss einer gestörten Glukosetoleranz ist der orale Glukosetoleranztest hilfreich.

#### Störfaktoren:

- Hämolyse: erfasst intra- und extrazelluläre Glukose, ist daher stark vom Hämatokrit abhängig.
- nicht komplette Kapillarfüllung und unzureichendes Mischen bei der Probengewinnung.
- Die POCT-Verfahren mit Sensorgeräten sind von den Herstellern in unterschiedlicher Weise kalibriert, alle diese Systeme sind hämatokritabhängig. In allen unklaren klinischen Situationen ist unabhängig vom Messwert der POCT-Bestimmung eine Überprüfungsmessung im venösen Plasma mit Glykolysehemmer erforderlich.

### 15.3.2 Glukose im Urin

Für die **qualitative** oder **halbquantitative** Bestimmung im Spontanurin werden fast ausschließlich Teststreifen eingesetzt, deren Nachweisgrenze so eingestellt ist, dass die physiologisch normale Glukoseausscheidung noch keine Reaktion hervorruft. Zusatzfelder für Ascorbinsäure und pH lassen Störungen erkennen, die zu falsch negativen Ergebnissen führen können.

Medizinisch ist die **quantitative Bestimmung** von Glukose im Harn i. A. **nicht notwendig**. Eine verminderte Nierenfunktion in Folge einer Glomerulosekrose kann trotz hoher Blutglukose zu einem negativen Ergebnis führen.

Wird Glukose im Urin nachgewiesen, muss auch die Plasmaglukose bestimmt werden, um insbesondere einen Diabetes mellitus auszuschließen.

### 15.3.3 Orale Glukosetoleranztest (OGTT)

Hierbei handelt es sich um einen Funktionstest, bei dem die Insulinausschüttung durch eine definierte Glukosebelastung provoziert und die Blutglukose nach 2 h im Vergleich zur Nüchternblutglukose bestimmt wird. In den Test gehen auch Faktoren wie Magenentleerung, Resorptionsvermögen und Leberfunktion ein, die für die normale Glukoseverwertung mitentscheidend sind.

Vor dem Test sollte der Patient bis zum Vorabend normal essen und möglichst alle Medikamente absetzen. Morgens wird die

Tab. 15.3 Diagnostische Bedeutung als Screening Parameter

HbA <sub>1c</sub>	Vorgehen
<5,7 % (<39 mmol/mol Hb)	Ausschluss eines Diabetes mellitus
5,7–6,4 % (39–47 mmol/mol Hb)	Verfahren wie früher (Nüchternblutglukose, ggf. OGTT)
>6,5 % (>48 mmol/mol Hb)	Diagnose Diabetes mellitus

Nüchternblutglukose gemessen. Anschließend nimmt der Patient eine Trinklösung mit 75 g leicht resorbierbarer Oligosaccharide zu sich, nach 2 h wird die Blutglukose erneut gemessen.

Zur Auswertung s. Tab. 15.2.

### 15.3.4 Glykierte Proteine (HbA<sub>1c</sub>)

#### Indikation:

- Diagnostik eines Diabetes mellitus (Screening Parameter)
- Beurteilung der Diabeseinstellung.

#### Methodik:

- **Kationenaustauschchromatografie:** Trennung des glykierten von nicht glykiertem Hämoglobin (HbA<sub>0</sub>).
- **HPLC-Verfahren:** Trennung der einzelnen Komponenten HbA<sub>1a</sub>, HbA<sub>1b</sub>, HbF, HbA<sub>1c</sub> und HbA<sub>0</sub>. HbA<sub>1c</sub> wird üblicherweise in Prozent angegeben und kann aus dem Verhältnis des HbA<sub>1c</sub>-Peaks zu den übrigen Peakflächen ermittelt werden.
- HbA<sub>1c</sub> kann auch mittels **monoklonaler Antikörper** und eines **Immunoassays** bestimmt werden.

Zusammen mit der Einführung eines internationalen Kalibrationsstandards für HbA<sub>1c</sub> wurde auch eine neue Einheit für HbA<sub>1c</sub> eingeführt. Statt der bisherigen Angabe in Prozentwerten soll das HbA<sub>1c</sub> in mmol/mol Hb angegeben werden (Umrechnung: mmol/mol = (Prozent  $\times$  2,15)  $\times$  10,929). Zur Messung der HbA<sub>1c</sub>-Konzentration dürfen nur mehr standardisierte und qualitätsgesicherte Methoden zum Einsatz kommen. Zu den Entscheidungsgrenzen im Rahmen der Diabetes mellitus Diagnostik siehe Tab. 15.3.

### 15.3.5 Ketonkörper

Am einfachsten lassen sich Ketonkörper im Blut mit der Sensortechnik untersuchen. Für Blutzuckermessgeräte gibt es von einigen Herstellern Sensoren, die  $\beta$ -Hydroxybutyrat messen. Diese Untersuchung ist der Teststreifenmethode im Urin überlegen, da es nicht zu zeitlichen Verzögerungen kommt und eine Ketoazidose möglicherweise zu spät erkannt wird. Die Normwerte sind methodenabhängig bis ca. 3 mg/dl.

### 15.3.6 Galaktose im Blut

**Indikation:** Ausschluss einer Galaktosämie bei Neugeborenen.

**Methodik:** Enzymatisch/fotometrisch aus Plasma, Serum oder eingetrocknetem Blut durch Umsetzung mit NAD katalysiert von der Galaktosedehydrogenase. **Cave:** Falsch negative Ergebnisse, da das Testverfahren die vorausgehende Laktoseaufnahme (Muttermilch oder Milch) durch das Neugeborene voraussetzt.

Beim Neugeborenenenscreening wird die **Aktivität der Galaktose-1-P-Uridyltransferase** bestimmt. Die Untersuchung ist aus eingetrocknetem Blut möglich und die spezifischste Möglichkeit für den Gendefektnachweis. Bei positiven Voruntersuchungen wird zur weiteren Abklärung eine Mutationsanalyse durch geführt.

## 15.4 Lipide

### 15.4.1 Diagnostische Bedeutung

Die Labordiagnostik der Lipide im Blut hat 3 Ziele:

- Identifikation von Risikopersonen für die Arteriosklerose (Basisprogramm): Bestimmung von Gesamtcholesterin und Triglyceriden; bei auffälligen Werten ergänzende Differenzierung von HDL, LDL und VLDL
- Einordnung der Schwere einer Fettstoffwechselstörung
- Verlaufskontrolle therapeutischer Maßnahmen.

#### Basisprogramm

Das Basisprogramm beruht auf der Messung von Gesamtcholesterin und der Triglyceridkonzentration im Plasma (Heparinplasma) oder Serum. Weiterführende Untersuchungen werden z. T. durch Heparin beeinflusst, deshalb wird hierfür Serum oder EDTA Plasma empfohlen.

**Methodik:** Der Patient soll 12 h vor der Blutentnahme streng fasten, da die Triglyceridkonzentration im hohen Maße von der aktuellen **Nahrungsaufnahme abhängig** ist. Für die Befundinterpretation ist die Kenntnis von sonstigen Risikofaktoren, Grunderkrankungen und der aktuellen Medikation unbedingt notwendig. Zur Beurteilung des Triglyceridstoffwechsels müssen allerdings auch postprandiale Proben untersucht werden.

#### Befundinterpretation:

**Triglyceride:** Starke interindividuelle Schwankungsbreite (nüchtern und nach Nahrungsaufnahme).

- Triglyceride < 130 mg/dl: günstig
- Hypertriglyceridämien > 1000 mg/dl: Vorliegen von stark erhöhten Chylomikronen aufgrund einer Abbaustörung; Gefahr einer akuten Pankreatitis

**Störfaktoren:** Häufigste Ursache von Hypertriglyceridämien ist ein Verstoß gegen das Nüchterngebot. Bei Patienten von Intensivstationen ist häufig die Gabe von Lipidinfusionen die Ursache für stark lipämische Proben.

**Gesamtcholesterin:** Für die Definition einer Hypercholesterinämie ist entscheidend, ob sie behandlungsbedürftig ist. Die Risikobereiche für eine Atherosklerose sind in **Tab. 15.4** zusammengefasst.

**Störfaktoren:** Erhöhte Messwerte finden sich auch nach langer Stauung (>5 min) und bei aufrechter Körperposition (>15 min).

Tab. 15.4 Risikobereiche für Gesamtcholesterin (ohne weitere Risikofaktoren)

mmol	mg/dl	Risiko
< 6,0	< 200	keines (Idealbereich)
6,0 6,2	200 240	gering
6,2 6,7	240 260	mäßig
6,7 7,7	260 300	hoch
> 7,7	> 300	sehr hoch

Tab. 15.5 Risikoabschätzung HDL Cholesterin

HDL-Cholesterin (mg/dl)	kein Risiko	mäßiges Risiko	hohes Risiko
Frauen	> 65	45 65	< 45
Männer	> 55	35 55	< 35

#### Differenzierung von HDL-, LDL- und VLDL-Cholesterin

Für die Bestimmung von HDL und LDL Cholesterin stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. VLDL Cholesterin lässt sich näherungsweise mithilfe der Messung der Triglyceridkonzentration oder nach Messung der Gesamt- sowie HDL und LDL Cholesterinkonzentration berechnen.

**Bewertung der HDL-Cholesterinkonzentration:** Etwa 25% des Gesamtcholesterins im Serum wird beim Gesunden in der HDL Fraktion transportiert. HDL<sub>2</sub> und HDL<sub>3</sub> haben eine protektive Funktion in Bezug auf die koronare Herzkrankheit. Zur Risikoabschätzung s. **Tab. 15.5**. Darüber hinaus gilt ein Gesamtcholesterin/HDL Quotientenwert > 4 als ungünstig.

**Berechnung von VLDL- und LDL-Cholesterin:** Liegen die Messwerte von Gesamtcholesterin, HDL Cholesterin und Triglyceriden vor, so kann eine rechnerische Abschätzung von VLDL und LDL Cholesterin vorgenommen werden (**Friedewald-Formel**).

Zur Berechnung der **VLDL-Cholesterinkonzentration** wird angenommen, dass die VLDL Partikel durchschnittlich einen konstanten Triglyceridanteil besitzen und deshalb aus der Triglyceridkonzentration der Probe auf den VLDL Gehalt geschlossen werden kann:

$$\text{Triglyceride} < 160 \text{ mg/dl} : \frac{\text{Triglyceride (mg/dl)}}{5} \approx \text{VLDL Cholesterin (mg/dl)}$$

$$\text{Triglyceride von 160 - 400 mg/dl} : \frac{\text{Triglyceride (mg/dl)}}{8} \approx \text{VLDL Cholesterin (mg/dl)}$$

Bei Triglyceridwerten > 400 mg/dl kann die Näherungsformel nicht mehr angewendet werden, da dann mit dem Vorliegen von Chylomikronen und anderen atypischen Lipoproteinen (Remnants, IDL) gerechnet werden muss.

#### Berechnung der LDL-Cholesterinkonzentration:

$$\text{LDL Cholesterin} = \text{Gesamtcholesterin} - \text{HDL Cholesterin} - \frac{\text{Triglyceride}}{5 \text{ (bzw. 8)}}$$

Tab. 15.6 Risikoabschätzung LDL Cholesterin

LDL-Cholesterin (mg/dl)	erhöhtes Risiko
<100	ideal
<150	tolerabel ohne Vorerkrankung und Risikofaktoren
≤200	mäßig
>200	hoch

\* Unabhängig von der Absoluthöhe des LDL Cholesterins geht man auch von einem erhöhten Risiko aus, wenn eine ungünstige Relation zwischen HDL und LDL Cholesterin vorliegt (LDL /HDL Cholesterin Quotient >4: ungünstig).

Diese Abschätzungen führen bei Triglyzeridwerten bis 200 mg/dl erfahrungsgemäß zu zuverlässigen Ergebnissen. Im Befund muss ersichtlich sein, dass LDL berechnet wurde. Zur Interpretation der LDL Cholesterinwerte s. Tab. 15.6.

### Spezielle Lipidanalytik

**Lipidelektrophorese:** Lipoproteine werden auf einem Agarosegel elektrophoretisch aufgetrennt und anschließend im Gel mit Dextransulfat präzipitiert. Die Präzipitate werden mit einem Densitometer direkt im Gel vermessen. Unter Bezug auf das zu vor gemessene Gesamtcholesterin im Serum und unter Verwendung von Nomogrammen, die den unterschiedlichen Cholesteringehalt der Lipoproteinfraktionen berücksichtigen, kann quantitativ ausgewertet werden. Wird eine deutlich genauer auflösende **Gradientengelelektrophorese** durchgeführt, dann lassen sich auch normale LDL Partikel von den kleinen, dichten LDL Partikeln (sdLDL) trennen. Diese gelten als besonders atherogen.

**Ultrazentrifugation:** Die Referenzmethode für die Lipoprotein partikeltrennung ist die Flotationsanalyse durch Ultrazentrifugation im Dichtegradienten. Die einzelnen Lipoproteinpartikel werden entsprechend ihrer Dichte getrennt und lassen sich für weitere Untersuchungen sogar isolieren. Wegen des hohen Aufwands wird die Ultrazentrifugation relativ selten durchgeführt. Sie erlaubt eine deutlich differenziertere Diagnostik mit Erfassung der LDL **Subklassen** und der HDL Subklassen.

**Bestimmung von Apolipoprotein B:** Jedes LDL Partikel trägt genau ein Apo B Molekül auf seiner Oberfläche. Wenn vermehrt sdLDL vorhanden sind, dann liegen bei gleicher LDL Menge mehr Apo B Moleküle und damit eine höhere Apo B Konzentration vor. Als Zeichen eines **erhöhten Risikos** gelten Apo B Konzentrationen **>1,2 g/l**. Messbar ist das Apo B z.B. mittels Immunonephelometrie. Da die i.A. als günstig betrachteten HDL Apo A enthalten, kann in Analogie zum LDL/HDL Quotienten ein Apo B/Apo A Quotient gebildet werden. Ist dieser Quotient höher als 0,7, steigt das kardiovaskuläre Risiko, oberhalb eines Quotientenwertes von 1 nimmt das Risiko überproportional zu.

**Lipoprotein(a):** Lp(a) ist ein LDL ähnliches Lipoprotein, bei dem das Apo B 100 mit einem zusätzlichen Apo(a) verbunden ist. Lp(a) Erhöhungen wurden bei Patienten mit überraschend frühem Herzinfarkt und scheinbar unauffälligem Lipidmuster gefunden. Der Plasmaspiegel von Lp(a) ist im Wesentlichen genetisch festgelegt und medikamentös oder durch Ernährungstherapie kaum zu beeinflussen. Lp(a) ist daher ein von allen anderen Lipidparametern **unabhängiger Risikofaktor der KHK**. Gemessen werden kann Lipoprotein(a) beispielsweise mittels Immunonephelometrie, wobei die Ergebnisse als Lp(a) Cholesterin angegeben werden.

## 16 Herz- und Kreislaufsystem

### 16.1 Enzyme und Proteine

#### 16.1.1 Troponine

##### Indikation:

- Verdacht auf akutes Koronares Syndrom (ACS)
- Risikostratifizierung bei instabiler Angina pectoris
- Prognose und Therapieabschätzung bei Herzmuskelschädigung.

##### Probenmaterial:

- **Serum** oder **Heparinplasma**.
- Bei Raumtemperatur 1 Tag, im Kühlschrank 1 Woche haltbar.
- **Zeitreihenuntersuchungen** nur aus **demselben** Untersuchungsmaterial und mit derselben Bestimmungsmethode durchführen.

##### Methodik:

- **Immunoassay** (LIA, CLIA oder ECLIA)
- **Schnelltests** für patientennahe Sofortdiagnostik

Für **Troponin I** gibt es Testkits verschiedener Hersteller mit unterschiedlichen Antikörpern. Es gibt keine Standardisierung für diese Tests. Deshalb können die Ergebnisse der verschiedenen Verfahren untereinander stark variieren und sollten nicht direkt aufeinander bezogen werden.

Für **Troponin-T** gibt es dagegen nur einen einzigen Testhersteller.

##### Referenzwerte:

- **Troponin I** (Werte abhängig vom verwendeten Testsystem): orientierender Schwellenwert für akuten Myokardinfarkt (AMI): 2,0 µg/l  
Schwellenwert für den Ausschluss eines AMI: 0,3 ( 1,0) µg/l
- **Troponin T:**  
Schwellenwert für niedriges Risiko: 0,1 µg/l.

Beim ACS findet sich ein rascher Troponinanstieg (mindestens Verdopplung des Werts innerhalb von 3 h).

#### 16.1.2 Kreatinkinase (CK-MB)

##### Indikation:

- klinisches Bild eines akuten Koronaren Syndroms (ACS)
- Verlaufsbeobachtung bei Patienten mit ischämischem Myokardschaden (Ausschluss eines Reinfarkts)
- Verlaufparameter bei intravenöser Thrombolysetherapie.

##### Probenmaterial:

- **Serum** oder **Heparinplasma**
- Bei Raumtemperatur mindestens 12 h, im Kühlschrank 3 Tage haltbar.

**Methodik: CK-MB-Massebestimmung:** immunologisch (CLIA, ELISA), unter Verwendung von monoklonalen Antikörpern, die an ein gemeinsames Epitop der M- und B-Untereinheit des CK-MB-Moleküls binden.

**Aktivitätsbestimmung der CK-MB:** kommt heute kaum mehr zum Einsatz. Üblicherweise erfolgt sie durch immunologische Hemmung der M-Untereinheit.

#### Referenzwerte:

- **CK-MB-Masse:** bei Gesunden häufig nicht nachweisbar (<0,7 µg/l); orientierender Schwellenwert für akuten Myokardinfarkt: 5–10 µg/l
- **CK-MB-Aktivität:** > 6% der Gesamt-CK-Aktivität.

### 16.1.3 Myoglobin

#### Indikation:

- Frühdiagnostik einer Herzmuskelschädigung (zusammen mit CK-MB und Troponin)
- Verlaufparameter bei intravenöser Thrombolysetherapie
- Verlaufparameter bei schweren Skelettmuskelerkrankungen.

#### Probenmaterial:

- Vorzugsweise **Heparinplasma** oder auch **Serum**
- Vollblut 1 h (biologische Halbwertszeit 5,5 h), Serum 2 Tage und im Kühlschrank 1 Woche haltbar.

**Methodik:** Bestimmung über optische Messverfahren (Nephelometrie) oder ELISA.

#### Referenzwerte:

- Kinder bis 10 Jahre: ≤ 15 µg/l
- Frauen: 7–64 µg/l
- Männer: 16–76 µg/l.

## 16.2 Natriuretische Peptide

### 16.2.1 ANP

#### Indikation:

- terminale Niereninsuffizienz
- Dialysepatienten

Tab. 16.1 Referenzwerte für BNP und NT-proBNP

	BNP (pg/ml)	NT-proBNP (pg/ml)
<b>Männer</b>	< 100	< 88 (bis 50 Jahre), < 227 (über 50 Jahre)
<b>Frauen</b>	< 100	< 153 (bis 50 Jahre), < 334 (über 50 Jahre)

- Lungenarterienembolie
- Therapiekontrolle bei kongestiver Herzinsuffizienz.

**Analytik:** Wegen der **Instabilität des Markers** und der deshalb schwierigen Präanalytik wird eine Untersuchung meist nur für Studien durchgeführt. Der Nachweis erfolgt i. d. R. immunologisch.

### 16.2.2 BNP und NT-proBNP

Die natriuretischen Peptide NT-proBNP und BNP sind Spaltprodukte aus dem Vorläuferpeptid proBNP. Beide steigen im Blutplasma bei Herzinsuffizienz an und korrelieren mit

- dem Ausmaß der Herzinsuffizienz
- dem Therapieerfolg der medikamentösen Behandlung
- der Prognose der Herzinsuffizienz (auch nach Myokardinfarkt).

#### Indikation:

- Differenzialdiagnose der akuten Atemnot
- Risikoeinschätzung, weitergehende Diagnostik und Therapie bei chronischer und akuter Herzinsuffizienz.

#### Präanalytik und Methodik:

- **BNP** mittels LIA im **EDTA-Blutplasma**
- **NT-proBNP** mittels ECLIA (Elektrochemilumineszenz) oder LIA im **Serum**.

Die klinischen Aussagen dieser beiden Messgrößen sind sehr vergleichbar, allerdings sind die Halbwertszeiten, Referenzbereiche und Einflussgrößen (z. B. Nierenfunktion) unterschiedlich. NT-proBNP hat die längere Halbwertszeit und ist in der unzentrifugierten Probe deutlich länger stabil (mindestens 24 h).

**Referenzwerte:** Siehe Tab. 16.1.

## 17 Hämatologie und Hämostaseologie

### 17.1 Blutzellsystem

#### DEFINITION

**Hämatologie** ist die Lehre von der Physiologie und Pathophysiologie des Blutes und der blutbildenden Organe. Sie befasst sich mit Erkrankungen des Blutes, Blutbildungsstörungen des Knochenmarks, Blutveränderungen durch immunologische Prozesse, Hämophilien (Störungen der Blutstillung) und Thrombophilien (Übergerinnbarkeit des Blutes).

**Hämostaseologie** ist ein Untergbiet der Hämatologie. Sie befasst sich mit den Blutgerinnungsstörungen, Hämophilien und Thrombophilien.

**Kleines Blutbild:** Das kleine Blutbild umfasst:

- Zellzahl der Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten
- Hämoglobinkonzentration (Hb) und Hämatokrit (Hkt)
- Erythrozytenindizes.

**Differenzialblutbild:** gibt zusätzlich Aufschluss über die verschiedenen Leukozytenpopulationen und Reifungsstadien der Blutzellen. Für die Abklärung hämatologischer Erkrankungen ist es fast immer unverzichtbar.

### 17.1.1 Präanalytik Hämatologie

Das kleine Blutbild wird heute nahezu ausschließlich automatisiert durch Blutbildanalyser erstellt, ebenso wie die Leukozyten differenzierung und die morphologische Beurteilung von Erythrozyten und Thrombozyten.

#### Probengewinnung

Siehe Kap. Blutentnahme (S.74).

#### Probentransport und -aufbewahrung

Um das Blut für Laboruntersuchungen ungerinnbar zu machen, wird es mit bestimmten Antikoagulanzen versetzt, die sich bereits bei der Abnahme im Probenröhrchen befinden. Tab. 17.1 gibt einen Überblick über gebräuchliche Antikoagulanzen und ihre Verwendung.

**EDTA-Blut** sollte bei **Raumtemperatur** transportiert und bis zur Messung aufbewahrt werden, auch die Lagerung für Nachkontrollen sollte bei Raumtemperatur erfolgen.

**Nachkontrollen** des Blutbilds sind bis 24 h nach Entnahme bedingt möglich:

- **Zellzahlergebnisse** sind bis zu 72 h stabil.
- Die Richtigkeit der automatisierten **Zelldifferenzierung** ist bis zu 24 h stabil.
- Die **Feinmorphologie** der Leukozyten bei der Mikroskopie verändert sich nach 2 h.
- Mittleres Thrombozytenvolumen (**MPV**), mittleres Erythrozytenvolumen (**MCV**) und Verteilungsbreite der Erythrozyten (**RDW**) steigen nach 2 h an.

Anstelle mit EDTA Blut kann die Blutbilduntersuchung ersatzweise auch mit Heparinvollblut oder Citratvollblut (Verdünnungseffekt!) erfolgen.

**Cave:** In ungefähr 0,1 % normaler Proben erzeugt EDTA eine Plättchenaggregation oder eine Thrombozyten Leukozyten Satellitenbildung, was zu falsch niedrigen Thrombozytenzahlen und möglicherweise erhöhten Leukozytenwerten führt. Nach der Erfahrung mit größeren Untersuchungen können 15% aller Thrombozytopenien auf eine solche Pseudothrombozytopenie zurückgeführt werden. Deshalb ist die Bestimmung der Thrombozytenzahl aus Citratblut bei einer unklaren Thrombozytopenie obligat (z. B. mit speziellen CTAD Röhrchen).

Tab. 17.1 Häufig verwendete Antikoagulanzen und ihre Anwendungsgebiete (nach Dörner, Klinische Chemie, Thieme, 2013)

Antikoagulans	Einsatzgebiet	Farbcodierung*
ohne (mit Gerinnungsaktivator)	Klinische Chemie, Immunologie, Transfusionsserologie	rot oder weiß oder braun
K <sub>2</sub> oder K <sub>3</sub> EDTA	Hämatologie	lila oder rot
Na Citrat 1 + 9 (0,109 oder 0,125 mol/l)	Gerinnung	hellblau oder grün
Na Citrat 1 + 4 (0,109 mol/l)	BSG	schwarz oder violett
Li Heparinat	Klinische Chemie	grün oder orange
Na Fluorid	Glucose, Laktat	grau oder gelb

\* Die an zweiter Stelle genannten Farbcodierungen sind lediglich in Deutschland anzutreffen. Die anderen sind international üblich.

### 17.1.2 Erythrozyten

#### Hämatokrit

**DEFINITION Hämatokrit (HCT)** ist der prozentuale Anteil aller zellulären Bestandteile des Blutes am Gesamtvolumen des Blutes.

#### Indikation:

- Diagnostik und Therapiekontrolle bei Anämien und Polyglobulie
- Bestimmung als Rechengröße für Erythrozytenindex MCHC
- Diagnostik von Störungen des Wasserhaushalts.

**Probenmaterial:** EDTA Venenblut, im Kühlschrank 1 Woche haltbar.

#### Methodik:

- **Zentrifugation:** In einer Einwegkapillare wird die Probe 10 min hochtourig zentrifugiert und das Volumen der sedimentierten Zellen im Verhältnis zum Volumen des Gesamtblutes angegeben. Die Einheit des Hämatokrit ist dimensionslos (Ergebnis z. B. 0,44). Häufig erfolgt die Angabe auch in Prozent (im Beispiel entsprechend 44 %).
- **indirekte Bestimmung:** Im Hämatologieanalysator werden Erythrozytenkonzentration (RBC) und das mittlere Erythrozytenvolumen (MCV) gemessen und daraus der Hämatokrit berechnet:  

$$HCT = MCV (fl) \times RBC (10^6/\mu l)$$

**Referenzwerte:** sind abhängig von Alter und Geschlecht (Tab. 17.2)

#### Erythrozytenindizes

**DEFINITION** Es gibt folgende Erythrozytenindizes:

- **MCV:** mittleres Zellvolumen (mean corpuscular/cell volume)
- **MCH:** mittleres Zellhämoglobin (mean corpuscular/cellular hemoglobin)
- **MCHC:** mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (mean corpuscular/cellular hemoglobin concentration)
- **RDW:** Größenverteilungsbreite der Erythrozyten (relative distribution width).

#### Indikation:

- Diagnostik von Anämien und Polyzythämien
- Verlaufskontrolle bei hämatologischen Bluterkrankungen
- Vorsorgeuntersuchung.

**Probenmaterial:** EDTA Vollblut, bei Raumtemperatur 1 Woche haltbar.

Tab. 17.2 Referenzwerte für Hämatokritbestimmungen

Patient	Wert (l/l)
<b>Neugeborene</b>	1. 4. Tag 0,52 0,68
<b>Säuglinge</b>	1. 2. Woche 0,47 0,63
	2. 4. Woche 0,38 0,51
	4. 12. Woche 0,30 0,38
<b>Säuglinge + Kinder</b>	> 12 Wochen und Kinder 0,31 0,40
<b>Frauen</b>	0,35 0,47
<b>Männer</b>	0,40 0,52

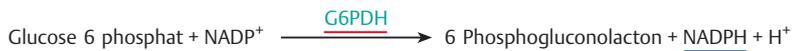


Abb. 17.1 Reaktionsgleichung G6PDH.

Tab. 17.3 Referenzwerte für Erythrozytenbestimmungen\*

Alter	Erythrozytenzahl (/pl)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)
<b>Neugeborene 1.–4.Tag</b>	4,5 5,8	108 123	34 40	30,1 33,8
<b>1.–2. Woche</b>	4,3 5,5	102 126	33 39	30,0 34,2
<b>2.–4. Woche</b>	3,5 4,7	100 116	33 40	32,2 35,8
<b>Säuglinge</b>	3,2 3,9	86 106	30 36	31,9 36,7
<b>ältere Kinder</b>	3,5 5,2	83 96	28 34	32,2 36,2
<b>Frauen</b>	3,8 5,2	81 100	26 34	31,4 35,8
<b>Männer</b>	4,4 5,9	81 100	27 34	31,5 36,3

Im hohen Alter nimmt die Hämoglobinkonzentration deutlich ab. Es ist daher auch mit einem Rückgang der Erythrozytenzahl zu rechnen.

\* aus: Dörner, Klinische Chemie und Hämatologie, Thieme, 2013

#### Methodik:

**Bestimmung der Erythrozytenzahl:** Es werden mindestens 50 000 Zellen ausgezählt:

- durch **automatische Zellzählung** über Impedanzmessung (Coulter Counter)
- oder Laserstreulichtmessung.

#### Bestimmung der Erythrozytenindizes:

- $\text{MCV (fl)} = \text{Hämatokrit (l/l)} / \text{Erythrozytenzahl (} 10^6/\mu\text{l)}$
- $\text{MCH (pg)} = \text{Hämoglobin (g/l)} / \text{Erythrozytenzahl (} 10^{12}/\mu\text{l)}$
- $\text{MCHC (g/dl)} = \text{Hämoglobin (g/dl)} / \text{Hämatokrit (l/l)}$ .

**Erythrozytenverteilungsbreite (RDW):** Die Darstellung der Erythrozytenverteilungsbreite (RDW, *relative distribution width*) erfolgt als Histogramm durch den Blutbildanalysator. Sie wird üblicherweise nicht in die Labor-EDV und damit auch nicht in die Befunde übernommen. Die RDW zeigt empfindlicher als das MCV das Vorhandensein auch geringer Subpopulationen größerer oder kleinerer Erythrozyten an.

**Referenzwerte:** Referenzwerte sind abhängig von Alter und Geschlecht (Tab. 17.3).

#### Osmotische Resistenz

**Indikation:** Eine verminderte osmotische Resistenz findet sich bei der Sphärozytose.

**Methodik:** Jeweils ein Tropfen Blut wird zu verschiedenen stark hypotonen Kochsalzlösungen gegeben, nach Schütteln wird 3 h bei Raumtemperatur inkubiert und anschließend fotometrisch der Hämolysegrad (minimale und maximale Hämolyse) festgestellt. Der Hämolysebeginn normaler Erythrozyten erfolgt erst bei einer Kochsalzkonzentration unter 0,46 %. Beginnt die Hämolyse bereits bei höheren Konzentrationen, so ist die osmotische Resistenz vermindert.

#### Erythrozytäre Enzyme

Defekte erythrozytärer Enzyme werden durch Bestimmung der jeweiligen Enzymaktivität in isolierten Erythrozyten nachgewiesen.

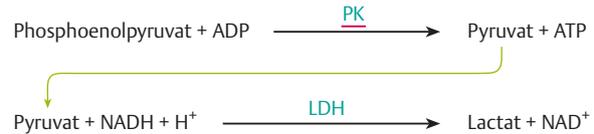


Abb. 17.2 Reaktionsgleichung Pyruvatkinase.

#### Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PDH)

**Indikation:** Verdacht auf angeborenen G6PDH Mangel (Favismus, X-chromosomaler Erbgang).

**Probenmaterial:** Hämolyt gewaschener Erythrozyten aus EDTA Vollblut.

**Methodik:** Die Bestimmung erfolgt fotometrisch nach der in Abb. 17.1 dargestellten Reaktionsgleichung. Gemessen wird die Absorptionzunahme von NADPH bei 340 nm.

**Referenzbereich:** 7–20,5 U/g Hb.

#### Pyruvatkinase (PK)

**Indikation:** Verdacht eines angeborenen erythrozytären Pyruvatkinasemangels mit hämolytischer Anämie.

**Probenmaterial:** Hämolyt gewaschener Erythrozyten aus EDTA Vollblut.

**Methodik:** Die Bestimmung erfolgt fotometrisch nach folgender Reaktionsgleichung: Das bei der durch die PK katalysierten Reaktion entstehende Pyruvat wird durch das dem Test zugesetzte Enzym Laktatdehydrogenase (LDH) und  $\text{NADH} + \text{H}^+$  zu Laktat und  $\text{NAD}^+$  umgesetzt (Abb. 17.2). Gemessen wird dabei der Verbrauch an NADH durch Abnahme der Absorption bei 340 nm.

**Referenzwert:** 11–19 U/g Hb.

#### Retikulozyten

**Indikation:** Kontrolle der Erythropoese

- bei aplastischen und hämolytischen Anämien
- als Therapiekontrolle bei Eisenmangelanämie nach Eisensubstitution.

**Probenmaterial:** EDTA Venen- oder Kapillarblut, im Kühlschrank 1 Tag haltbar.

#### Methodik:

- **Supravitalfärbung mit Brillantkresylblau:** Dabei färbt sich die (nur in den Retikulozyten vorhandene) RNA an und es kann die Anzahl der Retikulozyten pro 1000 Erythrozyten ausgezählt werden.
- Flowzytometrische Bestimmung nach Anfärben mit Fluoreszenzfarbstoffen.
- Zur Zählung der Retikulozyten siehe Kap. Blutaussstrich (S. 99).

**Referenzwerte:** Referenzwerte sind abhängig von Alter und Geschlecht (Tab. 17.4). Die absolute Retikulozytenzahl lässt sich folgendermaßen errechnen:

$$\text{Absolutzahl Retikulozyten} \times 10^3/\mu\text{l} = \text{Promille Retikulozyten} \times \text{RBC}/1000$$

Tab. 17.4 Referenzwerte für Retikulozyten\*

Patient	Alter	Wert (in %)
Neugeborene	1. 4. Tag	1,4 4,1
	1. 2. Woche	0,4 1,0
	2. 4. Woche	0,3 1,1
Säuglinge	4. 12. Woche	0,5 1,9
Säuglinge und Kinder	>12. Woche	0,5 1,5
Frauen		0,8 4,1
Männer		0,8 2,5

\* aus: Dörner, Klinische Chemie und Hämatologie, Thieme, 2013

### 17.1.3 Hämoglobin und seine Vorstufen

#### Hämoglobin

Bei der fotometrischen Hämoglobinbestimmung werden alle Hämoglobinformen in eine einzige stabile Form überführt. Dies ist nötig, da die einzelnen Hämoglobinvarianten unterschiedliche Absorptionseigenschaften und chemische Stabilitäten haben.

**Indikation:** Nachweis und Verlaufsbeurteilung von Anämien, Polglobulien und Polyzythämien.

**Probenmaterial:** EDTA Vollblut, im Kühlschrank 1 Woche haltbar.

#### Methodik:

- **Hämoglobincyanidmethode:** Das Blut wird verdünnt und gleichzeitig mit Kaliumferricyanid und Kaliumcyanid versetzt. Die Erythrozyten werden lysiert und das Hämoglobin freigesetzt. Das Hämoglobin reagiert mit Kaliumferricyanid, wobei das Eisen im Häm von  $Fe^{2+}$  zu  $Fe^{3+}$  oxidiert wird. Es entsteht primär Methämoglobin. Das Methämoglobin reagiert weiter mit Kaliumcyanid zu dem sehr stabilen Methämoglobin CN, das eine spezifische Absorption bei 540 nm hat. Die Konzentration wird in einer Durchflussküvette fotometrisch bestimmt.
- **Cyanidfreie Bestimmung:** Da Cyanid eine giftige Verbindung ist, gibt es heute Verfahren, die dem obigen Verfahren vorzuziehen sind. Als Reagens dienen hier Natriumlaurylsulfat (SLS) oder Imidazol. Das jeweilige Reaktionsprodukt kann ebenfalls fotometrisch bestimmt werden.

#### PRAXIS

Sehr trübe Proben (z. B. bei schwerer Hyperlipidämie oder Leukozytose  $> 100\,000/\mu l$ ) ergeben zu hohe Hämoglobinwerte. Für eine zutreffende Beurteilung der Hb Konzentration ist ein normales Blutvolumen Voraussetzung. Bei akuten Blutungen und Infusionstherapie ist der Hb Wert deshalb nur bedingt verwertbar.

**Referenzwerte:** Referenzwerte sind abhängig von Alter und Geschlecht (Tab. 17.5)

#### Hämoglobinvarianten

##### Indikation:

- Verdacht auf Kohlenmonoxidvergiftung
- Verdacht auf Methämoglobinämie bei Cyanose ohne Herzfehler
- bei unklaren Anämien.

Tab. 17.5 Referenzwerte für Hämoglobin\*

Patient	Alter	Wert (g/dl)
Neugeborene	1. 4. Tag	16,2 21,2
	1. 2. Woche	15,5 19,6
	2. 4. Woche	12,6 17,2
Säuglinge	4. 12. Woche	10,5 12,6
Säuglinge und Kinder	>12. Woche	11,0 14,4
Frauen		11,7 15,7
Männer		13,3 17,7

\* aus: Dörner, Klinische Chemie und Hämatologie, Thieme, 2013

**Probenmaterial:** EDTA oder Heparinblut, bei Raumtemperatur wenige Stunden haltbar.

#### Methodik:

- **CO-Hämoglobin, Methämoglobin, Sulfathämoglobin:** fotometrische Bestimmung bei verschiedenen Wellenlängen
- **Analyse der Hämoglobinfraktionen bei unklarer Anämie:** mittels Elektrophorese oder HPLC
- **HbF-Nachweis:** durch Differenzialfärbung eines Blutausrichs (Kleinbauer Betke Färbung).

#### Referenzwerte:

- **CO-Hämoglobin:**
  - Nichtraucher:  $< 1,2\%$
  - Raucher:  $< 8,2\%$
- **Methämoglobin:**
  - Nichtraucher:  $0,8\%$
  - Raucher:  $2,7\%$
- **Sulfathämoglobin:** nicht nachweisbar
- **Hämoglobinfraktionen (Erwachsener):**
  - HbA<sub>1</sub>:  $97\%$
  - HbA<sub>2</sub>:  $2,5\%$
  - HbF:  $< 0,5\%$

Durch die chromatografische oder elektrophoretische Trennung der Hämoglobinfraktionen lassen sich Thalassämien, HbS Erhöhungen und andere seltene Hämoglobinopathien nachweisen.

#### Vorstufen der Hämsynthese

##### Indikation:

- Verdacht auf hepatische Porphyrie
- Verdacht auf erythroetische Porphyrie
- Bleivergiftung.

**Probenmaterial:** Spontanurin, besser 24 h Urin; ggf. Stuhl und Blutprobe. Die Proben zum Nachweis der Porphyrien müssen dunkel und kühl aufbewahrt werden.

##### Methodik:

**Qualitative Bestimmung von Porphobilinogen und Urobilinogen:** Beide Substanzen reagieren mit p Dimethylaminobenzaldehyd (Ehrlich Reagens) zu einem roten Farbstoff, der sich im Fall von Urobilinogen mit Chloroform ausschütteln lässt. Porphobilinogen lässt sich so auch quantitativ im Fotometer messen.

**$\delta$ -Aminolävulinsäure:** wird über Ionenaustauschchromatografie aus dem Urin isoliert und mit Ehrlich Reagens und Acetylaceton umgesetzt. Es kann dann chromatografisch nachgewiesen werden.

**Andere Porphyrine:** Diese werden aus dem Probenmaterial extrahiert und mithilfe der Dünnschichtchromatografie aufgetrennt. Bei Bestrahlung mit UV Licht zeigen die Porphyrine eine orangefarbene Fluoreszenz. Eine genauere Porphyriedifferenzierung ist mittels HPLC möglich.

## 17.1.4 Leukozyten und Differenzialblutbild

### Leukozyten im Vollblut

**Indikation:** Zur Diagnostik und Therapiekontrolle bei:

- Infektionen und Entzündungen
- Tumorerkrankungen, besonders Leukämien
- Knochenmarkdepression
- Infarkten, Verbrennungen und Vergiftungen
- Arzneimittelnebenwirkungen.

**Probenmaterial:** EDTA Vollblut (vorzugsweise Venenblut), bei Raumtemperatur und pH < 6,5 ein Tag, bei pH > 7,5 nur 2 h haltbar.

**Methodik:** Bei allen Leukozytenbestimmungen werden im ersten Schritt die Erythrozyten mit einem Detergens lysiert.

- **Automatische Zählung:** mittels Impedanzmessung oder Laserstreulichtmessung.
- **Kammerzählung:** wird bei sehr niedrigen Leukozytenzahlen als Kontrolle zur automatisierten Zählung herangezogen.

Auch die Differenzierung der Zellpopulation wird heute weitgehend automatisch durchgeführt. Die Präzision ist hierbei deutlich höher als bei der mikroskopischen Differenzierung, da 10 000–50 000 Einzelzellen von den Geräten untersucht werden. Es werden folgende Zellpopulationen erfasst:

- neutrophile segmentkernige Granulozyten
- Lymphozyten
- Monozyten
- basophile Granulozyten
- eosinophile Granulozyten.

Pathologische Leukozytenpopulationen und starke Veränderungen der normalen Zellpopulationen führen zu Alarmmeldungen, die i. d. R. eine weitergehende mikroskopische Untersuchung erforderlich machen.

**Referenzwerte:** Die Leukozytenzählung variiert innerhalb eines Individuums erheblich. Die Referenzwerte sind stark vom Alter abhängig (Tab. 17.6).

Tab. 17.6 Tab. 17.6 Referenzbereiche für Leukozyten\*

Patient	Alter	Werte (/ $\mu$ l)
Neugeborene	bei der Geburt	9 000–30 000
	2 Wochen alt	5 000–20 000
Kinder	1–3 Jahre	6 000–17 500
	4–7 Jahre	5 500–15 500
	8–13 Jahre	4 500–13 500
Erwachsene		4 300–10 000

\* nach: Dörner, Klinische Chemie, Thieme, 2013

### Blutausstrich

**Indikation:**

- Diagnostik von Leukozytosen und Leukopenien
- Infektionen
- Verlaufskontrolle von hämatologischen und malignen Krankheiten.

**Probenmaterial:** EDTA Kapillar oder Venenblut. Muss bei Raumtemperatur aufbewahrt werden und darf nicht älter als 3 h sein. Ein getrockneter und fixierter Blutausstrich ist sehr gut haltbar.

**Methodik:** Ein stecknadelkopfgroßer Tropfen Blut wird auf dem Rand eines entfetteten Objektträgers aufgetragen. Anschließend wird ein geschliffener 2. Objektträger im 30° Winkel vor dem Tropfen aufgesetzt und der Blutstropfen langsam verstrichen. Nach Lufttrocknung (2 h) und Fixierung in Methanol kann der Ausstrich gefärbt werden:

- Häufigste Färbung nach **Pappenheim:** Durch Kombination von sauren (z. B. Eosin) und basischen Farbstoffen (z. B. Methyleneblau) können die basischen und sauren Zellbestandteile komplementär angefärbt werden.
- Zur **Retikulozytenzählung** wird der Blutausstrich mit Brillantkresylblau gefärbt. Die RNA der Retikulozyten imponiert als blaue, netzartige Struktur oder blaue Granula.
- Bei v. a. Tropenerkrankungen (z. B. Plasmodien): Romanowsky-Färbung.

Die Zellen sollten mikroskopisch separiert erkennbar sein bei zu dickem Ausstrich muss das Prozedere wiederholt werden. Nur in der **Malariadiagnostik** kann ein Präparat als „**dicker Tropfen**“ angefertigt werden.

### Lymphozytentransformationstest

**Indikation:**

- Abklärung eines zellulären Immundefektes
- Nachweis einer zellulären Immunität gegen ein bestimmtes spezifisches Antigen
- Monitoring der zellulären Immunität nach Knochenmark- oder Stammzelltransplantation oder bei HIV-Infektion.

**Methodik:** Beim **LTT-Mitogentest** wird in einer 4-Tage-Kultur von Lymphozyten die Reaktion gegen bekannte Mitogene wie Phythämagglutinin, Concanavalin A oder anti-CD3 geprüft. Beim **LTT-Antigentest** wird die Reaktion auf spezifische Recall-Antigene wie Tuberkulin, Tetanustoxoid, Candida albicans oder CMV in einer weiteren Kultur getestet.

### Granulozytenfunktionstest (NBT-Test)

**Indikation:** Verdacht auf Immundefekt durch Fehlfunktion der Granulozyten (z. B. septische Granulomatose, Leukozytenadhäsionsdefekt).

**Methodik:** Die bei der Aktivierung von Granulozyten entstehenden Superoxidanionen ( $O_2^-$ ) reagieren mit Nitroblau-Tetrazolium (NBT), einem zunächst hellgelben löslichen Farbstoff, zu einem rotvioletten und unlöslichen Komplex, der aktive Zellen blau färbt. Unter dem Mikroskop wird der Anteil der blau gefärbten Zellen ausgezählt.

### 17.1.5 Thrombozyten

#### Bestimmung der Thrombozytenzahl

##### Indikation:

- Verdacht auf Thrombozytopenie oder Thrombozytose
- präinterventionelle Bewertung des Blutungsrisikos
- Beurteilung der Knochenmarkfunktion.

**Probenmaterial:** Venen oder Kapillarblut (EDTA); bei Raumtemperatur 4 h haltbar.

**Methodik:** Mechanisierte Messmöglichkeiten für die Thrombozytenzählung sind

- Widerstandsmessverfahren (**Impedanzprinzip**)
- optische **Streulichtmethodik**
- **Durchflusszytometrische Bestimmung** (z.B. mittels markierter CD 61 Antikörper) oder
- Kombination der obigen Verfahren sowie
- **Kammerzählung** bei sehr niedrigen Thrombozytenzahlen (→ beim Einsatz moderner Bildanalyser unnötig).

Messgrößen für die Beurteilung der Thrombozyten sind:

- Thrombozytenkonzentration
- mittleres Thrombozytenvolumen (**MPV**)
- Verteilungsbreite der Thrombozyten (**PDW**).

##### Referenzwerte:

- **Neugeborene:** 100 250/nl
- **ältere Kinder und Erwachsene:** 150 450/nl.

**PRAXIS Cave:** EDTA kann eine Thrombozytenaggregation induzieren und so eine Thrombozytopenie vortäuschen, sog. Pseudothrombozytopenie (S. 96).

#### Thrombozytenfunktionstests

##### Indikation:

- Verdacht auf Funktionsstörungen der Thrombozyten
- Überwachung einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern.

##### Methodik:

**Bestimmung der In-vivo-Blutungszeit:** Am besten reproduzierbar ist dieses Verfahren, wenn mit einem Hilfsgerät definierte Schnittverletzungen am Unterarm gesetzt werden.

**Bestimmung der In-vitro-Blutungszeit:** Die Thrombozytenfunktion wird häufig in vitro mit der PFA Methode (platelet function analyzer) oder anhand der Thrombozytenaggregation beurteilt. Hierbei wird in vitro eine kapilläre Blutstillung durch Thrombozytenaggregation simuliert. Antikoaguliertes Blut fließt über eine Kapillare durch eine kleine Öffnung in einer Membran, deren Oberfläche mit aktivierenden Substanzen beschichtet ist. Durch die Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten kommt es nach einiger Zeit zum Verschluss dieser Öffnung. Die Zeit bis zum Stillstand des Blutflusses wird als Verschlusszeit in Sekunden gemessen.

**Aggregometrie:** Thrombozytenreiches Citratplasma wird mit verschiedenen Aktivatoren (Adrenalin, Arachidonsäure, Kollagen, Ristocetin) inkubiert und die Zunahme der Lichttransmission als Maß der Thrombozytenaggregation gemessen.

**Durchflusszytometrie:** Bei der Durchflusszytometrie werden fluoreszenzmarkierte Antikörper gegen Membranproteine der Thrombozyten eingesetzt.

## 17.2 Blutgruppenserologie

**DEFINITION** Die Blutgruppenserologie befasst sich mit der Analyse der Erythrozyten hinsichtlich der verschiedenen Blutgruppen.

Blutgruppenserologische Untersuchungen sind bis ins Detail verbindlich durch das Transfusionsgesetz (TFG) und nach § 12 und § 18 des TFG durch Richtlinien der Bundesärztekammer und des Paul Ehrlich Instituts als zuständige nationale Bundesbehörde geregelt.

### 17.2.1 Grundlagen

Auf den Erythrozyten des Menschen sind ca. 30 verschiedene Blutgruppen Antigen Systeme vorhanden. Damit lassen sich mehr als 600 verschiedene Blutgruppen definieren. Am bekanntesten und für Bluttransfusionen bedeutendsten sind die Merkmale (Antigene) des **A-B-Null-Blutgruppensystems (ABO)** und des **Rhesussystems (Rhesusfaktor)**. Außerdem spielt auch das **Kell-System** noch eine wichtige Rolle.

Die Blutgruppenantigene sind potenziell immunogen und können bei einem anderen Menschen die Bildung von **Allo-Antikörpern** auslösen.

### 17.2.2 ABO-System

**Blutgruppen des ABO-Systems:** Im ABO System findet sich auf der Oberfläche der Erythrozyten entweder das **Antigen A oder B** bzw. es sind beide vorhanden (**Blutgruppe AB**) oder es fehlen beide (**Blutgruppe 0**), s. **Abb. 17.3**. Blutgruppenantigene sind Oligosaccharide, die an Membranlipide gebunden sind. Sie unterscheiden sich im jeweils endständigen Zuckerrest.

Das Blutgruppenmerkmal A kann in die **Untergruppen A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>** und weitere schwache A Varianten differenziert werden. Es gibt 10 Genotypen. Phänotypisch überdeckt das A<sub>1</sub> Antigen allerdings das A<sub>2</sub> Antigen, sodass es nur 6 häufige Phänotypen gibt (**Tab. 17.7**):

#### Rhesussystem (Rhesusfaktor)

Das **Rhesus-(Rh)-System** ist nach dem ABO Blutgruppensystem das zweitwichtigste in der Transfusionsmedizin. Hinsichtlich des **Morbus haemolyticus neonatorum** steht es sogar an erster Stelle: Die **Mutterschaftsrichtlinie** sieht bei der Erstuntersuchung die Bestimmung von Blutgruppe und Rhesusfaktor (D) sowie einen Antikörper Suchtest auf irreguläre Antikörper vor.

**Rhesusfaktoren:** Im Rhesussystem sind 5 Hauptantigene (Faktoren) serologisch erfassbar: **D, C, c, E** und **e**. Es handelt sich dabei um Proteine. Nach heutigem Kenntnisstand sind sie ausschließlich auf Erythrozyten zu finden.

Tab. 17.7 Genotypen und Phänotypen des ABO Systems

Blutgruppe (Phänotyp)	mögliche Genotypen	Häufigkeit (%)
A1	A1A1, A1A2, A10	35
A2	A2A2, A20	10
B	BB, B0	8
0	00	44
A1B	A1B	3
A2B	A2B	< 1

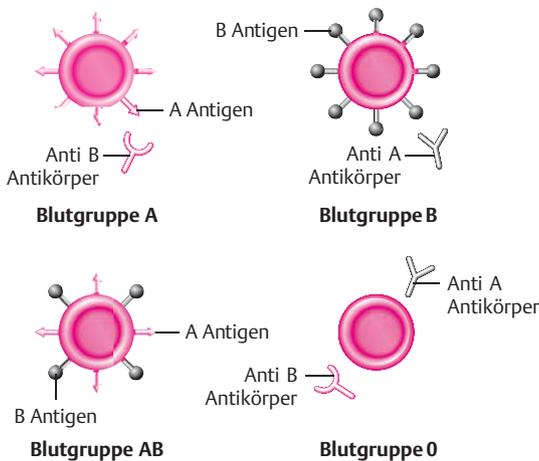


Abb. 17.3 Blutgruppenmerkmale auf den Erythrozyten und zugehörige plasmatische Antikörper. [aus: Hallbach, Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg, Thieme, 2011]

Klinisch relevant ist v.a. das **Rhesusmerkmal D** und seine Berücksichtigung ist bei Bluttransfusionen zwingend vorgeschrieben.

**Rhesus-Antikörper:** Da es im Rh System nur sehr selten natürliche Antikörper gibt, enthält das Blutplasma bei Rhesus negativen Menschen keine Antikörper gegen dieses Merkmal.

Rh Antikörper sind **irreguläre, plazentagängige Immun-Antikörper** der IgG Klasse. Durch Übertragung von Rh positivem Blut auf Rh negative Empfänger kommt es in 80% der Fälle zur Bildung von **Rhesus-Antikörpern**. Damit kann es bei neuerlicher Transfusion von Rh positivem Blut zu einer Transfusionsstörung kommen. Da Rh Antigene bereits ab der 6. Schwangerschaftswoche auf den fetalen Erythrozyten ausgeprägt sind, können irreguläre Rh Antikörper einer Mutter die Erythrozyten eines Rh positiven Kindes schädigen (**Morbus haemolyticus neonatorum**).

**Rhesus-D-Merkmal:** Das D Merkmal kommt bei 85% der Bevölkerung vor und besitzt eine besonders hohe Antigenität. Bei 0,6% der Bevölkerung ist das D Merkmal in einer abgeschwächten Form ( $D^{weak}$ ) vorhanden. Fehlt das D Merkmal (15% der Bevölkerung), so bezeichnet man die Individuen als Rhesus negativ (D<sup>-</sup>). Die Bezeichnung erfolgt auch als d oder dd.

Das **D-Antigen** besitzt 6 Untergruppen (Partialantigene und  $D^{weak}$ ).  $D^{weak}$  besitzt alle Antigen Funktionen, aber nur in sehr geringem Ausmaß. Personen mit diesem Merkmal gelten als Rhesus positiv. Ein unvollständiges D Antigen bezeichnet man als  $D^{partial}$ . Personen mit diesem Merkmal besitzen nur einige der D Epitope und können gegen die Epitope, die ihnen fehlen, Antikörper bilden. Als Spender gelten sie als positiv, als Empfänger sind sie negativ.

**Nicht-D-Rhesussystem (C, c, E, e):** Unter den sog. Begleitfaktoren C, c, E und e haben E und als Nächstes c die größte Immunogenität, die aber weitaus geringer ist als die des Rhesusfaktors D. Grundsätzlich kann zwar jeder Mensch, der die Antigene C, c, E, e nicht besitzt, nach Erhalt von Fremdblut mit solchen Antigen Eigenschaften Antikörper entwickeln, dies geschieht jedoch viel seltener als beim Rh Faktor D. Wie für den D Faktor gibt es Testseren zum Nachweis von C, c, E und e auf den Erythrozyten des Patienten.

Analog zum  $D^{weak}$  gibt es das Merkmal  $C^{weak}$  als seltene Variante des Merkmals C (Häufigkeit 1,3%).

### Transfusionsregeln im Rhesussystem:

- **Im Regelfall:** Nur die Merkmale zuführen, die der Patient selbst exprimiert. Unbedingt muss das Merkmal D beachtet werden; bei Vorliegen entsprechender Antikörper auch die Merkmale D, C, c, E, e,  $C^{w}$ .
- **Im Notfall:** Möglichst D beachten, zwingend bei Anti D Trägern. Ausnahmsweise können einem Rh negativen Patienten Rh positive Konserven transfundiert werden, wenn im Serum des Patienten keine aktiv gebildeten Anti D Antikörper nachweisbar sind (ggf. Notfallpass beachten). Keine Folgen hat die Übertragung von Rh negativem Blut auf einen Rh positiven Empfänger, sodass Rh negatives Blut im zeitkritischen Notfall ohne Rh Testung „universell“ eingesetzt werden kann.
- **Personen mit  $D^{weak}$**  gelten als Empfänger und als Spender als D positiv, dürfen also Rh positives Blut transfundiert bekommen.
- **Personen mit  $D^{partial}$**  gelten als Empfänger als D negativ und dürfen deshalb nur Rh negatives Blut transfundiert bekommen.

### Kell-System

Das **Kell-System** weist **2 Hauptantigene** K (Kell, K1) und k (Cello, K2) auf. Irreguläre IgG Antikörper gegen die Blutgruppe K können schwere hämolytische Transfusionsreaktionen und einen Morbus haemolyticus neonatorum auslösen.

92% der Mitteleuropäer bilden **kein** Kell Antigen. Sie sind Kell negativ (homozygot kk). 8% tragen das Kell Antigen (7,8% heterozygot Kk, 0,2% homozygot KK). Kell Antigene sind stark antigen. Deshalb sollten Erythrozytenkonzentrate immer Kell verträglich transfundiert werden.

### Thrombozyten- und leukozytenspezifische Antigen-Systeme

Auch Antigene auf Thrombozyten und Leukozyten können klinische Relevanz haben. Es handelt sich dabei um:

- **HPA** (human platelet antigenes) auf den Thrombozyten. Eine Inkompatibilität kann die Ursache für eine Neugeborenen Alloimmunthrombozytopenie sein.
- **HLA** (human lymphocyte antigenes) auf den Lymphozyten. Diese sind identisch mit den MHC I und II Komplexen (major incompatibility complex), die auf fast allen Zellen im Körper vorkommen. Sie spielen deshalb auch in der Transplantationsmedizin eine wichtige Rolle.
- **HNA** (human neutrophil antigenes) auf den neutrophilen Granulozyten.

## 17.2.3 Untersuchungsverfahren und Qualitätssicherung

### Identitätssicherung

**PRAXIS Verwechslungen** sind die **häufigste Ursache** für schwere hämolytische Transfusionsstörungen. Daher muss die Identität von Patient, Blutprobe und Blutprodukt absolut gesichert sein und hat höchste Priorität!

- Ist der Patient ansprechbar, sollte er bei der Probenentnahme nach Namen und Geburtsdatum gefragt werden, um Verwechslungen vorzubeugen.

- Probenröhrchen mit Namen, Vornamen und Geburtsdatum beschriften.
- Anforderungsschein ebenso ausfüllen; zusätzlich Angaben zu Voruntersuchungen und Anamnese machen.
- Sind die Daten des Patienten nicht bekannt, muss ihm eine eindeutig identifizierbare Notfall ID gegeben werden.

### Probenmaterial

Die Blutentnahme **erfolgt nur** zum Zweck der blutgruppenserologischen Untersuchung aus einer peripheren Vene. Durch den Zugang dürfen vorher keine Infusionslösungen oder Medikamente verabreicht worden sein.

In der Regel wird EDTA oder Citratblut gewonnen. Für die Kreuzprobe und den Antikörper Suchtest dient Blut ohne Zusatz.

Proben für die Blutgruppenbestimmung sind im Kühlschrank mehrere Tage, für die Kreuzprobe höchstens 3 Tage haltbar.

### Blutgruppenbestimmung

#### Indikation:

- Schwangerenvorsorge
- Neugeborenenvorsorge
- forensische Hämogenetik
- Vorbereitung einer Transfusion
- Notfallausweis
- Transplantation.

**Bestimmung:** Testprinzip zur **ABO-Bestimmung** wie auch zur **Rhesusfaktorbestimmung** ist der **Hämagglutinationstest**. Verschiedene Methoden (S.82) stehen dafür zur Verfügung. Die Rh Bestimmung muss grundsätzlich im doppelten Ansatz mit **2 verschiedenen** Antiseren durchgeführt werden.

### Antikörper-Bestimmung

#### Indikation:

- Vorbereitung einer Transfusion
- Anämie unklarer Genese
- Transfusionsreaktion
- positive Verträglichkeitsprobe
- Schwangerenvorsorge.

**Methodik:** Zur Identifizierung irregulärer Antikörper werden der Antikörpersuchtest, die Antikörperdifferenzierung und der Coombs Test eingesetzt.

## 17.3 Hämostase

### 17.3.1 Probenmaterial

Venenblut (S.74):

- Transportzeit nicht mehr als 2 h
- Zentrifugation bei 1500 × g über mindestens 10 min
- Messungen möglichst innerhalb von 2 h nach der Blutentnahme durchführen
- Können die Untersuchungen nicht innerhalb 4 h nach der Blutentnahme abgeschlossen werden, muss das Citratplasma bei 70 °C eingefroren werden.

### 17.3.2 Plasmatische Gerinnung

#### Thromboplastinzeit, Quick-Wert und INR

##### Indikation:

- Einstellung und Kontrolle der oralen Antikoagulantientherapie mit Cumarinen
- Nachweis von angeborenen oder erworbenen Mangelsituationen der Faktoren II, V, VII und X einschließlich präoperativen Screenings (extrinsic system)
- schwerer Vitamin K Mangel
- Beurteilung der Lebersyntheseleistung (oft in Verbindung mit der CHE Bestimmung)
- Hinweis auf Vergiftungen mit Cumarinen und verwandten Substanzen.

**Methodik:** Citratplasma wird mit Thromboplastinreagens (enthält rekombinantes oder aufgereinigtes Gewebethromboplastin TF) und Kalzium versetzt und die Zeit bis zur Bildung des Fibringerinnsels wird gemessen; alternativ kann die Bestimmung auch mit chromogenem Substrat (S.79) erfolgen.

Das Ergebnis der Messung wird in Sekunden angegeben und als **Gerinnungszeit** (= **Thromboplastinzeit**, TPZ, oder **Prothrombinzeit**) bezeichnet. Die TPZ kann in den Quick Wert oder die International Normalized Ratio (INR) umgerechnet werden. In Europa ist die TPZ als Messgröße unüblich.

▪ **Quick-Wert:** Der Quick Wert wird aus der TPZ über eine Referenzkurve ermittelt. Als Referenzwert gilt die Gerinnungszeit in einem unverdünnten Plasmapool, die gleich 100 % gesetzt wird.

▪ **INR-Wert:** Der INR Wert entspricht dem Verhältnis der TPZ des Patienten zur TPZ eines Referenzkollektivs:

$$\text{INR} = \text{TPZ}_{\text{Patient}} / \text{TPZ}_{\text{Referenz}} (= \text{Prothrombinratio})^{\text{ISI}}$$

**Störungsmöglichkeiten** sind Lupusantikoagulans, Hirudin und andere direkte Thrombininhibitoren, sowie Hämolyse und Lipämie (→ bei Lipidämie: Wahl einer größeren Wellenlänge).

**Referenzwerte:** INR: 1,15 0,85, Quick Wert: 70 130 %.

### Aktivierete partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

#### Indikation:

- Screening Test für das endogene (intrinsische) Gerinnungssystem
- V. a. ausgeprägten, selektiven Mangel der Einzelfaktoren II, V, X sowie Fibrinogen
- Dosierungseinstellung und Therapieüberwachung der Antikoagulation mit Heparin.

**Methodik:** Durchführung mit möglichst frischem Citratplasma. Das Plasma wird mit Phospholipiden und einem Oberflächenaktivator (Kaolin oder Celite) vorinkubiert, was die intrinsische In vivo Aktivierung durch Faktor XII und Oberflächenkontakt (Endothelläsion) simuliert. Nach Zugabe von  $\text{Ca}^{2+}$  wird die Gerinnungszeit (s) bis zur Bildung eines Fibringerinnsels gemessen.

**Referenzbereich:** Der **Referenzbereich** ist reagensabhängig. Üblicherweise ist ein Bereich von 20 34 (max. 40) s normal. Aufgrund der interindividuellen Unterschiede und der mangelnden Standardisierung ist es sinnvoll, dass bei Patienten, die mit Heparin therapiert werden sollen, vor Therapiebeginn ein aPTT Basiswert bestimmt wird (individualisierte Referenzierung).

**Störungsmöglichkeiten:**

- aPTT ↓ : Östrogene, orale Kontrazeptiva
- aPTT ↑ : Heparin, orale Antikoagulanzen, Diphenylhydantoin, Naloxon oder Röntgenkontrastmittel.

**Thrombinzeit****Indikation:**

- Überwachung der fibrinolytischen Wirkung einer Lysetherapie (z. B. mit Streptokinase)
- Überprüfung der Heparintherapie
- Nachweis von Störungen der Fibrinbildung bei ausgeprägtem Fibrinogenmangel.

**Methodik:** Das Reagens enthält eine definierte Menge Thrombin. Nach Zugabe zum Citratplasma wird die Gerinnungszeit (s) gemessen.

**Referenzbereich:** Der Referenzbereich ist reagensabhängig, orientierend kann von 14–20 s ausgegangen werden. Von klinischer Bedeutung sind nur Verlängerungen der TZ. Zur Interpretation der Werte werden i. A. die Ergebnisse zweier weiterer Gerinnungstests benötigt, nämlich PTT und Batroxobinzeit (Reptilasezeit).

**Batroxobinzeit (Reptilasezeit):** Batroxobin ist ein proteolytisches Enzym aus einem Schlangengift (*Bothrops atrox*), das Fibrinogen unter Abspaltung des Fibrinopeptids A umsetzt. Zur Messung wird Citratplasma mit Batroxobin inkubiert und die Zeit bis zum Gerinnungseintritt gemessen (Referenzbereich: 16–22 s). Eine normale Batroxobinzeit bei verlängerter Thrombinzeit spricht für die Gegenwart von Heparin in der Probe. Eine gleichzeitige Verlängerung von Batroxobin- und Thrombinzeit kann durch Fibrinogenspaltprodukte bzw. Störungen des Fibrinogens bedingt sein.

**Fibrinogen****Indikation:**

- V. a. erhöhten Fibrinogenverbrauch (z. B. bei der disseminierten intravasalen Gerinnung)
- Thrombophiliediagnostik
- Zustände (z. B. akute Phase) mit erhöhter Fibrinogenkonzentration.

**Methodik: Bestimmung nach Clauss:** Citratplasma wird mit einem großen Überschuss Thrombinreagens, das bereits Kalzi-umchlorid und andere Additiva enthält, inkubiert. Die Gerinnungszeit hängt aufgrund des Thrombinüberschusses weitestgehend vom Fibrinogengehalt der Probe ab. Schwierigkeiten ergeben sich nur bei sehr niedrigen Fibrinogenkonzentrationen, die eine Testwiederholung mit erhöhter Probenmenge erforderlich machen. Die gemessenen Gerinnungszeiten müssen anhand einer Kalibrationskurve ausgewertet werden und erlauben die Angabe der Stoffmenge Fibrinogen (in g/l bzw. mg/dl). Zu beachten ist, dass bei Vorliegen von Fibrin(ogen)s-paltprodukten falsch lange Gerinnungszeiten und damit falsch niedrige Fibrinogenmessergebnisse vorkommen können.

**Referenzbereich:** Dieser beträgt ca. 1,8–3,5 g/l bzw. 180–350 mg/dl. Es liegt keine Geschlechtsabhängigkeit vor, mit zunehmendem Alter wird allerdings eine geringfügige Zunahme der Fibrinogenkonzentrationen beobachtet.

**Antithrombin****Indikation:**

- Thrombophiliediagnostik
- Diagnostik eines Antithrombinmangels.

**Methodik:**

**Verfahren über Faktor II:** Citratplasma wird mit einem Thrombinüberschuss und Heparin inkubiert. Antithrombin aus der Probe hemmt einen Teil des vorgelegten Thrombins. Das restliche Thrombin setzt ein synthetisches Substrat um und wird kinetisch bestimmt (bei 405 nm). Die Steigung der Absorptionskurve korreliert mit dem Antithrombingehalt der Probe und wird anhand einer Kalibrationskurve, die mit Normalplasmaverdünnungen erstellt wird, ausgewertet.

Hirudin, das beim Vorliegen von Heparin Antikörpern (HIT) eingesetzt wird, stört dieses Verfahren zur Antithrombinbestimmung, da es wie Antithrombin die Thrombinaktivität hemmt. Es kommt zu falsch niedrigen Messresultaten.

**Verfahren über Faktor Xa:** Hierbei wird das Plasma mit Faktor Xa und Heparin im Überschuss inkubiert und anschließend die Restaktivität des Faktors Xa mithilfe eines chromogenen Substrats bestimmt. Diese Methode ist weniger störanfällig als die Methode über Faktor II.

**Referenzwerte:** Unauffällig ist eine Antithrombinaktivität von 70–120% der Norm.

**Protein C**

**Indikation:** Diagnostik angeborener und erworbener Mangelzustände.

**Methodik:** Vorteilhaft ist die parallele Durchführung eines Aktivitätstests und einer Antigen Bestimmung unter Verwendung eines spezifischen Antikörpers für carboxyliertes Protein C, das nur bei ausreichender Verfügbarkeit von Vitamin K vorliegt.

Beim **Aktivitätstest** wird Protein C aus der Patientenprobe mit einem speziellen Aktivator (Giftextrakt aus der Schlange *Agkistrodon contortrix*) in aktives Protein C überführt, das dann aus einem chromogenen Substrat einen Farbstoff freisetzt. Dieser wird bei 405 nm fotometrisch gemessen. Die Steigung der Absorptionszunahme korreliert mit der Protein C Aktivität und wird anhand einer Bezugskurve (Normalplasmaverdünnungen) ausgewertet. Da auch nicht carboxyliertes Protein C in dieser Reaktion eine Teilaktivität besitzt, kann in diesem Fall ein Protein C Mangel nicht richtig eingeschätzt werden. Werden Patienten mit dem Proteaseinhibitor Aprotinin (Trasylol) behandelt, können sich falsch niedrige Protein C Aktivitäten ergeben. Daher erhöht die zusätzliche Bestimmung der Protein C Proteinmenge (Antigen Test) die diagnostische Zuverlässigkeit.

**Auswertung:** Im Allgemeinen gelten beim Aktivitätstest 70–140% der Norm als unauffällig. Die Referenzwerte der Antigen Tests sind variabel (herstellerabhängig).

**Protein S**

**Indikation:** Diagnostik angeborener und erworbener Mangelzustände.

**Methodik:**

**Aktivitätstest:** Die verdünnte Plasmaprobe wird mit Protein S freiem Plasma gemischt und der Mischung werden dann ein Faktor Xa haltiges Reagens, aktiviertes Protein C und Phospholipide

zugesetzt. Nach einer entsprechenden Vorinkubationszeit wird Calciumchlorid zugegeben, um die Gerinnung auszulösen. Unter diesen Bedingungen ist die Gerinnungszeit direkt proportional zur Protein S Konzentration in der Plasmaprobe.

**Nachweis von freiem Protein S :** Möglich sind ELISA Verfahren mit monoklonalen Antikörpern für freies Protein S oder Agglutinationstests. Hier werden C4b beschichtete Latexpartikel verwendet, die eine große Affinität für das freie Protein S in Gegenwart von  $\text{Ca}^{2+}$  haben. Als Nächstes wird ein ebenfalls an Latexpartikel gebundener monoklonaler Anti Protein S Antikörper zugegeben. Diese Latexpartikel binden über eine Antigen Antikörper Reaktion unter Ausbildung von Immunkomplexen an das bereits gebundene Protein S der ersten Reaktion. Der Agglutinationsgrad wird als Trübung gemessen und ist direkt proportional zur Konzentration des freien Protein S in der Probe.

**Referenzbereiche:** Die Protein S Aktivität ist geschlechtsabhängig und beträgt normalerweise für Männer 69 bis > 130 %, Frauen 58 114 % und für Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen, 48 106 %. In der Praxis, leider auch durch die Testqualität mit bedingt, gibt es erhebliche Überlappungen zwischen Normalbereich und subnormalem Bereich.

### APC-Resistenz

**Indikation:** Diagnostik einer Faktor V Leiden Mutation (90 %) bzw. eines Faktor V Cambridge (selten). Die APC Resistenzbestimmung ist ein Suchtest für das Vorliegen einer Resistenz des Faktors V gegenüber aktiviertem Protein C.

**Methodik:** Die Messung der APC Resistenz erfolgt über eine modifizierte PTT oder einen verdünnten Russell's viper venom test (RVVT). Das Protein C im Patientenplasma wird mit einem Aktivator (aus Schlangengift) aktiviert und mit einem aPTT bzw. RVVT Reagens inkubiert. Die Gerinnung wird durch Zugabe von Kalziumchlorid gestartet und die Gerinnungszeit gemessen. Diese ist bei der Faktor V Leiden Mutation verkürzt im Vergleich zu einem 2. Test mit Normalplasma. Zur Beurteilung wird eine Ratio gebildet. Die APC Resistenzbestimmung wird verfahrensabhängig u. a. beeinflusst durch Kumanintherapie, Heparintherapie und Lupusantikoagulanzen.

**Auswertung:** Ratiowerte unterhalb eines testabhängigen Cut off Wertes sprechen für eine Faktor V Leiden Mutation, die durch eine PCR Mutationsanalytik abgeklärt werden sollte.

### Prothrombinmutation 20 210

**Indikation:** Thrombophiliediagnostik.

**Methodik:** molekulargenetischer Nachweis (z. B. sequenzspezifische PCR).

**Auswertung:** Merkmalsträger (homo und heterozygot) haben ein erhöhtes Risiko, eine venöse Thrombose zu entwickeln.

### Lupusantikoagulanzen (LA)

**Indikation:** Verdacht auf Antiphospholipid Antikörper Syndrom (APS).

**Methodik:** Voraussetzung: keine Cumarintherapie und keine „high dose“ Heparinisierung. Zum Screening wird ein einstufiges Dilute Russell's viper venom time Reagens (DRVVT Reagens) verwendet. Bei entsprechender Wertekonstellation wird zusätz-

lich ein zweites, phospholipidreiches sog. Bestätigungsreagens verwendet. Wenn der LA Screening Test unauffällig ist (< 45 s), lautet das Endresultat „LA nicht nachweisbar“. Bei verlängertem LA Screening Test wird auch der Bestätigungstest durchgeführt. Ist dessen Ergebnis unauffällig (< 38 s), liegt ein Lupusantikoagulans vor und zur Beurteilung der Schwere dient die Ratio von Screening Test (s)/Bestätigungstest (s).

Sind allerdings die Gerinnungszeiten beim Screening und Bestätigungstest verlängert, ist eine Zusatzuntersuchung notwendig: Es wird eine Mischung aus Patientenprobe und Normalplasma in gleicher Menge untersucht. Ist dann die Gerinnungszeit des Screening Tests verlängert und der Bestätigungstest normal, liegen LA und ein Faktorenmangel vor. Fallen beide Tests normal aus, liegt nur ein Faktorenmangel vor. Ergeben beide Tests verlängerte Zeiten, ist dies Hinweis auf Vorliegen irgendwelcher anderer Inhibitoren.

**Auswertung:** Für den DRVVT Test schließt eine Ratio < 1,2 das Vorliegen von Lupusantikoagulanzen aus, unter Marcumartherapie oder bei Synthesestörung der Leber liegt der Cut off Wert bei 1,5. Eine Ratio zwischen 1,2 und 1,5 weist auf schwach ausgeprägte Lupusantikoagulanzen hin. Eine Ratio > 1,5 spricht für deutlich positive Lupusantikoagulanzen.

### Kardiolipin-Antikörper/ $\beta_2$ -Glykoprotein-Antikörper

**Indikation:** Verdacht auf Antiphospholipid Antikörper Syndrom.

**Methodik:** ELISA. Empfohlen wird derzeit, gleichzeitig Antiphospholipid und  $\beta_2$  Glykoprotein Antikörper zu bestimmen.

**Auswertung:** Erhöhung bei Anti Phospholipid Syndrom, Autoimmunerkrankungen (z. B. SLE), leichte Erhöhung auch bei 2 5 % der Normalbevölkerung sowie bei Kindern mit banalen Infekten in bis zu 30 %. Diagnostisch aussagekräftig sind die Antikörper nachweises daher nur, wenn sie sich nach mehrwöchigem Abstand reproduzieren lassen. Antikardiolipin Antikörper wirken sich kaum auf die Gerinnung aus.

## 17.3.3 Fibrinolyse

### D-Dimere

**Indikation:**

- Ausschluss thromboembolischer Erkrankungen (tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie)
- Ausschluss einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC).

**Methodik:** Eingesetzt werden Immunoassays mit hochspezifischen Antikörpern gegen die Quervernetzungsregion der Fibrinolyseprodukte. Zur Verstärkung des Messsignals sind die Antikörper üblicherweise an Mikropartikel aus Polystyrol oder Latex gebunden. Bei Vorhandensein von D Dimeren in der Patientenprobe kommt es zu einer Agglutination und fotometrisch messbaren Trübungszunahme bei 405 nm.

**Referenzbereich:** Der Referenzbereich ist sehr **stark testabhängig** und muss der Packungsbeilage oder dem Leistungsverzeichnis des Labors entnommen werden.

**PRAXIS** Diese Testabhängigkeit kann in der klinischen Praxis zu schweren Irrtümern führen, insbesondere da in manchen Lehrbüchern trotzdem Referenzbereiche angegeben werden, die aber für den tatsächlich eingesetzten Assay nicht gelten müssen.

## Plasminogen

### Indikation:

- Verdacht auf angeborenen oder erworbenen Plasminogenmangel (DIC, Hyperfibrinolyse, Sepsis, hepatogene Koagulopathie)
  - indirekter Nachweis einer Hyperfibrinolyse
- Der Nachweis von Plasminogen ist weniger sensitiv als der Nachweis von Plasmininhibitor (s. u.).

**Methodik:** Streptokinase bildet mit Plasminogen einen Komplex, der Plasminogen in Plasmin umwandelt. Die Quantifizierung erfolgt mithilfe eines synthetischen chromogenen Substrats. Freigesetztes Paranitroanilin wird kinetisch bei einer Wellenlänge von 405 nm erfasst und ist direkt proportional zur Plasminogenaktivität der Probe. Zu beachten ist, dass in Gegenwart von Aprotinin zu niedrige Werte gemessen werden.

**Referenzbereich:** 75–140% der Norm. Neugeborene haben nur etwa 50% der Erwachsenenwerte.

## Plasmininhibitor ( $\alpha_2$ -Antiplasmin)

### Indikation:

- Verdacht auf Hyperfibrinolyse
- Kontrolle der fibrinolytischen Therapie
- Verdacht auf erworbene Synthesestörung bei Hepatopathie
- Verdacht auf angeborenen  $\alpha_2$ -Antiplasminmangel.

**Methodik:** Die Bestimmung erfolgt mittels chromogenen Tests. Das Plasma wird mit Plasminreagens in Gegenwart eines Überschusses an Methylamin inkubiert. Anschließend findet eine Quantifizierung der Restaktivität des Plasmins mithilfe eines synthetischen chromogenen Substrats statt. Das freigesetzte Pa-

ranitroanilin wird kinetisch bei einer Wellenlänge von 405 nm gemessen. Sein Gehalt ist umgekehrt proportional zum Plasmininhibitorgehalt der Probe.

**Referenzbereich:** Unauffällig sind Werte im Bereich 70–130% der Norm; bei Neugeborenen 55–130% der Norm.

## Tissue-Plasminogenaktivator (t-PA)

**Indikation:** Beurteilung der Fibrinolyse.

**Methodik:** Zum Beispiel ELISA Test, bei dem die Mikrotitervertiefungen mit Antikörpern gegen Human t-PA beschichtet sind.

**Referenzbereich:** Referenzbereich: 1,0–12 ng/ml. Die Konzentration des t-PA Antigen steigt mit zunehmendem Lebensalter an.

Die Plasma t-PA Konzentrationen können durch Medikamenten Wechselwirkungen beeinflusst werden und bei Rauchern niedriger liegen. In der Spätphase der Schwangerschaft sind die t-PA Werte erhöht. Weiterhin haben Studien gezeigt, dass die Plasmaspiegel endogenen t-PAs als Risikomarker für Myokardinfarkt und Schlaganfall dienen können.

## Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1)

**Indikation:** Beurteilung der Fibrinolyse (PAI-1 ist der wirkungsvollste Inhibitor der Fibrinolyseaktivierung) da die  $\alpha$ -Granula der Thrombozyten PAI-1 enthalten.

**Methodik und Referenzbereich:** Für die PAI-1 **Aktivitäts- und Antigenbestimmung** sind Testkits im Handel, ihr diagnostischer Wert ist noch nicht endgültig belegt (Referenzbereich: 5–20  $\mu$ g/l Antigen Test, 0,3–3,5 U/ml Aktivitätstest). Im Serum sind die Konzentrationen 5-fach höher als im Plasma.

# 18 Atmungssystem

## 18.1 Blutgasanalyse

Die Blutgasanalytik gehört zu den oft besonders eiligen und für lebenserhaltende Maßnahmen notwendigen Untersuchungsanforderungen. Sie wird sehr häufig patientennah z. B. direkt auf der Intensivstation durchgeführt (point of care testing = POCT).

### 18.1.1 Säure-Basen-Haushalt

**Indikation:** Schwere Stoffwechsellstörungen und Atemstörungen (z. B. dekompensierter Diabetes mellitus, tubuläre Nierenerkrankungen, Intoxikationen, Hypo- und Hyperkaliämie, Schock und Koma).

**Präanalytik:** Untersucht wird arterielles oder hyperämisiertes kapilläres Vollblut aus dem Ohrläppchen mit 50 E/ml Heparinzusatz. Die Probe muss unter Luftabschluss abgenommen und transportiert werden. Proben in Spritzen müssen unbedingt gekühlt werden (kein Gefrieren). Verschlussene Kapillaren dagegen können bei Raumtemperatur transportiert werden. Die Messung sollte spätestens 30 min nach der Blutentnahme durchgeführt werden.

### Fehlerquellen:

- venöses Blut (zeigt je nach Abnahmestelle schwankende Resultate)
- Luftkontakt:  $pO_2 \uparrow$  und  $pCO_2 \downarrow$
- Heparinüberschuss: Ansäuerung
- In vitro Veränderungen bei mangelnder Probenkühlung
- ungenügende Mischung der Probe vor der Analyse
- Gerinnselbildung
- Körpertemperatur des Patienten deutlich über oder unter 37 °C.

**Methodik:** Im Blutgasanalysator sind entlang einer Kapillare, durch welche das Blut befördert wird, mindestens 3 miniaturisierte Messelektroden angeordnet. Zu den Methoden der pH-,  $pCO_2$ - und  $pO_2$ -Messung siehe Kap. Elektrochemische Verfahren (S. 79).

**Berechnung abgeleiteter Größen:** Nach der Messung von pH und  $pCO_2$  können Plasmabikarbonat sowie Basenabweichung (BA) bzw. Basenexzess (BE) berechnet werden.

- **Plasmabikarbonat:** Berechnung anhand der Henderson-Hasselbalch-Gleichung:  $(HCO_3^- \text{ (mmol/l)}) = 0,0307 \times pCO_2 \text{ (mmHg)} \times 10^{(pH - 6,1)}$ . Diese Berechnung wird von Blutgasanalysatoren

Tab. 18.1 Referenzwerte in arteriellem und venösem Blut

Messgröße	arteriell	venös
pH	7,37 7,45	7,35 7,43
pCO <sub>2</sub>	35 45 mmHg (4,67 6,00 kPa)	37 50 mmHg (4,94 6,66 kPa)
BE	2,00 bis + 3,00 mmol/l	2,00 bis + 3,00 mmol/l
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	22 26 mmol/l	22 26 mmol/l
pO <sub>2</sub>	71 104 mmHg (8,66 13,30 kPa)	36 44 mmHg (4,80 5,85 kPa)
O <sub>2</sub> Sättigung	90 96% (0,90 0,96)	70 80% (0,7 0,8)

Die Werte sind konventionell sowie in der entsprechenden SI Einheit in Klammern angegeben. Für hyperämisiertes Kapillarblut gelten die gleichen Referenzwerte wie für arterielles Blut.

Tab. 18.2 Messwertkonstellationen bei kompensierten und dekompen- sierten Blutgasstörungen

	pH	pCO <sub>2</sub>	BE
<b>metabolische Azidose</b>			
dekompensiert	↓ ↓ ↓ ↓	normal ↓	↓ ↓ ↓ ↓
kompensiert	normal	↓	↓
<b>respiratorische Azidose</b>			
dekompensiert	↓ ↓ ↓ ↓	↑ ↑ ↑ ↑	normal ↑
kompensiert	normal	↑	↑
<b>metabolische Alkalose</b>			
dekompensiert	↑ ↑ ↑	normal ↑	↑ ↑ ↑ ↑
kompensiert	normal	↑	↑
<b>respiratorische Alkalose</b>			
dekompensiert	↑ ↑ ↑	↓ ↓ ↓	normal ↓
kompensiert	normal	↓	↓

automatisch durchgeführt. Unter Standardbikarbonat versteht man die Angabe normiert auf ein pCO<sub>2</sub> von 40 mmHg.

- **Basenabweichung (BA)** oder Basenexzess (BE): Die Basenabweichung gibt an, wie viel mmol Säure oder Base in jedem Liter Extrazellulärvolumen fehlt bzw. im Überschuss vorhanden ist: BA oder BE (mmol/l) = HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> - 24,5 + 16,2 (pH - 7,4).

**Referenzbereich:** Referenzwerte s. Tab. 18.1.

Tab. 18.2 zeigt Messwertkonstellationen bei kompensierten und dekompen- sierten Blutgasstörungen.

## 18.1.2 Sauerstoffparameter

**Physiologie:** Die Fähigkeit des Hämoglobins, Sauerstoff zu binden, hängt ab von

- der Art des Hämoglobins (HbA, HbF)
- dem pH Wert des Bluts
- dem Gehalt der Erythrozyten an 2,3 Bisphosphoglycerat (2,3 BPG)
- der Temperatur.

**Sauerstoffbindungskurve:** Die Sauerstoffbindungskurve (Abb. 18.1) ist sigmoid, wodurch die Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff sowohl bei vermindertem pO<sub>2</sub> als auch bei beschleunigter Durch-

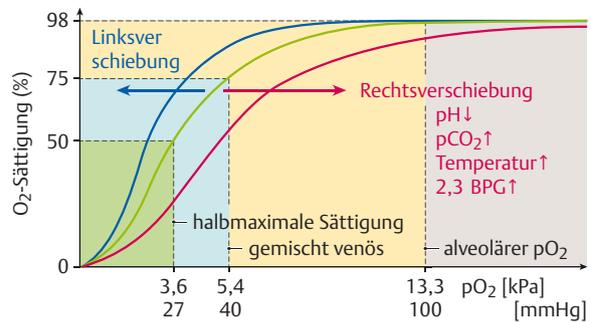


Abb. 18.1 Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins. [aus: Gekle et al., Taschenlehrbuch Physiologie, Thieme, 2010]

blutung ermöglicht wird. Aufgrund des steilen Kurvenverlaufs kann Sauerstoff trotz gleichzeitiger Entsättigung kontinuierlich in das Gewebe diffundieren. Im Bereich einer hohen Sättigung verändert sich das pO<sub>2</sub> stärker als die Sättigung und ist daher der empfindlichere Messparameter; umgekehrt ist im Bereich deutlich erniedrigter pO<sub>2</sub> Werte die O<sub>2</sub> Sättigung die sensitivere Messgröße. Die Sauerstoffbindungskurve wird nach rechts verschoben durch

- Anämie
- Fieber
- respiratorische und metabolische Azidosen (pCO<sub>2</sub> ↑).

### Indikation:

- Verdacht auf Hypoxie
- Überwachung der maschinellen Beatmung.

**Methodik:** Messparameter sind der Partialdruck (pO<sub>2</sub>) und die Sättigung.

Zur **pO<sub>2</sub>-Bestimmung** (S. 79).

Die **Sauerstoffsättigung** kann nur mit einem **Oximeter** genau bestimmt werden. Näherungsweise ist die Sauerstoffsättigung (sO<sub>2</sub>) aus dem pO<sub>2</sub> und dem pH Wert erhältlich, wobei gleichzeitig der Hb Wert benötigt wird.

**Referenzbereich:** Referenzwerte s. Tab. 18.1. Erniedrigte Werte finden sich bei O<sub>2</sub> Mangel, erhöhte bei maschineller Beatmung (max. 500 670 mmHg).

Arterielle pO<sub>2</sub> Werte < 50 mmHg (O<sub>2</sub> Sättigung < 85%) sind lebensgefährlich.

### PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



! Steigt bei einer respiratorischen bzw. metabolischen Azidose der pCO<sub>2</sub> im Blut, verschiebt sich die Sauerstoffbindungskurve nach rechts.

## 18.1.3 Laktat und Pyruvat

### Indikation:

- Diagnostik einer Laktatazidose (metabolische Azidose)
- Diagnostik von Intoxikationen (unspezifischer Marker).

**Methodik:** Den Untersuchungsproben muss ein Glykolyseinhibitor zugesetzt werden. Laktat wird enzymatisch nach der Endpunktmethode gemessen. In portablen Messgeräten kann es auch mittels der Laktatoxidase amperometrisch bestimmt werden.

**Referenzbereich:** Die Referenzbereichsobergrenze von Laktat liegt bei 1,8 mmol/l. Länger anhaltende ausgeprägte Laktaterhöhungen sind für den Patienten bedrohlich. Werte > 8 mmol/l sind potenziell lebensgefährlich.

## 19 Verdauungssystem

### 19.1 Magen

#### 19.1.1 Gastrin

**Indikation:** Verdacht auf Gastrinom (Zollinger Ellison Syndrom).

**Methodik: Präanalytisch** ist zu beachten, dass wegen der circadianen Rhythmik die Serumgewinnung morgens erfolgt und die Probe bis zur Messung tiefgefroren wird. **Messverfahren** sind CLIA und ECLIA.

**Referenzbereich:** Referenzwerte: < 90 ng/ml.

**Gastrinstimulationstest:** Aussagekräftiger ist der Gastrinstimulationstest. Hierfür wird morgens am liegenden Patienten eine Braunüle gelegt (schnell folgende, stressfreie Abnahmen). Es erfolgen 2 Blutentnahmen für Gastrinbasalwerte im Abstand von 15 min. Dann werden i. v. 2 E Sekretin pro kg KG gegeben; weitere Blutentnahmen nach 2, 5, 10, 15 und 30 min.

Ein Anstieg um mindestens 200 ng/ml auf mindestens das Doppelte des Ausgangswertes spricht für ein Gastrinom.

### 19.2 Darm

#### 19.2.1 Intestinale Resorption

Die verschiedenen Testprinzipien sind Tab. 19.1 in zusammengefasst.

#### 19.2.2 Blut im Stuhl

**Indikation:**

- Verdacht auf okkulte Gastrointestinalblutung
- Screening auf kolorektale Karzinome.

**Methodik:** Stuhlprobe wird auf Testbriefchen aufgetragen und in ein Kuvert gesteckt (Hämoccult Test oder Guajak Test). Wiederholung mit neuen Testbriefchen in den kommenden 2 Tagen. Positiv ist die Probe, wenn sich eine Probe blau verfärbt (Hb wirkt peroxidaseartig). Der Test gilt als positiv, wenn sich mindestens eines der 6 Testfelder verfärbt. Sensitiver ist der immunologische Hb Nachweis im Stuhl.

Tab. 19.1 Funktionsdiagnostik der intestinalen Resorption

Test	Prinzip	Durchführung	Indikation	Auswertung
Schilling Test	Quantifizierung der Resorption von Vitamin B <sub>12</sub> . Dieses wird in Anwesenheit des Intrinsic Faktors im Ileum resorbiert und anschließend über den Urin ausgeschieden	Bestimmung der Vitamin B <sub>12</sub> Ausscheidung im 24 h Urin nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Vitamin B <sub>12</sub> , 1 Woche später Testwiederholung mit zusätzlicher Gabe von Intrinsic Faktor (IF)	Abklärung der Ileumfunktion; Differenzierung zwischen Malabsorption bei gestörter Ileumfunktion und Intrinsic Faktor Mangel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ fehlende Vitamin B<sub>12</sub> Ausscheidung nach Gabe von IF: Malabsorption im Ileum</li> <li>▪ fehlende Vitamin B<sub>12</sub> Ausscheidung ohne Gabe von IF und normale Vitamin B<sub>12</sub> Ausscheidung nach Gabe von IF: Intrinsic Faktor Mangel.</li> </ul>
D Xylose Test	Quantifizierung der Xylose Ausscheidung. D Xylose wird im Duodenum und Jejunum resorbiert und unverändert im Urin ausgeschieden	Bestimmung der Xyloseausscheidung im 5 h Sammelurin nach oraler Gabe von 25 g D Xylose	V. a. Malabsorption im Jejunum	verminderte Xylosewerte im Urin (<4 g in 5 h): Malabsorption im Jejunum
Laktose Toleranztest	Laktose wird durch die Laktase in Glukose und Galaktose gespalten; Messung der Glukoseresorption durch Bestimmung des Blutzuckerspiegels	Messung des Blutzuckerspiegels vor und 1-2 h nach Gabe von 50 g Laktose	V. a. Laktasemangel	unzureichender (<20 mg/dl) bis fehlender Anstieg des Blutzuckerspiegels: Laktasemangel
H <sub>2</sub> Atemtest	Bei der bakteriellen Verstoffwechslung nicht resorbierbarer Zucker im Kolon wird H <sub>2</sub> freigesetzt und über die Atemluft abgeatmet	Bestimmung der H <sub>2</sub> Konzentration in der Atemluft nach Gabe von Zuckerderivaten wie Glukose, Laktose, Fruktose oder Sorbitol	V. a. intestinale Funktionsstörung	<p><b>Laktosegabe:</b> bei Laktasemangel H<sub>2</sub> Anstieg innerhalb von 2 h nach Laktosegabe</p> <p><b>Glukosegabe:</b> bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms bei H<sub>2</sub> Anstieg direkt nach Glukosegabe</p> <p><b>Laktulosegabe:</b> Die Latenz zwischen oraler Gabe von Laktulose und H<sub>2</sub> Anstieg entspricht der Dünndarmpassagezeit</p>

**Bemerkung zur Testbriefchenmethode:** 4 Tage vor der Untersuchung sollte ballaststoffreiche Kost zugeführt werden. Auf rohes Fleisch und Blutwurst (hämo- und myoglobinhaltig) sollte ebenso wie auf große Mengen an Vitamin C verzichtet werden, da diese zu falsch pathologischen Ergebnissen führen können. Die Methode ist wenig sensitiv und spezifisch.

#### Auswertung:

- **positiv:** Blauverfärbung der Stuhlprobe (Hb wirkt peroxidaseartig), z. B. bei blutendem Kolonpolypen, chronisch entzündlicher Darmerkrankung, Hämorrhoidalblutung, Kolonkarzinom
- **falsch-positiv:** Verzehr von rohem Fleisch (hämo- und myoglobinhaltig)
- **falsch-negativ:** Aufnahme großer Mengen an Vitamin C (Obst, Vitamin C Präparat).

#### LERNTIPP

Abgesehen von echten GI Blutungen kann auch der Verzehr von rohem Fleisch zu einem (in diesem Fall aber falsch) positiven Testergebnis führen. Auch Vitamin C kann Einfluss auf den Testausgang haben: So führt z. B. der reichliche Verzehr von Vitamin C reichem Obst zu falsch negativen Ergebnissen, obwohl eigentlich Blut im Stuhl vorhanden ist.

Die Sensitivität des Testverfahrens ist geringer als bei immunologischem Hb-Nachweis. Dieser ist auch spezifischer, da tierisches Hb nicht erfasst wird.

**Konsequenz:** Jeder positive Test muss weiter abgeklärt werden, i. d. R. mittels Gastro- und Koloskopie.

#### PRÜFUNGSHIGHLIGHTS

- ! **H<sub>2</sub>-Atemtest:** eignet sich zum Ausschluss einer Laktoseintoleranz
- !!! **Guajak-Test** (Hämoccult Test): Ein positives Ergebnis muss weiter mittels Gastro- und Koloskopie abgeklärt werden. Falsch negative Ergebnisse können bei der Einnahme von Vitamin C Präparaten vorkommen, falsch positive beim Verzehr von rohem Fleisch.

## 19.3 Pankreas

### 19.3.1 $\alpha$ -Amylase, Pankreasiform (P-Amylase)

#### Indikation:

- akute Pankreaserkrankungen
- andere abdominelle Erkrankungen mit Pankreasbeteiligung.

**Präanalytik:** Die P-Amylase sollte immer aus möglichst frischem Untersuchungsmaterial (Serum oder Heparinplasma) bestimmt werden, damit die Hemmung der S-Amylase möglichst vollständig gelingt.

Die Bestimmung der P-Amylase im Urin (Amylaseaktivität pro g Kreatinin) kann zum Nachweis einer zurückliegenden Pankreasaffektion herangezogen werden, wenn die P-Amylase im Blut schon wieder in den Referenzbereich zurückgekehrt ist.

**Methodik:** Zur Messung der Pankreas (P)-Amylase wird die Speicheldrüsen (S)-Amylase mit monoklonalen Antikörpern gehemmt und mittels chromogenem Substrat die verbliebene Aktivität der P-Amylase gemessen.

Tab. 19.2 Referenzwerte der Pankreasenzyme (37°)

Referenzwerte	Erwachsene
Gesamtamylase (Serum, Plasma)	70 220 U/l
Gesamtamylase (Urin)	≤ 1240 U/l
P-Amylase (Serum, Plasma)	17 115 U/l
Lipase (Serum, Plasma)	testabhängig

**Auswertung:** Referenzwerte finden sich in Tab. 19.2. Falsch hohe Werte können auftreten bei

- sehr hoher Aktivität der Speichel  $\alpha$ -Amylase (sehr selten)
- Gabe von Hydroxyethylstärke als Blutplasmaersatz (verlängerte Halbwertszeit).
- **Differenzialdiagnose Makroamylasämie:** Die Amylase ist hier bei an IgA gebunden, was zu einer Verlängerung ihrer Halbwertszeit führt. Prävalenz: ca. 1,5%; keine Krankheits-symptomatik.

### 19.3.2 Lipasen

#### Indikation:

- akute Pankreaserkrankungen
- andere abdominelle Erkrankungen mit Pankreasbeteiligung.

**Präanalytik und Methodik:** Die Lipase ist bei Raumtemperatur mindestens eine Woche stabil. Bestimmung aus Serum oder Plasma. Im Unterschied zur P-Amylase ist sie nicht im Urin vorhanden.

Bestimmung der Lipase:

- Turbidimetrischer Test: abnehmende Trübung der Substratmulsion (Triolein) infolge von Hydrolyse. Registriert wird die Abnahme der Absorption bei 340 nm. Die Emulsion muss mit Natriumdesoxycholat in hoher Konzentration stabilisiert werden. Der Hemmeffekt dieses Gallensäuresalzes auf die Lipase wird durch ebenfalls zugesetzte Colipase unterdrückt. Stören die Lipoproteinlipasen bleiben dagegen gehemmt und werden bei der Messung nicht miterfasst.
- enzymatische Lipasebestimmung: komplexe Testverfahren, die Teilschritte der Fettsäure  $\beta$ -Oxidation nutzen
- titrimetrischer Test (veraltet).

**Referenzbereich:** Testabhängig (vgl. Tab. 19.2)

### 19.3.3 Chymotrypsin und Elastase

**Indikation:** chronische Pankreatitis.

**Methodik:** Chymotrypsin und Elastase werden im Stuhl bestimmt:

- Chymotrypsin: Extraktion mittels Detergens und fotometrische Messung der Enzymaktivität
- Elastase: Extraktion und Messung mittels ELISA (sensitiver und spezifischer als Chymotrypsin).

**Referenzbereiche:**

- Chymotrypsin: normal: > 6 U/g Stuhl
- Elastase: 175 2500  $\mu$ g/g Stuhl

#### Sekretin-Pankreozymin-Test

**Indikation:** Verdacht auf eine exokrine Pankreasinsuffizienz.

**Prinzip und Durchführung:** Direkte Messung der Enzymausschüttung des Pankreas pro Minute (U/min) nach Stimulation. Dabei werden die Hormone Sekretin und Pankreozymin, die aus dem Dünndarm stammen, intravenös injiziert. Sekretin stimuliert die Bikarbonatausscheidung des Pankreas und Pankreozymin die Abgabe von Amylase, Lipase, Chymotrypsin und Trypsin. Anschließend wird mit einer Sonde Dünndarmsaft gewonnen und analysiert.

**Auswertung:** Bei einer schweren Insuffizienz des exokrinen Pankreas findet man nur eine geringe oder überhaupt keine Stimulation der Flüssigkeits-, Bikarbonat- und Enzymausscheidung.

## 19.4 Leber

### 19.4.1 Enzyme

#### Transaminasen

##### ASAT

**Synonym:** Aspartat Amino Transferase (ASAT), früher: Glutamat Oxalacetat Transaminase (GOT)

##### Indikation:

- Erkennung, Differenzierung und Verlaufsbeurteilung von Erkrankungen der Leber und der Gallenwege (Hepatitis, Zirrhose, Cholestase, toxische Schäden, Leberstauung, Leberabszess, Lebertumor und Metastasen)
- Differenzialdiagnostik von
  - Erkrankungen der Skelett- und Herzmuskulatur
  - Lungeninfarkt
  - hämolytischer Anämie.

**Präanalytik:** Die ASAT kann aus Serum oder Heparinplasma bestimmt werden. Bei Kühlung ist sie in der Untersuchungsprobe mehrere Tage stabil. Zu beachten ist, dass bei Hämolyse falsch hohe Messwerte gefunden werden, da die Erythrozyten deutliche Mengen ASAT enthalten.

**Methodik:** Die Aspartat Amino Transferase katalysiert die Übertragung der Aminogruppe von Aspartat auf 2-Oxoglutarat unter Bildung von Glutamat und Oxalacetat. In der nachgeschalteten Indikatorreaktion wird das Oxalacetat mithilfe von NADH und Malatdehydrogenase zu Malat reduziert. Gemessen wird die Absorptionsabnahme in der Indikatorreaktion aufgrund des **NADH-Verbrauches**. Die Messung besteht aus der Bestimmung des Reagenzienleerwertes und der Bestimmung des Gesamtumsatzes.

**Gestört** ist die **ASAT-Bestimmung** bei terminaler Hepatopathie, wenn die Aktivität der Glutamatdehydrogenase (GDH) und der Ammoniakkonzentration stark erhöht ist. Dies kann im Reaktionsablauf nicht abgefangen werden.

**Referenzbereich:** Die **Referenzwerte** sind bei Frauen bis 31 U/l und Männern bis 35 U/l. Kinder haben etwas höhere Werte.

##### ALAT

**Synonym:** Alanin amino Transferase (ALAT), früher: Glutamat Pyruvat Transaminase (GPT)

**Indikation:** Erkennung, Differenzierung und Verlaufsbeurteilung von Erkrankungen der Leber und Gallenwege. Die ALAT ist leberspezifisch und hat daher größere diagnostische Bedeutung als die ASAT.

**Präanalytik:** Die Transaminase ALAT kann aus Serum oder Heparinplasma bestimmt werden. Bei Kühlung ist die ALAT in der Untersuchungsprobe mehrere Tage stabil, Einfrieren der Proben ist nicht empfehlenswert.

**Methodik:** Die Alanin amino Transferase katalysiert die Übertragung der Aminogruppe von L-Alanin auf 2-Oxoglutarat unter Bildung von Glutamat und Pyruvat. In der nachgeschalteten Indikatorreaktion wird das Pyruvat mithilfe von NADH zu Laktat reduziert. Diese Reaktion wird durch die Laktatdehydrogenase katalysiert. Gemessen wird die Absorptionsabnahme in der Indikatorreaktion aufgrund des NADH-Verbrauchs. Die Messung besteht aus der Bestimmung des Reagenzienleerwertes und der Bestimmung des Gesamtumsatzes.

**Referenzwerte:** Referenzwerte: Frauen bis 34 U/l, Männer bis 45 U/l. Bei Kindern liegen sie etwas höher.

#### $\gamma$ -Glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT)

##### Indikation:

- akute Virushepatitis (Heilungsverlauf)
- chronische Hepatiden (im Remissionsintervall oft  $\gamma$ -GT allein erhöht)
- alkoholtoxische Leberzellschädigung
- Verschlussikterus
- Lebermetastasen
- Pankreaserkrankungen mit Leberbeteiligung.

**Präanalytik:** Die  $\gamma$ -Glutamyltransferase ist eines der stabilsten Enzyme überhaupt. Daher kann die Probe bei Raumtemperatur für mindestens eine Woche ohne Aktivitätsverlust gelagert werden.

**Methodik:**  $\gamma$ -GT katalysiert die Übertragung der  $\gamma$ -Glutamylgruppe von L- $\gamma$ -Glutamyl-3-carboxy-4-nitranilid (Glucana) auf Glycylglycin. Dabei bilden sich L- $\gamma$ -Glutamyl-Glycylglycin und 5-Amino-2-Nitrobenzoesäure und dieses gelbe Reaktionsprodukt wird gemessen. Die Messung besteht aus der Bestimmung des Reagenzienleerwertes und der Bestimmung des Gesamtumsatzes.

**Referenzwerte:** Die Referenzwerte sind 9–36 U/l bei Frauen und 12–64 U/l bei Männern. Kinder unter 3 Jahren zeigen z.T. deutlich höhere Werte.

#### Cholinesterasen

**Synonym:** Serumcholinesterase; Pseudocholinesterase; Plasmacholinesterase

##### Indikation:

- Diagnostik von Lebererkrankungen ( $\rightarrow$  sensitiver Marker der Proteinsyntheseleistung)
- nephrotisches Syndrom
- Insektizidvergiftung
- präoperativer Ausschluss einer Muskelrelaxansunverträglichkeit.

**Präanalytik:** Die Cholinesterase ist **sehr stabil**. Lagerung über 7 Tage bei Raumtemperatur führt zu keinem Aktivitätsverlust. Die Acetylcholinesterase (ACHE) kann im **Vollblut** nach Lyse der Erythrozyten bestimmt werden und spielt als Folgeuntersuchung zur CHE-Bestimmung insbesondere bei Verdacht einer Vergiftung mit chemischen Kampfstoffen eine Rolle.

**Methodik:** Die Cholinesterase (CHE) hydrolysiert Butyrylthiocholin unter Freisetzung von Buttersäure und Thiocholin. Thiocholin reduziert in der Indikatorreaktion gelbes Kaliumhexacyanoferrat(III) zu farblosem Kaliumhexacyanoferrat(II) und die Absorptionsabnahme bei 405 nm wird gemessen.

**Referenzwerte:** Die Referenzwerte liegen bei Frauen bei 4–12,6 kU/l, bei Männern bei 5,1–11,7 kU/l. Kleine Kinder (bis 6 Lebensmonate) haben bis zu 50% höhere Werte. Während der Schwangerschaft kann die CHE leicht vermindert sein.

### Glutamatdehydrogenase

#### Indikation:

- Ausmaß einer akuten Leberparenchymschädigung
- Differenzialdiagnostik des Ikterus
- sekundäre Leberschäden (z. B. toxisch, durch Hypoxie).

**Präanalytik:** Bei Kühlung der Probe ist die GD mindestens 3 Tage stabil. Bei trüben (lipämischen) Proben kann die Ausgangsabsorption den Wert von 2,5 überschreiten und eine nicht lineare Absorptionsabnahme hervorrufen.

**Methodik:** Die Glutamat Dehydrogenase katalysiert die reduktive Aminierung von 2-Oxoglutarat zu L-Glutamat unter gleichzeitiger Oxidation von NADH. Gemessen wird die Absorptionsabnahme (NADH) bei 340 nm.

#### Referenzwerte:

- Frauen bis 5 U/l
- Männer bis 7 U/l.

### Alkalische Phosphatase

#### Indikation:

- Knochenerkrankungen (erhöhte Osteoblastenaktivität)
- Cholestase.

**Präanalytik:** Bei Kühlung mindestens 5 Tage stabil. Isoenzymuntersuchungen (mittels Elektrophorese) sollten dagegen aus möglichst frischem Untersuchungsmaterial durchgeführt werden.

**Methodik:** Die alkalische Phosphatase katalysiert bei pH 10,1 die Hydrolyse von 4-Nitrophenylphosphat und die Übertragung des Phosphorsäurerestes auf N-Methyl-D-Glucosamin. Gemessen wird das gelb gefärbte p-Nitrophenolatanion.

**Referenzwerte:** bei Frauen 38–145 U/l, bei Männern 44–155 U/l. Bei Kindern müssen sie nach Alter und Geschlecht differenziert werden und liegen z. T. deutlich höher.

## 19.4.2 Gallenfarbstoffe und Gallensäuren

### Bilirubin und Urobilinogen

**Indikation:** Diagnostik und Verlauf eines Ikterus.

**Präanalytik:** Bilirubin unterliegt leicht der Fotooxidation durch kurzwelliges Licht. Das Untersuchungsmaterial muss daher lichtgeschützt aufbewahrt werden.

#### Methodik:

**Fotometrische Bestimmung (nach Jendrassik und Graf):** Direktes (glucuronidiertes) Bilirubin wird mit diazotierter p-Aminobenzolsulfonsäure gespalten. Der entstehende Azofarbstoff wird in alkalischem Milieu fotometrisch gemessen. Indirektes Bilirubin ist an Albumin gebunden und muss vor der Messung mit Coffein aus dieser Bindung freigesetzt werden. Mit dieser Methode werden das direkte Bilirubin und das Gesamtbilirubin erfasst. Die Konzentration des indirekten Bilirubins lässt sich daraus errechnen.

**Direkte Absorptionsfotometrie beim Neugeborenen:** Beim Neugeborenen stellt das indirekte Bilirubin den größten Teil des Gesamtbilirubins dar, da die Glucuronidierungskapazität der Leber noch unterentwickelt ist. Das indirekte Bilirubin ist orange-gelb, was fotometrisch bei 561 nm bestimmt werden kann. Hämoglobin, das mit der direkten Absorptionsfotometrie interferiert, kann durch die zusätzliche Messung bei 551 nm ausgeschaltet werden. Beim Erwachsenen machen Carotinoide aus der Nahrung die direkte Fotometrie des Bilirubins unmöglich; beim Neugeborenen sind diese noch nicht im Blut vorhanden.

**Nachweis von Bilirubin im Urin:** Das Bilirubin im Urin ist nahezu ausschließlich glucuronidiert und lässt sich mittels Teststreifen nachweisen.

**Nachweis von Urobilinogen im Urin:** Urobilinogen lässt sich im Urin durch Bildung eines roten Farbstoffs mit p-Dimethylbenzaldehyd und Extraktion in Chloroform oder durch ein Teststreifenverfahren, das auf dem Prinzip der Azokupplung beruht, halbquantitativ nachweisen. Die meisten Urinteststreifen haben ein Testfeld für Urobilinogen.

#### Referenzwerte:

- beim Erwachsenen:
  - Gesamtbilirubin (T BIL):  $\leq 1,1$  mg/dl
  - Direktes Bilirubin (D BIL):  $\leq 0,3$  mg/dl
- bei Neugeborenen: Hier liegt fast ausschließlich indirektes Bilirubin vor (I BIL):  $\leq 9$  mg/dl am 2. Lebenstag,  $\leq 13,5$  mg/dl 5. Lebenstag.

## 19.4.3 Leberfunktionstests

### Galaktosebelastungstest

**Indikation:** Beurteilung der Leberzellfunktion.

**Durchführung:** Vor sowie 120 min nach Zufuhr einer oralen Galaktoselösung werden die Serumkonzentration von Galaktose im venösen Blut bzw. die Galaktoseausscheidung im Urin gemessen.

**Beurteilung:** Auch bei leicht gestörter Leberzellfunktion bleibt die Galaktose 120 min nach oraler Galaktosegabe erhöht ( $> 150$  mg/dl). Die Galaktosebelastung ist sensitiver als die ALAT.

## 19.4.4 Hepatitisdiagnostik

Ausführliches zur Hepatitisdiagnostik können Sie im Skript Innere/Chirurgie Verdauungssystem nachlesen. Tab. 19.3 gibt einen Überblick über die wichtigsten Parameter.

Tab. 19.3 Hepatitisdiagnostik

Virus	Infektionstyp	serologische Parameter
Hepatitis A	frische Infektion	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anti HAV IgM</li> </ul>
	stattgehabte Infektion/Impfung	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anti HAV IgG (lebenslange Persistenz)</li> </ul>
Hepatitis B	frische Infektion	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anti HBc IgM</li> <li>▪ HBs Antigen</li> <li>▪ HBe Antigen</li> <li>▪ HBV DNA</li> </ul> <p><b>diagnostische Lücke:</b> Wenn HBs Antigen bereits negativ und anti HBs noch nicht nachweisbar ist, ist Anti HBc IgM der einzige Hinweis auf eine frische HBV Infektion</p>
	Infektiosität	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HBe Antigen (Marker für Virusreplikation)</li> <li>▪ HBV DNA</li> </ul>
	chronische Infektion (HBs Ag Persistenz > 6 Monate)	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ chronisch inaktive Hepatitis (gesunder HBs Antigen Träger)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ positiv: HBs Antigen, Anti Hbe, Anti HBc IgG</li> <li>▪ negativ: HBe Antigen, Anti HBs (Serokonversion von HBe Antigen in Anti HBe ist erfolgt)</li> </ul> <p>bei manchen Patienten lassen sich wenige HBV DNA Kopien nachweisen</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ chronisch aktive Hepatitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ positiv: HBs Antigen, HBe Antigen, HBV DNA, Anti HBc IgG</li> <li>▪ negativ: Anti HBe, Anti HBs (fehlende Serokonversion)</li> </ul>
	stattgehabte Infektion mit Ausheilung	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ anti HBs (Marker für Ausheilung)</li> <li>▪ anti HBc IgG (lebenslange Persistenz: „Seronarbe“)</li> </ul>
Hepatitis C	frische Infektion/Infektiosität	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HCV RNA</li> </ul>
	chronische Infektion	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HCV RNA, Anti HCV (Auftreten nach 1-5 Monaten)</li> </ul>
Hepatitis D	frische Superinfektion (Koinfektion)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ positiv: Anti HDV IgM, HDV RNA, HBs Antigen</li> <li>▪ negativ: Anti HBc IgM</li> </ul>
	frische Simultaninfektion (Koinfektion)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ anti HDV IgM, HDV RNA, HBs Antigen, Anti HBc IgM</li> </ul>
Hepatitis E	frische Infektion	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anti HEV IgM</li> </ul>

## 20 Endokrines System und Stoffwechsel

### 20.1 Endokrines System

Die einfachsten Untersuchungen zur endokrinen Diagnostik sind einmalige Hormonbestimmungen im Blut. Hormone, die weitgehend unverändert renal ausgeschieden werden, können auch im (Sammel-)Urin gemessen werden. Feinere Einblicke in die hormonellen Regulationssysteme erlauben Stimulations- und Suppressionstests.

#### 20.1.1 Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen

##### GnRH-Test

##### Indikation:

- Diagnostik der Hypophysenvorderlappenfunktion
- Differenzialdiagnostik des Hypogonadismus
- Differenzialdiagnostik der Pubertät bei Kindern.

**Durchführung:** Nach Abnahme der Blutprobe und Bestimmung von FSH und LH im Serum werden 100 µg GnRH i.v. injiziert (beim Kleinkind 25 µg). Nach 30 min erneute Blutabnahme und Hormonbestimmung.

##### Auswertung:

##### ▪ Normalbefund:

- beim Erwachsenen: 2-8 facher Anstieg von LH und und 2-3 facher Anstieg von FSH
- beim Kind (präpubertär): kein Anstieg
- pubertär: 2 facher Anstieg

##### ▪ pathologischer Befund:

- primärer Hypogonadismus: zu starker Anstieg
- sekundärer Hypogonadismus: kein Anstieg
- Pubertas praecox: vorzeitiger Anstieg in der Kindheit.

## LH, FSH

### Indikationen:

- Diagnostik von Entwicklungsstörungen
- Differenzialdiagnostik einer ovariellen Insuffizienz (Frauen)
- Differenzialdiagnostik des Hypogonadismus bzw. der Infertilität (Männer).

**Methodik:** Chemilumineszenz- oder Enzym Immunoassay.

### Auswertung:

#### ▪ LH-Normalbefund bei Frauen:

Follikelphase: 3–15 IU/l  
Ovulation: 20–200 IU/l  
Lutealphase: 5–10 IU/l  
Postmenopause: > 20 IU/l

#### ▪ FSH-Normalbefund bei Frauen:

Follikelphase: 2–10 IU/l  
Ovulation: 8–20 IU/l  
Lutealphase: 2–8 IU/l  
Postmenopause: > 20 IU/l

#### ▪ LH- und FSH-Normalbefund bei Männern: < 15 IU.

Erhöhte Werte von LH und FSH finden sich bei primärem Hypogonadismus sowie in der Menopause, erniedrigte Werte bei sekundärem Hypogonadismus sowie Einnahme von oralen Kontrazeptiva. Erhöhte LH Werte finden sich außerdem bei Frauen mit polyzystischem Ovarial Syndrom.

### LERNTIPP

Nimmt eine Frau orale Kontrazeptiva ein, sind FSH, LH und auch Östradiol erniedrigt.

## TRH-Test

### Indikation:

- Diagnostik der Hypophysenvorderlappenfunktion
- Differenzialdiagnostik bei auffälligem TSH basal
- Differenzialdiagnostik bei latenter Hyperprolaktinämie.

**Durchführung:** Nach der Blutentnahme für die basale TSH Bestimmung wird dem Patienten synthetisches TRH i.v. (0,2 mg) oder als Nasenspray (2 mg) verabreicht. Nach 30 min wird eine 2. Probe für eine weitere TSH Bestimmung (stimulierter Wert) gewonnen.

**Auswertung:** Beurteilt werden der Basalwert und das Ausmaß der Stimulation (TSH bzw. Prolaktinanstieg).

- TSH steigt normalerweise deutlich an (mindestens 2,5 mU/l).
- Prolaktin sollte auf mindestens das 4 Fache des Basalwertes ansteigen
  - Frauen: < 25 µg/l
  - Männer: < 18 µg/l

**Bemerkung:** Eine Testwiederholung sollte frühestens nach 14 Tagen erfolgen, da es infolge der TRH Verabreichung ebenfalls zu einer vorübergehenden Hemmung der TSH Freisetzung kommen kann.

## GHRH-Test

### Indikation:

- Diagnostik der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz
- Verdacht auf GH Mangel.

**Durchführung:** 30 min vor Testbeginn wird ein i.v. Zugang gelegt und dann unmittelbar vor Testbeginn die basale hGH Konzentration gemessen. Danach wird 1 µg/kg GHRH i.v. injiziert und in 15 minütigem Abstand wiederholt hGH bestimmt.

**Auswertung:** Normal ist ein hGH Anstieg > 10 µg/l.

## hGH (STH) und IGF-I

**Indikationen:** hGH wird gemessen, um Sekretionsstörungen von Wachstumshormon zu erfassen, zur Differenzialdiagnostik von Wachstumsstörungen, einer HVL Insuffizienz, Hypophysentumoren oder Hypoglykämien sowie zum Nachweis einer ektopen GH /GHRH Produktion.

IGF I wird v.a. zur Ursachenabklärung eines GH Mangels im Kindesalter bestimmt.

**Methodik:** Radio Immunoassay, Lumineszenzimmunoassay.

**Referenzbereich:** Der Referenzbereich für hGH ist stark vom verwendeten Testkit abhängig und liegt bei Erwachsenen < 4 µg/l (darüber bei Kindern).

**Bemerkung:** hGH wird pulsatil freigesetzt und ist im Gegensatz zu IGF I starken Schwankungen unterworfen. IGF I ist daher die bessere Screening Methode.

Nach einer körperlichen Belastung von ca. 20 min sowie etwa 1 h nach dem Einschlafen steigt hGH normalerweise auf > 10 µg/l an.

## Glukosebelastungstest

**Indikation:** Diagnostik eines Wachstumshormonüberschusses.

**Durchführung:** Nach einer basalen Blutentnahme werden die Werte für hGH und Glukose bestimmt. Anschließend erhält der Patient 75 g Glukose gelöst in 400 ml Wasser zu trinken. Nach 30, 60, 90 und 120 min erneute Blutabnahme. Bestimmung jeweils von hGH und Glukose.

**Auswertung:** Normalbefund: Basaler hGH Spiegel oder Suppression eines Wertes < 1 µg/l.

## Insulinhypoglykämietest

### Indikation:

- Diagnostik eines Wachstumshormonmangels
- Diagnostik eines ACTH Mangels
- Diagnostik eines Insulinoms.

**Durchführung:** Blutentnahme 15 min vor bzw. unmittelbar bei Testbeginn, wobei der Patient 12 h zuvor nüchtern bleiben sollte. Bestimmt werden hGH und Glukose (evtl. auch C Peptid sowie Kortisol). Danach werden 0,1 IE Altinsulin/kg KG i.v. appliziert und nach 15, 30, 60 und 90 min erneut Blutuntersuchungen durchgeführt.

**Auswertung:** Wichtig: Die Blutglukose muss unter die Hälfte des Ausgangswertes oder < 40 mg/dl (= < 2,2 mmol/l) abfallen, da mit das Ergebnis gewertet werden kann.

- Steigt hGH auf > 10 µg/l an, kann ein Wachstumshormonmangel ausgeschlossen werden. Werte < 5 µg/l sprechen für einen kompletten hGH Mangel.
- Bei Patienten mit Hypophyseninsuffizienz ergibt sich maximal ein geringer Kortisolanstieg.
- Beim Gesunden sinkt die C Peptidkonzentration (S.117) auf < 60 % des Ausgangswertes, bei Patienten mit Insulinom ändert sich die C Peptidkonzentration nicht.

**PRAXIS** Im Rahmen des Tests kann ein hypoglykämischer Schock auftreten (→ strikte ärztliche Überwachung und Bereithaltung von 20 %iger Glukoselösung).

### CRH-Test

#### Indikation:

- Diagnostik der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz
- Differenzialdiagnose bei Cushing Syndrom.

**Durchführung:** Gemessen werden ACTH und das Plasmakortisol vor und 30 bzw. 60 min nach i. v. Injektion von 100 µg CRH.

**Auswertung:** Kortisol steigt um die Hälfte des Ausgangswertes, ACTH typischerweise um das Doppelte (mindestens aber um die Hälfte des Ausgangswertes).

### ACTH

**Indikation:** Differenzialdiagnostik eines Hyper- bzw. Hypokortisolismus.

**Methodik:** Radio , Lumineszenz Immunoassay.

**Referenzbereich:** Der Referenzbereich beim Erwachsenen liegt zwischen 5 und 35 ng/l.

**Bemerkungen:** ACTH sollte immer in Zusammenschau mit Kortisol beurteilt werden.

Falsch niedrige Werte können durch Instabilität der Probe verursacht sein, falsch hohe Werte durch Stress, Einnahme oraler Kontrazeptiva oder Alkoholkonsum.

### Prolaktin

**Indikation:** Differenzialdiagnostik bei

- Amenorrhö
- Libido und Potenzstörungen
- Galaktorrhö
- Hypogonadismus.

**Methodik:** Radio , Lumineszenz Immunoassay. Die Blutentnahme sollte nach Möglichkeit stressfrei und vor einer Palpation der Brustdrüse erfolgen, da beides die Prolaktinausschüttung fördert.

#### Referenzbereich:

- **Normalbefund bei Frauen:**  
Follikelphase: 2–18 µg/l  
Lutealphase: 4–25 µg/l  
Postmenopause: 2–20 µg/l
- **Normalbefund bei Männern:** 2–18 µg/l.

### Panhypophysentest

**Indikation:** Verdacht auf Hypophyseninsuffizienz oder Hypophysentumor.

**Durchführung:** Kombinierte Testung der Hypophysenhormone nach direkter oder hypothalamisch vermittelter Stimulation. Basal werden Kortisol, TSH, fT<sub>4</sub>, Prolaktin, LH, FSH, Östradiol (bei Frauen), Testosteron (bei Männern), Progesteron, GH und ACTH (Spezialabnehmeröhrchen mit Proteasehemmstoff) bestimmt. Nach i. v. Gabe von CRH, TRH und GHRH werden nach 30 und 60 min Kortisol, TSH, Prolaktin, LH, FSH, GH und ACTH erneut ge-

messen. Zusätzlich kann noch mit i. v. Insulin (Altinsulin (0,1 IE/kg) stimuliert werden.

**Auswertung:** Bei ausreichender Hypophysenfunktion zeigen sich ein Anstieg von ACTH um >50% (Basalwerte <5–35 ng/l), Kortisol um >50% (Basalwert >7 µg/dl), GH auf >10 µg/l (oder Basalwert >10 µg/l), TSH um >2,5 mE/l (Basalwert 0,5–4,0 mE/l), Prolaktin auf über das 4-fache des Basalwertes (w: <25 µg/l; m: 18 µg/l), LH auf das 4–6-fache seines normalen Basalwertes und FSH auf das 2–3-fache seines normalen Basalwertes.

#### PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



! FSH, LH und Östradiol sind bei Einnahme oraler Kontrazeptiva erniedrigt.

## 20.1.2 Hypophysenhinterlappen

### ADH

#### Indikation:

- Diagnostik eines Diabetes insipidus
- Diagnostik eines Schwarz Bartter Syndroms.

**Methodik:** Radio Immunoassay.

**Referenzbereich:** Der Referenzbereich liegt zwischen 1 und 4,5 ng/l. ADH sollte niemals isoliert beurteilt werden, sondern immer in Zusammenschau mit Serum Na<sup>+</sup> sowie Plasma- und Urinosmolalität.

**Bemerkungen:** Hohe Fehleranfälligkeit bei der Probenabnahme und Transport: Abnahme im Liegen, Verwendung von gekühlten Röhrchen und eisgekühlter Transport, Probe rasch zentrifugieren.

### Durstversuch

**Indikation:** Diagnostik eines Diabetes insipidus, d. h. Überprüfung der Konzentrationsleistung der Niere.

**Durchführung:** Testbeginn morgens um 8 Uhr. Ein venöser Zugang wird gelegt, die Harnblase entleert und das Körpergewicht gemessen. Während des Tests herrscht absolute Flüssigkeitskarenz über i. d. R. 6 h, max. 24 h. Basal werden Urinosmolalität, das spezifische Uringewicht, Serum Na<sup>+</sup>, die Serumosmolalität sowie der Hämatokrit, Puls und Blutdruck bestimmt. Stündliche Kontrollen dieser Parameter sowie der Harnmenge und des Körpergewichts.

Abbruchkriterien: Fieber, Blutdruckabfall, Tachykardie, Gewichtsverlust >5% des Körpergewichts.

**Referenzbereiche:** Diabetes insipidus: Urinvolumen nimmt nicht ab, Urinosmolalität <400 mosmol/kg, Serumosmolalität >300 mosmol/kg. Ausgeschlossen werden kann ein Diabetes insipidus bei einer Urinosmolalität >800 mosmol/kg und einer Serumosmolalität <295 mosmol/kg.

**Bemerkung:** Bei V. a. eine psychogene Polydipsie sollte man mit der Flüssigkeitskarenz schon vor dem Test beginnen, da der renale Konzentrationsgradient in der Niere durch die übermäßige Flüssigkeitsaufnahme ausgewaschen wird. Dadurch ist das Konzentrationsvermögen der Niere nur unzureichend und es kann zu einem falsch pathologischen Ergebnis kommen.

### Desmopressin-(DDAVP-)Test

**Indikation:** Differenzialdiagnostik zwischen einem zentralen und renalen Diabetes insipidus.

**Durchführung:** Der Test wird unmittelbar im Anschluss an einen pathologischen Durstversuch angeschlossen. Dabei werden 4 µg DDAVP i. v. oder 20 µg nasal (2 Sprühstöße) verabreicht.

**Auswertung:** Beim zentralen Diabetes insipidus steigt die Urinosmolalität auf > 750 mosmol/kg an, die Diurese lässt nach. Beim renalen Diabetes insipidus bleiben Urinmenge und osmolalität unverändert.

## 20.1.3 Schilddrüse

### TSH

#### Indikation:

- Diagnostik der Schilddrüsenfunktion
- Therapiekontrolle unter Thyroxineinnahme
- Screening beim Neugeborenen.

**Methodik:** Verschiedene Immunoassays (z. B. Mikropartikel, Lumineszenz Immunoassay). Wichtig ist die präzise Messung speziell im unteren Messbereich, damit hyperthyreote Stoffwechselzustände sicher diagnostiziert werden können.

#### Referenzbereich:

- Erwachsene: zwischen 0,3 und 3,5 mU/l
- Neugeborene: 1,0–38,9 mU/l.

### fT<sub>3</sub>, fT<sub>4</sub>

**Indikation:** Verdacht auf Schilddrüsenfunktionsstörung.

- fT<sub>4</sub> Bestimmung: zur Abschätzung der aktuellen peripheren Stoffwechsellage
- fT<sub>3</sub> Bestimmung: wenn TSH und fT<sub>4</sub> nicht eindeutig sind sowie bei V. a. eine isolierte T<sub>3</sub> Hyperthyreose.

**Methodik:** verschiedene Immunoassays.

**Referenzwerte:** Die Referenzwerte betragen beim Erwachsenen:

- fT<sub>3</sub>: 3,5–8,0 pg/ml (5,4–12,3 pmol/l)
- fT<sub>4</sub>: 8–18 ng/l (10–23 pmol/l).

**Bemerkung:** Falsch hohe Werte von fT<sub>4</sub> können bei Heparintherapie und Anwendung einiger Medikamente (z. B. β-Blocker) auftreten. Falsch niedrige Werte können sich im Rahmen schwerer Erkrankungen finden (sog. **Low-T<sub>3</sub>-Syndrom**).

### Thyreoglobulin

Diese Vorstufe der Schilddrüsenhormone ist ein normales Sekretionsprodukt der Schilddrüse. Nach Totalentfernung der Schilddrüse sollte es nicht mehr nachweisbar sein. Daher ist das Thyreoglobulin als Tumormarker für die Verlaufskontrolle geeignet. Ansteigende Werte zeigen eine Tumorneubildung an (Referenzwert: < 50 µg/l). Unter Umständen kann Thyreoglobulin trotz Rezidiv negativ sein, wenn gleichzeitig Antikörper gegen Thyreoglobulin (s. u.) vorhanden sind.

### Schilddrüsen-Antikörper

**Thyreoglobulin-Antikörper (Tg-AK):** Eignen sich zur Diagnostik einer Autoimmunthyreoiditis. Referenzwert: ≤ 60 kU/l.

**TSH-Rezeptor-Antikörper (TR-AK):** Bestimmung indiziert bei V. a. Morbus Basedow (TR-AK praktisch immer erhöht) oder zum Nachweis einer endokrinen Orbitopathie. Referenzwert: < 1,5 IU/l.

**Thyroid-Peroxidase-Antikörper (TPO-AK):** Bestimmung indiziert zum Nachweis einer Autoimmunthyreoiditis (bei Hashimoto Thyreoiditis zu 90 %, bei Morbus Basedow etwa zu 80 % erhöht). Nicht geeignet zur Verlaufsbeurteilung. Referenzwert: ≤ 60 kU/l.

### Kalzitonin

Beim medullären C-Zell-Karzinom können erhöhte Kalzitoninmesswerte nachgewiesen werden. Die Kalzitoninfreisetzung lässt sich zusätzlich mit Pentagastrin stimulieren. Stark erhöhte Werte weisen auf das Vorliegen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms hin.

## 20.1.4 Nebenschilddrüse

### Parathormon

#### Indikationen:

- Differenzialdiagnostik der Hyperkalzämie (Hyperparathyreoidismus oder Tumor?)
- Verlaufskontrolle bei sekundärem Hyperparathyreoidismus
- Diagnostik eines Hypoparathyreoidismus
- Beurteilung des Operationserfolgs (intraoperative Messung).

**Methodik:** Mit Enzym- oder Chemilumineszenz-Immunoassay wird das intakte Parathormon (iPTH) gemessen.

Mittels eines immunochemiluminometrischen Tests (ICMA) kann iPTH innerhalb von 15 min gemessen werden. Nach operativen Eingriffen an Schilddrüse oder Nebenschilddrüse lässt sich der Behandlungserfolg anhand der Höhe des iPTH vorhersagen: Fällt iPTH 10 min nach operativer Therapie des primären Hyperparathyreoidismus um > 50 % ab, sind die Heilungsaussichten nahezu 100 %.

**Auswertung:** Referenzbereich: 10–65 ng/l (1–7 pmol/l). Wichtig ist das Verhältnis im Vergleich zum Serumkalzium.

- erhöhte Werte: primärer Hyperparathyreoidismus (Serum Ca<sup>2+</sup> ↑), sekundärer Hyperparathyreoidismus (Ca<sup>2+</sup> normal), Pseudohypoparathyreoidismus (Ca<sup>2+</sup> ↓)
- niedrige Werte: Hypoparathyreoidismus (Ca<sup>2+</sup> ↓), Tumor (Ca<sup>2+</sup> ↑).

### Vitamin D

#### Indikation:

- Aktives Vitamin D (Vitamin D<sub>3</sub>, Kalzitriol, 1,25-Dihydroxyvitamin D): bei Niereninsuffizienz, Erkrankungen der Nebenschilddrüsen und Vitamin D-Resistenzen
- Kalzidiol (25-Hydroxyvitamin D) im Serum: zum Nachweis eines Vitamin D-Mangels oder einer Intoxikation.

**Methodik:** Radioimmunoassay, HPLC, HPLC-MS/MS.

**Auswertung:** Die Referenzbereiche sind methodenabhängig. Der wünschenswerte Bereich für 25-OH-Vitamin D liegt bei 40–50 µg/l. Circa die Hälfte der Bevölkerung (insbesondere Senioren) haben abhängig vom Lebensalter und von der Jahreszeit (Sonneneinstrahlung) eine mehr oder weniger ausgeprägte Minderversorgung.

## 20.1.5 Gonaden

### Testosteron

#### Indikation:

- Diagnostik der Hodenfunktion
- Differenzialdiagnostik bei Hirsutismus/Virilisierung sowie Zyklusstörungen bei der Frau.

**Methodik und Durchführung:** Bestimmung aus Serum oder Plasma mittels CLIA oder ECLIA. Die Blutprobe wird morgens abgenommen (zirkadiane Ausschüttung).

#### Referenzwerte:

- Gesamttestosteron beim Mann: 3–10 µg/l (12,1–31 nmol/l)
- bei der geschlechtsreifen Frau: 0,14–0,54 µg/l (0,5–1,9 nmol/l), in der 2. Zyklushälfte erhöht.

Aus dem Quotienten Gesamttestosteron : sexualhormonbindendes Globulin lässt sich der freie Androgenindex berechnen, der das bioaktive freie Testosteron darstellt.  $\frac{2}{3}$  des Testosterons sind normalerweise an sexualhormonbindendes (SHBG) gebunden.

### Östradiol

#### Indikation:

- Diagnostik der ovariellen Funktion
- Überwachung der Sterilitätstherapie.

**Methodik:** LIA, RIA.

#### Referenzwerte:

- Frauen: zyklusabhängig
  - Follikelphase: 30–200 ng/l
  - Ovulation: 150–350 ng/l
  - Lutealphase: 100–200 ng/l.
- Männer: < 10 ng/l (< 200 pmol/l)

### 17-OH-Progesteron

**Indikation:** Diagnostik eines 21-Hydroxylasemangels (AGS).

**Methodik:** EIA oder RIA. Bestimmung aus Serum oder Plasma.

**Auswertung:** Erhöhte Werte finden sich bei 21-Hydroxylasemangel.

## 20.1.6 Nebennierenrinde

### Kortisol

**Indikation:** Diagnostik eines Hyper- bzw. Hypokortisolismus.

**Methodik:** Immunoassay, z. B. Lumineszenz-Immunoassay.

**Durchführung:** Die Bestimmung eines einzelnen Kortisolwertes im Blut ist aufgrund der ausgeprägten zirkadianen Rhythmik diagnostisch von geringem Wert. Die Bestimmung der Ausscheidung des freien, nicht-metabolisierten Kortisols im 24-h-Urin unterliegt der Unzuverlässigkeit der Urinsammlung. Als erster diagnostischer Schritt wird daher häufig ein **Kortisol-tagesprofil** erstellt: Messung des Kortisolspiegels im Plasma oder Serum zu festgelegten Zeiten (z. B. 6, 12, 18, 24 Uhr).

Als alternatives Probenmaterial kann Speichel für die Kortisolbestimmung verwendet werden.

**Referenzwerte:** Die Referenzwerte für Kortisol sind tageszeitabhängig (Maximum: 8 Uhr: 5–25 µg/dl). Kinder zeigen niedrigere Werte als Erwachsene.

### ACTH-Test

#### Indikation:

- Verdacht auf Nebenniereninsuffizienz
- Differenzialdiagnostik der Hyperandrogenämie.

**Durchführung:** Nach Abnahme einer Blutprobe und Kortisolbestimmung appliziert man Synacthen und überprüft den Kortisolspiegel nach 1 h erneut.

**Auswertung:** Eine NNR-Insuffizienz ist ausgeschlossen, wenn Kortisol auf das Doppelte des Ausgangswerts ansteigt.

### Dexamethasonhemmtest

Tab. 20.1 gibt einen Überblick über den niedrig- und hochdosierten Dexamethasonhemmtest.

**Bemerkung:** Vereinzelt kommt ein falsch pathologisches Testergebnis als sog. „Pseudo-Cushing“ vor, bei Patienten mit endogener Depression, unter Stress, bei Medikation mit Östrogenen oder Antiepileptika, bei Alkoholabusus und Adipositas.

Der hochdosierte Dexamethasonhemmtest darf nur stationär durchgeführt werden.

### Aldosteron

#### Indikation:

- Diagnostik eines Hyperaldosteronismus
- Differenzialdiagnostik der arteriellen Hypertonie
- Elektrolytstörungen (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>).

**Methodik:** Bestimmung im Serum bzw. Plasma oder Urin (24-h-Sammelurin) mittels RIA.

Tab. 20.1 Niedrig- und hochdosierter Dexamethasonhemmtest

	niedrigdosierter Dexamethasonhemmtest	hochdosierter Dexamethasonhemmtest
<b>Indikation</b>	initiale Diagnostik eines Cushing-Syndroms	Differenzialdiagnostik des Cushing-Syndroms
<b>Durchführung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ abends (23 Uhr): 2 mg Dexamethason per os</li> <li>▪ am nächsten Morgen: Blutentnahme (stressfrei) und Kortisolbestimmung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bestimmung der basalen Kortisol- und ACTH-Konzentration</li> <li>▪ abends (23 Uhr): 8 mg Dexamethason per os</li> <li>▪ am nächsten Morgen Blutentnahme und Kortisol- bzw. ACTH-Bestimmung</li> </ul>
<b>Auswertung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ physiologisch: Kortisol-suppression &lt; 2 µg/dl</li> <li>▪ Cushing-Syndrom: keine Suppression</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Morbus Cushing: i. d. R. Suppression &lt; 50 % des Ausgangswerts</li> <li>▪ adrenales Cushing-Syndrom oder ektope Ursache: keine Suppression</li> </ul>

**Durchführung:** Für eine aussagekräftige Beurteilung ist eine besondere Patientenvorbereitung erforderlich. Es müssen die meisten Medikamente abgesetzt und die Wasser- und Salzzufuhr in der Vorbereitungsphase kontrolliert werden. Die Blutentnahme erfolgt morgens zwischen 8 und 9 Uhr.

**Auswertung:** Aldosteron sollte immer im Zusammenhang mit Renin beurteilt werden. Der **Referenzbereich** liegt beim Erwachsenen für die Bestimmung im Serum bei 10–160 ng/l im Liegen bzw. 40–310 ng/l im Stehen (Anstieg unter Orthostase); im Urin bei normaler Ernährung bei 6–25 µg/d.

**Bemerkung:** Um falsch pathologische Ergebnisse zu vermeiden, müssen beispielsweise Medikamente wie Saluretika, Laxanzien oder orale Kontrazeptiva, die das RAA-System stimulieren (falsch hohe Werte) sowie Kortikosteroide oder  $\beta$ -Blocker, die das RAA-System hemmen (falsch niedrige Werte), abgesetzt werden.

## Renin

### Indikation:

- Differenzialdiagnostik des Hyperaldosteronismus
- Differenzialdiagnostik der arteriellen Hypertonie.

**Methodik:** Bestimmung aus EDTA-Plasma mittels LIA. Das aktive Renin kann direkt gemessen werden, während die Plasmareninaktivität die Abspaltung von Angiotensin I widerspiegelt.

### Auswertung:

**Referenzbereich:** Der **Referenzbereich** für Renin liegt im Stehen bei 4,1–44,7 ng/l und im Liegen bei 1,4–17,4 ng/l, Renin steigt also unter Orthostase an. Die Plasmareninaktivität beträgt normalerweise <6,6 ng/ml/h (Stehen) und 0,2–2,7 ng/ml/h (Liegen).

**Aldosteron-Renin-Quotient:** Suchtest für den Nachweis oder Ausschluss eines Conn-Syndroms. Unauffällig sind Aldosteron-Renin-Ratiowerte <20. Ratiowerte >20 sind verdächtig, >50 hochwahrscheinlich für einen primären Hyperaldosteronismus. Zur weiteren Abklärung kann ggf. der Captopriltest (s. u.) eingesetzt werden.

## Renin-Aldosteron-Orthostase-Test

**Indikation:** Differenzialdiagnostik des primären Hyperaldosteronismus.

**Durchführung:** Morgens um 8 Uhr wird im Liegen Blut entnommen und Aldosteron sowie Renin bestimmt. Danach soll der Patient für 2 h aufstehen und gehen, bis erneut Blut abgenommen und Aldosteron und Renin bestimmt werden.

**Auswertung:** Physiologischerweise steigen Renin und Aldosteron im Orthostasetest um rund 50–200% des Ausgangswerts an. Pathologische Befunde sind in Tab. 20.2 dargestellt.

Tab. 20.2 Hormonverhalten im Orthostasetest

Renin basal	Aldosteron basal	Renin nach Orthostase	Verdacht auf
normal ↓	normal ↑	↑	bilaterale Hyperplasie
↓	↑	↓	Adenom

## Captopriltest

**Indikation:** Differenzialdiagnostik zwischen primärem und sekundärem Hyperaldosteronismus.

**Durchführung:** Abnahme von Heparinplasma am ruhenden Patienten und Bestimmung von Aldosteron und Renin vor und 2 h nach Gabe von 25 mg Captopril.

**Auswertung:** Physiologisch hemmt Captopril das Angiotensin-converting-Enzym (→ Aldosteron ↓) und stimuliert gleichzeitig die Reninproduktion. Beim primären Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom) sind beide Aldosteronmesswerte hoch, beim sekundären Hyperaldosteronismus ist der Messwert nach Captopril deutlich niedriger. In Grenzfällen kann beim Captopriltest seitengetrennt Nierenvenenblut untersucht werden. Eine Wertedifferenz um mehr als den Faktor 1,5 bedeutet ein verdächtiges Ergebnis.

## Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS)

### Indikation:

- Diagnostik von Nebennierenrindentumoren
- Diagnostik von Funktionsstörungen der Nebennierenrinde
- Differenzialdiagnostik der Androgenerhöhung
- Differenzialdiagnostik bei Hirsutismus
- Differenzialdiagnostik bei Zyklusstörungen.

**Methodik:** Die Bestimmung erfolgt aus dem Serum mittels Enzym- oder Chemilumineszenz-Immunoassay.

### Referenzwerte:

- erwachsene Männer: 0,8–5,6 µg/l
- reproduktionsfähige Frauen: 0,4–4,3 µg/l.

## 20.1.7 Nebennierenmark

### Adrenalin, Noradrenalin und ihre Metabolite

#### Indikation:

- Diagnostik eines Phäochromozytoms
- Abklärung von Synkopen (z. B. im Rahmen von Kipptischuntersuchungen).

**Methodik:** Sowohl für die Messung im Plasma wie im Urin wird die Hochdruckflüssigkeitschromatografie (HPLC) mit elektrochemischer Detektion eingesetzt. Die HPLC-Verfahren erlauben nicht nur die Bestimmung von Adrenalin und Noradrenalin sowie evtl. von Dopamin, sondern auch die Bestimmung der Metanephrine (Metaboliten) und der Vanillinmandelsäure. Die Bestimmung der Metanephrine im Plasma erfordert die Kopplung der HPLC mit einem sehr sensitiven Tandem-Massenspektrometer.

**Durchführung:** Noradrenalin und Adrenalin werden aufgrund ihrer hohen Variabilität im Plasma bevorzugt im Urin, die Metanephrine hingegen im Plasma bestimmt.

- **Bestimmung im 24-h-Urin:** Für Urinuntersuchungen ist die 24-h-Sammlung angesäuerten Harns unerlässlich. Starke körperliche Aktivität, die mit einer vermehrten Katecholaminproduktion einhergeht, muss während der Sammelperiode unbedingt vermieden werden.
- **Bestimmung im Blut:** Vor Blutabnahmen muss der Patient mit liegender und durchspülter Kanüle mindestens 30 min ruhig liegen. **Cave:** Allein nach dem Aufstehen kommt es bereits zu Katecholaminanstiegen von bis zu 100%. Blutproben (Heparin oder EDTA-Vollblut) für die Katecholamin- oder Metanephrin-

bestimmung müssen auf Eis ins Labor transportiert werden. Dort ist eine gekühlte Zentrifugation und die Aufbewahrung der Proben bis zur Analytik bei  $-70^{\circ}\text{C}$  erforderlich.

**Auswertung:** Referenzwerte s. Tab. 20.3. Für die **Ausschlussdiagnostik eines Phäochromozytoms** ist die Metanephrinbestimmung im Plasma aufgrund des guten negativen Vorhersagewertes sehr gut geeignet. Bei leicht erhöhten Werten müssen dagegen Störfaktoren wie Stress, Koffein oder Medikamente berücksichtigt werden.

Im Rahmen der Kipptischuntersuchung zur **Synkopenabklärung** steigt Noradrenalin normalerweise in der aufrechten Position kontinuierlich an, während das Adrenalin kaum eine Reaktion zeigt. Bei Auftreten einer Synkope lässt sich dagegen häufig direkt vor dem Kollabieren des Probanden ein sprunghafter Anstieg des Adrenalins im Blutplasma feststellen.

### Clonidintest

**Indikation:** Diagnostik eines Phäochromozytoms.

**Durchführung:** Bestimmung von Adrenalin, Noradrenalin und Normetanephrine vor und 3 h nach Gabe von  $300\mu\text{g}$  Clonidin per os.

**Auswertung:** Beim Phäochromozytom finden sich erhöhte basale Werte, die durch Clonidin nicht supprimiert werden.

## 20.1.8 Endokrines Pankreas

### Insulin und C-Peptid

**Indikation:** Abklärung einer Hypoglykämie.

**Methodik:** Mit immunologischen Testverfahren lassen sich C Peptid, Insulin und Proinsulin bestimmen. Am häufigsten werden die entsprechenden Messungen im Rahmen von Funktions tests durchgeführt.

**Auswertung:** Ein Anstieg des Insulin/Glukose Quotienten ist besonders aussagekräftig.

- Insulinüberdosierung (z. B. bei Hypoglycaemia factitia): C Peptid  $\downarrow$ , Insulin  $\uparrow$ .
- Insulinom: C Peptid  $\uparrow$ , Insulin  $\uparrow$ .

Bei anderen Ursachen der Hypoglykämie (z. B. Alkohol, Nebeniereninsuffizienz) bleibt der Insulin/Glukose Quotient wie bei Gesunden normal mit anfänglich u. U. sogar verminderten Werten.

### Hungerversuch

**Indikation:** Diagnostik einer Hypoglykämie.

**Durchführung:** Bei diesem Fastentest erhält der Patient unter ärztlicher Überwachung über einen Zeitraum bis zu 72 h keinerlei energiehaltige Nahrung. Gleichzeitig soll er sich körperlich bewegen. Proben für die Bestimmung von Blutglukose, C Peptid und ggf. Insulin werden ca. alle 4–6 h oder bei Anzeichen einer Hypoglykämie gewonnen. C Peptid und Insulinbestimmungen sind nicht unbedingt aus allen gewonnenen Blutproben notwen

Tab. 20.3 Ausscheidungsmengen und Plasmakonzentrationen

	Ausscheidung ( $\mu\text{g}/24\text{ h}$ )	Plasmakonzentration (ng/l)
Adrenalin	1–35	bis 85
Noradrenalin	20–230	185–275
Dopamin	5–375	bis 85
Metanephrin	70–300	methodenabhängig (nicht standardisiert)
Normetanephrin	100–360	< 180 ng/l
Vanillinmandelsäure	1000–7000	

dig, auf jeden Fall aber aus solchen, wo die Blutglukosebestimmung eine Hypoglykämie anzeigt.

**Auswertung:** Normalpersonen zeigen nur grenzwertig erniedrigte Blutglukosewerte und ein kontinuierliches Abfallen der Messwerte von C Peptid und Insulin über die Hungerperiode. Bei Insulinompatienten kommt es eher zu einem Insulinanstieg.

### Tolbutamidtest

Die intravenöse Gabe von Tolbutamid führt zu einer sehr raschen Insulinfreisetzung aus den Speichergranula der B Zellen. Beim Gesunden erreichen Insulin und C Peptid bereits nach 5 min einen Maximalwert und normalisieren sich innerhalb 1 h wieder. Entsprechend kommt es nur kurzzeitig zu einem Abfall der Blutglukose. Beim Insulinompatienten steigen Insulin und C Peptid langsamer, aber länger anhaltend an. Die Blutglukose fällt z. T. auf extrem niedrige Werte.

## 20.1.9 Biogene Amine

### Serotonin und 5-Hydroxyindolessigsäure

**Indikation:** Diagnostik eines Karzinoids.

**Methodik:** Serotonin wird aus angesäuertem 24 h Urin mittels ELISA, 5 Hydroxyindolessigsäure mittels EIA bestimmt.

**Referenzwerte:**

- Serotonin <  $200\mu\text{g}/\text{d}$
- 5 Hydroxyindolessigsäure: <  $9\text{ mg}/\text{d}$ .

Falsch positive Werte können sich bei Genuss serotoninhaltiger Nahrungsmittel (z. B. Schokolade, Banane, Avocado, Walnüsse) finden.

## 20.2 Stoffwechsel

### 20.2.1 Kohlenhydrate

Siehe Kap. Kohlenhydrate (S.91).

### 20.2.2 Lipide und Lipoproteine

Siehe Kap. Lipide (S.93).

## 21 Niere, Elektrolyt- und Wasserhaushalt

### 21.1 Urinstatus

#### 21.1.1 Harnteststreifen

Die Teststreifenuntersuchung kann manuell oder auch mithilfe von Automaten erfolgen. Die Teststreifen enthalten folgende Felder:

**pH-Wert:** Der pH Wert frischer Harnproben schwankt zwischen 4,5 und 7,5. Das Farbindikatorfeld enthält ein Indikatorenmisch, z. B. Methylrot und Bromthymolblau.

- alkalischer Harn: gemüsereiche Kost (Vegetarier), Harnwegsinfektion mit harnstoffspaltenden Bakterien, lange Transport und Lagerzeit des Urins, renal tubuläre Azidose (→ gesteigerte Bikarbonatausscheidung und damit Urin pH ↑, Blut pH ist je doch ↓)
- saurer Harn: fleischhaltige Kost, Hunger oder hohes Fieber (Abbau endogener Proteine).

**Glukose:** Früher Suchtest auf Diabetes mellitus und renale Glukosurie sowie Therapiekontrolle bei Diabetes mellitus.

**Protein:** Die Bestimmung des Urinproteins ist die wichtigste Untersuchung zum Ausschluss von Nierenerkrankungen.

Die qualitative Untersuchung mit dem Teststreifen erfasst Proteinurien > 200 mg/l. Unbedingt zu beachten ist, dass Globuline schlechter als Albumin und Bence Jones Proteine z. B. gar nicht erfasst werden. Teststreifen mit immunologischem Nachweis von Albumin haben eine weit niedrigere Nachweisgrenze (20 mg/l) und sind daher für den Ausschluss der sog. Mikroalbuminurie geeignet.

- falsch positive Ergebnisse: evtl. bei alkalischem pH Wert des Urins.

Bei positivem Proteinnachweis sind die Sedimentuntersuchung (Zylinder) und die Urinproteindifferenzierung mittels SDS PAGE (S.86) oder mittels immunologischen Markerproteinbestimmungen erforderlich.

**Blut:** Grundlage des Hämoglobin (Erythrozyten) Nachweises ist eine peroxidaseartige Aktivität des Hämoglobins. Im Testfeld sind ein organisches Hydroperoxid als Substrat und ein Chromogen (z. B. o Toluidin) enthalten. Hämoglobin (oder auch Myoglobin) aus dem aufgebrachtem Urin katalysieren die Oxidation des Chromogens. Da das Testfeld Hilfsstoffe enthält, die die Zellmembran der Erythrozyten lysieren, werden auch intakte Erythrozyten nachgewiesen. Daher handelt es sich um einen Suchtest auf Hämaturie bzw. Hämoglobin oder Myoglobinurie.

Empfindliche Teststreifen führen bereits bei 10 Erythrozyten/ $\mu$ l in über 90 % d.F. zu einer sichtbaren Nachweisreaktion. Einzelne Erythrozyten zeigen sich als punktförmige Verfärbungen auf dem Teststreifen, die Hämoglobinurie ergibt dagegen eine homogene Verfärbung.

- falsch negative Ergebnisse: bei hoher Konzentration von Ascorbinsäure im Urin
- falsch positive Ergebnisse: durch Reste von oxidierenden Desinfektionsmitteln (Wasserstoffperoxid)

Weiterführende Untersuchungen sind die Sedimentuntersuchung (Erythrozytenzahl und Morphologie) und die Urin Protein Differenzierung.

**Leukozyten:** Mit diesem Suchtest können Entzündungen im Bereich der Niere und der ableitenden Harnwege nachgewiesen werden. Erfasst wird eine in den Granulozyten vorhandene Esterase. Die Nachweisgrenze liegt bei etwa 20 Leukozyten/ $\mu$ l. Erfasst werden auch lysierte Leukozyten.

- Falsch negative Ergebnisse: bei starker Proteinurie und nach hohen Gaben von Cephalosporinen

Weiterführende Untersuchung zur Abklärung der Ursache ist die Sedimentuntersuchung.

**Nitrit:** wird als Suchtest für Harnwegsinfekte eingesetzt. Nitrit bildende Bakterien (Colibakterien, Proteus, Klebsiellen, Aerobakter und Citrobakter) machen ca. 80% der vorkommenden Keime bei Harnwegsinfekten aus und wandeln das im Urin stets in geringer Konzentration vorhandene Nitrat in Nitrit um. Nitrit wird in einer Diazoniumreaktion nachgewiesen.

- Falsch negative Ergebnisse:
  - beim Vorliegen von Bakterien, die kein Nitrit bilden (z. B. Enterokokken)
  - bei zu geringer Verweildauer des Urins in der Blase
  - bei sehr hoher Ascorbinsäurekonzentration im Urin.
- Falsch positive Ergebnisse: nach langem Stehen des Urins (In vitro Wachstum von Bakterien).

**Weitere Testfelder:** Einige Teststreifen enthalten zusätzlich Testfelder für Ascorbinsäure zur Aufklärung von Interferenzen, Ketonkörper zum Nachweis von Ketoacidosen, Bilirubin und Urobilinogen (Hepatopathien, posthepatischer Ikterus).

#### 21.1.2 Mikroskopische Harnuntersuchung (Sedimentanalyse)

**Indikation:**

- positive Teststreifenuntersuchung (Protein, Blut, Leukozyten, Nitrit)
- Verdacht auf Erkrankungen der Niere und der ableitenden Harnwege.

**Durchführung:** Circa 10 ml frischer 1. Morgenurin (Mittelstrahlurin) werden gut gemischt und anschließend 5 min bei 800 g zentrifugiert. Der Überstand wird dekantiert und der Rückstand mit dem verbliebenen Flüssigkeitsrest aufgeschüttelt. Einen Tropfen dieser Suspension gibt man auf einen Objektträger und bedeckt ihn mit einem Deckgläschen. Anschließend erfolgt die mikroskopische Untersuchung. Zunächst bei starker Abblendung mit 100 facher Vergrößerung (Auffinden seltener Bestandteile wie Zylinder), danach eigentliche Beurteilung durch Betrachtung von ca. 20 Gesichtsfeldern bei 400 facher Vergrößerung. Alternativ: Durchflusszählkammern oder Videomikroskopie (→ bessere Reproduzierbarkeit der halbquantitativen Ergebnisse). Zur Untersuchung der Erythrozytenmorphologie wird die Phasenkontrastmikroskopie angewendet.

**Beurteilung:**

- **Normalbefund:** vereinzelt Leukozyten (bis 4), Erythrozyten (bis 4), Plattenepithelien, Kristalle sowie auch hyaline Zylinder im Gesichtsfeld
- **pathologischer Befund:**
  - Vermehrung der Leukozyten bzw. Erythrozyten (> als 20/Gesichtsfeld: „zahlreich“, > 50/Gesichtsfeld „massenhaft“)
  - Bakterien
  - Zylinder
  - Rundepithelien aus der Niere.

Nebenbefunde sind z. B. Epithelien aus dem Genitaltrakt und den ableitenden Harnwegen, Spermien, Schleimfäden oder Prostata körperchen.

**Akanthozyten:** Wenn Erythrozyten im Sinne einer renalen Hämaturie die glomeruläre Basalmembran passieren, können charakteristische Formveränderungen zurückbleiben. Das Auftreten solcher Akanthozyten ist wie der Nachweis von Erythrozyten zylindern beweisend für eine renale Hämaturie.

### 21.1.3 Proteinurie

**Indikation:**

- Ausschluss und Differenzierung der Proteinurie
- Verlaufskontrolle bei bekannter Nierenerkrankung.

**Präanalytik:** Eine Standardisierung der Messergebnisse wird erreicht, indem man diese auf die Kreatininkonzentration im Urin bezieht.

Im Allgemeinen wird der 2. Morgenurin für die Untersuchung des Urinproteinmusters empfohlen, da dieser normalerweise nicht längere Zeit in der Blase verbleibt.

**Durchführung:** Qualitativ kann die Urinproteinzusammensetzung anhand der **elektrophoretischen Auftrennung** untersucht werden (SDS Polyacrylamidelektrophorese). Ein Vorteil der Methode besteht darin, dass auch prärenale Proteinurien (z. B. Bence Jones Proteinurien) zusätzlich erkannt werden können. Wird nach der Elektrophorese ein Transfer der aufgetrennten Proteine auf Nitrocellulose (Blotting) durchgeführt, kann der Protein gehalt der einzelnen Banden auch zumindest halbquantitativ bestimmt werden.

Weite Verbreitung hat neben der SDS Elektrophorese die Messung von bestimmten Proteinen im Urin gefunden, um

- die glomeruläre Funktion (Albumin, IgG, Transferrin u. a.) und
- die tubuläre Funktion ( $\alpha_1$  Mikroglobulin,  $\beta_2$  Mikroglobulin u. a.) zu prüfen.

Anstatt auf 24 h zu beziehen, was eine Urinsammlung bedingt, hat sich der Bezug auf Kreatinin bewährt.

**Auswertung:** Referenzwerte für 2. Morgenurin finden sich in Tab. 21.1.

Die verschiedenen Proteinurieformen sind mit ihren jeweils charakteristischen Befunden in Tab. 21.2 zusammengefasst. Die Basis der differenzierteren Auswertung der Befunde ist die Bildung von **Proteinquotienten**, indem z. B.  $\alpha_1$  Mikroglobulin (mg/g Kreatinin) dem Albumin (mg/g Kreatinin) gegenübergestellt wird.

Tab. 21.1 Referenzwerte für 2. Morgenurin

Parameter	Referenz	Erhöhung
Gesamtprotein	< 100 mg/g Kreatinin (75 mg/d)	
Albumin	< 20 mg/g Kreatinin (< 30 mg/d)	selektive und nicht selektive glomeruläre Proteinurie, glomerulär tubuläre Mischproteinurie
IgG	< 10 mg/g Kreatinin (< 15 mg/d)	nicht selektive glomeruläre Proteinurie
$\alpha_1$ Mikroglobulin	< 14 mg/g Kreatinin (< 20 mg/d)	tubuläre Proteinurie, glomerulär tubuläre Mischproteinurie

Tab. 21.2 Proteinerhöhung bei unterschiedlichen Proteinurieformen

Proteinurie	Proteine
prärenale Proteinurie	Ig Leichtketten (Bence Jones Proteine), Hämoglobin oder Myoglobin
selektive glomeruläre Proteinurie	Albumin
nicht selektive glomeruläre Proteinurie	Albumin und IgG
tubuläre Proteinurie	$\alpha_1$ Mikroglobulin
glomerulär tubuläre Mischproteinurie	Albumin und $\alpha_1$ Mikroglobulin
postrenale Proteinurie	Proteine ähnlich Blutplasma, $\alpha_2$ Makroglobulin, Erythrozyten

Liegt allein eine erhöhte Albuminurie vor, dann kann prinzipiell eine Glomerulopathie, eine interstitielle Nephropathie oder ein postrenales Geschehen ursächlich sein. Je ausgeprägter die Albuminurie ist, desto mehr spricht das Messergebnis für eine glomeruläre Proteinurie. Eine sichere Festlegung ist aber erst durch die gemeinsame Betrachtung von mehreren Messgrößen (zusätzlich IgG und  $\alpha_1$  Mikroglobulin) möglich.

### 21.1.4 NGAL

Die NGAL (Neutrophilen Gelatinase assoziiertes Lipocalin) ist ein kleines Protein, das in der Niere in Tubulusepithelzellen (dicker aufsteigender Schenkel der Henle'schen Schleife, Sammelrohr) nachgewiesen werden kann und Bedeutung für die primäre Infektabwehr hat. Diagnostisch bedeutsam ist, dass die NGAL nach einem ischämischen Nierenschaden oder nephrotoxischer Schädigung innerhalb weniger Stunden auf das bis zu 10 000 Fache im Urin und das 100 Fache im Serum ansteigen kann.

**Indikation:** Verdacht auf akute Nierenschädigung.

**Methodik und Auswertung:** CMIA Untersuchung im Urin.

Bei einem Cut off Wert von 85  $\mu$ g/g Kreatinin werden eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 98% erreicht. Bei prärenalem Nierenversagen ist der Anstieg nicht so deutlich zu erkennen wie bei einer renalen Ursache.

## 21.2 Nierenfunktionsdiagnostik

### 21.2.1 Kreatinin

**Indikation:** Bestimmung der Nierenfunktion.

**Präanalytik:** Plasmaproben werden direkt eingesetzt, Urinproben müssen bei den meisten Analyseverfahren vorverdünnt werden. Die Präanalytik ist unproblematisch, außer dass zahlreiche Medikamente vorwiegend als Störfaktoren die Kreatininbestimmung mit der Jaffé-Methode beeinflussen.

**Methodik:**

**Jaffé-Reaktion:** Kreatinin bildet im alkalischen Medium mit Pikrinsäure eine (oder mehrere) orangefarbene Verbindungen. Eine Vielzahl anderer Chromogene und Pseudokreatinine (Aceton, Ascorbinsäure, Aminohippursäure, Proteine, Medikamente) zeigen eine ähnliche Farbreaktion, die aber langsamer abläuft als die Kreatininreaktion. Durch kinetische Messung der Anfangsgeschwindigkeit lässt sich die Kreatininreaktion isolieren.

**Enzymatische Bestimmung:** Die enzymatische Kreatininbestimmung ist teuer und nur mäßig genau. Sie dient deshalb nur manchmal als Ausweichnachweis bei Hyperbilirubinämie.

**Referenzwerte:** Die Referenzwerte (0,7–1,2 mg/dl) sind z. T. abhängig von der Analyseverfahren, dem Geschlecht, dem Alter und der Muskelmasse, im Gegensatz zum Harnstoff aber nicht von der Ernährung.

### 21.2.2 Harnstoff

**Indikation:**

- Niereninsuffizienz
- Nierenversagen
- Überwachung des Proteinstoffwechsels in der Intensivtherapie.

**Methodik: Urease/GD-Methode:** Harnstoff wird durch das Enzym Urease in Kohlendioxid und Ammoniak gespalten. In der Indikatorreaktion wird der entstandene Ammoniak nachgewiesen. Endogener Ammoniak wird mitbestimmt, kann aber mengenmäßig vernachlässigt werden. Gemessen wird die Absorptionsabnahme des NADPH bei 340 nm. Bei Harnstoffmessungen im Urin ist zu berücksichtigen, dass im Urin höhere Ammoniakkonzentrationen vorkommen können (zusätzliche Leerwertmessung).

**Referenzwert:** Bei Erwachsenen liegt der Referenzwert zwischen 12 und 48 mg/dl.

### 21.2.3 Cystatin C

**Indikation:** Beurteilung der Nierenfunktion.

**Methodik:** (latex)partikelverstärkte Immunturbidimetrie oder Immunnephelometrie.

**Referenzwert:** Orientierend kann 1,0 mg/l als Referenzobergrenze angenommen werden für Personen älter als 4 Jahre.

**PRAXIS** Cystatin C spiegelt die Nierenfunktion besser wider als Kreatinin, da es u. a. nicht von der Muskelmasse abhängig ist.

### 21.2.4 Clearance-Untersuchungen

#### Schätzung der GFR

Die Erfassung der GFR erlaubt es, besser als die reine Messung von Kreatinin oder Cystatin C, im Plasma eine Niereninsuffizienz zu erkennen und den Verlauf unter Therapie zu beurteilen. Die Standardmethode zur Messung der Clearance beruht auf der parallelen Untersuchung von Serum und Sammelurin. Die Sammlung von Urin hat allerdings im Alltag deutliche Tücken (unvollständige Sammlung, inkorrekte Zeiterfassung). Mit empirischen Methoden kann hilfsweise aus den Serumkonzentrationen von Kreatinin bzw. Cystatin C die GFR näherungsweise abgeschätzt werden. Allerdings sind echte Clearance-Messungen überlegen.

Die **vereinfachte MDRD-Formel** berücksichtigt z. B. neben der Plasmakonzentration von Kreatinin weitere Parameter:

$$\text{GFR (ml/min)} = 186 \times \text{Plasmakreatinin}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203} \\ \times 0,742 \text{ (nur bei Frauen)} \\ \times 1,21 \text{ (nur bei dunkler Hautfarbe)}$$

**PRAXIS** Die aus den Cystatin C-Messwerten abgeleitete GFR-Schätzung unterliegt weniger Störungen.

Zu beachten ist, dass die GFR bei Adipositas, Intensivpatienten und manchmal auch bei gesunden Personen zu niedrig berechnet wird. Daher werden normale/leicht erniedrigte GFR-Werte auch nicht differenziert, sondern als > 60 ml/min angegeben.

#### Messung der renalen Clearance

Die renale Clearance kann mit unterschiedlichen Substanzen (z. B. Kreatinin [endogene Clearance], <sup>51</sup>Cr-EDTA [exogene Clearance]) bestimmt werden und wird immer nach folgender Formel berechnet:

$$\text{renale Clearance (ml/min)} = \frac{\text{Urinkonzentration } (\mu\text{mol/l}) \times \text{Urinvolumen (ml)}}{\text{Serumkonzentration } (\mu\text{mol/l}) \times \text{Sammelzeit (min)}}$$

Die Serumprobe sollte während der Sammelperiode des Urins gewonnen werden. Die exakte Sammelzeit und das entsprechende Urinvolumen müssen genau festgestellt werden.

Die gemessene Kreatinin-Clearance dient der Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate, ist aber etwas höher als die GFR, da Kreatinin nicht nur glomerulär filtriert, sondern zusätzlich in unterschiedlichem Ausmaß tubulär sezerniert wird. Mit der <sup>51</sup>Cr-EDTA-Clearance lässt sich nach Katheterisierung der Harnleiter auch die individuelle Clearance beider Nieren feststellen.

**Referenzbereich:** Das Referenzintervall der GFR beträgt 85–160 ml/min. Es gilt für eine Körperoberfläche von 1,73 m<sup>2</sup>. Mit Normogrammen kann über Größe und Gewicht des Patienten dessen Körperoberfläche ermittelt und die gemessene GFR korrigiert werden.

### 21.2.5 Osmolalität und spezifisches Gewicht des Harns

**Indikation:** Die Osmolalität (= molare Summe aller in einer Lösung befindlichen Teilchen) im Urin wird bestimmt, wenn man eine verminderte Harnkonzentrierungsfähigkeit des Patienten vermutet.

**Methodik:** Die Osmolalität wird durch Bestimmung der Siedepunktserhöhung oder der Gefrierpunktserniedrigung ermittelt (Kryoskopie).

**Referenzbereich:** Im Spontanurin ist die Osmolalität 50 1400 mosmol/kg, nach 12 h Durst >850 mosmol/kg. Zum Durstversuch (S. 113).

## 21.3 Wasser- und Elektrolythaushalt

Auf das Thema Wasser und Elektrolythaushalt wird im Skript Innere/Chirurgie Niere näher eingegangen. Tab. 21.3 zeigt die Referenzbereiche der wichtigsten Elektrolyte inklusive der Normwerte für die Osmolalität.

Tab. 21.3 Referenzbereiche der wichtigsten Elektrolyte und Osmolalität

	Plasma/Serum	Urin
Natrium	135 145 mmol/l	40 220 mmol/Tag
Kalium	3,4 4,5 mmol/l (Plasma) 3,5 5,1 mmol/l (Serum)	25 125 mmol/Tag
Kalzium (Gesamt)	2,2 2,6 mmol/l	2,5 7,5 mmol/Tag
Kalzium (frei)	1,12 1,32 mmol/l	
Magnesium	0,65 1,05 mmol/l	> 1 mmol/Tag
Chlorid	97 108 mmol/l	110 250 mmol/Tag
Phosphat	0,87 1,67 mmol/l	21 85 mmol/Tag
Osmolalität	275 295 mosmol/kg	50 1400 mosmol/kg

# 22 Immunsystem

## 22.1 Entzündungsparameter

Für die Erkennung von Entzündungsgeschehen und die Verlaufseinschätzung stehen neben klinischen Phänomenen wie Fieber und Leukozytose auch eine Reihe von Laboruntersuchungen zur Verfügung. Die größte Bedeutung haben dabei derzeit

- CRP (C reaktives Protein)
- Prokalzitonin
- Interleukin 6.

### 22.1.1 Basisparameter

- Serumelektrophorese (S. 86)
- Differenzialblutbild (S. 99).

### 22.1.2 BSG

**Synonym:** Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS), ESG (Erythrozytensenkungsgeschwindigkeit)

#### Indikationen:

- Ausschluss von entzündlichen und malignen Erkrankungen
- Verlaufparameter bei entzündlichen Erkrankungen.

**Methodik:** Venöses Blut wird unter Vorlage einer Natriumcitratlösung 3,8%ig genau im Verhältnis 1:5 abgenommen und beim Westergren Verfahren nach sorgfältigem Aufmischen in eine 200 mm lange und senkrecht stehende Pipette gefüllt. Nach exakt 1 h wird die entstandene Plasmasäule abgemessen.

Mittels automatisierter Videotechnik in BSG Auswertegeräten lässt sich die Bestimmung der BSG besser standardisieren, parallel mit mehreren Proben durchführen und in kürzerer Zeit auswerten.

**Referenzwerte:** Maßgeblich ist der **1-h-Wert:**

- Männer: bis 15 mm (> 50 Jahre: bis 20 mm)
- Frauen: bis 20 mm (> 50 Jahre: bis 30 mm).

Bei einer stark beschleunigten BSG spricht man von einer sog. Sturzsenkung (z. B. bei monoklonaler Gammopathie). Ursachen für eine erhöhte BSG sind in Tab. 22.1 zusammengefasst.

Tab. 22.1 Veränderungen der BSG

	Erhöhung der BSG
physiologisch	Schwangerschaft, orale Kontrazeptiva
pathologisch	Erhöhung hochmolekularer Plasmaproteine (Fibrinogen, $\alpha_2$ Makroglobulin, Immunglobuline, Immunkomplexe)
	<b>infektiöse und nicht infektiöse Entzündungen</b>
	Thyreoiditis
	Neoplasmen (meist im metastasierenden Stadium)
	Autoimmunerkrankungen (auch ohne CRP Erhöhung!)
	nephrotisches Syndrom
	systemische Blutkrankheiten

### 22.1.3 CRP

**Indikation:** Marker der akuten Entzündung (CRP ist interleukin induziert).

**Methodik:** Nephelometrische und turbidimetrische Tests sind verfügbar. Auch bei Verwendung eines WHO Standards zur Kalibration werden aufgrund unterschiedlicher Antikörper Spezifität nicht völlig übereinstimmende Ergebnisse erhalten. Für Verlaufuntersuchungen sollte deshalb unbedingt mit nur einem Reagens gearbeitet werden. Zumindest die erste Probe eines Patienten muss sehr sorgfältig auf Störfaktoren und einen möglichen Antigen Überschuss untersucht werden, in Zweifelsfällen sollte wegen der außerordentlich hohen klinischen Bedeutung des CRP der gefundene Wert durch Messung einer **verdünnten Probe abgesichert** werden. Sollen sehr genaue Messungen im unteren Konzentrationsbereich vorgenommen werden, so müssen ultrasensitive latexverstärkte Testmethoden eingesetzt werden.

**Auswertung:** Der CRP Anstieg im Plasma, weniger die absolute Höhe, ist ein Maß für Ausbreitung und Intensität der Entzündung.

- **Normalwert:** 80 % aller Gesunden < 1 mg/l; Werte < 5 mg/l schließen eine akute Entzündung aus
- **akute Entzündung:** CRP Anstieg wenige Stunden nach Beginn einer akut infektiösen oder nicht infektiösen Entzündung, Verdopplungszeit von ca. 8 h. Deutliche Anstiege und ein Absolutwert von mindestens 40 mg/l sprechen eher für eine bakterielle Infektion als für eine virale. Entfällt der interleukinvermittelte Stimulus für die erhöhte CRP Synthese (z. B. Antibiotikatherapie), normalisiert sich seine erhöhte Syntheserate (Halbwertszeit ca. 2 h).
- **chronische Entzündung:** Werte nur leicht oberhalb 1 mg/l
- **falsch hohe Werte** bei Lipämie, anderen Trübungen und hohen Konzentrationen von Rheumafaktoren.

**Bemerkungen:** Das CRP hat die Blutsenkung als Marker akuter Entzündungen ersetzt. Die CRP Konzentration soll bei der Atherosklerose ein zusätzlicher unabhängiger Risikomarker sein. Erhöhte CRP Werte ohne Nachweis einer Entzündung sollten Indikation zur Tumorsuche sein.

### 22.1.4 Prokalzitonin (PCT)

#### Indikation:

- Nachweis von systemischen Infektionen, v. a. als Akutparameter für die Unterscheidung bakterieller und nicht bakterieller Entzündungen
- Verlaufskontrolle einer bakteriellen Infektion (erfolgreiche Antibiotikatherapie?).

**Methodik:** Lumineszenz Immunoassay (CLIA oder ECLIA) oder halbquantitativer Schnelltest im Serum/Plasma.

**Auswertung:** Prokalzitonin steigt bei systemischen Infektionen rasch an (Maximum: nach 1–2 Tagen). Bei Ausheilung fällt es mit einer Halbwertszeit von ca. 24 h wieder ab. Werte:

- < 0,5 µg/l: Sepsis unwahrscheinlich
- 0,5–2 µg/l: Graubereich, evtl. Kontrolle im Verlauf
- 2 µg/l–10 µg/l: hochgradiges Risiko für Organdysfunktionen
- > 10 µg/l: Sepsis, septischer Schock und MODS sehr wahrscheinlich.

#### PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



! Erhöhte Leukozytenzahl und erhöhte CRP- und Prokalzitoninwerte können auf eine systemische bakterielle Infektion hinweisen.

### 22.1.5 Interleukin 6 (IL-6)

#### Indikation:

- Beurteilung akuter Entzündungsprozesse (besser als CRP)
- Frühdiagnostik der neonatalen Sepsis.

**Methodik:** ELISA oder CLIA/ECLIA.

**Auswertung und Bemerkung:** Normalwert: < 10 ng/l. Bei bakteriellen Infektionen/Sepsis Anstieg innerhalb weniger Stunden, auch bereits vor dem Einsetzen eines MODS ist ein deutlicher Anstieg möglich. Steigt IL 6 unter Therapie weiter an, ist oft mit einer schlechten Prognose zu rechnen.

### 22.1.6 Lipopolysaccharidbindendes Protein (LBP)

Das LBP bindet den im Zuge einer systemischen, meist gramnegativen bakteriellen Infektion in den Körper eindringenden bakteriellen Zellwandbestandteil Lipopolysaccharid (LPS, Endotoxin). In der Akutphasereaktion wird die LBP-Produktion von IL 6 stimuliert. LBP kann mittels CLIA gemessen werden und besitzt Bedeutung bei der Sepsiserkennung, insbesondere gemeinsam mit IL 6.

## 22.2 Antikörper bei entzündlichen Erkrankungen

### 22.2.1 Immunglobuline

#### Indikation:

- IgG, IgA und IgM: Verlaufsbeurteilung entzündlicher Erkrankungen, Abklärung von Antikörper-Mangel-Syndromen
- IgE: Allergie, Parasitosen.

**Präanalytik:** Plasma kann für die Bestimmung der Immunglobulin-Klassen mehrere Tage gekühlt aufbewahrt werden. Die Differenzierung von IgE soll jedoch aus frisch gewonnenem Plasma oder nach Aufbewahrung bei 70 °C erfolgen.

**Methodik:** Zur Quantifizierung der Immunglobuline eignen sich die Nephelometrie und Turbidimetrie (mit Latexverstärkung). Durch Verwendung eines WHO-Standards als Kalibrator lassen sich mit verschiedenen Testbesteckungen und in unterschiedlichen Laboratorien annähernd vergleichbare Ergebnisse erzielen.

**Referenzwerte:** Siehe Tab. 22.2.

**Auswertung:** Abb. 22.1 zeigt das Verhalten der Immunglobuline M und G bei akuten und chronischen Entzündungen. IgA-Erhöhungen kommen v. a. bei Infektionen von Haut, Darm, Respirationstrakt und Nieren vor (→ Organe mit resorptiven Oberflächen). IgE-Erhöhungen finden sich bei Erkrankungen des allergischen

Tab. 22.2 Referenzbereiche Immunglobuline

Immunglobulin (g/l)	Frauen	Männer
IgG	8,0–18,0	8,0–18,0
IgA	0,9–4,5	0,9–4,5
IgM	0,7–2,8	0,6–2,5

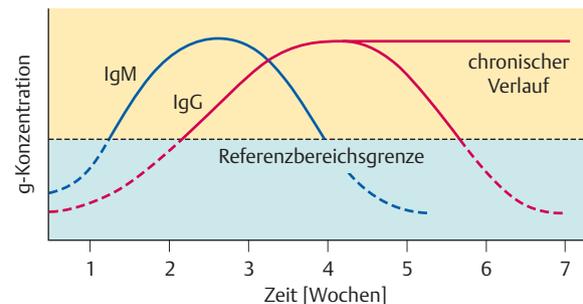


Abb. 22.1 Verhalten der Immunglobuline bei akuten und chronischen Entzündungen. In der 2. Woche nach Erstinfektion steigt IgM an, in der 3.–4. Woche überwiegt die IgG-Erhöhung. Beim chronischen Verlauf bleibt IgG ständig erhöht. [nach: Hallbach, Klinische Chemie und Hämatologie, Thieme, 2011]

schen Formenkreises, parasitärer Infektion (mit Eosinophilie), medikamenteninduziertem Fieber, Graft versus Host Reaktion und schweren Verbrennungen. Erniedrigungen oder Fehlen von Immunglobulinen sind Kennzeichen von Antikörpermangelsyndromen.

## 22.2.2 Paraproteine

**Indikation:** Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von monoklonalen Gammopathien.

**Methodik:** Immunfixationselektrophorese von Serum und Urin zusammen mit quantitativen Immunglobulinbestimmungen. Spezifischer Verlaufsparameter: freie Leichtketten im Serum (Nachweis mittels Immunnephelometrie).

### Referenzwerte:

- freie  $\kappa$  Leichtketten 3,3 19,4 mg/l
- freie  $\lambda$  Leichtketten 5,7 26,3 mg/l
- $\kappa/\lambda$  Quotient 0,26 1,65.

Normalerweise besteht ein Verhältnis von  $\kappa$  zu  $\lambda$  von 2:1 (bei deutlichen Abweichungen v. a. monoklonale Gammopathie).

## 22.2.3 Antistreptolysin-O (ASL)

**Indikation:** Nachweis einer existenten oder vorausgegangenen Infektion mit Streptokokken der Gruppe A durch Bestimmung spezifischer Antikörper gegen Streptokokkenstoffwechselprodukte.

**Methodik:** Immunnephelometrie mit Reaktionsverstärkung durch Latex.

**Auswertung:** Referenzwerte: <200 IE/ml. Erhöhte ASL Werte können postinfektiös oder im Verlauf nach einem Intervall von 1 3 Wochen (Maximum: 3 6 Wochen) erwartet werden. Die höchsten ASL Werte sind 3 6 Wochen nach der Infektion messbar. Bleibt das ASL erhöht oder steigt noch an, muss mit einem Rezidiv gerechnet werden und der Patient ist gefährdet, bis das ASL konstant niedrig bleibt.

Die diagnostische Sensitivität ist mit 50 80% unbefriedigend, da besonders nach Hautinfektionen mit Streptokokken der Gruppe A ein ASL Anstieg ausbleiben kann. Beim Morbus Bechterew werden zu etwa 40% pathologische ASL Titer gefunden.

## 22.3 Auto-Antikörper

**Methodik:** Eine große Zahl von Auto Antikörpern lässt sich mit Hilfe von **HEp-2-Zellen**, die aus einer permanenten Zellkultur humaner Epithelzellen gewonnen werden, nachweisen. Mit weiteren Gewebeschnitten oder auch fixierten Zellen lässt sich das Spektrum der untersuchten Auto Antikörper noch erweitern.

**Indirekte Immunfluoreszenz:** Inkubation der fixierten Zellen mit verdünntem Serum → Waschschrift → Zugabe eines fluoreszenzmarkierten Sekundär Antikörpers (gegen humanes Ig gerichtet) → Waschschrift → fluoreszenzmikroskopische Untersuchung im ultravioletten Licht → positive Befunde: deutliche Fluoreszenz und Darstellung spezifischer Muster erkennbar. Auf den HEp2 Zellen wird v. a. die Immunfluoreszenz des Kernes (Nachweis von antinukleären Antikörpern = ANA) beurteilt. Als Titer wird diejenige Verdünnungsstufe angegeben, bei der eine spezifische (!) Fluoreszenz gerade noch erkennbar ist.

**ELISA:** Nachweis monospezifisch definierter Antigene, soweit sie in reiner Form verfügbar sind. Bestätigung und Ergänzung zur indirekten Immunfluoreszenz.

**Western Blot:** Bestätigungstest im Speziallabor. Alternative (weniger aufwendig): sog. Dot Blots. Hier werden gereinigte Antigene in Linien- oder punktförmig auf einen Träger aufgesprüht. Dieser vorgefertigte Träger wird dann mit Patientenserum überschichtet und anschließend eine Farbreaktion untersucht. Die Qualität dieser Tests hängt entscheidend von der Güte der Antigenpräparation durch den Testhersteller ab.

**Diagnostische Bedeutung:** Eine Auswahl von Auto Antikörpern bei verschiedenen Erkrankungen ist in Tab. 22.3 dargestellt.

Tab. 22.3 Auswahl spezifischer Auto Antikörper

Auto-Antikörper	Erkrankung
ANA (antinukleäre AK)	Lupus erythematoses (systemisch, diskoid, subakut kutan, arzneimittel induziert), Mischkollagenosen, Poly / Dermatomyositis, primäres Sjögren Syndrom, rheumatoide Arthritis, Felty Syndrom
pANCA (perinukleäre Anti Neutrophilen Zytoplasma AK)	mikroskopische Polyangiitis
cANCA (zytoplasmatische ANCA)	Morbus Wegener
dsDNA (Anti Doppelstrang DNA AK)	systemischer Lupus erythematoses
Tg AK (Thyreoglobulin AK)	Hashimoto Thyreoiditis, Morbus Basedow
TPO AK (Thyreoidperoxidase AK)	
TRAK (TSH Rezeptor AK)	Morbus Basedow
AMA (antimitochondriale AK)	primärbiliäre Zirrhose
Anti Gewebstransglutaminase AK	Zöliakie
Anti Endomysium AK (EMA)	
Anti Gliadin AK	
Anti CCP	rheumatoide Arthritis
Rheumafaktor	
AK gegen Parietalzellen (Magen)	perniziöse Anämie
AK gegen Intrinsic Faktor	
Basalmembran AK	Goodpasture Syndrom
AK gegen Acetylcholinrezeptor	Myasthenia gravis
Inselzell Antikörper (ICA), Auto Antikörper gegen Glutamatdecarboxylase (GADA), Insulin Autoantikörper (IAA), Tyrosinphosphatase (IA 2)	Diabetes mellitus Typ 1

## 23 Tumoren

### 23.1 Nukleinsäurediagnostik

Siehe Kap. Nukleinsäuren (S. 89).

### 23.2 Tumormarker

**DEFINITION** Tumormarker sind Produkte der Tumorzelle selbst (= tumorassoziierte Antigene) oder sie werden vom gesunden Gewebe als Reaktion (= tumorbedingte Reaktionsprodukte) auf das maligne Wachstum gebildet.

Sie werden bei malignem Wachstum im Blut erstmals bzw. im zeitlichen Verlauf in ansteigender Konzentration gemessen oder sind auf der Tumorzelloberfläche neu oder in veränderter Form nachweisbar.

**Indikation:** Verlaufsbeobachtung und Staging einer Tumorerkrankung sowie Bestimmung der Therapie.

**Methodik:** Für die Messung der Tumormarker steht eine Vielzahl kommerzieller Immunoassays zur Verfügung (ELISA, CLIA, ECLIA usw.). Bei den Tests können unterschiedlich Serum und/oder Plasma eingesetzt werden. Zum Teil erfolgen auch Bestimmungen in Liquor, Aszites oder anderen Körperflüssigkeiten.

**Vorgehen:** Vor Therapiebeginn sollten die Konzentrationen aller infrage kommenden Tumormarker getestet werden. Dann sollte der Tumormarker zuerst in kurzen und später längeren Abständen nach individuellen Kriterien überprüft werden. Ein rascher vollständiger Abfall ist ein gutes Indiz für das Gelingen der Therapie. Allerdings schließen negative Werte ein Rezidiv oder Metastasierung nie vollständig aus. Eine unvollständige Normalisierung und ein baldiger Wiederanstieg des Markers weisen auf ein Rezidiv hin. Wichtig ist, dass ein einzelner erhöhter Wert erst einmal nur als verdächtig eingeordnet wird und möglichst rasch durch weitere Bestimmungen überprüft wird.

**Bemerkung:** Insbesondere Anti Maus Antikörper im Patientenblut können zu falsch positiven (selten falsch negativen) Tumormarkertests führen. Solche heterophilen Antikörper können z. B. auftreten nach Verabreichung tierischer Immunstimulanzien, Frischzelltherapie, Immunszintigrafie oder Immunadsorptionsplasmapherese.

#### 23.2.1 AFP ( $\alpha$ -Fetoprotein)

**Indikationen:**

- Tumormarker bei
  - primärem Leberzellkarzinom
  - Keimzelltumoren (Hoden, Ovar)
  - extragonadalen Keimzelltumoren
- Schwangerschaftsüberwachung.

**Referenzwerte:**

- Erwachsene:  $< 15 \mu\text{g/l}$
- Kleinkinder:  $\leq 70 \text{ mg/l}$
- während der Schwangerschaft  $\leq 500 \mu\text{g/l}$ .

#### 23.2.2 hCG (humanes Choriongonadotropin)

**Indikation:**

- Schwangerschaftsnachweis
- Gonadentumoren (Hoden und Ovar)
- Blasenmole (Entartung der Plazenta).

Es sollten Tests eingesetzt werden, die hCG und  $\beta$  hCG erfassen, da bei Tumoren auch freie  $\beta$  Ketten allein vorkommen.

#### 23.2.3 CEA (Karzinoembryonales Antigen)

**Indikation:** Diagnostik von Kolorektal, Pankreas, Magen, Mamma und Bronchialkarzinomen.

**Befundinterpretation:** Referenzwerte sind abhängig von Lebensalter und Methode und liegen  $< 3 \mu\text{g/l}$  (erhöhte Werte bei Rauchern).

CEA ist i. d. R. erst in fortgeschrittenen Tumorstadien (Dukes C und D) erhöht und erreicht dann beim Kolonkarzinom eine Sensitivität von mehr als 70%. Anhand des Ausmaßes des Wiederanstiegs kann man außerdem zwischen einem Rezidiv und einer Metastasierung unterscheiden. Dabei deutet ein steiler Anstieg des CEA auf Leber- oder Knochenmetastasen hin.

#### 23.2.4 Nummernmarker (CA 19.9, CA 125, CA 15.3)

##### CA 19.9

Der monoklonale Antikörper 19.9 erfasst ein Neuraminsäurederivat des Lewis<sup>a</sup> Blutgruppenantigens. Indikationen sind Pankreas-, Kolorektal- und Gallenwegskarzinome. Referenzbereich ist bis 37 kU/l. CA 19.9 ist nicht tumorspezifisch (hohe Konzentrationen finden sich im Pankreassaft des Gesunden). Außerdem kann es bei Pankreatitis und nicht malignen Erkrankungen der Leber und der Gallenwege zu leichten Anstiegen kommen. Aufgrund eines Enzymmangels sind ca. 5% der Bevölkerung mit den Blutgruppenmerkmalen Le<sup>a,b</sup> negativ und können auch bei Tumorerkrankungen kein CA 19.9 exprimieren.

##### CA 125

CA 125 kommt auch in normalem Gewebe (z. B. Eileiter) vor. Bestimmungssindikation ist der v. a. Ovarialkarzinom. Normal sind Konzentrationen  $< 65 \text{ U/l}$ . Die CA125 Bestimmung kann die Diagnose eines Ovarialkarzinoms absichern (positiv prädiktiver Wert 93%). CA 125 besitzt eine geringere Sensitivität für Karzinome von Pankreas, Leber, Gallengang, Magen und Lunge.

##### CA 15.3

Bestimmungssindikation ist das Mammakarzinom. Die Referenzwerte sind methodenabhängig  $< 10/40 \text{ kU/l}$ . Es ist als Suchtest ungeeignet, da die diagnostische Sensitivität (bei 95% Spezifität) niedrig ist. Es kann aber zur Überwachung von Risikopatientinnen eingesetzt werden.

### 23.2.5 PSA

**Indikation:** Suchtest und Verlaufskontrolle bei Prostatakarzinom.

**Präanalytik:** Blutentnahme für PSA Bestimmung immer vor körperlicher (rektaler) Untersuchung, da beim Abtasten der Prostata PSA freigesetzt wird.

**Befundinterpretation:** Referenzbereich:  $< 4,0 \mu\text{g/l}$  (Gesamt PSA). Erhöhungen bis ca.  $10 \mu\text{g/l}$  auch bei Prostatahyperplasie.  $< 0,1 \mu\text{g/l}$  nach Prostatatotalentfernung.

Bei grenzwertig erhöhten PSA Werten hat die Bestimmung des freien PSA und Quotientenbildung **freies PSA : Gesamt-PSA** Bedeutung ( $\rightarrow$  höhere Sicherheit zum Tumorausschluss). Quotientenwerte  $\geq 0,16$  sprechen für eine benigne Prostataerkrankung.

Für das frühzeitige Erkennen von postoperativen PSA Anstiegen müssen Tests mit möglichst großer Genauigkeit im unteren Messbereich eingesetzt werden: Nach Totaloperation und völligem Verschwinden des PSA ist beim neuerlichen Anstieg des PSA auf nur  $0,3 \mu\text{g/l}$  praktisch immer mit einem Rezidiv zu rechnen.

## 23.3 Hormonrezeptoren bei hormonabhängigen Tumoren

Beim Mammakarzinom haben die Steroidhormonrezeptoren für Östrogen und Progesteron einen entscheidenden Einfluss auf das Tumorwachstum. Bei manchen Tumorzellen ist auch ein Rezeptor

aus der Epidermal growth factor (EGF)Rezeptorfamilie nachweisbar, der sog. **Her2/neu-Rezeptor**.

Für den EGF gibt es mehrere transmembranöse Rezeptoren: ErbB1 (HER1), ErbB2 (HER2neu), ErbB3 (HER3) und ErbB4 (HER4). Überexpression und genetische Mutation der EGF Rezeptorfamilie sind insbesondere beim Mamma- und Ovarialkarzinom beschrieben worden. Diese Rezeptoren sind daher Protoonkogene. In den letzten Jahren wurde HER 2/neu als onkologischer Biomarker beim Mammakarzinom etabliert, wobei dieser Marker weder organ- noch tumorspezifisch ist.

Der Nachweis von HER 2/neu im Blut wurde nach Zulassung einer spezifisch gegen HER 2/neu gerichteten Antikörper Therapie mit Trastuzumab (Herceptin) besonders wichtig. HER 2/neu Konzentration im Serum:

- normal:  $\leq 18 \text{ ng/ml}$
- chronische Lebererkrankung und Niereninsuffizienz:  $\leq 30 \text{ ng/ml}$
- **Mammakarzinom:** nicht metastasiert  $\leq 55 \text{ ng/ml}$ , metastasiert:  $> 60 \text{ ng/ml}$
- Tumorprogression wahrscheinlich: fehlender Abfall (mind. 35%) nach Therapiebeginn.

Starke HER 2/neu Freisetzung  $\rightarrow$  dringender Hinweis auf ein primäres Mammakarzinom. Je höher die Ausgangskonzentration, umso eher Ansprechen auf Herceptintherapie.

Außer beim Mammakarzinom hat die Bestimmung von HER 2/neu Bedeutung bei der differenzialdiagnostischen Abklärung von cancer of unknown primary (CUP).

## 24 Bewegungsapparat

### 24.1 Knorpel und Knochen

#### 24.1.1 Knochenspezifische Alkalische Phosphatase

Das Isoenzym der ALP aus den Osteoblasten des Knochens (BAP  $\rightarrow$  bone) gilt heute als der wichtigste klinisch chemische Marker des Knochenaufbaus. Die Bestimmung kann als Isozymtrennung mit einer Lektin Agarosegel Elektrophorese erfolgen. Die obere Referenzbereichsgrenze ist unabhängig vom Geschlecht und beträgt bei Erwachsenen  $140 \text{ U/l}$ . Die Bestimmung ist nur sinnvoll bei Erhöhungen der Gesamt ALP. Eine methodische Alternative ist die sensitivere immunologische Bestimmung z.B. mittels IRMA oder Lumineszenz Immunoassay. Ein weiterer Marker des Knochenaufbaus ist das Osteokalzin.

#### 24.1.2 Parathormon und Vitamin-D-Hormon

Siehe Kap. Nebenschilddrüse (S. 114).

### 24.2 Skelettmuskelmarker

Näheres zu Myoglobin (S.95) finden Sie im Kap. Herz Kreislauf System.

#### 24.2.1 Gesamtkreatinkinase

**Indikation:** Erkrankungen der Skelett- und Herzmuskulatur, vgl. Kap. Kreatinkinase (S.94).

**Methodik:** Die Kreatinkinase katalysiert die Übertragung der Phosphatgruppe von Kreatinphosphat auf Adenosin 5' diphosphat (ADP). Dabei entstehen Kreatin und Adenosin 5' triphosphat (ATP). In der Nachweisreaktion wird das ATP durch die Hexokinase mit Glukose in Glc 6 Phosphat und ADP umgesetzt. Das Glc 6 Phosphat wiederum wird durch die Glukose 6 Phosphat Dehydrogenase und  $\text{NADP}^+$  zu 6 Phosphonogluconolacton oxidiert. Dabei wird die Zunahme der NADPH Konzentration fotometrisch bestimmt.

Starke Hämolyse und Thrombozytolyse stören infolge der Freisetzung von Adenylatkinase (bildet ATP aus ADP). Durch Zusatz von  $\text{P}^1, \text{P}^5$  Di (Adenosin 5') Pentaphosphat und Adenosin 5' Monophosphat (AMP) wird die Adenylatkinase gehemmt. EDTA ist im Reagens enthalten, damit eine Hemmung der CK durch Kalzium und  $\text{Fe}^{3+}$  Ionen vermieden wird. Zur vollständigen Differenzierung der CK Isoenzyme und der Makro CK Formen kann nach elektrophoretischer Trennung die CK Aktivität in den erhaltenen Banden untersucht werden. Zur Visualisierung und Auswertung wird wiederum der optische Test verwendet, allerdings wird das gebildete NADPH aufgrund der größeren Empfindlichkeit fluorimetrisch gemessen.

**Präanalytik:** Zu beachten ist, dass die Kreatinkinase lichtempfindlich ist. Zur Isozymtrennung sollten nur frische Untersuchungsproben verwendet werden, da es in vitro zu einer Umgruppierung der CK Untereinheiten kommen kann.

**Auswertung:** Normal sind bei Frauen bis  $145 \text{ U/l}$ , bei Männern bis  $170 \text{ U/l}$ .

## 25 Nervensystem

### 25.1 Liquorgewinnung

Als Untersuchungsprobe wird Liquor i. d. R. durch Lumbalpunktion zwischen den Lendenwirbeln L3 und L4 gewonnen, wo keine Verletzungsgefahr mehr für das Rückenmark besteht. Die Liquorentnahme erfolgt oft in den Abendstunden, da sie dann für den Patienten verträglicher ist. Der Liquor sollte möglichst in mehreren getrennten Einzelportionen aufgefangen werden. Dies gilt insbesondere bei blutigem Liquor, wo eine unterschiedlich intensive Rotfärbung der einzelnen Fraktionen auf eine frische Einblutung aufgrund einer Gefäßverletzung bei der Punktion hinweist. Das Entnahmenvolumen soll beim Erwachsenen 5–10 ml nicht überschreiten. Wiederholt werden sollte die Punktion frühestens nach einigen Tagen (→ große Belastung des Patienten).

Geeignete Probenröhrchen sind steril, durchsichtig, beschriftbar und aus Plastik mit dichtem Schraubverschluss. Grundsätzlich sollte gleichzeitig mit der Liquorpunktion immer auch eine Blutentnahme durchgeführt und beide Proben anschließend sofort ins Labor geschickt werden. Liquorstatus und Proteinanalytik erfolgen in der Klinischen Chemie; Untersuchungen auf Bakterien und Viren in der Mikrobiologie/Serologie und die Differenzierung atypischer Zellen in der Pathologie.

In seltenen Fällen wird durch **Subokzipitalpunktion** im Bereich des 2. Halswirbels oder bei neurochirurgischen Patienten über ein Ventil im Schädelbereich Liquor gewonnen. Da die Zusammensetzung des Liquors von der Entnahmestelle abhängt, sollte es vermerkt werden, wenn es sich nicht um Lumballiquor handelt.

### 25.2 Liquoruntersuchung

Die Basisuntersuchung (Liquorstatus) sollte wegen der Instabilität der Probe innerhalb 1 h erfolgen. Hierzu zählen die

- **makroskopische Beurteilung** des Liquors vor (klar, trüb, farblos, blutig) und nach (xanthochrom) Zentrifugation
- **Teststreifenuntersuchung:** qualitativer Nachweis von Erythrozyten (Peroxidase positiv) und Leukozyten (Leukozytenesterase: Granulozyten positiv, Lymphozyten negativ)
- **Zellzählungen** (Zählkammer): immer Leukozyten (wenn > 10/µl Zytopräparat und Zelldifferenzierung), bei positivem Teststix auf Erythrozyten (wenn > 3 000/µl Zytopräparat und Untersuchung auf phagozytierte Erythrozyten)

- **quantitative Bestimmungen** nach Zentrifugation: Liquor- und Plasmaglukose, Liquorlaktat, Liquorprotein.

Tab. 25.1 zeigt die Referenzbereiche sowie krankheitstypische Veränderungen der Liquormessgrößen.

**Erythrozyten im Liquor:** Gängige Methoden sind die 3 Gläser Probe, der mikroskopische Nachweis von Erythrozyten und Siderophagen sowie die Ferritinbestimmung im Liquor.

- **3-Gläser-Probe:** Der Liquor wird in 3 Portionen (Gläser) abgenommen. Sind alle Portionen gleichmäßig blutig, dann ist dies ein Indiz für eine echte Blutung und nicht eine artifizielle Einblutung bei der Punktion.
- **Siderophagen:** Dies sind Erythrozyten, die Bilirubin phagozytiert haben. Sie sind einige Tage nach einer Blutung nachweisbar und hochspezifisch für eine echte Blutung, allerdings werden sie nur in weniger als der Hälfte d.F. mit Subarachnoidalblutung (SAB) gefunden.
- **Ferritin:** Durch eine Einblutung erhöht sich die Ferritinkonzentration im Liquor auf > 15 µg/l. In der Frühphase einer SAB können die Messwerte noch unterhalb des Cut off liegen, im Verlauf wird eine Sensitivität von ca. 95 % erreicht. Falsch positive Ergebnisse sind bei Zerstörung von Hirnsubstanz und akuten Infektionen möglich.

#### 25.2.1 Proteinanalytik im Liquor

Im Liquor werden bestimmt

- Gesamtproteine
- Liquor Serum Quotienten für Albumin und IgG
- oligoklonale Banden
- spezielle Proteine.

**Gesamtproteine** werden zu Diagnostik und Verlaufskontrolle von Entzündungen, Schranken- und Zirkulationsstörungen sowie zum Nachweis einer pathologischen intrathekalen Proteinneubildung bestimmt. Die Bestimmung erfolgt entweder mittels Albuminstreifen (halb quantitativ) oder quantitativ mit konzentriertem Biuretreaagens oder turbidimetrisch. Referenzwerte und Ursachen für Gesamtproteinerhöhungen finden sich in Tab. 25.1, Erniedrigungen können auf Liquorresorptionsstörungen oder Verluste zurückzuführen sein.

Tab. 25.1 Referenzbereiche und krankheitstypische Veränderungen der Liquormessgrößen

	Zellzahl/µl	Differenzierung	Gesamtprotein (mg/dl)	Glukose (mg/dl)	Laktat (mmol/l)
Normalbefund	0–5	kleine Lymphozyten	15–45	50–75	1,2–2
akute bakterielle Meningitis	1000–10 000	primär Granulozyten	bis 700	meist erniedrigt	>3,5
virale Meningitis	50–1000	primär Lymphozyten, teils aktiviert	bis 700	selten erniedrigt	<3,5
tuberkulöse Meningitis	100–1000	gemischtzellig	bis 1000	meist erniedrigt	2–3,5
behinderte Liquorzirkulation (Stoppliquor)	5–20	variabel	bis 3000	variabel	2–3,5
chronische intrathekale Entzündung	5–50	lymphomonozytäre Reaktion	bis 100	normal	<3,5

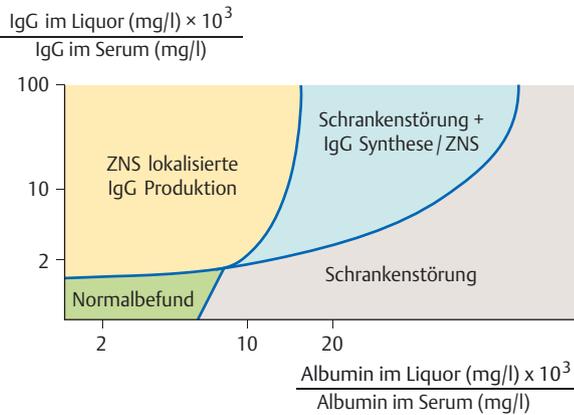


Abb. 25.1 **Liquor-Serum-Quotient nach Reiber.** [nach: Hallbach, Klinische Chemie und Hämatologie, Thieme, 2011]

**Albumin- und IgG-Liquor-Serum-Quotient:** Albumin und IgG werden im Serum und im Liquor (nach definierter Einengung) bestimmt und die entsprechenden Liquor Serum Quotienten berechnet.

Eine Erhöhung der Proteinkonzentration im Liquor ergibt sich, wenn entweder eine Schrankenstörung mit vermehrter Permeabilität und/oder eine vermehrte Synthese von Immunglobulinen im ZNS (intrathekale Ig Synthese) vorliegt. Da Albumin niemals im ZNS synthetisiert wird, eignet sich die vergleichende Bestimmung von Albumin im Liquor und Serum zur Beurteilung der Schrankenfunktion.

Zur Auswertung wird das Diagramm nach Reiber und Felgenhauer verwendet. Hierbei wird jeweils ein Quotient aus Liquor und Serumkonzentration von Albumin und IgG gebildet und gegeneinander aufgetragen. Da die Liquorkonzentrationen immer niedriger als die Serumkonzentrationen sind, würden sich Quotientenwerte  $< 1$  ergeben. Um Zahlenwerte  $> 1$  zu erhalten, werden die Quotienten oft mit dem Faktor 1000 multipliziert. Für jede Patientenprobe ergibt sich durch Eintragung der beiden Quotientenwerte ein definierter Punkt im Diagramm. Dessen Lage kann dem Normalbefund oder einer bestimmten Störung zugeordnet werden (Abb. 25.1). Beispiele:

- massive Schrankenstörung: Guillain Barré Syndrom
- ausgeprägte Schrankenstörung und Lymphozytenvermehrung (Plasmazellen): Neuroborreliose
- IgG Synthese im ZNS und oligoklonale Banden: multiple Sklerose.

**Oligoklonale Banden (isoelektrische Fokussierung):** Die Immunglobulinvermehrung im Serum bei chronischen Entzündungen ist i. d. R. polyklonal, das bedeutet, die Antikörper sind bezüglich Typ und Spezifität vielfältig. Wird nach Konzentrierung des Liquors das Proteinbandenmuster im Liquor mit dem im Serum desselben Patienten verglichen, finden sich mit Ausnahme des Cystatin C ( $\gamma$  Trace Protein) normalerweise alle Liquorbanden auch im Serum wieder. Bei ZNS Erkrankungen werden zusätzliche Antikörper im ZNS infolge einer autochthonen Ig Synthese gefunden. Diese zeigen typischerweise nur eine begrenzte Heterogenität und bei der isoelektrischen Fokussierung der  $\gamma$  Globuline im Liquor werden dementsprechend einige wenige oligoklonale Banden, denen im parallel untersuchten Serum keine entsprechenden Banden zuzuordnen sind, gefunden. Eindeutige Positivbefunde ergeben sich mit 3 und mehr Banden (Abb. 25.2).

Solche nur im Liquor feststellbaren oligoklonalen Banden werden regelmäßig bei multipler Sklerose gefunden, treten aber

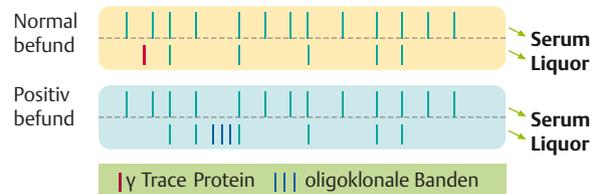


Abb. 25.2 **Isoelektrische Fokussierung von Serum und Liquor.** [nach: Hallbach, Klinische Chemie und Hämatologie, Thieme, 2011]

auch bei chronischen und akuten Entzündungen des ZNS und bei anderen degenerativen Erkrankungen auf. Die Ergebnisse der Liquor Serum Quotienten (Reiber Schema) und der Nachweis von oligoklonalen Banden im Liquor ergänzen einander. Bei der Beurteilung von Befunden der isoelektrischen Fokussierung muss ein charakteristisches Bandenmuster bei systemischen Erkrankungen (z. B. SLE) abgegrenzt werden. Zum Prinzip der isoelektrischen Fokussierung (S. 78).

#### Spezielle Proteine im Liquor:

- **Gliamarker** (NSE, Protein S 100 B): nachweisbar bei Destruktion von Hirngewebe
- **Tumormarker:** bei Meningeosis neoplastica (ZNS Befall von Tumorerkrankungen), intrazerebrale Synthese von CEA
- **Prionenmarker** ( $\tau$  Protein, Protein 14 3 3): bei Prionenerkrankungen; unspezifische Erhöhung außerdem von NSE und Protein S 100 B
- **Amyloidmarker** ( $\beta$  Amyloid Fragment 1 42): Morbus Alzheimer: vermehrte Ablagerung von  $\beta$  Amyloid im Hirnparenchym und dadurch Konzentrationsabfall des  $\beta$  Amyloid Fragments 1 42 im Liquor. Außerdem meistens leichte Erhöhung von  $\tau$ .
- **$\beta$ -Trace-Protein** und  $\beta_2$  Transferrin: Nachweis einer Liquorbeimengung zu anderen Körperflüssigkeiten (z. B. Nasensekret).  $\beta$  Trace Protein ist hochspezifisch für eine Liquorbeimengung und lässt sich immunnephelometrisch nachweisen. Falsch positives Ergebnis möglich bei Niereninsuffizienz. Mit einer speziellen Immunfixation kann das  $\beta$  Transferrin aus Serum ( $\beta_1$  Transferrin) und Liquor (zusätzlich  $\beta_2$  Transferrin) unterschieden werden.

## 25.3 Glukose und Laktat im Liquor

Die Glukose und Laktatbestimmung im Liquor erfolgt analog zur Serumbestimmung (S.91). Zu den Referenzbereichen bzw. krankheitstypischen Veränderungen s. Tab. 25.1.

## 25.4 Neuronenspezifische Enolase (NSE) und Protein S-100

Die neuronenspezifische Enolase kommt in Neuronen, peripherem Nervengewebe und neuroendokrinem Gewebe vor. Protein S 100 kommt im Gehirn v. a. in Gliazellen vor. Beide Marker zeigen bei einer **Schädigung des zentralen Nervensystems** deutliche Anstiege. NSE kann darüber hinaus auch als Tumormarker für das Neuroblastom, das kleinzellige Bronchialkarzinom und das medulläre Schilddrüsenkarzinom genutzt werden. Sein Referenzwert liegt bei bis zu  $12,5 \mu\text{g/l}$ .

#### PRÜFUNGSHIGHLIGHTS

- ! Eine Erhöhung der NSE kann als unspezifischer Marker einer organischen Hirnschädigung oder eines Tumors auftreten

## 26 Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

### 26.1 Grundlagen

Beim TDM wird zur Therapiesteuerung die Konzentration des Medikaments im Plasma gemessen. Das Ziel dabei ist, eine optimale Konzentration des Medikaments am Wirkort zu erreichen.

Auswahlkriterien für ein TDM sind z. B.

- enger therapeutischer Bereich
- gefährliche Nebenwirkungen im toxischen Bereich
- nicht lineare Pharmakokinetik
- individuelle Unterschiede im unteren therapeutischen Bereich und in der Pharmakokinetik.

Die TDM wird beispielsweise eingesetzt zur Untersuchung von

- Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin A, Sirolimus, Tacrolimus)
- Antidepressiva
- Neuroleptika
- Antibiotika (z. B. Aminoglykoside).

### 26.2 Präanalytik

Der **Zeitpunkt der Blutentnahme** richtet sich nach der klinischen Fragestellung und ist abhängig von der Pharmakokinetik des zu untersuchenden Medikamentes. Auf keinen Fall darf die Probenentnahme noch während der Verteilungsphase erfolgen. Die Messergebnisse sind sonst irrelevant hoch.

Probennahmen während der ersten Dosisintervalle können zur schnellen und optimalen Dosisfindung verwendet werden. Häufiger sind allerdings Messungen zur Therapiekontrolle. Hier werden die Proben erst im „**steady state**“ genommen, also wenn ein Gleichgewicht zwischen Zufuhr und Ausscheidung erreicht ist.

### 26.3 Methoden

Entscheidend für das TDM ist die **Qualität der Analysemethoden**. Es werden dieselben Methoden eingesetzt wie in der klassischen Klinischen Chemie (S.77).

### 26.4 Befundinterpretation

**Therapeutischer Bereich und Einflussgrößen (personalized TDM):** Die Interpretation der Plasmakonzentration eines Pharmakons erfolgt in erster Linie anhand des sog. **therapeutischen Bereichs**. Allerdings kann je nach therapeutischer Zielsetzung die anzustrebende Plasmakonzentration unterschiedlich sein (z. B. relativ niedrige Plasmakonzentration Digoxin zur Besserung der Herzmuskelkontraktilität, höhere Dosierung bei Vorhofflimmern). Die Änderung von pharmakokinetischen Einflussgrößen (z. B. GFR) kann die Pharmakonkonzentration genauso beeinflussen. Daher stellen die therapeutischen Bereiche nur grobe Rahmenempfehlungen dar.

Jenseits der oberen Grenze des therapeutischen Bereiches ist i. d. R. mit einem gehäuften Auftreten toxischer Nebenwirkungen zu rechnen und i. A. auch keine weitere Verbesserung der Wirkung zu erwarten. Eine ausreichende Wirkung des Pharmakons tritt aufgrund der individuellen Unterschiede des therapeuti-

schen Bereichs gelegentlich schon bei „subtherapeutischen“ Konzentrationen oder auch erst im potenziell toxischen Bereich auf.

Arzneimittelwechselwirkungen können ebenfalls die Bedeutung des therapeutischen Bereiches für das betreffende Individuum einschränken. Im oberen Grenzbereich kann bei Pharmaka, bei denen eine mögliche Intoxikation ähnliche klinische Symptome wie die Grunderkrankung hervorruft, allein aufgrund der Plasmakonzentration nicht die Diagnose einer manifesten Intoxikation gestellt werden. Besonders bei den Herzglykosiden werden häufiger Überschreitungen des therapeutischen Bereiches als manifeste Digitalisintoxikationen angesehen, ohne dass das gesamte klinische Bild berücksichtigt wird.

Andererseits kann bei Pharmaka, bei denen die Konzentration am Wirkort ein Vielfaches der Plasmakonzentration beträgt, selbst bei einer unauffälligen Plasmakonzentration klinisch bereits eine Intoxikation vorliegen. Auch hier kann das Herzglykosid Digoxin wieder als Beispiel angeführt werden. Insbesondere endogene Einflussgrößen können das Rezeptorverhalten verändern, z. B. lässt sich eine vermehrte Digoxinempfindlichkeit bei Hypokaliämie (Laxanzien, Diuretikagabe), Hyperkalzämie, Hypothyreose und myokardialer Ischämie beobachten.

Messungen der Plasmakonzentration können auch für die individuelle Dosisanpassung herangezogen werden. Besonders wichtig ist der Einsatz von Methoden zur Dosisvorhersage beispielsweise für die Therapie kritischer Patienten mit Aminoglykosiden. Die individuell erforderlichen Dosen können sich bei solchen Patienten um mehr als das 10-fache unterscheiden.

**Dreisatzmethode:** Bei Pharmaka mit linearer Kinetik und unter der Voraussetzung einer gleichbleibenden Gesamtkörper Clearance kann die optimale Dosis anhand eines einfachen Dreisatzes berechnet werden:

optimale Dosis

$$\text{bisherige Dosis} \times \frac{\text{therapeut. optimale Plasmakonzentration}}{\text{gemessene Plasmakonzentration}}$$

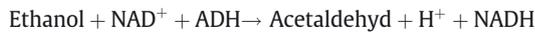
Sobald das 1-Kompartiment-Modell nicht mehr anwendbar ist, werden die Verhältnisse wesentlich komplexer. Häufig werden in solchen Fällen pharmakokinetische Berechnungsprogramme eingesetzt.

**PRAXIS** Die polyzyklischen Kohlenwasserstoffe im Zigarettenrauch sind Induktoren von Cytochromen P450. Daher kann es beim Rauchstopp zu „unerwarteten“ Konzentrationsanstiegen von Pharmaka kommen, da diese vermindert abgebaut werden.

### 26.5 Vergiftungs- und Drogennachweis

#### 26.5.1 Alkoholbestimmung

**Klinische Bestimmung:** Im klinischen Labor wird Alkohol (Ethanol) oft enzymatisch mit der ADH-Methode bestimmt. Die **enzymatische Ethanolbestimmung** beruht auf der durch die Alkoholdehydrogenase (ADH) katalysierten Oxidation von Ethanol zu Acetaldehyd bei gleichzeitiger Reduktion von NAD zu NADH:



Gemessen wird die Absorptionszunahme bei 340 nm. Die Gleichgewichtslage der Reaktion ist pH abhängig.

Methanol kann mit dieser Methode praktisch nicht erfasst werden.

Bei der Durchführung geeignete Röhrchen verwenden, damit die Probe nicht verdunstet!

**Forensische Bestimmung:** Die forensische Ethanolbestimmung erfolgt zusätzlich mit der sog. **Headspace-Gaschromatografie**. Hierzu wird das Probenmaterial im geschlossenen Gefäß erwärmt und nach Erreichen eines Gleichgewichts eine Gasprobe entnommen. Neben Ethanol können so auch noch Methanol, Aceton und GHB (Gamma Hydroxybuttersäure) nachgewiesen werden.

### 26.5.2 CO- und Methämoglobin im Vollblut

Die Messung erfolgt mit Blutgasanalytoren, wobei direkt aus heparinisiertem Vollblut Oxyhämoglobin, Methämoglobin und CO Hämoglobin vollautomatisch bestimmt werden.

### 26.5.3 Paracetamolvergiftung

**Sofortige Blutentnahme** für die Paracetamolbestimmung (Immunassay oder enzymatischer Test) und ggf. sofort mit der **Therapie mit N-Acetylcystein (NAC)** beginnen. Diese kann beendet werden, wenn die Paracetamolkonzentration unter der Behandlungsgrenze liegt. Bei mehr als 15 h zurückliegende Vergiftung gilt es, sofort Quick Wert, ALAT/ASAT, Kreatinin, Blutgase und Bilirubin zu bestimmen. Bei der Entwicklung eines Leberversagens bleibt oft nur eine Lebertransplantation als letzte Therapiemaßnahme.

Wenn der Einnahmezeitpunkt (Ingestionszeitpunkt) einigermaßen sicher ermittelt werden kann, dann kann die potenzielle Lebergefährdung anhand eines Nomogramms abgeschätzt werden. Bei Einnahme von Paracetamol in mehreren Dosierungen mit Erreichen der kritischen Blutplasmakonzentration muss mit einer viel schlechteren Prognose gerechnet werden.

### 26.5.4 Drogen-Screening und Bestätigungsanalytik

Die Untersuchungen des Drogen Screenings basieren i. d. R. auf Nachweisverfahren für folgende Substanzgruppen bzw. Einzelsubstanzen:

- **Amphetamine**, z. B. Amphetamin, Methamphetamin, MDA, MDMA = „Ecstasy“
- **Barbiturate**, z. B. Phenobarbital, Secobarbital, Pentobarbital
- **Benzodiazepine**, z. B. Flunitrazepam, Lorazepam, Diazepam
- **Cannabinoide**, Haschisch, Marihuana = THC
- **Kokain**, meist Benzoyllecgonin als Metabolit
- **Opiate**, z. B. Heroin, Morphin, Dihydrokodein, Kodein
- **LSD**.

Gegebenenfalls muss allerdings auf eine Reihe weiterer Substanzen zusätzlich untersucht werden wie z. B. Designerdrogen (z. B. sog. Badesalze), synthetische Cannabinoide,  $\gamma$  Hydroxybuttersäure, Pregabalin oder trizyklische Antidepressiva. Bei der Substitutionstherapie von Drogenabhängigen kommt die Untersuchung auf die Substitutionsmittel **Methadon** und **Buprenorphin** hinzu.

**Untersuchungsmaterial:** In der Regel wird für die Analysen **Urin** verwendet, da die Konzentration der Drogen und ihrer Metabolite in diesem Untersuchungsmaterial höher ist als z. B. im Blut oder Speichel. Im Urin ist der Nachweis für die meisten Substanzen bis zu einigen Tagen nach der Einnahme möglich, im Blut dagegen oft nur wenige Stunden. Da bei Urin meistens eine größere Probenmenge vorhanden ist, können zusätzlich bei Bedarf Anreicherungsverfahren der Analyse vorgeschaltet werden.

Um **Manipulationen** vorzubeugen (z. B. Urinverdünnung durch Trinken), sollte die Miktion unter Aufsicht erfolgen und die Probenahme nicht angekündigt werden. Zusätzlich zu den Drogensuchtests sollten immer auch die Osmolalität oder die Kreatininkonzentration im Urin untersucht werden. Bei akuten Drogenintoxikationen in der Notfallmedizin wird meistens Katheterharn gewonnen, der wiederum keinen Manipulationsgefahren unterliegt.

Speziell im Bereich der **forensischen Drogenanalytik** sind Schweiß und **Haare** weitere interessante Untersuchungsmaterialien.

**Anforderungen an die Drogensuchtests (Cut-off-Werte):** Die Entscheidungsgrenzen der verwendeten Tests (Cut off Werte) müssen möglichst so liegen, dass eine fragliche Drogeneinnahme sicher erkannt werden kann. Ein Ergebnis unter Cut off bedeutet keinesfalls, dass die entsprechende Substanz/Substanzgruppe zweifelsfrei ausgeschlossen ist. Für die Festlegung der Cut off Werte sind sowohl analytische (Zahl falsch positiver Resultate) als auch strategische (z. B. drogenpolitische) Gesichtspunkte maßgeblich.

**Bestätigungsanalytik:** Drogensuchtests schließen die Möglichkeit falsch positiver Befunde immer ein. Daher sind für alle positiven Ergebnisse der Drogensuchtests Bestätigungsanalysen zur Absicherung notwendig. Die Bestätigungsanalysen erfordern ein unterschiedliches Analyseverfahren mit einem anderen physikalischen Grundprinzip, eine bessere Spezifität und niedrigere Entscheidungsgrenze. Die üblichen immunchemischen Screening Tests müssen daher chromatografisch bestätigt werden. Erst chromatografisch mittels GC/MS oder HPLC/MS ist eine Differenzierung und Identifizierung der tatsächlich vorliegenden Wirkstoffe möglich.

In vielen Ländern (aber nicht Deutschland) ist die Bestätigungsanalytik rechtsverbindlich vorgeschrieben.

#### BEISPIEL

Herzlichen Glückwunsch! Sie haben das Skript geschafft! Bevor Sie das Heft jetzt zur Seite legen, versuchen Sie doch noch zum Abschluss folgenden Fall zu beurteilen:

Eine 45 jährige Patientin leidet seit 2 Tagen an sehr starken, beidseitigen Kopfschmerzen. Es wird eine Lumbalpunktion vorgenommen, um eine Subarachnoidalblutung (SAB) auszuschließen. Der Liquor ist rosa und enthält 5000 Erythrozyten pro  $\mu\text{l}$ . Nach Zentrifugation ist der Liquorüberstand farblos. Im Liquor zeigen sich außerdem eine leichte Pleozytose mit 10 Leukozyten pro  $\mu\text{l}$  und ein Gesamteiweiß von 54 mg/l. Freies Hämoglobin ist im Liquor nicht nachweisbar.

Welche Diagnose vermuten Sie?

**Antwort:** Hier ist von einer artifiziellen Blutbeimengung im Rahmen der Punktion und nicht von einer Subarachnoidalblutung auszugehen. Bei einer SAB wäre der Liquor nach der Zentrifugation nicht farblos, sondern gelblich verfärbt. In diesem Fall wäre auch freies Hämoglobin nachweisbar (kann man 2 h nach einer Blutung nachweisen).

# Sachverzeichnis

- A**
- A-Mode 64
  - ABO-System 100
  - Abdomenübersichtsaufnahme, Strahlendosis 58
  - abl-Gen 35
  - Absorption
    - Enzymdiagnostik 88
    - Sonografie 64
  - Absorptionsfotometrie 78
    - Bilirubin 110
  - Absorptionsspektroskopie 79
  - Abszess 29
  - ACTH (adrenokortikotropes Hormon) 113
  - ACTH-Stimulationstest 115
  - Adenokarzinom 45
  - Adenom 44
  - ADH (antidiuretisches Hormon) 113
  - Adrenalin 116
  - Aflatoxin 36
  - AFP ( $\alpha$ 1-Fetoprotein) 124
  - Agenesie 12
  - Aggregometrie 100
  - Agonie 8
  - Akanthozyten 119
  - Aktivität, körperliche (Präanalytik) 75
  - Aktivitätstest
    - Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 105
    - Protein C 103
    - Protein S 103
  - Akute-Phase-Protein 25
    - Transferrin 87
  - Alaninaminotransferase 109
  - ALAT (Alaninaminotransferase) 109
  - Albumin 86
    - Liquoruntersuchung 127
  - Aldosteron 115
  - Altersatrophie 12
  - $\delta$ -Aminolävulinsäure 98
  - Aminosäuren, Laboranalytik 86
  - Amylase, Pankreas 108
  - $\alpha$ -Amylase 108
  - Amyloid 20
  - amyloid senile brain 21
  - Amyloidmarker 127
  - Amyloidose
    - generalisierte 21
    - lokalisierte 21
  - Analytik, klinisch-chemische 77
  - Anasarka 19
  - Angiografie 66
  - Angioneogenese 40
  - Angioplastie, perkutane transluminale 71
  - Anode 52
  - ANP 95
  - Anpassungsreaktion 12
  - Antikörper 122
    - heterophiler 82
    - Kreuzprobe 83
    - Rhesussystem 101
    - Schilddrüse 114
  - Antionkogen 34
  - $\alpha$ 2-Antiplasmin 105
  - Antistreptolysin-O 123
  - Antithrombin 103
  - $\alpha$ 1-Antitrypsin 88
  - APC-Tumorsuppressorgen 35
  - APC-Resistenz 104
  - Aplasie 12
  - Apolipoprotein B 94
  - Apoptose 16
  - Äquivalenzdosis 51
    - effektive 52
    - Kanzerogenese 58
  - Arzneimittel
    - Monitoring 128
    - Präanalytik 76
  - ASAT (Aspartat-Aminotransferase) 109
  - Aschoff-Knötchen 31
  - ASL (Antistreptolysin-O) 123
  - Aspartat-Aminotransferase 109
  - Aspirationsembolektomie 71
  - Asteroidkörperchen 14
  - Ataxia teleangiectatica 36
  - Ätiologie 7
  - Atomgesetz 59
  - Atresie 12
  - Atrophie 12
    - braune 15
    - lokalisierte 12
  - Austrittsdosis 51
  - Autoantikörper 123
  - Azan-Färbung 10
- B**
- B-Mode 64
  - Bakteriämie 26
  - Ballonangioplastie 71
  - Banden, oligoklonale 127
  - Barbiturate, Screening 129
  - Barium, Kontrastmittel 65
  - Basenabweichung 106
  - Basenexzess 106
  - Batroxobinzeit 103
  - Befund, klinisch-chemischer 73
  - Bence-Jones-Proteine 88
  - Bereich, therapeutischer 128
  - Berliner-Blau-Färbung 10
  - Bestrahlung 68
  - Bestrahlungsplanung 68
  - Bewegungsbestrahlung 68
  - Bilirubin 15, 110
  - Biuretmethode 86
  - Blastom 47
  - Blendensystem 53
  - Bloom-Syndrom 36
  - Blut, arterielles 74
  - Blutausstrich 99
  - Blutentnahme
    - Präanalytik 74
    - Störfaktoren 76
    - Zeitpunkt 74
  - Blutgasanalyse 105
  - Blutgerinnung
    - plasmatische 102
    - Untersuchungen 74
  - Blutglukose 91
  - Blutgruppenbestimmung 102
  - Blutgruppennachweis 82
  - Blutgruppenserologie 100
  - Blutkörperchengeschwindigkeit 121
  - Blutkultur abnehmen 74
  - Blutzuckerteststreifen 79
  - BNP 95
  - Borderline-Tumor 38
  - Brachytherapie 68
  - BRCA-1, Onkogen 35
  - BRCA-2, Onkogen 35
  - Brechung, Sonografie 64
  - Bremsstrahlung 53
  - Briden 28
  - Brilliantkresylblau, Retikulozyten 97
  - Bromcresolgrün 86
  - BSG (Blutkörperchengeschwindigkeit) 121
- C**
- c-myc, Onkogen 35
  - C-Peptid 117
  - CA 15-3 124
  - CA 19-9 124
  - CA 125 124
  - Calor 25
  - Captopriltest 116
  - Carcinoma in situ 39
  - Cavatyp (Metastasierung) 43
  - CEA (karzinoembryonales Antigen) 124
  - CEDIA-Verfahren 81
  - Chemie, klinische 73
  - Chlorid 121
  - Cholangiografie 66
  - Cholesterin 93
  - Cholinesterase 109
  - Chorionkarzinom 47
  - Choristom 48
  - Chromatografie 79
  - Chromosomenmutation, Strahlenschäden 55
  - Chymotrypsin 108
  - CK-MB 94
  - Clark-Elektrode 79
  - Clauss-Methode 103
  - Clearance, renale 120
  - Clonidintest 117
  - CO<sub>2</sub>-Partialdruck, Messung 79
  - CO-Bestimmung 129
  - CO-Hämoglobin 98
  - Coeruloplasmin 87
  - cold spots 69
  - Compton-Effekt 51
    - Megavolttherapie 68
  - Computertomografie 61
    - Strahlendosis 58
  - Coombs-Test 82
  - Coulomb 51
  - Councilman-Körperchen 14
  - CRH-Stimulationstest 113
  - CRP 121
  - Cut-off-Wert 76
    - Drogenscreening 129
  - Cystatin C 120
- D**
- D-Dimere 104
  - D-Xylose-Test 107
  - DDAVP-Test 114
  - Defektheilung 32
    - Leber 34
    - Niere 34
  - Degeneration 13
    - mukoide 20
    - periphere Nerven 33
  - Dehydroepiandrosteronsulfat 116
  - Desmopressin-Test 114
  - Dexamethasonstest 115
  - DHEAS (Dehydroepiandrosteronsulfat) 116
  - Diagnostik
    - histologische 9
    - intravitale 9
    - nuklearmedizinische 69
    - postmortale 11
    - zytologische 9
  - Dichte
    - Computertomografie 61
    - optische 53
  - Differenzierungsgrad, Tumoren 44
  - Dignität 37
  - Diodenarrayfotometrie 79
  - Disposition 8
  - DNA
    - Isolierung 89
    - Laboranalytik 89
  - DNA-Polymerase, Polymerase-Kettenreaktion 90
  - DNA-Polymorphismusnachweis 90
  - DNA-Reparaturgen 35
  - DNA-Tumoviren 36
  - Dolor 25
  - Dopplersonografie 64
  - Dosis
    - effektive 52
    - optimale 128
  - Dosis-Effekt-Kurve 55
  - Dosisbegriff 51
    - Strahlenschutz 51
  - Dosisquerprofil 51
  - Dosisverteilung
    - räumliche 54, 68
    - zeitliche 54
  - Drainage 72
  - Drogen
    - Nachweis 128
    - Screening 129
  - Druck
    - hydrostatischer 19
    - kolloidosmotischer 19
  - Druckatrophie 12
  - Drug Monitoring 128
  - DRVVT-Reagens 104
  - Durchflusszytometrie, Thrombozytenfunktion 100
  - Durchlassstrahlung 52
  - Durchleuchtung 60
  - Durstversuch 113
  - Dysplasie 39
  - Dystrophie 14
- E**
- EDTA-Blut 74, 96
  - Einflussgröße 75
  - Einzeitbestrahlung 54
  - Einzelfeldbestrahlung 68
  - Einzelphotonen-Emissions-Computertomografie 70
  - Elastase 108
  - Elastica-van-Gieson-Färbung 10

- Elektrochemilumineszenz-Immunoassay 81
- Elektronen 49
- Elektronenmikroskopie 11
- Elektrophorese 86
- Immunfixation 80
  - Laboranalytik 77
  - Lipide 94
  - Proteinurie 119
- Elimination, chemische Noxen 22
- ELISA
- Autoantikörper 123
  - Verfahren 81
- Embolisation, interventionelle Radiologie 72
- Emissions-Computertomografie 70
- Empyem 29
- Endothelzelle, Entzündung 27
- Energiebedarf, Tumoren 40
- Energiedosis 51
- relative biologische Wirksamkeit 54
- Energietransfer, linearer 54
- Entscheidungsgrenze 76
- Entzündung 25
- abszedierende 30
  - akute
  - Elektrophorese 87
  - exsudative 27
  - lymphozytäre 30
  - nekrotisierende 30
  - Ausbreitung 26
  - chronische 30
  - Elektrophorese 87
  - lymphozytäre 30
  - CRP 121
  - eitrige 28
  - fibrinös-eitrige 28
  - fibrinöse 28
  - Folgereaktionen 32
  - Formen 27
  - gangränisierende 30
  - granulierende 30
  - granulomatöse 30
  - hämorrhagische 29
  - Interleukin 6 122
  - serös-katarrhalische 28
  - seröse 27
  - ulzerierende 30
- Entzündungsparameter 121
- Entzündungssymptome 25
- Enzymaktivität 88
- Enzyme 88
- erythrozytäre 97
  - Herz-Kreislauf-System 94
  - Leber 109
  - Pankreas 108
- Enzymimmunoassay 81
- Epitheloidzellansammlung, kleinschichtige 31
- Epitheloidzelle 27
- Epitheloidzellgranulom 30
- Pseudotuberkulose-Typ 31
- Epulis 40
- Erguss 19
- Ernährung, Präanalytik 75
- Erythrozyten
- hämorrhagische Entzündung 29
  - Laboranalytik 96
  - Liquor 126
  - Urinstatus 118
- Erythrozytenindizes 96
- Erythrozytenkonzentration 84
- Erythrozytenverteilungsbreite 97
- Erythrozytenzahl, Bestimmung 97
- Exfoliativzytologie 9
- Exsudat 20
- Exsudationsphase, Wundheilung 33
- Extraktion, interventionelle Radiologie 72
- Extravasation 41
- Extremwertüberprüfung 77
- F**
- Faktor Xa, Antithrombinbestimmung 103
- Family-Cancer-Syndrom 36
- Fanconi-Anämie 36
- Färbemethoden 9
- Feinnadelbiopsie 9
- Fenstertechnik 62
- Fernmetastase 42
- Ferritin, Liquoruntersuchung 126
- $\alpha$ 1-Fetoprotein 124
- Fette 93
- Fettgewebsnekrose
- enzymatische 18
  - traumatische 18
- Fettkörnchenzelle 27
- Fibrinogenwert 103
- Fibrinolyse 104
- Fibroblast, Entzündung 27
- Film-Folien-Kombination 53
- Filterfotometrie 79
- Filtersystem 53
- Filtrationsrate, glomeruläre 120
- Fistel, Entzündung 32
- Fokussierung, isoelektrische 78, 127
- Follikulitis 29
- Fotometrie 79
- Bilirubin 110
- Fragmentgelanalyse 90
- Frakturheilung 33
- Fremdkörper 24
- Fremdkörper-Riesenzelle 27
- Fremdkörpergranulom 31
- Friedewald-Formel 93
- Frostgangrän 23
- Frühkarzinom 40
- FSH (follikelstimulierendes Hormon) 112
- fT3 114
- fT4 114
- Funcio laesa 25
- Furunkel 29
- G**
- Gadolinium 65
- gain of function 34
- Galaktose 93
- Galaktose-1-P-Uridyltransferase 93
- Galaktosebelastungstest 110
- Gallenfarbstoff 110
- Gallensäuren 110
- Gallenwegssystem, Bildgebung 66
- Gangrän 23
- Gaschromatografie 80
- Gastrin 107
- Gastrinstimulationstest 107
- Gastrointestinaltrakt, Bildgebung 66
- Gefäße, Kontrastmitteluntersuchung 66
- Gefügedilatation, Entzündung 32
- Gegenfeldbestrahlung 68
- Genetik, Karzinogenese 36
- Genommutation, Strahlenschäden 55
- Gerinnung, plasmatische 102
- Gerinnungszeit 84, 102
- Gesamtamylase 108
- Gesamt kreatinkinase 125
- Gesamtproteine 86
- Liquor 126
- Gesundheit 7
- Gewebe
- Anpassungsreaktionen 12
  - labiles 32
  - permanentes 32
  - stabiles 32
- Gewebeentnahme 9
- Gewebsmastzelle, Entzündung 27
- GFR (glomeruläre Filtrationsrate), Schätzung 120
- GHRH-Test 112
- Giemsa-Färbung 10
- 3-Gläser-Probe 126
- Gliamarker 127
- $\beta$ -Globulin-Amyloidose 21
- Glukose
- Blut 91
  - Blutzuckerteststreifen 79
  - Liquor 126
  - Urin 92
  - Urinstatus 118
- Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase 97
- Glukosebelastungstest 112
- Glukosetoleranztest, oraler 92
- Glutamat-Dehydrogenase 110
- Glutamat-Oxalacetat-Transaminase 109
- Glutamat-Pyruvat-Transaminase 109
- $\gamma$ -Glutamyl-Transferase 109
- $\beta$ 2-Glykoprotein-Antikörper 104
- GnRH-Test 111
- Golgi-Färbung 10
- Gomori-Färbung 10
- GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) 109
- GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase) 109
- Grading 44
- Gram-Färbung 10
- Granulom 30
- abszedierendes 30
  - histiozytäres 30-31
  - rheumatisches 31
  - rheumatoides 31
  - verkäsendes 30
- Granulozyten 26
- Granulozytenfunktionstest 99
- Granulozytenszintigrafie 70
- Gray 51
- Grenzwächterlymphknoten 42
- $\gamma$ -GT 109
- Guajak-Test 107
- H**
- H<sub>2</sub>-Atemtest 107
- Haemocult-Test 107
- Halbwertsschichtdicke 52
- Halbwertszeit 70
- Hamartom 47
- Hämatoidin 15
- Hämatokrit 96
- Hämatologie 95
- Hämatom, granulierende Entzündung 30
- Hämatoxylin-Eosin-Färbung 10
- Hämatozoidin 15
- Hämoglobin
- Bestimmung 84
  - Fraktionen 98
  - Laboranalytik 98
  - Urinstatus 118
  - Varianten 98
- Hämolyse, Blutentnahme 76
- Hämosiderin 15
- Hämostase
- Laboranalytik 102
  - Messverfahren 84
- Hämsynthese, Laboranalytik 98
- Hanken-Büngner-Band 33
- Harn, spezifisches Gewicht 120
- Harnstoff 120
- Harnteststreifen 118
- Harnuntersuchung, mikroskopische 118
- Hartstrahltherapie 67
- HCG (humanes Choriongonadotropin) 124
- HDL-Cholesterin, Befundinterpretation 93
- Hepatitis, Diagnostik 111
- Her2/neu 35
- Nachweis 125
- Herz
- Kontrastmitteluntersuchung 66
  - Zellverfettung 14
- Herzfehlerzelle 15
- Herzmuskelhypertrophie 12
- Hirntod 8
- Histologie 9
- Hitze 22
- HLA (human lymphocyte antigenes) 101
- HNA (human neutrophil antigenes) 101
- Hook-Effekt 82
- hot spots 69
- Hounsfield-Einheit 61
- HPA (human platelet antigenes) 101
- HPLC-Diodenarraydetektor 80
- HPLC-Massenspektrometrie 80
- Hungerdystrophie 14
- Hungerversuch 117
- Hyalin
- extrazelluläres 20
  - intrazelluläres 14
- 5-Hydroxy-Indolessigsäure 117
- Hyperplasie 13
- Hyperproteinämie 86
- Hypertrophie 12
- Hypophysenvorderlappen, Funktions-test 111
- Hypoplasie 12
- Hypoproteinämie 86
- Hypothalamus, Funktionstest 111
- Hypoxidose 24
- Hypoxie 24
- I**
- IGF-I 112
- IgG, Liquoruntersuchung 127
- Immunescape 37
- Immunfixationselektrophorese 80
- Immunglobuline 122
- Immunhistochemie 11
- Immunnephelometrie 80
- Immunoassay 80
- kompetitiver homogener 81
  - Lumineszenz-Immunoassay 81
  - Störfaktoren 81
- Immunturbidimetrie 80
- Impfmastase 42
- In-situ-Neoplasie 39
- In-vitro-Blutungszeit 100
- In-vivo-Blutungszeit 100
- Inaktivitätsatrophie 12
- Inanitionsatrophie 12
- Indikatorreaktion 88
- Infektanämie 25
- Infiltration, interventionelle Radiologie 72
- Ingestion 22

Inhalation 22  
 INR (international normalized ratio) 102  
 Insulin 117  
 Insulinhypoglykämietest 112  
 Interleukin 6 122  
 Intermediärfilament 44  
 Intravasation 41  
 Invasion, Tumorwachstum 41  
 Involutionssatrophie 12  
 Ionendosis 51  
 Ionisation 50  
 Ionisationskammer 52  
 Isodose 51  
 Isoenzym 89  
 – knochenspezifische AP 125  
 – Kreatinkinase 125  
 Isotop 50  
 Isotopenherstellung 69

## J

Jaffé-Reaktion 120  
 Jod 64

## K

k-ras, Onkogen 35  
 Kalibration 85  
 Kalibrator, Enzymdiagnostik 88  
 Kalium 121  
 – Strahlenexposition 58  
 Kallus 34  
 Kälteschaden 22  
 Kalzitinin 114  
 Kalzitriol 114  
 Kalzium 121  
 Kammerzählung, Leukozytenzahl 99  
 Kanzerogenese 34  
 – formale 35  
 – Strahlenfolgen 58  
 Kapillarblut, Entnahme 74  
 Kapillarpermeabilität 19  
 Karbunkel 29  
 Kardioliipin-Antikörper 104  
 Karzinogen 35  
 – biologisches 36  
 Karzinogenese, genetische Faktoren 36  
 Karzinom  
 – embryonales 47  
 – Grading 44  
 – invasives 40  
 – mikroinvasives 40  
 – muzinöses 45  
 – undifferenziertes 45  
 Kathode 52  
 Kavaschirm 71  
 Keimzellenmutation 56  
 Keimzelltumor 47  
 Kell-System 101  
 Kernspintomografie, *siehe* Magnetresonanztomografie  
 Ketonkörper 92  
 Koagulationsnekrose 17  
 Kohlenstaub, Pigmentablagerung 15  
 Kokarzinogen 36  
 Kollagennekrose 18  
 Kollagensynthese, überschießende 20  
 Kolliquationsnekrose 17  
 Kongorot-Färbung 10  
 – Amyloid 21  
 Kontaktheilung 33  
 Kontrastmittel 64  
 – Barium 65  
 – Jod 64  
 – Magnetresonanztomografie 65  
 – Sonografie 65

Konvergenz, biochemische 41  
 Körperdosis 52  
 Körpergewicht, Präanalytik 75  
 Kortisol 115  
 Krankheit 7  
 Krankheitsverlauf 8  
 Kreatinin 120  
 Kreatinkinase  
 – CK-MB 94  
 – Skelettmuskelmarker 125  
 Krebsrisikofaktoren 35  
 Kreuzprobe 83  
 Kreuzreaktivität, Immunoassays 81  
 Kugelkoagulometrie 84  
 Kupfer 15

## L

Laboranalytik 77  
 – Absorptionsfotometrie 78  
 – Absorptionsspektroskopie 79  
 – Aminosäuren 86  
 – Elektrophorese 77  
 – Proteine 86  
 – Qualitätsmanagement 85  
 – Stoffgruppen 86  
 – Zentrifugation 77  
 Laktat 106  
 – Liquor 126  
 Laktatdehydrogenase (LDH) 89  
 Laktose-Toleranztest 107  
 Lamorfrequenz 63  
 Langhans-Riesenzelle 27  
 Längsmagnetisierung 63  
 Läsion, tumorartige 40  
 Latenzzeit, Strahlenrisiko 58  
 LBP (Lipopolysaccharid-bindendes Protein) 122  
 LDH (Laktatdehydrogenase) 89  
 LDL-Cholesterin, Berechnung 93  
 Leber  
 – Dystrophie 14  
 – Zellverfettung 14  
 Leberzirrhose  
 – Defektheilung 34  
 – Elektrophorese 87  
 Leichtketten-Amyloid 21  
 Leitenzym 89  
 Leuchtstoffolie 53  
 Leukodystrophie 14  
 Leukoplakie 39  
 Leukozyten 99  
 – Antigene 101  
 – Urinstatus 118  
 Leukozyten, Zählung 84  
 Leukozytose 25  
 LH (luteinisierendes Hormon) 112  
 Li-Fraumeni-Syndrom 36  
 Linienspektrum 53  
 Lipämie, Blutentnahme 76  
 Lipase 108  
 Lipide 93  
 Lipidelektrophorese 94  
 Lipodystrophie 14  
 Lipofuszin 15  
 Lipomatose 14  
 Lipophagen 27  
 Lipoprotein(a) 94  
 Liquor  
 – Gewinnung 126  
 – oligoklonale Banden 127  
 – Proteinanalytik 126  
 – Untersuchung 126  
 loss of function 34  
 Lumbalpunktion 126

Lumineszenz-Immunoassayverfahren 81  
 Lungentyp (Metastasierung) 43  
 Lupusantikoagulans 104  
 Lymphangiomas carcinomatosa, Tumormetastasierung 42  
 Lymphödem 20  
 Lymphom 46  
 Lymphozyten, Entzündung 26  
 Lymphozytentransformationstest 99  
 Lynch-Syndrom 36  
 Lysosomen 15

## M

M-Mode 64  
 Magnesium 121  
 Magnetresonanztomografie 63  
 – Kontrastmittel 65  
 Major-Test 83  
 Makroamylasämie 108  
 Makrophagen  
 – chemische Noxen 22  
 – Zeroid 15  
 Makrophagen, Entzündung 26  
 Mallory-Bodies 14  
 Mammografie 60  
 Mangeldystrophie 14  
 Marasmus 14  
 Maßeinheit 85  
 Massenspektrometrie 80  
 Massenzahl 50  
 Matrixveränderung 20  
 May-Grünwald-Giemsa-Färbung 10  
 MCV (mittleres korpuskuläres Volumen), Bestimmung 84  
 MDRD-Formel 120  
 Megavolttherapie 68  
 Mehrfeldbestrahlung 68  
 Melanin 15  
 Membran, pulmonale hyaline 20  
 MEN-II-Syndrom 36  
 Messgröße  
 – Anforderung 73  
 – Einheiten 73  
 Metabolisierung, chemische Noxen 22  
 Metaplasie 13  
 – Plattenepithelkarzinom 45  
 Metastasierung 41  
 – hämatogene 42  
 – iatrogene 42  
 – kanikuläre 42  
 – kavitäre 42  
 – lymphogene 41  
 – Typen 43  
 Methämoglobin 98  
 – Bestimmung 129  
 Mikrosatellit, DNA-Analyse 90  
 Mikrothrombus, hyaliner 14  
 Minor-Test 83  
 Misch tumor 44  
 Mittelstrahlurin 118  
 Molekularbiologie, Blutgruppenserologie 83  
 Molekularpathologie 11  
 Monitoring, Medikamente 128  
 Morgenurin 74, 118  
 – Referenzwerte 119  
 Muskeldystrophie 14  
 Mutation, ionisierende Strahlen 56  
 Mutationssuche 91  
 Myoglobin 95  
 Myokardszintigrafie 70  
 Myositis ossificans 40

## N

Nadelbiopsie 9  
 Naphthol-AS-D-Chlorazetatesterase-Reaktion 10  
 Narbenbildung 33  
 Narbenneuralgie 33  
 Natrium 121  
 Nekrose 16  
 – areaktive 30  
 – Arten 17  
 – granulierende Entzündung 30  
 – lipolytische 18  
 Neoplasie  
 – intraepitheliale 39  
 – maligne, Strahlenfolgen 58  
 Nephroblastom 36  
 Neurinom 48  
 Neurofibrom 48  
 Neurofibromatose 36  
 Neuronenspezifische Enolase (NSE) 127  
 Neutronen  
 – Teilchenstrahlung 49  
 – Wechselwirkung mit Materie 11  
 Neutronenstrahlung 49  
 Next generation sequencing 91  
 NGAL (Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin) 119  
 Niere  
 – Laboranalytik 118  
 – Zellverfettung 14  
 Nierenfunktionsdiagnostik 120  
 Nitrit 118  
 Nitroblau-Tetrazolium 99  
 Noradrenalin 116  
 Noxe  
 – biologische 24  
 – chemische 22  
 – exogene 22  
 – Pathogenese 8  
 – physikalische 22  
 NPU-System 85  
 NT-proBNP 95  
 Nüchternblutglukose 91  
 Nuklearmedizin 69  
 Nukleinsäuren  
 – Laboranalytik 89  
 – Strahlenschäden 54  
 Nummermarker 124  
 Nutzstrahlung 52

## O

Obduktion, klinische 11  
 Oberflächendosis 51  
 Ödem 19  
 – kardiales 19  
 – Lymphgefäße 20  
 – renales 19  
 – traumatisches 19  
 OGTT (oraler Glukosetoleranztest) 92  
 17-OH-Progesteron 115  
 Onkogen 34  
 Onkozytom 45  
 Orthovolttherapie 67  
 Ortskodierung 63  
 Ortsdosisleistung 51  
 Osmolalität 121  
 – Harn 120  
 Östradiol 115

- P**
- p53
  - Onkogen 35
  - Apoptose 16
  - Paarbildung 51
  - Paarvernichtung 51
  - Panhypophysentest 113
  - Pankreas
    - endokrines 117
    - exokrines 108
  - Papanicolaou-Färbung 10
  - Papillom 45
  - Paracetamol, Intoxikation 129
  - Paraneoplasie, Tumorstoffwechsel 21
  - Paraproteine 123
  - Parathormon 114
  - Pathogenese 8
    - formale 8
    - kausale 8
  - Peptid, natriuretisches 95
  - Perfusion, interventionelle Radiologie 72
  - Periodsäure-Schiff-Reaktion 10
  - Permeabilitätssteigerung, Entzündungsreaktion 27
  - Personendosis 52
  - Pfortadertyp (Metastasierung) 43
  - pH-Wert
    - Bestimmung 79
    - Urinstatus 118
  - Phagozytose, Entzündungsreaktion 27
  - Philadelphia-Chromosom 34
  - Phosphat 121
  - Phosphatase, alkalische 110
    - knochenspezifische 125
  - Photoeffekt 50
  - Photonen 50
  - Photonenstrahlung 49
  - Pigment
    - anthrakotisches 15
    - endogenes 15
  - Pigmentablagerung 15
  - Plasma, Präanalytik 74
  - Plasmabikarbonat 105
  - Plasmacholinesterase 109
  - Plasmaproteine 87
  - Plasmazelle, Entzündung 26
  - Plasmininhibitor 105
  - Plasminogen 105
  - Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 105
  - Plasmozytom, Elektrophorese 87
  - Platteneithelkarzinom 45
  - Platteneithelmetaplasie 13
  - Plausibilitätsprüfung 77
  - Polymerase-Kettenreaktion 90
  - Porphobilinogen 98
  - Positronen, Teilchenstrahlung 49
  - Präalbumin 21
  - Präanalytik 74
    - Einflussgrößen 75
    - Probentransport 75
    - Störfaktor 76
    - therapeutisches Drug Monitoring 128
  - Präkanzerose 39
  - Präzession 63
  - Prionenmarker 127
  - Probeexzision 9
  - Probengewinnung 74
    - Labor 77
    - Nukleinsäuren 89
  - Probentransport 75
  - Prokalzitonin 122
  - Prolaktin 113
  - Proliferationsphase, Wundheilung 33
  - Protein
    - C-reaktives 121
    - Fällung 77
    - Lipopolysaccharid-bindendes 122
  - Protein C 103
  - Protein S 103
  - Protein S-100 127
  - Protein-S-Antigen 104
  - Proteinanalytik, Liquor 126
  - Proteine
    - glykierte 92
    - Herz-Kreislauf-System 94
    - Laboranalytik 86
    - Urinstatus 118
  - Proteinnephrose 14
  - Proteinquotient 119
  - Proteinurie 119
  - Prothrombinmutation 20210 104
  - Prothrombinzeit 102
  - Protonen 49
  - Protonenemissionstomografie 70
  - Protonenstrahlung 49
  - Protoonkogen 34
  - PSA (prostata-spezifisches Antigen) 125
  - Pseudocholinesterase 109
  - Pseudohypertrophie 12
  - Pseudokreatinin 120
  - Pseudomembran 28
  - Pseudotumor 40
  - pTNM-Klassifikation 43
  - 2-Punkt-Kinetik 88
  - Punktionszytologie 9
  - Punktmutation, Strahlenschäden 55
  - Pyruvat 106
  - Pyruvatkinase 97
- Q**
- Qualitätssicherung 85
  - Quantenstrahlung 49
  - Quarzstaub, Pigmentablagerung 15
  - Quermagnetisierung 63
  - Quick-Wert 102
- R**
- Radikale
    - ionisierende Strahlung 50
    - Strahlenschäden 54
  - Radiodermatitis 56
  - Radiologie, interventionelle 71
  - Radiolyse 50
  - Radionuklid 69
  - Radiopharmazie 69
  - Radon 58
  - Rauchen, Präanalytik 75
  - RB-Gen, Onkogen 35
  - RDW (relative distribution width) 97
  - Real-Time-PCR 91
  - Referenzintervall 76
  - Reflexion, Sonografie 64
  - Regeneration 32
    - Nekrose 17
  - Reiber-Diagramm 127
  - Reichweite, ionisierende Strahlung 50
  - Rekanalisation, interventionelle Radiologie 71
  - Remission 8
  - Renin 116
  - Renin-Aldosteron-Orthostase-Test 116
  - Reparation 32
  - Reparationsphase, Wundheilung 33
  - Reptilasezeit 103
  - Resistenz 8
    - osmotische 97
  - Resorptionsphase, Wundheilung 33
  - Restgewebetumor, embryonaler 47
  - Restitutio ad integrum
    - Definition 8
    - Entzündung 32
    - Gewebearbeit 32
    - Leber 34
  - Restriktionsenzym-Verdau 90
  - RET, Onkogen 35
  - Retikulozyten 97
    - Zählung 99
  - Retikulozyten, Zählung 84
  - Retinoblastom, familiäres 36
  - Rezidiv 8
  - RFLP-Analyse 90
  - Rhesus-D-Merkmal 101
  - Rhesusantikörper 101
  - Rhesusfaktor 100
  - Rhesussystem 100
  - Rheumaknoten 31
  - Riesenzelle 27
  - Risikofaktoren, Krebs 35
  - RNA-Tumorigenese 36
  - Röhrchentest 83
  - Röhrenspannung 53
  - Röhrenstrom 53
  - Röntgen-Thorax 60
    - Strahlendosis 58
  - Röntgenanlage 52
  - Röntgenbild 60
  - Röntgendiagnostik 60
  - Röntgenfilm 52
    - konventioneller 53
    - optische Dichte 53
  - Röntgenröhre 52
  - Röntgenstrahlung, Fraktionierung 54
  - Röntgenverordnung 59
  - Rubor 25
  - Ruhegewebe 32
  - Rußpartikel, Pigmentablagerung 15
  - Russel-Körperchen 14
- S**
- Sammelurin 75
  - Sarkom, Grading 44
  - Sauerstoffbindungskurve 106
  - Sauerstoffparameter 106
  - Säure-Basen-Haushalt 105
  - Schaumzelle 14
  - Schilddrüse, Antikörper 114
  - Schilling-Test 107
  - Schleimreaktion 88
  - Schmelzkurve 91
  - Schnellschnittdiagnostik 11
  - Schnittbildaufnahme 61
  - Schnittger-Gross-Koagulometer 84
  - Schrankenstörung, Liquor 127
  - Schwangere, Strahlenschutz 59
  - Schwangerschaft
    - Präanalytik 75
    - $\alpha$ 1-Fetoprotein 124
  - Schwartenbildung 28
  - Screening
    - Blut im Stuhl 107
    - Drogen 129
    - HbA1c 92
  - SDS-Gradientengelelektrophorese 78
  - Sedimentanalyse, Urin 118
  - Sekretin-Pankreozymin-Test 108
  - Seminom 47
  - Sentinel-Lymphknoten 42
  - Sepsis 26
  - Septikopyämie 26
  - Sequenzierung
    - Mutationssuche 91
    - PCR-Produkte 90
  - Serotonin 117
  - Serum, Präanalytik 74
  - Serumamyloid A 21
  - Serumcholinesterase 109
  - Serumelektrophorese 77, 86
  - SI-Einheit 73
  - Siderophagen, Liquoruntersuchung 126
  - Siegelringkarzinom 45
  - Sievert 51
  - Silhouettenphänomen 60
  - Silikat, Pigmentablagerung 15
  - Skelettmuskelhypertrophie 12
  - Skelettmuskelmarker 125
  - Skelettszintigrafie 70
  - Sonografie 64
    - Kontrastmittel 65
  - Speicherfolie 53
  - Speicherungs dystrophie 14
  - Spektrallinienfotometrie 79
  - Spermatogenese, Strahlenempfindlichkeit 56
  - Spezialfärbung 10
  - Spickung 68
  - Spin-Gitter-Relaxationszeit 63
  - Spin-Spin-Relaxationszeit 63
  - Spontanurin 74
  - Staging 43
  - Stammzelle, Strahlenempfindlichkeit 56
  - Stanzbiopsie 9
  - Stentimplantation, interventionelle Radiologie 71
  - Sterben 8
  - STH (somatotropes Hormon) 112
  - Strahlenbelastung
    - Folgen 57
    - Personendosis 52
    - Streustrahlenraster 53
  - Strahlendosis
    - Fraktionierung 54
    - Protrahierung 54
  - Strahlenempfindlichkeit 55
  - Strahlenexposition 56
  - Strahlenfolgen 57
  - Strahlenkrankheit 57
  - Strahlenpneumonitis 56
  - Strahlenproktitis 56
  - Strahlenrisiko 58
  - Strahlenschäden 54
    - Dosisbegriffe 51
  - Strahlenschutzverordnung 59
  - Strahlentherapie 67
  - Strahlenwirkung
    - deterministische 55
    - stochastische 56
  - Strahlung
    - harte 53
    - ionisierende 49
    - Erbgut 56
    - Messgrößen 51
    - Wechselwirkung 50
    - Karzinogene 36
    - kosmische 58
    - terrestrische 58
    - weiche 53
  - Strahlungsempfänger 53
  - Strahlungswichtungsfaktor 51
  - $\alpha$ -Strahlung 49–50
  - $\beta$ -Strahlung 49–50
    - nuklearmedizinische Therapie 71
  - $\gamma$ -Strahlung 50
    - nuklearmedizinische Therapie 71
  - Streustrahlenraster 53

- Streustrahlung 52  
 – Vermeidung 59  
 Streuung, Sonografie 64  
 Strommarke 23  
 Stromschaden 23  
 Subokzipitalpunktion 126  
 Symptom 8  
 Syndrom 8  
 Syndrom, nephrotisches 87  
 Szintigrafie 69  
 Szintillationsdetektor 52
- T**
- t-PA (Tissue-Plasminogenaktivator) 105  
 TDM (therapeutisches Drug Monitoring) 128  
 Teilchenstrahlung 49  
 $\alpha$ -Teilchen 49  
 Teilkörperdosis 52  
 Telecurietherapie 68  
 Teratom 47  
 Testbriefchenmethode 108  
 Testosteron 115  
 Therapie, nuklearmedizinische 71  
 Thrombinzeit 103  
 Thromboplastinzeit 102  
 – partielle 102  
 Thrombose, granulierende Entzündung 30  
 Thrombozyten  
 – Antigene 101  
 – Entzündung 26  
 – Laboranalytik 100  
 – Zählung 84  
 Thrombozytenfunktionstest 100  
 Thrombozytenzahl 100  
 Thrombus, intravasaler hyaliner 20  
 Thyreoglobulin 114  
 – Antikörper 114  
 Thyroid-Peroxidase-Antikörper 114  
 Tiefendosis 51  
 TIPS (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt) 71  
 Tissue-Plasminogenaktivator 105  
 TNM-Klassifikation 43  
 Tod 8  
 Tolbutamid 117  
 Tomografie, konventionelle 64  
 Touton-Riesenzelle 27  
 $\beta$ -Trace-Protein 127  
 Tracer 70
- Tracerprinzip 69  
 Tracertechnik 81  
 Transaminasen 109  
 Transferrin 87  
 $\beta$ 2-Transferrin 127  
 Transfusion 101  
 Transsudat 20  
 Trennverfahren 77  
 – chromatografische 79  
 – Elektrophorese 77  
 – immunologische 80  
 TRH-Test 112  
 Triglyzeride, Befundinterpretation 93  
 Trockenchemie 79  
 Tropfen, dicker 99  
 Troponine 94  
 TSH 114  
 TSH-Rezeptor-Antikörper 114  
 Tumor  
 – Dignität 37  
 – Durchblutung 40  
 – dysontogenetischer 47  
 – embryonaler 47  
 – epithelialer 44  
 – benigner 44  
 – maligner 45  
 – Laboranalytik 124  
 – maligner, Strahlenfolgen 58  
 – melanozytärer 48  
 – mesenchymaler 46  
 – monogen vererbbarer 36  
 – neuroektodermaler 48  
 – neuroepithelialer 48  
 – Rückbildung 43  
 – semimaligner 38  
 – Stadieneinteilung 43  
 – Stoffwechsel 40  
 – Systematik 44  
 – Wachstum 40  
 Tumordiagnostik  
 – Histologie 9  
 – Immunhistochemie 11  
 – Zytologie 9  
 Tumorentstehung 34  
 – formale 35  
 – Stadien 39  
 Tumormimmunologie 37  
 Tumormarker 124  
 – Liquor 127  
 – Nummernmarker 124  
 Tumornekrose, ischämische 40  
 Tumorpromotor 36  
 Tumorregression 40
- Tumorsuppressorgen 34  
 Tumorzellverschleppung 41  
 Turbidimetrie 80  
 – Gerinnungszeit 84  
 – Lipase 108  
 Tyrosinkinase 34
- U**
- Übergangsepithelkarzinom 45  
 Überlastungshyperplasie 13  
 Übersichtsfärbung 10  
 Ulkus, granulierende Entzündung 30  
 Ultrazentrifugation 94  
 Untersuchung, klinisch-chemische 73  
 Urin  
 – Drogenscreening 129  
 – Elektrophorese 86  
 – Glukosebestimmung 92  
 – Probengewinnung 74  
 – spezifisches Gewicht 120  
 Urinstatus 118  
 Urinreststreifen 118  
 Urinuntersuchung, mikroskopische 118  
 Urobilinogen 98, 110  
 Urogenitalsystem, Bildung 67  
 Urothelkarzinom 45  
 Urothelpapillom 45
- V**
- Vakaturwucherung 12  
 Validierung, medizinische 77  
 van-Gieson-Färbung 10  
 Verbrennung 22  
 Verdichtung 53  
 Verdopplungsdosis 56  
 Verfahren, Laboranalytik 77  
 Vergiftung  
 – Nachweis 128  
 – Paracetamol 129  
 Verschattung 53  
 Versilberung 10  
 Vertebralvenentyp (Metastasierung) 43  
 Vita  
 – minima 8  
 – reducta 8  
 Vitamin D 114  
 VLDL-Cholesterin, Berechnung 93  
 Von-Kossa-Färbung 10
- W**
- Wachstum, Tumoren 38, 40  
 Wachstumshormon 112  
 Wächterlymphknoten 42  
 Waller-Degeneration 33  
 Waller-Phagozytose 33  
 Wechselgewebe 32  
 Wechselwirkung, elastische 51  
 Weichstrahltherapie 67  
 Wellenstrahlung 49  
 Western Blot, Autoantikörper 123  
 Wirksamkeit, relative biologische 54  
 Wundheilung 32
- X**
- Xanthomzelle 27  
 Xeroderma pigmentosum 36  
 – DNA-Reparaturgen 35
- Z**
- Zellalterung 15  
 Zellatypie, Tumoren 38  
 Zellersatz 32  
 Zellmigration, Entzündungsreaktion 27  
 Zellproliferation, Tumorwachstum 40  
 Zellproliferationsrate 40  
 Zellschädigung 13  
 Zellschwellung, hydropische 13  
 Zelltod 16  
 – Strahlenschäden 55  
 Zelltod, programmierter 16  
 Zellveränderung, neoplastische 38  
 Zellverfettung 14  
 Zellverlust, Tumorwachstum 40  
 Zellverluste 40  
 Zellzyklus, Strahlenempfindlichkeit 56  
 Zentrifugation 77  
 – Hämatokrit 96  
 Zerfall, radioaktiver 50  
 Zeroid 15  
 Ziehl-Neelsen-Färbung 10  
 Zytologie 9