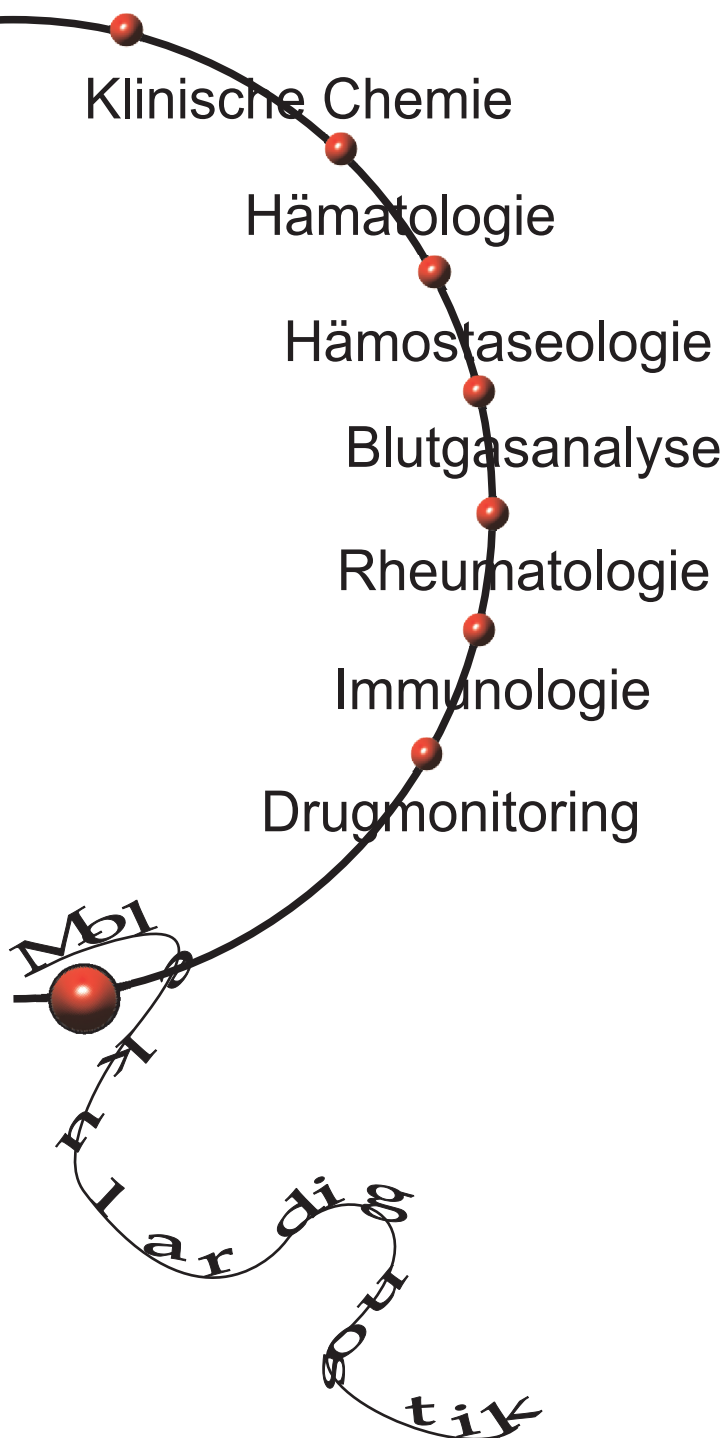


# Klinische Chemie Laboratoriumsdiagnostik

Vorlesungsskript





„Schenken Sie Ihre Aufmerksamkeit den geweihten Stätten,  
die man mit dem vielsagenden Wort Laboratorium bezeichnet.  
Fordern Sie, dass man sie vervielfache und reich ausstatte.  
Sie sind der Tempel der Zukunft des Wohlstandes und des Gedeihens.  
Hier ist es, wo die Menschheit größer, stärker, besser wird.  
Hier lernt sie in den Werken der Natur zu lesen,  
Werken des wahren Fortschritts und des weltumfassenden Einklangs,  
während ihre eigenen Werke nur allzu oft Werke der Barbarei,  
des Fanatismus und der Zerstörung sind.“

*L. Pasteur*  
Louis Pasteur

Anmerkung: „geweihten Stätten“ kann durch  
„Centrum für Laboratoriumsmedizin“  
ersetzt werden.

## Liebe Studierende

Das Vorlesungsskript „*Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik*“ soll Ihnen die Mitschrift während der Vorlesungen und Kurse sowie die Vor- und Nachbereitung des Unterrichtsstoffs erleichtern. Es wird insbesondere auch zur Prüfungsvorbereitung empfohlen, soll jedoch kein Lehrbuch ersetzen – Hinweise zu Lehrbüchern finden Sie unter „*Bücher und Lehrmaterialien*“.

Das aktuelle Vorlesungsskript ist eine Zusammenstellung der PowerPoint-Folien aller Vorlesungen und eines Seminars (ca. 1.300 Folien) des vorangegangenen Semesters sowie einer Altklausur. Die Unterrichtsmaterialien des Wintersemesters 2019/20 werden voraussichtlich nur geringfügig verändert sein. Auf unserer Internetseite [www.klichi.uni-muenster.de](http://www.klichi.uni-muenster.de) stehen Vorlesungsskript, Textskripte, Handouts, Seminarunterlagen, Altklausuren und Medilearn-Repetitorium zum Download bereit; zusätzlich gibt es hier Video-Podcasts aller Vorlesungen, nützliche Links (z.B. interaktiver Hämatologieatlas) sowie Empfehlungen zu Lernsoftware.

Die gedruckte Fassung des Skripts (ca. 370 Seiten) kann zu einem Unkostenbeitrag von 5,00 € zur Verfügung gestellt werden.

Über den regelmäßigen Besuch unserer Lehrveranstaltungen sowie über Anregungen und Kritik würden wir uns freuen!

Münster, 16. Oktober 2019

*M. Erren*  
Dr. med. Michael Erren

---

### IMPRESSUM

Zentrale Einrichtung Labor – UKM Labor  
Dr. med. Michael Erren  
Albert-Schweitzer-Campus 1  
48149 Münster  
Telefon: 0251 83-47222  
Fax: 0251 83-47225  
E-Mail: [erren@uni-muenster.de](mailto:erren@uni-muenster.de)  
Internet: [www.klichi.uni-muenster.de](http://www.klichi.uni-muenster.de)

### LAYOUT

Michael Erren  
Renate Kwiotek





# Inhaltsverzeichnis

|                                                                 |                                     |               |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------|
| Terminplan                                                      |                                     | 2             |
| Lageplan                                                        |                                     | 3             |
| Allgemeine Hinweise, Doktorarbeiten                             |                                     | 4             |
| Kostenlose Laboruntersuchung, Intensivpraktikum, Prüfungsthemen |                                     | 5             |
| Internetpräsenz                                                 |                                     | 6 - 7         |
| Buch- und Lernmaterialempfehlungen                              |                                     | 8 - 10        |
| Personalien für Lehrmaterialbestellungen und Doktorandenkartei  |                                     | 11            |
| <b>1. Einführung, Entzündung *<sup>1</sup></b>                  | <b>Dr. med. Michael Erren</b>       | <b>12, 24</b> |
| <b>2. Präanalytik *<sup>2</sup></b>                             | <b>Dr. rer. nat. Manfred Fobker</b> | <b>34</b>     |
| 3. Monoklonale Gammopathie                                      | Dr. med. Bernhard Schlüter          | 45            |
| 4. Blutgasanalyse / Säure-Basen-Haushalt                        | Dr. med. Bernhard Schlüter          | 56            |
| 5. Rheumatologie                                                | Dr. med. Bernhard Schlüter          | 66            |
| <b>6. Diabetes mellitus *<sup>3</sup></b>                       | <b>Prof. Dr. med. Paul Cullen</b>   | <b>75</b>     |
| 7. Lipiddiagnostik                                              | Prof. Dr. med. Paul Cullen          | 91            |
| 8. Wasser- und Elektrolythaushalt                               | Dr. med. Bernhard Schlüter          | 100           |
| 9. Point-of-Care-Testing (POCT)                                 | Dr. med. Bernhard Schlüter          | 109           |
| 10. Tumormarker                                                 | Dr. rer. nat. Manfred Fobker        | 117           |
| 11. Transplantation                                             | Dr. med. Michael Erren              | 133           |
| 12. Therapeutisches Drugmonitoring (TDM)                        | Dr. med. Michael Erren              | 144           |
| 13. Immunologische Labormethoden                                | Dr. rer. nat. Manfred Fobker        | 156           |
| 14. Doping                                                      | Dr. rer. nat. Manfred Fobker        | 170           |
| <b>15. Allgemeine und spezielle Hämatologie *<sup>4</sup></b>   | <b>PD Dr. med. Torsten Keßler</b>   | <b>183</b>    |
| 16. Anämie- und Eisendiagnostik                                 | PD Dr. rer. nat. Jürgen Heinrich    | 194           |
| 17. Chromatographie und Massenspektrometrie                     | Dr. rer. nat. Frank Kannenberg      | 205           |
| 18. Molekulare Diagnostik                                       | Dr. rer. nat. Hartmut Schmidt       | 219           |
| 19. Identifikation von Krankheitsgenen                          | Dr. rer. nat. Stefan Rust           | 230           |
| <b>20. Hämostaseologie *<sup>5</sup></b>                        | <b>Prof. Dr. med. Rolf Mesters</b>  | <b>245</b>    |
| <b>21. Kardiale Diagnostik *<sup>6</sup></b>                    | <b>Dr. med. Michael Erren</b>       | <b>253</b>    |
| 22. Arteriosklerose                                             | Prof. Dr. med. Jerzy-Roch Nofer     | 264           |
| <b>23. Leber, Pankreas *<sup>7</sup></b>                        | <b>Dr. med. Michael Erren</b>       | <b>274</b>    |
| <b>24. Virale Hepatitis *<sup>8</sup></b>                       | <b>Dr. med. Michael Erren</b>       | <b>285</b>    |
| <b>25. Nieren- und Urindiagnostik *<sup>9</sup></b>             | <b>Dr. med. Michael Erren</b>       | <b>293</b>    |
| <b>26. Schilddrüse *<sup>10</sup></b>                           | <b>Dr. rer. nat. Manfred Fobker</b> | <b>303</b>    |
| 27. Spezielle Endokrinologie I                                  | Prof. Dr. med. Jerzy-Roch Nofer     | 315           |
| 28. Spezielle Endokrinologie II                                 | Prof. Dr. med. Jerzy-Roch Nofer     | 324           |
| 29. Seminar: Urinstatus und -Sediment                           | Dr. med. Michael Erren              | 333           |
| 30. Textskript                                                  | Dr. med. Michael Erren              | 355           |
| 31. Altklausur                                                  | Dr. med. Michael Erren              | 357           |

Vorlesungen auch für Zahnmediziner \*<sup>1</sup> - 10

Wintersemester 2019/20  
Vorlesungen, Seminare/Praktika und Laborführungen  
1. bis 3. Klinische Semester Humanmedizin, 8. Semester Zahnmedizin  
Stand: 11.11.2019

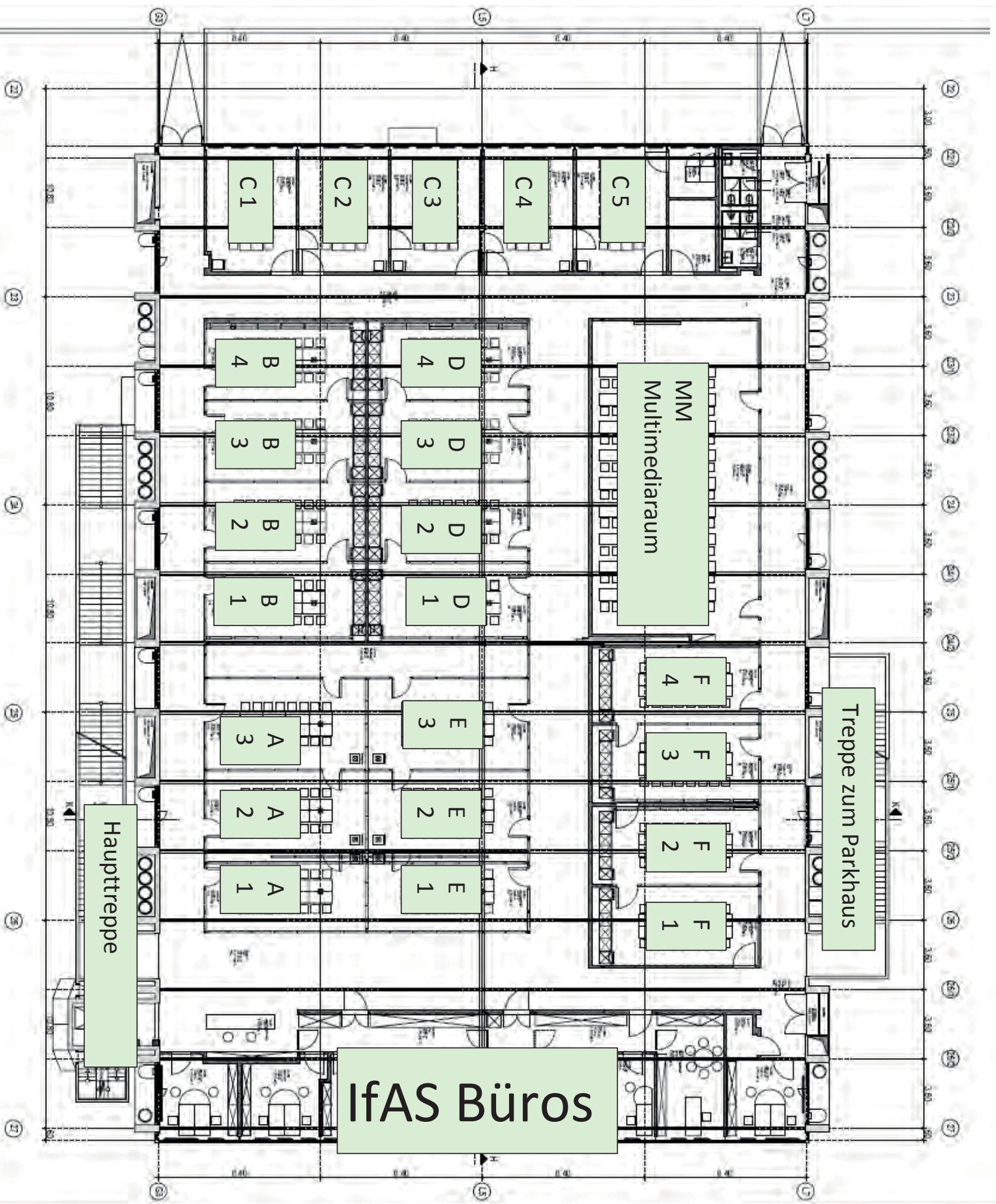
| Datum                                     | Vorlesungsthema<br>[Dozent]               | Zeit        | Ort       | Seminar<br>14:15-16:00 | Seminar<br>16:15-18:00 | Seminar<br>Ort | Laborführung<br>14:00 - 16:00 | Zahnmedizin Seminar<br>ZM Kleiner Hörsaal 13:00-16:00 | Zahnmedizin Praktikum<br>Zentrallabor 13:00-16:00 |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------|-----------|------------------------|------------------------|----------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Mi, 16.10.2019                            | * Einführung [Erren]                      | 15:15-16:00 | L 30      |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Mi, 16.10.2019                            | * Entzündung [Erren]                      | 16:15-17:00 | L 30      |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Do, 17.10.2019                            |                                           |             |           |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Fr, 18.10.2019                            | BGA/Säure-Basen-Haushalt [Schlüter]       | 10:15-11:00 | Dekan HS  |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Mo, 21.10.2019                            |                                           |             |           |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Mi, 23.10.2019                            | Gammopathien [Schlüter]                   | 12:15-13:00 | Dekan HS  |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Fr, 25.10.2019                            | Wasser- und Elektrolythaushalt [Schlüter] | 10:15-11:00 | L 30      |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Mo, 28.10.2019                            | * Leberdiagnostik [Erren]                 | 08:15-09:00 | L 30      |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Di, 29.10.2019                            | * Virale Hepatitis [Erren]                | 08:15-09:00 | Dekan HS  |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Di, 29.10.2019                            |                                           |             |           |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Mi, 30.10.2019                            | * Präanalytik [Fobker]                    | 12:15-13:00 | L 30      |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Do, 31.10.2019                            |                                           |             |           |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Do, 31.10.2019                            |                                           |             |           |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Do, 31.10.2019                            |                                           |             |           |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Mo, 04.11.2019                            |                                           |             |           |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Di, 05.11.2019                            |                                           |             |           |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Di, 05.11.2019                            |                                           |             |           |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Mi, 06.11.2019                            |                                           |             |           |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Do, 07.11.2019                            |                                           |             |           |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Fr, 08.11.2019                            | * Diabetes mellitus [Cullen]              | 10:15-11:00 | Psych. HS |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Mo, 11.11.2019                            | * Niere/Urin [Erren]                      | 08:15-09:00 | L 30      |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Mi, 13.11.2019                            |                                           |             |           |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Do, 14.11.2019                            |                                           |             |           |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Fr, 15.11.2019                            | Rheumatologie [Schlüter]                  | 08:15-09:00 | Psych. HS |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Fr, 15.11.2019                            | * Kardiale Diagnostik [Erren]             | 09:15-10:00 | Psych. HS |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Fr, 15.11.2019                            | Tumormarker [Fobker]                      | 10:15-11:00 | L 10      |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Mo, 18.11.2019                            |                                           |             |           |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Mo, 18.11.2019                            |                                           |             |           |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Di, 19.11.2019                            |                                           |             |           |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Di, 19.11.2019                            |                                           |             |           |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Di, 19.11.2019                            |                                           |             |           |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Mi, 20.11.2019                            | IT in der Labormedizin [Wodtisch]         | 12:15-13:00 | L 10      |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Do, 21.11.2019                            |                                           |             |           |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Do, 21.11.2019                            |                                           |             |           |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Do, 21.11.2019                            |                                           |             |           |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Fr, 22.11.2019                            | Transplantation [Erren]                   | 10:15-11:00 | L 30      |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Mo, 25.11.2019                            | * Schildrüsendiagnostik [Fobker]          | 10:15-11:00 | L 30      |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Mi, 27.11.2019                            | TDM [Erren]                               | 12:15-13:00 | L 20      |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Do, 28.11.2019                            | Endokrinologie [Noter]                    | 11:15-12:00 | L 30      |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Fr, 29.11.2019                            | Doping [Fobker]                           | 10:15-11:00 | L 30      |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Fr, 29.11.2019                            | Endokrinologie [Noter]                    | 12:15-13:00 | L 30      |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Mo, 02.12.2019                            |                                           |             |           |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Di, 03.12.2019                            |                                           |             |           |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Mi, 04.12.2019                            | Lipidstoffwechsel [Cullen]                | 12:15-13:00 | L 20      |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Fr, 06.12.2019                            | * Hämatologie [Kessler]                   | 10:15-11:00 | L 30      |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Fr, 06.12.2019                            |                                           |             |           |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Mi, 11.12.2019                            | * Hämostaseologie [Westers]               | 12:15-13:00 | Psych. HS |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Anämien & Eisenstoffwechsel [Wüllenweber] |                                           | 12:15-13:00 | L 20      |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Do, 12.12.2019                            |                                           |             |           |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Fr, 13.12.2019                            | Neurogenetik [Schirmacher]                | 10:15-11:00 | L 30      |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Fr, 13.12.2019                            |                                           |             |           |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Mi, 18.12.2019                            | Massenspektrometrie [Kannenber]           | 12:15-13:00 | L 30      |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Mi, 08.01.2020                            |                                           |             |           |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Do, 09.01.2020                            |                                           |             |           |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Fr, 10.01.2020                            | Molekulare Diagnostik [Schmidt]           | 10:15-11:00 | L 30      |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Di, 21.01.2020                            | Identifikation von Krankheitsgenen [Rust] | 10:15-11:00 | L 30      |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Di, 21.01.2020                            | Repetitorium [Erren]                      | 11:15-12:00 | L 30      |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |
| Mi, 22.01.2020                            |                                           |             |           |                        |                        |                |                               |                                                       |                                                   |

\* Vorlesungen auch für Zahnmediziner

Pflichtveranstaltungen: Seminare/Praktika und Laborführung

Laborführung – Treffpunkt: Zentralklinikum, Leitstelle Ebene 05 Ost; Eingangsbereich zur Probenannahme des Notfälabors (Zentrallabor: Raum 05.110)

| Semester                    | Klausurtermine              |
|-----------------------------|-----------------------------|
| 1. Klinisches Semester      | Mo. 03.02. / Di. 04.02.2020 |
| 2. Klinisches Semester      | Do. 23.01. / Fr. 24.01.2020 |
| 3. Klinisches Semester      | Fr. 17.01. / Sa. 18.01.2020 |
| 8. Fachsemester Zahnmedizin | Sa. 25.01.2020              |



# Allgemeine Hinweise

Die Zugangsvoraussetzung für die Teilnahme am Kursus „Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik“ ist die bestandene ärztliche Vorprüfung (Physikum) bzw. die Zulassung zum klinischen Studienabschnitt. Die Teilnahme an den Seminaren/Praktika inklusive Laborführung wird mittels elektronischer Anwesenheitskontrolle (ELAN) bzw. des IfAS-Laufzettels dokumentiert. Während des sich über das 1. - 3. Klinische Semester erstreckenden Kurses ist ein Fehltermin zulässig – Ausnahme: durch ärztliches Attest nachgewiesene Krankheit oder Ähnliches. Der Nachweis der erfolgreichen Teilnahme setzt (i) die regelmäßige Teilnahme an den Seminaren/Praktika inklusive Laborführung sowie (ii) das erfolgreiche Bestehen aller Semesterabschlussklausuren des 1. - 3. Klinischen Semesters im Fach „Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik“ voraus.

Die fächerübergreifenden Semesterabschlussklausuren finden zum Ende der jeweiligen Semester statt. Prüfungsstoff dieser computerbasierten Klausuren sind die während der jeweiligen Semester in den Vorlesungen und Seminaren/Praktika vermittelten Lehrinhalte – **eine ausführliche Präzisierung der Prüfungsthemen erfolgt zum Ende des Semesters im Rahmen eines Repetitoriums.** Aktuelle Informationen zu allen Lehrveranstaltungen sowie Empfehlungen zu Büchern und Lehrmedien finden Sie unter [www.klichi.uni-muenster.de](http://www.klichi.uni-muenster.de); hier können auch Unterrichtsmaterialien (Vorlesungsskript, Seminar-/Praktikumsskripte) heruntergeladen und Video-Podcasts aller aktuellen Vorlesungen gestreamt werden.

Regelung für Zahnmediziner: Der Kursus „Klinisch-chemische Untersuchungsmethoden“ (KCU) umfasst 10 Vorlesungen zu ausgewählten Themen der Laboratoriumsdiagnostik (im Terminplan rot markiert, keine Pflichtveranstaltungen) und zwei Seminare mit den Schwerpunkten Infektionsdiagnostik und Hämostaseologie (Pflichtveranstaltungen). Ergänzt werden diese Veranstaltungen durch ein Laborpraktikum/Laborführung (Pflichtveranstaltung). Zu den in den Vorlesungen und Seminaren behandelten Themen erfolgt zum Ende des Semesters eine Abschlussklausur.

Lehrverantwortlicher: Dr. rer. nat. Manfred Fobker, Zentrale Einrichtung Labor – UKM Labor, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster, Tel. 83-48701, Fax 83-47225, E-Mail [fobker@uni-muenster.de](mailto:fobker@uni-muenster.de).

---

## Doktorarbeiten

**Bei grundsätzlichem Interesse an einer Doktorarbeit können Sie sich unverbindlich in die Doktoranden-Kartei des Centrums für Laboratoriumsmedizin eintragen (Formular „Personalien für Scheinvergabe und Lehrmaterialbestellung/Doktoranden-Kartei“)**

| Doktorvater / Betreuer         | Thema                              | Telefon  | E-Mail                                                                               |
|--------------------------------|------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Dr. med. Michael Erren         | Transplantation und Sepsis         | 83-47222 | <a href="mailto:erren@uni-muenster.de">erren@uni-muenster.de</a>                     |
| Dr. rer. nat. Manfred Fobker   | Therapeutisches Drugmonitoring     | 83-48701 | <a href="mailto:fobker@uni-muenster.de">fobker@uni-muenster.de</a>                   |
| Dr. rer. nat. Frank Kannenberg | Massenspektrometrische Diagnostik  | 83-47227 | <a href="mailto:frank.kannenberg@ukmuenster.de">frank.kannenberg@ukmuenster.de</a>   |
| Dr. rer. nat. Stefan Rust      | Identifikation von Krankheitsgenen | 83-55182 | <a href="mailto:rusts@uni-muenster.de">rusts@uni-muenster.de</a>                     |
| Dr. med. Bernhard Schlüter     | Rheumatische Erkrankungen          | 83-47221 | <a href="mailto:bernhard.schluter@ukmuenster.de">bernhard.schluter@ukmuenster.de</a> |
| Dr. rer. nat. Hartmut Schmidt  | Molekulare Diagnostik              | 83-47226 | <a href="mailto:schmidt.hartmut@ukmuenster.de">schmidt.hartmut@ukmuenster.de</a>     |

Ansprechpartner: Dr. rer. nat. Manfred Fobker, Tel. 0251 83-48701, [manfred.fobker@ukmuenster.de](mailto:manfred.fobker@ukmuenster.de)



## Kostenlose Teilnahme an Laboruntersuchung inklusive laborfachärztlicher Interpretation

- ☐ Wer: Human- und Zahnmedizinstudenten der Universität Münster (ggf. Rücksprache)
- ☐ Wie: Anmeldung bei Frau Petra Laubrock  
(AvD-Sekretariat des Centrums für Laboratoriumsmedizin, Ebene 05-Ost, Raum 05.154  
oder 05.116, Tel. 83-47222 oder 83-47237, Mo-Di: 08:00-16:30 Uhr, Mi-Fr: 08:00-16:00 Uhr)
- ☐ Wo: Blutentnahme (Ambulanz des Zentrallaboratoriums, 09:00-10:00 Uhr)  
und Bestimmung von Laborparametern aus den Bereichen:
- ☐ Was: - Klinische Chemie  
- Gerinnung  
- Großes Blutbild  
- zusätzliche spezielle Parameter (Schilddrüsenparameter, Anämiediagnostik, etc.)  
entsprechend dem Spektrum der täglichen Qualitätskontrolluntersuchungen des Zentrallabors
- ☐ Warum: Screening-Untersuchung – grundsätzlich ist es von Interesse, dass ein Student der Human- bzw. Zahnmedizin Kenntnis über seine eigenen Laborbefunde hat. Anhand der ermittelten Laborwerte kann dann im Rahmen eines persönlichen Gesprächs mit einem Laborarzt die klinische Bedeutung der eigenen Befunde besprochen werden.

---

## Anmeldung zum Intensivpraktikum

Thema (z.B. Molekulare Diagnostik) und Termin (3 - 5 Tage) nach Vereinbarung.

Ansprechpartner: Dr. rer. nat. Manfred Fobker  
Zentrale Einrichtung Labor – UKM Labor  
Albert-Schweitzer-Campus 1  
48149 Münster  
Tel.: +49 (0)251 83-48701  
Fax: +49 (0)251 83-47225  
[manfred.fobker@ukmuenster.de](mailto:manfred.fobker@ukmuenster.de)  
[www.klich.uni-muenster.de](http://www.klich.uni-muenster.de)

---

## Präzisierung der Prüfungsthemen

**HINWEIS: Aktualisierte Hinweise zu den Prüfungen des Wintersemesters 2019/20 erfolgen zum Ende des Semesters im Rahmen eines Repetitoriums sowie per E-Mail.**

### 1. Klinisches Semester:

Lipidstoffwechsel, Diabetes mellitus, Entzündung/Akute Phase Reaktion, Gammopathien, Rheuma, Transplantation, Hämatologie, Anämie-/Eisendiagnostik, Säure-/Basenhaushalt, Elektrolyt-/Wasserhaushalt, Tumormarker, Labormethoden, Point of Care Testing (POCT), Therapeutisches Drugmonitoring (TDM)/Toxikologie, Präanalytik, Molekulare Diagnostik, Chromatographie.

### 2. Klinisches Semester:

Arteriosklerose, Herzinfarkt, Hämostaseologie.

### 3. Klinisches Semester:

Niere, Urinstatus-/Sediment, Hepatitis/HIV, Leber/Pankreas, Schilddrüse.

- Die Themen der Prüfungsfragen werden in den Vorlesungen und Seminaren/Praktika behandelt und sind klinisch orientiert (keine Fragen zur analytischen Methodik/Technik oder Referenzwerten; Ausnahme: Referenzwerte zur Notfalldiagnostik und Definition wichtiger Erkrankungen wie z.B. Säure-Basen Haushalt, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Primär-/Sekundärprävention der Arteriosklerose).
- Die Schwierigkeit der Fragen orientiert sich am Niveau des bisherigen Gegenstandskatalog (siehe Altklausuren, Internet-Klausurquiz und Schwarze Reihe).



## PODCASTS AKTUELL

[WS 2015/16](#)  
[SS 2016](#)

[WS 2016/17](#)

[SS 2017](#)

[WS 2017/18](#)

[SS 2018](#)

[WS 2018/19](#)

[SS 2019](#)



Einführung und Vorlesung Entzündung (Somme

19)

### Terminplan und Flyer

### Lehrmaterialien

[Lehrmaterial-Empfehlungen](#)

[Vorlesungsskript \(52 MB\)](#)

[Vorlesungsfolien \(401 MB\)](#)

[Medi-Learn \(0,6 MB\)](#)

[Hemosurf](#)

### Klausuren

[1. Klin. Semester](#) [Repetitorium / Präzisierung der Prüfungsaufgaben \(Folien\)](#)

[2. Klin. Semester](#)

[3. Klin. Semester](#)

[Zahnmedizin \(KCU\)](#)

[Zahnmedizin Klausurpage](#)

[Probeklausur](#)

[Klausurquiz](#)

### Links

[Medicampus](#)

[KLiChi Internetpräsenz](#)

[exaMATE WS2012/13](#)

[exaMATE Archiv](#)

[Kontakt](#)

[Impressum](#)

Podcasts  
des  
aktuellen  
Semesters

### 1. Klinisches Semester (Humanmedizin)

| Thema                                   | Dozent     | Vorlesungs-<br>Folien | Vorlesungs-<br>Handouts | Seminar-<br>Folien     | Text-<br>Skripte        | SS2012<br>YouTube | WS2012/13<br>YouTube | SS2013<br>YouTube | WS2013/14<br>YouTube | SS2014<br>YouTube |
|-----------------------------------------|------------|-----------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| Einführung                              | Erren      | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  |                        |                         |                   | ✓                    | ✓                 | ✓                    | ✓                 |
| Entzündung                              | Erren      | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  | <a href="#">3,1 MB</a> |                         | ✓                 | ✓                    | ✓                 | ✓                    | ✓                 |
| Diabetes mellitus                       | Cullen     | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  | <a href="#">8,4 MB</a> | <a href="#">0,01 MB</a> | ✓                 | ✓                    | ✓                 | ✓                    | ✓                 |
| Lipide                                  | Cullen     | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  |                        | <a href="#">0,01 MB</a> | ✓                 | ✓                    | ✓                 | ✓                    | ✓                 |
| Rheumatologie                           | Schlüter   | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  |                        | <a href="#">0,01 MB</a> | ✓                 | ✓                    | ✓                 | ✓                    | ✓                 |
| Monoklonale Gammopathie                 | Schlüter   | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  | <a href="#">3,1 MB</a> | <a href="#">0,01 MB</a> | ✓                 | ✓                    | ✓                 | ✓                    | ✓                 |
| Säure-Basen-Haushalt / Blutgasanalyse   | Schlüter   | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  | <a href="#">2,2 MB</a> |                         | ✓                 | ✓                    | ✓                 | ✓                    | ✓                 |
| Transplantation                         | Erren      | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  |                        |                         | ✓                 | ✓                    | ✓                 | ✓                    | ✓                 |
| Tumormarker                             | Fobker     | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  |                        | <a href="#">0,01 MB</a> | ✓                 | ✓                    | ✓                 | ✓                    | ✓                 |
| Wasser- und Elektrolythaushalt          | Schlüter   | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  |                        |                         | ✓                 | ✓                    | ✓                 | ✓                    | ✓                 |
| Point-of-Care-Testing (POCT)            | Schlüter   | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  |                        |                         | ✓                 | ✓                    | ✓                 | ✓                    | ✓                 |
| Therapeutisches Drugmonitoring (TDM)    | Erren      | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  |                        |                         | ✓                 | ✓                    | ✓                 | ✓                    | ✓                 |
| Präanalytik                             | Fobker     | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  |                        |                         | ✓                 |                      | ✓                 | ✓                    | ✓                 |
| Immunologische Labormethoden            | Fobker     | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  |                        |                         | ✓                 |                      | ✓                 | ✓                    | ✓                 |
| Doping                                  | Fobker     | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  |                        |                         | ✓                 | ✓                    | ✓                 | ✓                    | ✓                 |
| Chromatographie und Massenspektrometrie | Kannenberg | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  |                        |                         | ✓                 | ✓                    | ✓                 | ✓                    | ✓                 |
| Molekulare Diagnostik                   | Schmidt    | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  |                        |                         | ✓                 | ✓                    | ✓                 | ✓                    | ✓                 |
| Anämien und Eisenstoffwechsel           | Heinrich   | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  |                        | <a href="#">0,01 MB</a> | ✓                 | ✓                    | ✓                 | ✓                    | ✓                 |
| Allgemeine und Spezielle Hämatologie    | Kellner    | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  |                        |                         | ✓                 |                      | ✓                 | ✓                    | ✓                 |
| Identifikation von Krankheitsgenen      | Rust       | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  |                        |                         | ✓                 | ✓                    | ✓                 | ✓                    | ✓                 |
| Repetitorium                            | Erren      | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  |                        |                         | ✓                 | ✓                    | ✓                 | ✓                    | ✓                 |
| Laborführung                            | Erren      | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  |                        |                         |                   |                      |                   |                      |                   |

### 2. Klinisches Semester (Humanmedizin)

| Thema           | Dozent  | Vorlesungs-<br>Folien | Vorlesungs-<br>Handouts | Seminar-<br>Folien      | Text-<br>skripte        | SS2012<br>YouTube      | WS2012/13<br>YouTube | SS2013<br>YouTube | WS2013/14<br>YouTube | SS2014<br>YouTube |
|-----------------|---------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| Hämostaseologie | Mesters | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  | <a href="#">11,1 MB</a> | <a href="#">0,01 MB</a> | <a href="#">2,0 GB</a> |                      |                   |                      | ✓                 |
| Kardiologie     | Erren   | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  |                         | <a href="#">0,01 MB</a> | <a href="#">2,1 GB</a> | ✓                    | ✓                 | ✓                    | ✓                 |
| Arteriosklerose | Nofer   | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  | <a href="#">1,2 MB</a>  | <a href="#">0,01 MB</a> | <a href="#">1,7 GB</a> | ✓                    | ✓                 | ✓                    | ✓                 |

### 3. Klinisches Semester (Humanmedizin)

| Thema                         | Dozent | Vorlesungs-<br>Folien | Vorlesungs-<br>Handouts | Seminar-<br>Folien      | Text-<br>Skripte        | SS2012<br>YouTube      | WS2012/13<br>YouTube | SS2013<br>YouTube | WS2013/14<br>YouTube | SS2014<br>YouTube |
|-------------------------------|--------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| Leber- und Pankreasdiagnostik | Erren  | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  | <a href="#">1,4 MB</a>  |                         | <a href="#">1,9 GB</a> | ✓                    | ✓                 | ✓                    | ✓                 |
| Virale Hepatitis              | Erren  | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  | <a href="#">1,4 MB</a>  |                         | <a href="#">2,0 GB</a> | ✓                    | ✓                 | ✓                    | ✓                 |
| Nieren- und Urindiagnostik    | Erren  | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  | <a href="#">11,1 MB</a> |                         | <a href="#">2,0 GB</a> | ✓                    | ✓                 | ✓                    | ✓                 |
| Schilddrüsendiagnostik        | Fobker | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  | <a href="#">5,5 MB</a>  |                         | <a href="#">1,9 GB</a> | ✓                    | ✓                 | ✓                    | ✓                 |
| Spezielle Endokrinologie I    | Nofer  | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  | <a href="#">5,5 MB</a>  | <a href="#">0,01 MB</a> | <a href="#">1,9 GB</a> |                      | ✓                 | ✓                    | ✓                 |
| Spezielle Endokrinologie II   | Nofer  | <a href="#">2 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  | <a href="#">5,5 MB</a>  |                         | <a href="#">1,9 GB</a> | ✓                    | ✓                 | ✓                    | ✓                 |

### 9. Fachsemester (Zahnmedizin)

| Thema                | Dozent | Vorlesungs-<br>Folien | Vorlesungs-<br>Handouts | Seminar-<br>Folien     | SS2011/12<br>YouTube             | WS2011/12<br>YouTube             | WS2012/13<br>YouTube   | SS2013<br>YouTube | WS2013/14<br>YouTube |
|----------------------|--------|-----------------------|-------------------------|------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------|-------------------|----------------------|
| Infektionsdiagnostik | Erren  |                       |                         | <a href="#">3,4 MB</a> |                                  |                                  |                        |                   |                      |
| Hämostaseologie      | Fobker |                       |                         | <a href="#">6,6 MB</a> |                                  |                                  |                        |                   |                      |
| KCU Repetitorium     | Erren  | <a href="#">1 MB</a>  | <a href="#">0,3 MB</a>  |                        | <a href="#">WS 2011/12 Teil1</a> | <a href="#">WS 2011/12 Teil2</a> | <a href="#">3,6 GB</a> |                   |                      |



# KLICHI MULTIMEDIA

Sommersemester 2019

Stand 15.07.2019

[KliChi Homepage](#)

## Humanmedizin – 1. Klinisches Semester

| Thema [Dozent]                                      | Video             | Audio             | VL-Folien         | VL-Handout        | SE-Folien         | Textskripte       |
|-----------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Einführung / Entzündung [Erren]                     | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | –                 |
| Säure-Basen-Haushalt, Blutgasanalytik [Schlüter]    | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | –                 |
| Monoklonale Gammopathie [Schlüter]                  | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> |
| Wasser- und Elektrolythaushalt [Schlüter]           | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | –                 | –                 |
| Präanalytik [Fobker]                                | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | –                 | –                 |
| Rheumatologie [Schlüter]                            | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | –                 | <a href="#">✓</a> |
| Point-of-Care-Testing (POCT) [Schlüter]             | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | –                 | –                 |
| Tumordiagnostik [Fobker]                            | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | –                 | <a href="#">✓</a> |
| Transplantation [Erren]                             | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | –                 | –                 |
| Therapeutisches Drugmonitoring (TDM) [Erren]        | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | –                 | –                 |
| Lipidstoffwechsel [Cullen]                          | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | –                 | <a href="#">✓</a> |
| Hämatologie [Kessler]                               | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | –                 | –                 |
| Doping [Fobker]                                     | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | –                 | –                 |
| Chromatographie und Massenspektrometrie [Kannenber] | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | –                 | –                 |
| Diabetes mellitus [Cullen]                          | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> |
| Immunologische Labormethoden [Fobker]               | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | –                 | –                 |
| Repetitorium [Erren]                                | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | –                 | –                 |
| Repetitorium --- TED MC-Fragen [Erren]              | <a href="#">✓</a> | –                 | –                 | –                 | –                 | –                 |

## Humanmedizin – 2. Klinisches Semester

|                           |                   |                   |                   |                   |                   |                   |
|---------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Hämostaseologie [Mesters] | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> |
| Kardiologie [Erren]       | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> |
| Arteriosklerose [Nofer]   | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> |

## Humanmedizin – 3. Klinisches Semester

|                                                       |                     |                     |                   |                   |                   |                   |
|-------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Leberdiagnostik [Erren]                               | <a href="#">✓</a>   | <a href="#">✓</a>   | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | –                 |
| Virale Hepatitis [Erren]                              | <a href="#">✓</a>   | <a href="#">✓</a>   | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | –                 |
| Seminar: Virale Hepatitis und Leberdiagnostik [Erren] | <a href="#">neu</a> | <a href="#">neu</a> | –                 | –                 | <a href="#">✓</a> | –                 |
| Nieren- und Urindiagnostik [Erren]                    | <a href="#">✓</a>   | <a href="#">✓</a>   | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | –                 |
| Schilddrüsendiagnostik [Fobker]                       | <a href="#">✓</a>   | <a href="#">✓</a>   | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | –                 |
| Spezielle Endokrinologie I [Nofer]                    | <a href="#">✓</a>   | <a href="#">✓</a>   | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> |
| Spezielle Endokrinologie II [Nofer]                   | <a href="#">✓</a>   | <a href="#">✓</a>   | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | –                 |

## Zahnmedizin – 9. Fachsemester

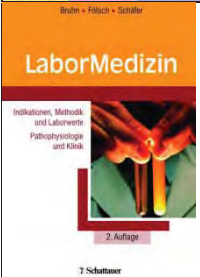
|                                     |                   |                   |                   |   |   |   |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---|---|---|
| Repetitorium Sommersemester 2012    | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | – | – | – |
| Repetitorium Wintersemester 2014/15 | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | <a href="#">✓</a> | – | – | – |

Zahnmedizin relevante Themen: **rot** markiert

|                                                      |                                                    |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Standardwerk</b>                                  |                                                    |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                      | Labor und Diagnose                                 | Thomas, L.                                                                                  | Verlag: TH-Books<br>Datum: 2012<br>ISBN: 3980521583<br>Preis: € 169,-                                                                                                                                                                       | Dieses Buch ist ein Nachschlagewerk und wurde von Laborärzten, klinischen Chemikern und von in Spezialgebieten der Labormedizin tätigen, fachkundigen Klinikern geschrieben. Das integrative Wissen einer solchen Autorenkombination soll den Leser optimal über eine an Krankheiten orientierte Labordiagnostik informieren.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Lernsoftware</b>                                  |                                                    |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                      | HemoSurf                                           | Woermann, U.<br>Montadon, M.<br>Tobler, A.                                                  | Verlag: Univ. Bern<br>Datum: 2009<br>Preis: € 41,50<br>ISBN: 3 931253 18 X<br><br>Link für Demo:<br><a href="http://e-learning.studmed.unibe.ch/hemosurf_demo/deutsch.htm">http://e-learning.studmed.unibe.ch/hemosurf_demo/deutsch.htm</a> | HemoSurf ist ein interaktives Lernprogramm mit über 3000 Bildern von Blut- und Knochenmarksausstrichen. HemoSurf ist eine der reichhaltigsten Sammlungen von hämatologischen Bildern auf CD-ROM. Zudem darf die Bildqualität als überdurchschnittlich bezeichnet werden. Die Bilder sind auf zwei Arten zugänglich: Einerseits eingebettet in ein didaktisches Lernkonzept, dass den Benutzer schrittweise dazu befähigt, Blutbilder zu beurteilen. Andererseits in einer Galerie, wo über 60 verschiedene Blutbilder, zum Teil mit Knochenmarksausstrichen, angeschaut werden können. Zudem können von allen Krankheitsbildern die Labordaten abgefragt werden. Weit über 100 Infos liefern zudem kontextabhängig theoretisches Wissen. Das Kapitel zur Labortechnologie enthält Videosequenzen zur Herstellung und Färbung von Blutaussstrichen. |
|                                                      | Atlas of Urinsediment                              | Cillessen, F.<br>Meer, W.                                                                   | Verlag: Elsevier<br>Datum: 1999<br>ISBN: 0444501770<br>Preis: € 149,00                                                                                                                                                                      | Atlas of Urine Sediments is a reference aid in the basal morphology of sediments in human urine and is ideal for the determination of urine sediments, discussion and education on medical laboratories and medical schools. The atlas can be used by medical doctors, routine and research technicians, doctor's assistants, teachers and students. The menudriven program proves to be extremely user friendly.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Lernsoftware im Internet</b>                      |                                                    |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                      | Hämatologieatlas                                   | Uniklinikum Essen<br>Medizinische<br>Klinik –<br>Hämatologie                                | Preis: kostenlos<br><br>Link:<br><a href="http://www.tumorclinic.de/atlas/atlas.html">http://www.tumorclinic.de/atlas/atlas.html</a>                                                                                                        | Mikroskopische Blutbilder: Normalbefunde, Varianten bis Leukämien und solide Tumoren.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                      | Pilotprojekt ODIN                                  | Onkologisches-<br>hämatologisches<br>Daten- und<br>Informations-<br>Netz der MH<br>Hannover | Preis: kostenlos:<br><br>Link:<br><a href="http://www99.mh-hannover.de/aktuelles/projekte/multimed/frame.htm">http://www99.mh-hannover.de/aktuelles/projekte/multimed/frame.htm</a>                                                         | Mit ODIN steht im Internet allen (deutschsprachigen) Ärzten und Medizinstudenten ein hämatologisch-onkologisches Informationsnetz, bestehend aus einem elektronischen Kompendium, Expertenräten und einem Arzneimittelinformationssystem, bald schon vollständig zur Verfügung.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Skripte im Internet</b>                           |                                                    |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                      | Klinische Chemie                                   | Kühne, C.                                                                                   | Verlag: Medi-Learn<br>Datum: 2001<br>Preis: kostenlos<br><br>Link:<br><a href="http://www.medi-learn.de/">http://www.medi-learn.de/</a>                                                                                                     | Repetitorium Klinische Chemie, 216 Seiten.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Skripte des Centrums für Laboratoriumsmedizin</b> |                                                    |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                      | Vorlesungs- und Seminarskripte                     | Erren, M.                                                                                   | Preis: kostenlos<br><br>Link:<br><a href="http://zlab-lehre.uni-muenster.de/">http://zlab-lehre.uni-muenster.de/</a>                                                                                                                        | Folien im PDF-Format zur Vorlesung und zum Seminar „Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik“, 382 Seiten (1342 Folien, 7 Textskripte).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Lehrmaterialien der Zweigbibliothek Medizin</b>   |                                                    |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                      | Lernsoftware zur Klinischen Chemie und Hämatologie |                                                                                             | Preis: kostenlos                                                                                                                                                                                                                            | Verschieden Lernsoftware auf CD-ROM (z.B. Hemosurf, s.o.).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

# Bücher und Lehrmaterialien

## Lehrbücher und Repetitorien

|                                                                                   |                                                                                   |                                           |                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <b>Klinische Chemie und Hämatologie</b><br><br><b>!!! Empfehlung !!!</b>          | <b>Dörner, K.</b>                         | <b>Verlag: Thieme</b><br><b>Datum: 2013</b><br><b>ISBN: 3131297182</b><br><b>Preis: € 39,99</b>              | Das vorliegende Buch beschreibt in verständlicher und gut gegliederter Form die Grundlagen dieses Fachgebietes, die aktuellen Analysemethoden und die klinisch-chemische Befunderhebung, geordnet nach Organ- und Stoffwechselsystemen. Beschreibung der einzelnen Laborparameter anhand einer konsequenten Systematik, jeweils nach einer kurzen Rekapitulation von Pathophysiologie und Pathobiochemie. Klinische Chemie aus dem Blickwinkel des Arztes, also mit Schwerpunkt auf Indikationen, Probengewinnung und Interpretation der Ergebnisse. Durchgehend farbige Abbildungen und Textgestaltung. Besonders wichtige Informationen sind hervorgehoben, zusätzliches Detailwissen ist klein gedruckt. Indikationen und Referenzwerte sind auf einen Blick zu erkennen. Angaben zu den Kosten für die einzelnen Tests. Alphabetisch geordnetes Referenzwerteregister im Anhang.                          |
|    | <b>Klinische Chemie</b>                                                           | <b>Graf, N.</b><br><b>Gürkrov, R.</b>     | <b>Verlag: Urban &amp; Fischer</b><br><b>Datum: 2013</b><br><b>ISBN: 3437422588</b><br><b>Preis: € 19,99</b> | Das Buch Klinische Chemie aus der BASICS-Reihe von Elsevier bringt auf knapp 50 Doppelseiten einen guten Einstieg und Überblick zu den wichtigsten Themen der Klinischen Chemie. Wie der Name schon verrät, zeigen die studentischen Autoren vor allem die Basics des Fachgebietes auf und legen ihren Schwerpunkt auf leicht verständliche Vermittlung der wichtigsten Zusammenhänge.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|   | <b>Lehrbuch der Labormedizin. Grundlagen, Diagnostik, Klinik, Pathobiochemie.</b> | <b>Bruhn, H.D.</b><br><b>Fölsch, U.R.</b> | <b>Verlag: Schattauer</b><br><b>Datum: 2011</b><br><b>ISBN: 3794528263</b><br><b>Preis: € 69,99</b>          | Wichtige Analysemethoden werden entlang einer einheitlichen Gliederung beschrieben mit den Kategorien Indikationen, Bestimmungsmethode, Untersuchungsmaterial, Referenzbereich, Durchführung, Fehlerquellen sowie diagnostische Bedeutung/Pathobiochemie. An erster Stelle wird auf den klinischen Bezug einer Labormethode Wert gelegt, wodurch die Zielsetzung einer "klinischen" Chemie deutlich gemacht wird. Das Lehrbuch zum Verstehen und Anwenden.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|  | <b>Klinische Chemie für den Einstieg</b>                                          | <b>Hallbach, J.</b>                       | <b>Verlag: Thieme</b><br><b>Datum: 2011</b><br><b>ISBN: 3131063432</b><br><b>Preis: € 49,99</b>              | Einstieg zum Verständnis der Methoden und der diagnostischen Aussagen von Messergebnissen – modernes Struktur-Text-Layout mit vielen anschaulichen Abbildungen – Praxisbeispiele und wichtige Hintergrundinformationen als vertiefendes Wissen erleichtern die Verbindung von Theorie, Messmethoden und klinischer Bedeutung der Messgrößen – Sammlung von Fallbesprechungen unterstreicht den Praxisbezug – aktuelle Themen wie z. B. Autoimmunität, Methodik der molekularen Diagnostik, Tumormarker oder Drogen – prägnante Darstellung von Analyseverfahren, Qualitätsmanagement im Labor und Kriterien für die Methodenauswahl.                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|  | <b>Praktische Labordiagnostik</b>                                                 | <b>Renz, H.</b>                           | <b>Verlag: Gruyter</b><br><b>Datum: 2014</b><br><b>ISBN: 311030273X</b><br><b>Preis: € 34,95</b>             | Das Buch bereitet Medizinstudenten optimal auf das Prüfungsfach Laboratoriumsdiagnostik/Klinische Chemie vor. Im ersten Teil werden die wichtigsten Organ- u. Stoffwechselsysteme (wie Kohlenhydratstoffwechsel, Niere und ableitende Organsysteme, Immunsystem) hinsichtlich der diagnostischen Parameter einheitlich dargestellt. Im zweiten Teil leitet das Buch anhand von Fließchemata praxisorientiert vom Symptom zur Diagnose. Dieses hilft auch dem praktischen Arzt bei der Auswahl des geeigneten diagnostischen Verfahrens. Der dritte Teil gibt einen prüfungsrelevanten Überblick über die laboratoriumsmedizinischen Methoden und die Präanalytik. Am Anfang der Kapitel stehen jeweils Zusammenfassungen der behandelten Laborparameter und ausgewählten Erkrankungen; am Ende erfolgt eine Zusammenfassung. * neues Lehrbuch zur Laboratoriumsmedizin * mit symptomorientierten Fließchemata |
|  | <b>Integrative Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin</b>                      | <b>Renz, H.</b>                           | <b>Verlag: Gruyter</b><br><b>Datum: 2003</b><br><b>ISBN: 3110173670</b><br><b>Preis: € 24,95</b>             | Dieses Buch fasst den prüfungsrelevanten Stoff der Laboratoriumsmedizin, Klinischen Chemie und Hämatologie, sowie Pathobiochemie und Pathophysiologie in komprimierter Form zusammen. Es stellt somit erstmals eine Synthese aus Grundlagenwissen und klinischer Anwendung dar, wie sie die neue Approbationsordnung fordert. Die pathophysiologischen und biochemischen Grundlagen der wichtigsten Erkrankungen werden mit ihren Differenzialdiagnosen dargestellt; dem Leser werden laboratoriumsmedizinischer Strategien aufgezeigt, um jeweils moderne Diagnostikkonzepte, Behandlungen und Verlaufskontrollen entwickeln zu können.                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|  | <b>Klinische Chemie systematisch</b>                                              | <b>Keil, E.</b><br><b>Fiedler, H.</b>     | <b>Verlag: UNI-MED</b><br><b>Datum: 2000</b><br><b>ISBN: 3895991287</b><br><b>Preis: € 24,80</b>             | Behandelt werden neben den notwendigen Grundlagen zu den Analysemethoden der Klinischen Chemie auch die Vorbereitung der Patienten, die Gewinnung und Behandlung des Untersuchungsgutes, Einflussgrößen und Störfaktoren, die Qualitätskontrolle sowie die medizinische Beurteilung und Validität klinisch-chemischer Untersuchungsergebnisse.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

## Klassische Lehrbuchempfehlung (auch als E-Book)



### Vorwort zur 8. Auflage

Das Konzept des vorliegenden Lehrbuchs wurde vor über 25 Jahren angelegt und hat sich seitdem bewährt. Ein Grund dafür, dass sich das Buch so lange am Markt behauptet, ist sicher, dass alle 3–5 Jahre bei Neuauflagen Überflüssiges gestrichen wurde und neue Entwicklungen berücksichtigt werden konnten. Dabei sollte der Gesamtumfang nicht zunehmen. Jetzt wurden Lipidpho und Fructosamin aufgegeben, zugunsten von Fortschritten bei der molekularbiologischen Diagnostik, neuen Antithrombotika und Autoantikörpern und Beispielen für diagnostische Pfade, die im Rahmen rationaler Labordiagnostik immer größere Bedeutung erlangen. Das Sachverzeichnis, in der Vergangenheit gelegentlich kritisiert, wurde – hoffentlich! – verbessert. Auch konnten einige Aktualisierungen (z.B. Diabetes, Transfusionsserologie) vorgenommen werden und kleine Fehler berichtigt werden.

Im Laufe der Jahre wurde die Lesbarkeit des Buches wiederholt verbessert. Bei der vorliegenden Auflage ist das Druckbild wieder größer geworden und die einzelnen Unterkapitel sind noch stärker voneinander abgesetzt. Die Zusammenarbeit mit dem Thieme Verlag, vertreten durch die Herren Dr. Neuberger und Zepf, war durchgehend erfreulich. Sie sind den Wünschen und Vorstellungen des Herausgebers sehr entgegengekommen. Vielen Dank dafür!

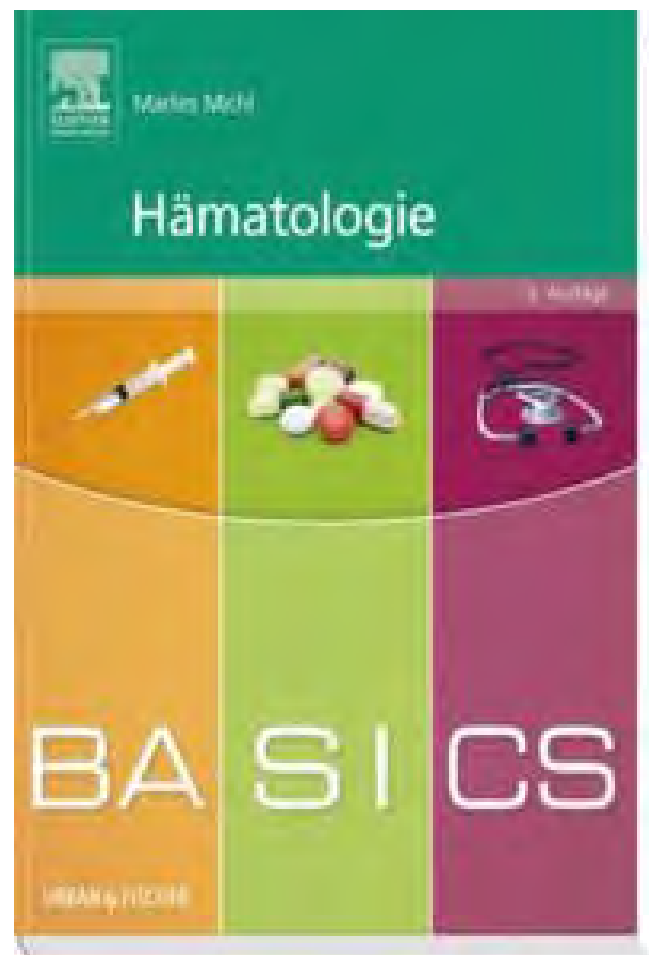
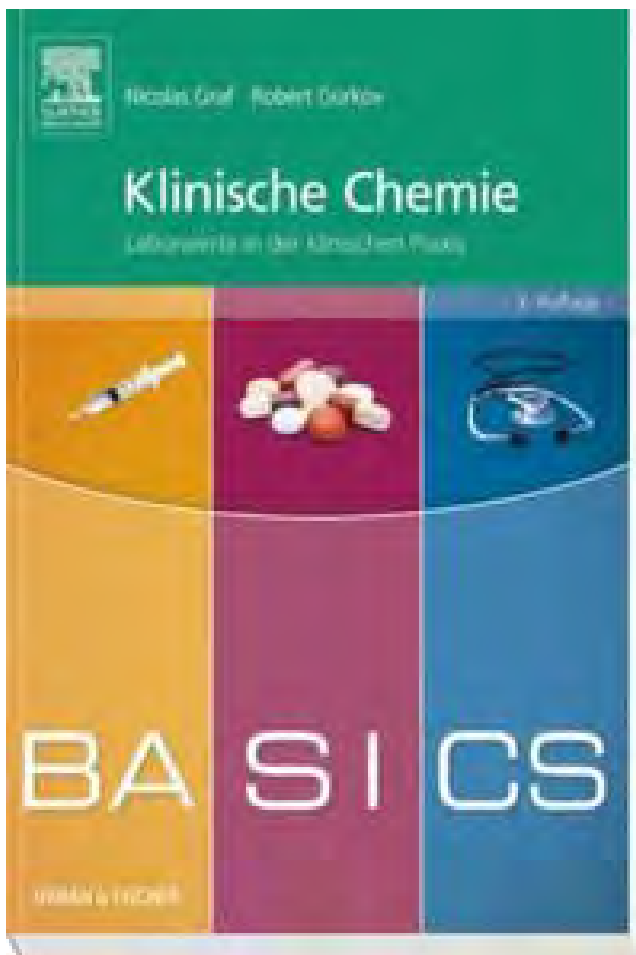
Kiel, im Sommer 2013

Klaus Dörner

5

Dörner, Klinische Chemie und Hämatologie (ISBN 9783131297181), © 2013 Georg Thieme Verlag KG

## Alternative Lehrbuchempfehlung (kurz, prägnant)



# Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik Wintersemester 2019/20



Formular bitte ausfüllen und bis **Freitag, 25. Oktober 2019**, beim Vorlesungsassistenten oder AvD-Sekretariat des Centrums für Laboratoriumsmedizin (Raum 05.116) abgeben.

Bestellung bzw. Stornierung von Lernmaterialien ist bis zu diesem Zeitpunkt auch per E-Mail ([erren@uni-muenster.de](mailto:erren@uni-muenster.de)) möglich.

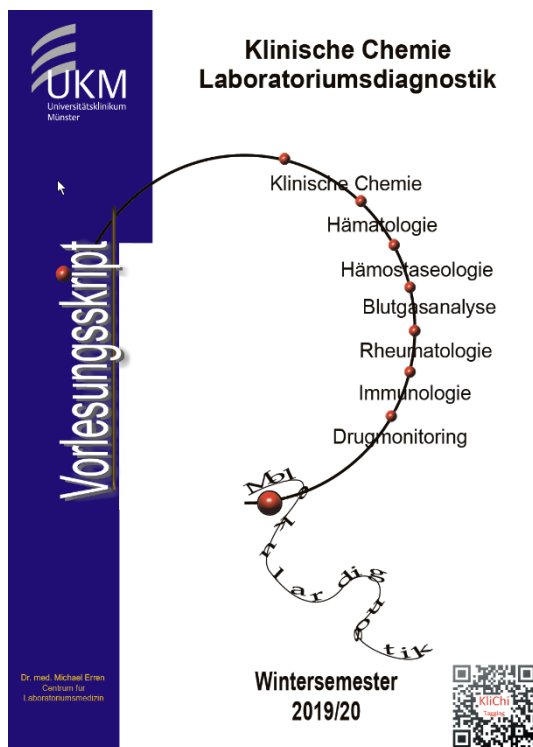
|                                                      |                                                                                           |              |  |  |  |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--|--|--|
| <b>Personalien</b> (BITTE IN BLOCKSCHRIFT AUSFÜLLEN) |                                                                                           | Matrikel-Nr. |  |  |  |
| Nachname                                             | Vorname                                                                                   |              |  |  |  |
| Geburtsdag                                           | Geburtsort                                                                                |              |  |  |  |
| Klinikgruppe                                         | E-Mail (optional: für Mailing aktueller Kursinfos, Präzisierung der Prüfungsthemen, etc.) |              |  |  |  |

Datum

Unterschrift der/des Studierenden

## Verbindliche Bestellung von Lernmaterial

- ☐ **Vorlesungsskript !!! Empfohlen zur Klausurvorbereitung !!!** (Unkostenbeitrag 5,00 €)  
Vorlesungs- und Seminarunterlagen (ca. 1.300 Vorlesungsfolien).



- ☐ **Unverbindliche Aufnahme in Doktoranden-Kartei der Zentralen Einrichtung Labor – UKM Labor**
- ☐ Interesse an klinischer Doktorarbeit
- ☐ Interesse an experimenteller Doktorarbeit



# Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

## Klinisch-chemischer Untersuchungskurs

### Einführung



**Dr. med. Michael Erren**  
 Zentrale Einrichtung Labor – UKM Labor  
 Universitätsklinikum Münster  
 Albert-Schweitzer-Campus 1  
 D-48149 Münster  
 Tel. 0251 83-47222  
 Fax: 0251 83-47225  
[erren@uni-muenster.de](mailto:erren@uni-muenster.de)  
[klichi.uni-muenster.de](http://klichi.uni-muenster.de)



QR Code / Link dieser Vorlesung:  
[www.klichi.uni-muenster.de/fohlen](http://www.klichi.uni-muenster.de/fohlen)

Wintersemester 2019/20  
 - Folie 1 -

#### Wintersemester 2019/20 Vorlesungen, Seminare/Praktika und Laborkurser

1. bis 3. Medische Seminare und Laborkurser  
 Stand: 13.02.2019

| Datum          | Vorlesungsthema                           | Dozent | Zeit        | Ort       |
|----------------|-------------------------------------------|--------|-------------|-----------|
| Fr, 22.11.2019 | Transplantation [Erren]                   |        | 10:15-11:00 | L 30      |
| Mo, 25.11.2019 | * Schildrüsendiagnostik [Fobker]          |        | 10:15-11:00 | L 30      |
| Mi, 27.11.2019 | TDM [Erren]                               |        | 12:15-13:00 | L 20      |
| Do, 28.11.2019 | Endokrinologie [Nofer]                    |        | 11:15-12:00 | L 30      |
| Fr, 29.11.2019 | * Diabetes mellitus [Cullen]              |        | 10:15-11:00 | L 30      |
| Fr, 29.11.2019 | Endokrinologie [Nofer]                    |        | 12:15-13:00 | L 30      |
| Mo, 02.12.2019 |                                           |        |             |           |
| Di, 03.12.2019 |                                           |        |             |           |
| Mi, 04.12.2019 | Lipidstoffwechsel [Cullen]                |        | 12:15-13:00 | L 20      |
| Fr, 06.12.2019 | * Hämatologie [Kessler]                   |        | 10:15-11:00 | L 30      |
| Fr, 06.12.2019 |                                           |        |             |           |
| Mi, 11.12.2019 | * Hämostaseologie [Mesters]               |        | 12:15-13:00 | Psych. HS |
| Mi, 11.12.2019 | Anämien & Eisenstoffwechsel [Wüllenweber] |        | 12:15-13:00 | L 20      |
| Do, 12.12.2019 |                                           |        |             |           |
| Fr, 13.12.2019 | Neurogenetik [Schirmacher]                |        | 10:15-11:00 | L 30      |
| Fr, 13.12.2019 |                                           |        |             |           |
| Mi, 18.12.2019 | Massenspektrometrie [Kammenberg]          |        | 12:15-13:00 | L 30      |
| Mi, 08.01.2020 |                                           |        |             |           |
| Do, 09.01.2020 |                                           |        |             |           |
| Fr, 10.01.2020 | Molekulare Diagnostik [Schmidt]           |        | 10:15-11:00 | L 30      |
| Di, 21.01.2020 | Identifikation von Krankheitsgenen [Rust] |        | 10:15-11:00 | L 30      |
| Di, 21.01.2020 | Repetitorium [Erren]                      |        | 11:15-12:00 | L 30      |

Repetitorium: 21. Januar 2020

- Folie 4 -

- Folie 3 -

# Klausur

- Folie 5 -

*Semesterabschlussprüfung -  
Showdown at Dawn: 03. / 04. Januar 2020*



- Folie 7 -



- Folie 6 -



- Folie 8 -

# Skript: Powerpoint-Version

Klinische Chemie  
Laboratoriumsdiagnostik

Vorlesungsskript

Dr. med. Michael Erbe  
Laboratoriumsdiagnostik

Klinische Chemie  
Hämologie  
Hämostaseologie  
Blutgasanalyse  
Rheumatologie  
Immunologie  
Drogenmonitoring

Wintersemester  
2019/20

Leukozyten-Differenzierungs-Kanal

Prinzip der Reagenz-Wirkung  
im IMI-Kanal

IMI-Kanal  
Immature Myeloid Information (IMI)

Folie 79

- Folie 9 -

- Folie 10 -

# Handouts

Endokrinologie

Dr. med. Michael Erbe

Diagnostische Parameter

Dr. med. Michael Erbe

Unklare Fieberzustände

Dr. med. Michael Erbe

Differenzial-Blutbild

Dr. med. Michael Erbe

Immunsystem

Dr. med. Michael Erbe

Fieber

Dr. med. Michael Erbe

Blutbildveränderung (BES)

Dr. med. Michael Erbe

Leukozytose

Dr. med. Michael Erbe

Typische Fieberkurven

Dr. med. Michael Erbe

Leukozytose

Dr. med. Michael Erbe

Leukozytose

Dr. med. Michael Erbe

Leukozytose

Dr. med. Michael Erbe

- Folie 11 -

# Skript

Textversion => Homepage

# DVD / USB-Stick



- Folie 12 -



# Buchempfehlung

[illegible]

## Bücher und Lehrmaterialien

## Lehrbücher und Repetitorien

|                                                                                  |                                                                                       |                             |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | Klinische Chemie<br>und<br>Hämatologie                                                | Ulrich, K.                  | Vorlag, Thomas<br>Datum: 2009<br>ISBN: 3-70-011214<br>Preis: 4,35 €                    | <p>Im Vorlesungsbuch beschreibt man alle relevanten für die praktische Arbeit im Labor. Die Hämologie ist ein zentraler Bestandteil der klinischen Chemie und wird in der Hämologie und Hämatologie behandelt. Das Buch ist in drei Teile gegliedert: 1. Grundlagen der Hämologie, 2. Hämologie und Hämatologie, 3. Hämologie und Hämatologie. Das Buch ist in drei Teile gegliedert: 1. Grundlagen der Hämologie, 2. Hämologie und Hämatologie, 3. Hämologie und Hämatologie.</p> |
|                                                                                  | III Ernährung III                                                                     | Graf, H.,<br>Göhlen, E.     | Vorlag, Ulrich &<br>Fischer, Jörg<br>Datum: 2010<br>ISBN: 3-70-012257<br>Preis: 4,35 € | <p>Das Buch beschreibt die Ernährung und die Ernährung des Menschen. Es ist in drei Teile gegliedert: 1. Grundlagen der Ernährung, 2. Ernährung und Gesundheit, 3. Ernährung und Krankheit. Das Buch ist in drei Teile gegliedert: 1. Grundlagen der Ernährung, 2. Ernährung und Gesundheit, 3. Ernährung und Krankheit.</p>                                                                                                                                                       |
|                                                                                  | Klinische Chemie                                                                      | Born, H.D.<br>Fischer, J.E. | Vorlag, Schwaninger<br>Datum: 2010<br>ISBN: 3-70-012507<br>Preis: 4,90 €               | <p>Das Buch beschreibt die klinische Chemie und die klinische Chemie. Es ist in drei Teile gegliedert: 1. Grundlagen der klinischen Chemie, 2. klinische Chemie und Gesundheit, 3. klinische Chemie und Krankheit. Das Buch ist in drei Teile gegliedert: 1. Grundlagen der klinischen Chemie, 2. klinische Chemie und Gesundheit, 3. klinische Chemie und Krankheit.</p>                                                                                                          |
|                                                                                  | Lehrbuch der<br>klinischen<br>Grundlagen<br>Diagnostik, Klinik,<br>Forschungsmethoden | Millard, L.                 | Vorlag, Thomas<br>Datum: 2011<br>ISBN: 3-70-025482<br>Preis: 4,35 €                    | <p>Das Buch beschreibt die klinische Chemie und die klinische Chemie. Es ist in drei Teile gegliedert: 1. Grundlagen der klinischen Chemie, 2. klinische Chemie und Gesundheit, 3. klinische Chemie und Krankheit. Das Buch ist in drei Teile gegliedert: 1. Grundlagen der klinischen Chemie, 2. klinische Chemie und Gesundheit, 3. klinische Chemie und Krankheit.</p>                                                                                                          |
|                                                                                  | Klinische Chemie<br>für den Alltag                                                    | Born, H.                    | Vorlag, Groyer<br>Datum: 2009<br>ISBN: 3-70-011213<br>Preis: 4,35 €                    | <p>Das Buch beschreibt die klinische Chemie und die klinische Chemie. Es ist in drei Teile gegliedert: 1. Grundlagen der klinischen Chemie, 2. klinische Chemie und Gesundheit, 3. klinische Chemie und Krankheit. Das Buch ist in drei Teile gegliedert: 1. Grundlagen der klinischen Chemie, 2. klinische Chemie und Gesundheit, 3. klinische Chemie und Krankheit.</p>                                                                                                          |
|                                                                                  | Praktische<br>Laboragnostik                                                           | Born, H.                    | Vorlag, Groyer<br>Datum: 2009<br>ISBN: 3-70-011213<br>Preis: 4,35 €                    | <p>Das Buch beschreibt die klinische Chemie und die klinische Chemie. Es ist in drei Teile gegliedert: 1. Grundlagen der klinischen Chemie, 2. klinische Chemie und Gesundheit, 3. klinische Chemie und Krankheit. Das Buch ist in drei Teile gegliedert: 1. Grundlagen der klinischen Chemie, 2. klinische Chemie und Gesundheit, 3. klinische Chemie und Krankheit.</p>                                                                                                          |
|                                                                                  | Praktische<br>Laboragnostik                                                           | Born, H.                    | Vorlag, Groyer<br>Datum: 2009<br>ISBN: 3-70-011213<br>Preis: 4,35 €                    | <p>Das Buch beschreibt die klinische Chemie und die klinische Chemie. Es ist in drei Teile gegliedert: 1. Grundlagen der klinischen Chemie, 2. klinische Chemie und Gesundheit, 3. klinische Chemie und Krankheit. Das Buch ist in drei Teile gegliedert: 1. Grundlagen der klinischen Chemie, 2. klinische Chemie und Gesundheit, 3. klinische Chemie und Krankheit.</p>                                                                                                          |
|                                                                                  | Integrierte<br>Laboragnostik und<br>Laborkommunikation                                | Born, H.                    | Vorlag, Groyer<br>Datum: 2009<br>ISBN: 3-70-011213<br>Preis: 4,35 €                    | <p>Das Buch beschreibt die klinische Chemie und die klinische Chemie. Es ist in drei Teile gegliedert: 1. Grundlagen der klinischen Chemie, 2. klinische Chemie und Gesundheit, 3. klinische Chemie und Krankheit. Das Buch ist in drei Teile gegliedert: 1. Grundlagen der klinischen Chemie, 2. klinische Chemie und Gesundheit, 3. klinische Chemie und Krankheit.</p>                                                                                                          |
|  | Klinische Chemie<br>Hämatologie                                                       | Fischer, J.                 | Vorlag, Ulrich &<br>Datum: 2010<br>ISBN: 3-70-012257<br>Preis: 4,35 €                  | <p>Das Buch beschreibt die klinische Chemie und die klinische Chemie. Es ist in drei Teile gegliedert: 1. Grundlagen der klinischen Chemie, 2. klinische Chemie und Gesundheit, 3. klinische Chemie und Krankheit. Das Buch ist in drei Teile gegliedert: 1. Grundlagen der klinischen Chemie, 2. klinische Chemie und Gesundheit, 3. klinische Chemie und Krankheit.</p>                                                                                                          |
|                                                                                  | Klinische Chemie<br>Hämatologie                                                       | Fischer, J.                 | Vorlag, Ulrich &<br>Datum: 2010<br>ISBN: 3-70-012257<br>Preis: 4,35 €                  | <p>Das Buch beschreibt die klinische Chemie und die klinische Chemie. Es ist in drei Teile gegliedert: 1. Grundlagen der klinischen Chemie, 2. klinische Chemie und Gesundheit, 3. klinische Chemie und Krankheit. Das Buch ist in drei Teile gegliedert: 1. Grundlagen der klinischen Chemie, 2. klinische Chemie und Gesundheit, 3. klinische Chemie und Krankheit.</p>                                                                                                          |

**Klassische Lehrbuchempfehlung (auch als E-Book)**

**Taschenlehrbuch  
Klinische Chemie  
und Hämatologie**

Klaus Dörner

8. Auflage



Thieme

## Vorwort zur 8. Auflage





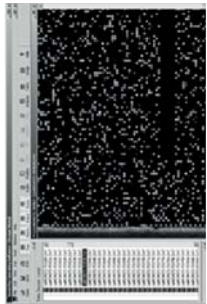
# Intensivpraktikum



HPLC / Massenspektrometrie  
Gaschromatographie



PCR / Sequenzierung / NGS



DNA / RNA Genchips

## Anmeldung zu kostenlosen Laboruntersuchungen

Frau Petra Laubrock  
Tel. 83-47222  
Zentralklinikum  
Ebene 05-Ost  
Raum 05.154



Info-Point

### Parameter:

- Klinische Chemie
- Differentialblutbild
- Gerinnung
- Lipidstatus, Schilddrüse, Anämie/Eisen
- Urindiagnostik

Sekretariat



## Doktorarbeiten

Bei grundsätzlichem Interesse an einer Doktorarbeit können Sie sich unverbindlich in die Doktoranden-Kartei des Centrums für Laboratoriumsmedizin eintragen (Formular „Personalien für Scheinvergabe und Lehrmaterialbestellung/Doktoranden-Kartei“)

| Doktorvater / Betreuer         | Thema                              | Telefon  | E-Mail                                                                                 |
|--------------------------------|------------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Dr. med. Michael Erren         | Transplantation und Sepsis         | 83-47222 | <a href="mailto:erren@uni-muenster.de">erren@uni-muenster.de</a>                       |
| Dr. rer. nat. Manfred Fobker   | Therapeutisches Drugmonitoring     | 83-48701 | <a href="mailto:fobker@uni-muenster.de">fobker@uni-muenster.de</a>                     |
| Dr. rer. nat. Frank Kannenberg | Massenspektrometrische Diagnostik  | 83-47227 | <a href="mailto:frank.kannenberg@ukmuenster.de">frank.kannenberg@ukmuenster.de</a>     |
| Dr. rer. nat. Stefan Rust      | Identifikation von Krankheitsgenen | 83-55182 | <a href="mailto:rusts@uni-muenster.de">rusts@uni-muenster.de</a>                       |
| Dr. med. Bernhard Schlüter     | Rheumatische Erkrankungen          | 83-47221 | <a href="mailto:bernhard.schluefer@ukmuenster.de">bernhard.schluefer@ukmuenster.de</a> |
| Dr. rer. nat. Hartmut Schmidt  | Molekulare Diagnostik              | 83-47226 | <a href="mailto:schmidt.hartmut@ukmuenster.de">schmidt.hartmut@ukmuenster.de</a>       |

Ansprechpartner: Dr. rer. nat. Manfred Fobker, Tel. 0251 83-48701, [manfred.fobker@ukmuenster.de](mailto:manfred.fobker@ukmuenster.de)

### Auswertung (SS 2012)

Umfang: Veranstaltung 'Klinische Chemie: Laborführung'.

Evaluation der Lehre

#### Fragebogen

##### Fragen

1.1.1. Zu dieser Veranstaltung kann ich eine Bewertung abgeben:

|   |        |     |      |
|---|--------|-----|------|
| a | Ja     | 114 | 99%  |
| b | Nein   | 1   | 0%   |
| n | Gesamt | 115 | 100% |

1.1.2. Ich habe mit folgender Häufigkeit an der Veranstaltung teilgenommen.

|   |                      |     |      |
|---|----------------------|-----|------|
| a | weniger als 50 %     | 0   | 0%   |
| b | zwischen 50% und 75% | 1   | 0%   |
| c | mehr als 75 %        | 108 | 99%  |
| n | Gesamt               | 109 | 100% |

1.1.3. Beurteilen Sie die Veranstaltung auf einer freien Skala.



Zusatzfrage: Ihr Kommentar (optional)

n=48



KliChi  
Tagging

www.klichi.uni-muenster.de

- Folie 25 -



Vorlesungs-Podcasts seit 1999



- Folie 26 -

## Video Streaming/Download

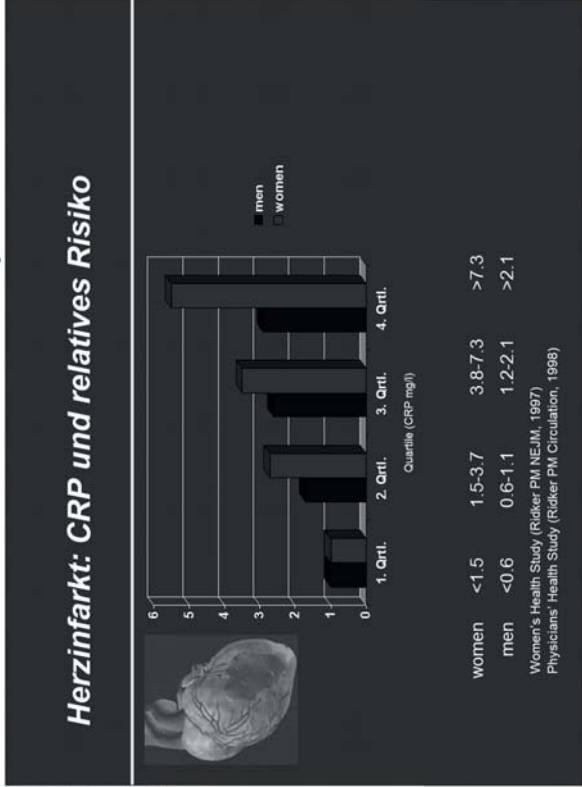
Videostreams (Internet/CD): Filmaufnahmen der aktuellen Vorlesungen mit integrierten Powerpoint-Folien



- Folie 27 -

## Video Streaming/Download

Filmaufnahmen der aktuellen Vorlesungen mit integrierten Powerpointfolien



- Folie 28 -

# Video Streaming / Download

## Originalton

### Semestersprecher:

„Wir haben gar keine PCs  
– bloss Handies!!!“



- Folie 29 -



- Folie 30 -



- Folie 31 -

## Smartphone

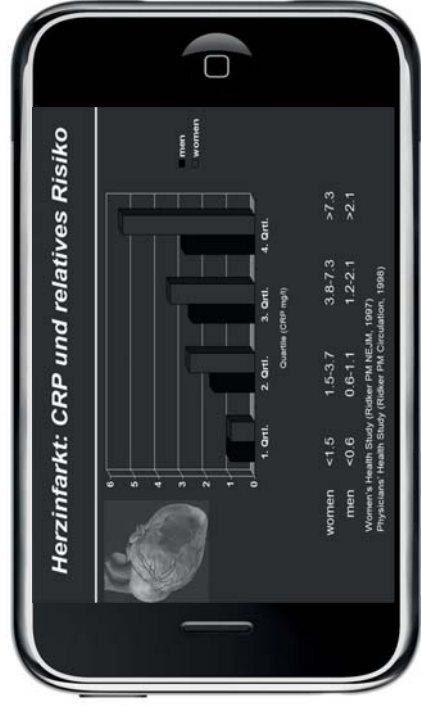
Wischgesten  
Funktionen:

- Video
- Powerpoint-Folie
- Textskript

## Smartphone

Cursor-Tasten  
Funktionen:

- Video
- Powerpoint-Folie
- Textskript



- Folie 32 -





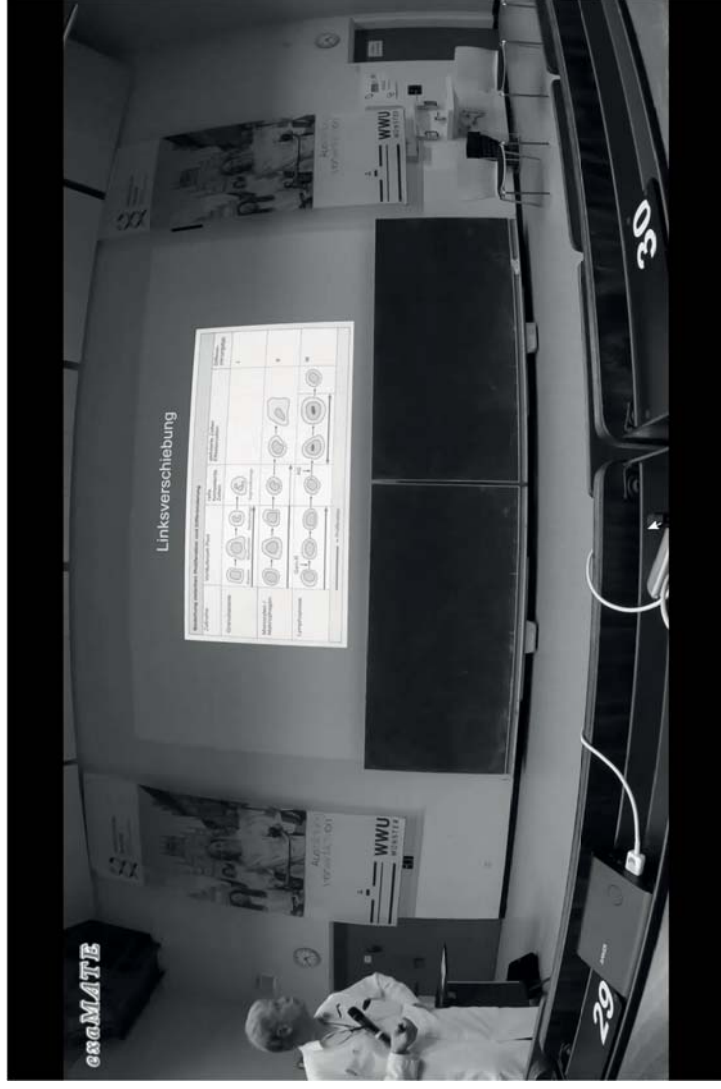


# Podcast

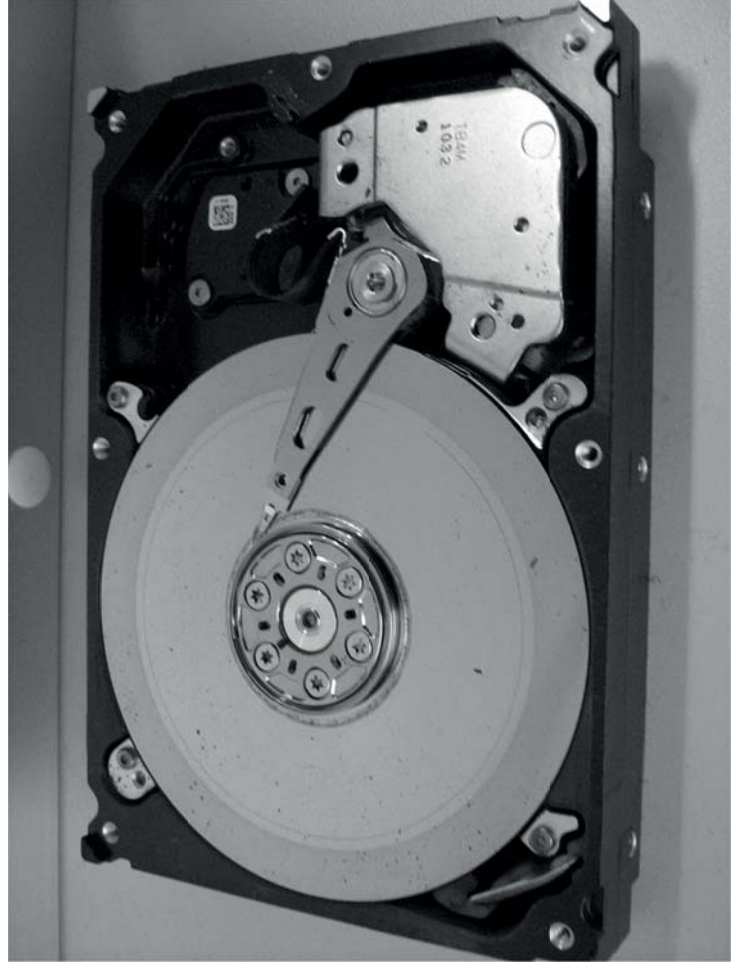
# Qualität

# Untertitel

# Geschwindigkeit



- Folie 37 -



- Folie 39 -

[illegible]

- Folie 40 -

## EVALuna-Kommentar:

„Bildqualität könnte noch etwas besser sein  
– ... und der Ton vielleicht auch!!!“



- Folie 41 -



- Folie 43 -



- Folie 42 -



- Folie 44 -



- Folie 45 -

## 臨床化學和實驗室醫學 臨床化學分析課程 介紹

博士邁克爾二仁溪  
中心實驗室醫學中心實驗室  
明斯特大學  
艾伯特史懷哲校園1  
電話明斯特  
傳真



- Folie 46 -



- Folie 48 -



**Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik  
Sommersemester 2019**

Formular bitte ausfüllen und bis Mittwoch, 24. April 2019, beim Vorlesungsassistenten oder AoD-Sekretariat des Centrums für Laboratoriumsmedizin (Raum 05.116) abgeben.

Bestellung bzw. Stornierung von Lernmaterialien ist bis zu diesem Zeitpunkt

| Personalien  |                                                                  | LEBENSZEIT                    |  |
|--------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--|
| Nachname     | Vorname                                                          |                               |  |
| Geburtsort   | Geburtsdatum                                                     |                               |  |
| Berufsweg    | Fähigkeit zur Übung der ärztlichen Profession zu bezeugenden des |                               |  |
| Dissertation |                                                                  | Unterschrift des Studierenden |  |

### Verbindliche Bestellung von Lemmaterial

- ☐ Vorlesungsskript mit Empfehlungen zur Klausurvorbereitung (mit Fachschaftsbeitrag 5,00 €)  
Vorlesungs- und Seminarunterlagen (ca. 1.300 Vorlesungsblätter)



- Folie 49 -

- Folie 50 -

# Weniger ist mehr !

Wenige Parameter sind wichtig für die klinische Versorgung.

Stellenwert:

**Indikationen:**

- Screening
  - Diabetes mellitus
  - Arteriosklerose
  - Prä-OP
- Differentialdiagnose
  - Organparameter
  - Infektionsdiagnostik
  - Molekulare Diagnostik
- Monitoring (Verlaufs-/Therapiekontrolle)
  - Tumormarker
  - Infektion / Sepsis
- Prognose/Risiko-Stratifizierung
  - Herzinfarkt

### Methoden/Techniken:

- Monoklonale Antikörper, HPLC / Massenspektrometrie, PCR / Sequenzierung

## Ökonomie:

## Stufendiagnostik:

- Folie 51 -

„Ärzte ohne pathophysiologische Kenntnisse  
gleichen Maulwürfen:

„Sie arbeiten im Dunkeln, und Erdhügel sind die Zeugen ihrer Tätigkeit.“

# Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

## Klinisch-chemischer Untersuchungskurs

Vorlesung: Entzündung



Dr. med. Michael Erren

Centrum für Laboriumsmedizin

- Zentrallaboratorium -

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Straße 33

D-48149 Münster

Tel.: 0251 83-47233

Fax: 0251 83-47229

zlab-lehre.uni-muenster.de

---

erren@uni-muenster.de

Wintersemester 2019/20

- Folie 52 -



# Entzündung

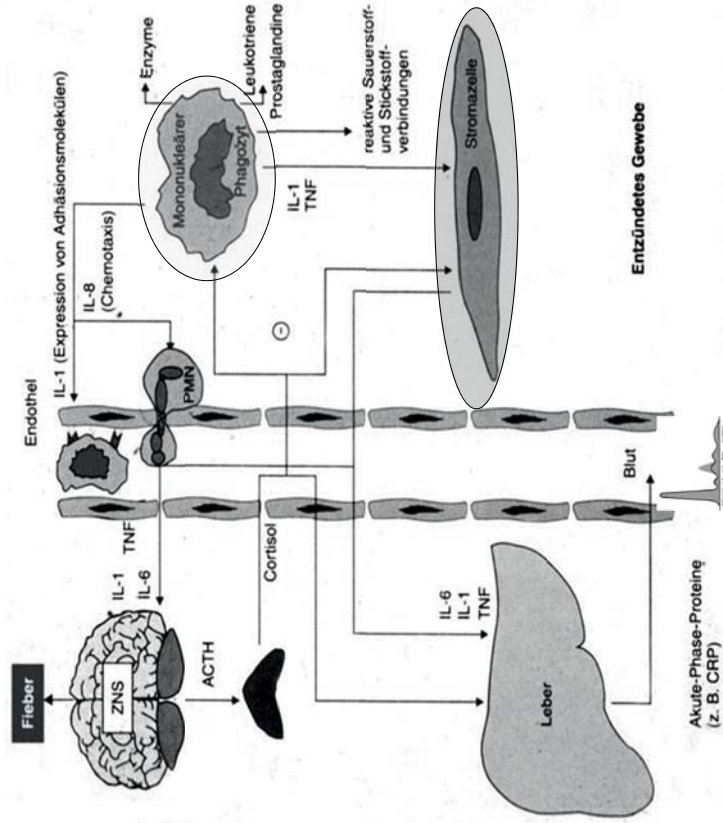
## Definition:

**Unspezifische Antwort** von biologischem Gewebe auf äußeren/inneren Reiz mit der Funktion, den Schädigungsreiz zu **erkennen / neutralisieren / abzubauen / beseitigen** und Gewebe zu **reparieren**.

- Reaktion lokal:**
  - Schmerz
  - Rötung
  - Erwärmung
  - Schwellung
  - eingeschränkte Funktion

Dolor  
Rubor  
Calor  
Tumor  
Functio laesa
- Reaktion systemisch:**
  - neurohumoral, metabolisch, immunologisch

- Folie 53 -



- Folie 55 -

# Immunsystem

|                                       | Antigen-unspezifisch                                                                                                      | Antigen-spezifisch                                                         |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Humoral</b><br>(lösliche Faktoren) | Zytokine (TNF, IL6, IL10)<br><br>Akute-Phase-Proteine (CRP)<br>Komplementsystem (C3, C4)<br>Gerinnungssystem (Fibrinogen) | Antikörper<br>- IgA<br>- IgE<br>- IgG<br>- IgM<br>- (IgD)                  |
| <b>Zellulär</b>                       | Granulozyten<br>Monozyten/Makrophagen<br>Natürliche Killer-Zellen (NK)                                                    | T-Lymphozyten<br>- T-Helfer (CD4)<br>- T-Suppressor (CD8)<br>B-Lymphozyten |

- Folie 54 -

## Diagnostische Parameter

1. Fieber
2. Blutsenkung (BSR)
3. Kleines und großes Blutbild
4. Durchflußzytometrie
5. Eiweißelektrophorese
6. Akute-Phase-Proteine (CRP, SAA)
7. Zytokine (IL6, TNF)
8. Procalcitonin, Neopterin, LBP
9. Komplementfaktoren
10. Immunglobuline, spezifische Antikörper

- Folie 56 -

Fieber

Phagozytose  
(Bakterien, Fremdstoffe, Zelltrümmer)



Endogene Pyrogene (Zytokine)

Exogene Pyrogene (LPS, Peptidoglykan)

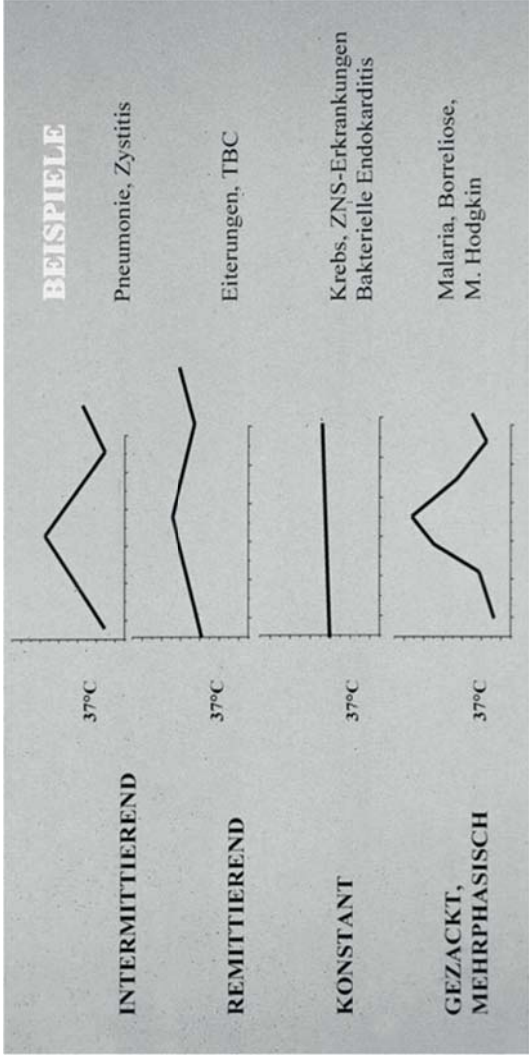
Granulozyten  
(akut)

Monozyten  
(chronisch)



Temperatur-Sollwertverschiebung  
im ZNS

Typische Fieberkurven



Fieber

- Anamnese
- CAVE: Kinder und Alte
- Messpunkte: rektal > axillar > oral
- Herzfrequenz: Basis (70 / Min.) +10 Herzschläge / Min.  $\approx$  +1°C
- CAVE: Antiphlogistika/Antipyretika
- CAVE: kalte Sepsis
- Wichtige Grenzwerte: 37°C, **38,5°C**, 42°C

Unklare Fieberzustände  
(> 1 Woche)

- 40% Infektionen
- 20% Autoimmunerkrankungen
- 20% Neoplasien
- 10% Verschiedene Leber- & Darmerkrankungen, **!!! MEDIKAMENTE !!!**
- 10% ungeklärt

# Blutsenkungsreaktion (BSR)

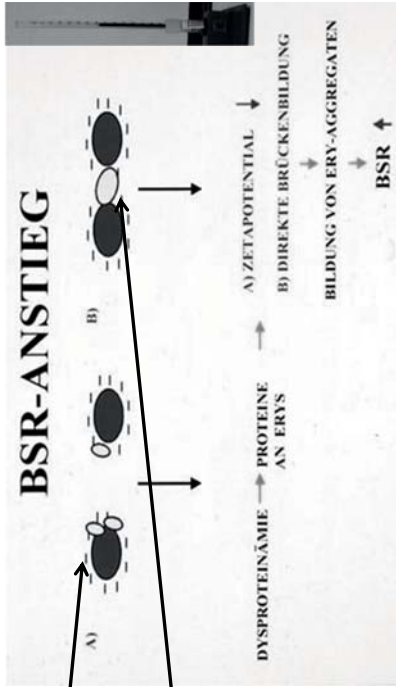
Dysproteïnämie

- Neutralisation (akut)
- α<sub>1/2</sub>-Proteine

- Brückenbildung (chronisch)
- Fibrinogen
  - Immunglobuline (IgM)
  - Immunkomplexe

Indikation: BSR vs. CRP

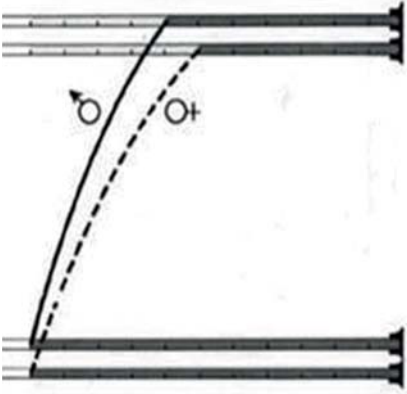
- Lupus erythematoses
- Polymyalgia rheumatica
- Arteriitis temporalis
- Neoplasien



## Leukozytose

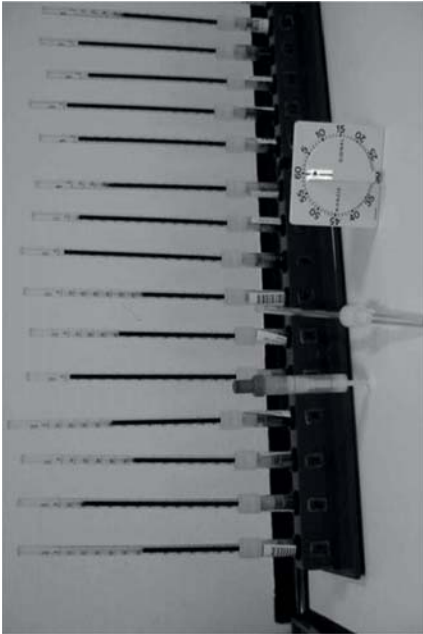
(Granulozytose, Lymphozytose, Monozytose)  
DD: LEUKOSE

- Infektionen (lokal/systemisch)
- Nekrose (Trauma, OP, Myokard-Infarkt)
- Stoffwechselstörungen (Gicht, Urämie, Azidose, Vergiftung)
- Tumoren
- Artefakte (in vivo):  
**Körperliche Belastung, Schreileukozytose** (Linksverschiebung wird vermisst)
- Cave: Glucocorticoid-Therapie!**



Referenzwerte

- Männer < 15 mm / 1. Std.
- Frauen < 20 mm / 1. Std.
- Kinder niedriger
- Im Alter höher



Ansatz

- 0.4 ml Natrium-Citrat 3,8%
- 1.6 ml Blut
- 20 cm gradierte Glas-/Plastikröhrchen

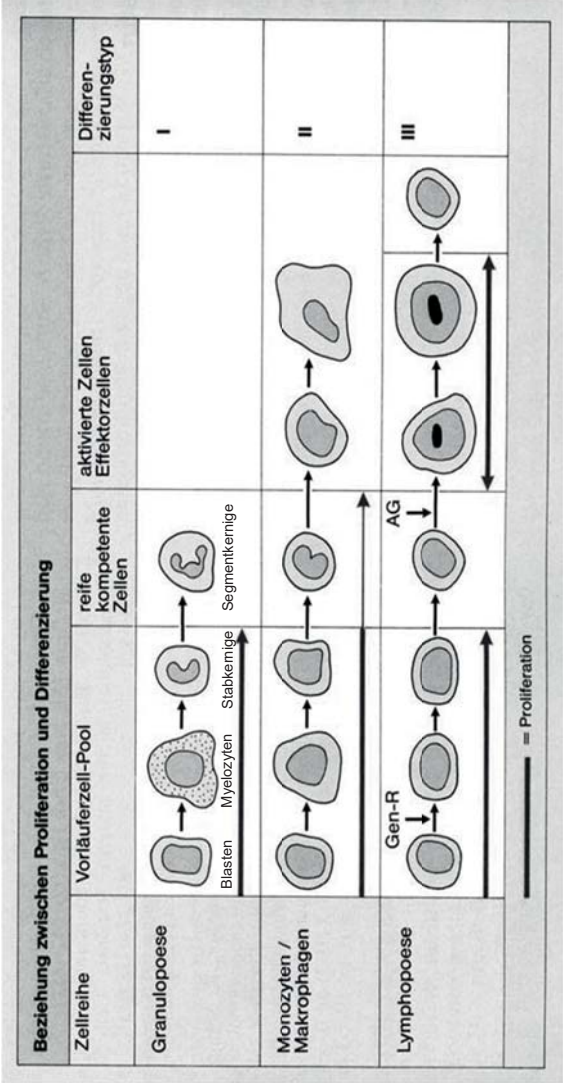
Fehlerquellen

- Volumen- und Mischfehler
- Temperatur (18-21°C vs. 27°C)
- Anämie ↑, Antiplogistika ↓

## Differential-Blutbild

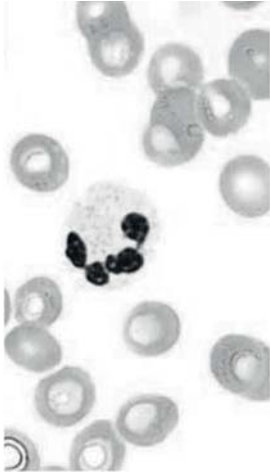
|                          | Bakteriell                  | Viral                         | Steril | Allergisch                      | Chronisch |
|--------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------|---------------------------------|-----------|
| Neutrophile Granulozyten | (↑↑↑↑) (cave: kalte Sepsis) | (↓)                           | ↑      | (↑)                             | (↑)       |
| Linksverschiebung        | ↑                           |                               | (↑)    |                                 |           |
| Monozyten                |                             |                               |        |                                 | ↑         |
| Lymphozyten              |                             | ↑ (↓ <sub>CMV</sub> ) CTL, NK |        |                                 |           |
| Eosinophile Granulozyten |                             |                               |        | ↑ (DD: Morgenröte der Genesung) |           |

# Linksverschiebung

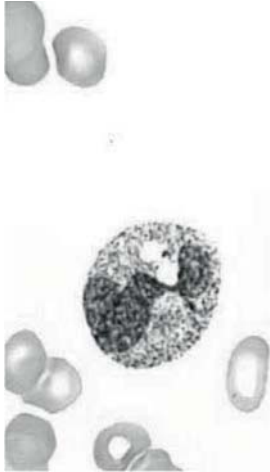


- Folie 65 -

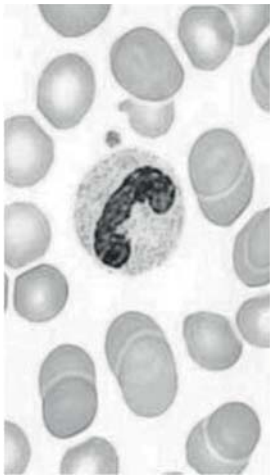
Segmentkerniger



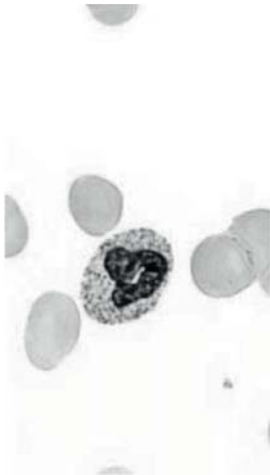
Toxische Granula



Stabkerniger



Döhle-Körperchen

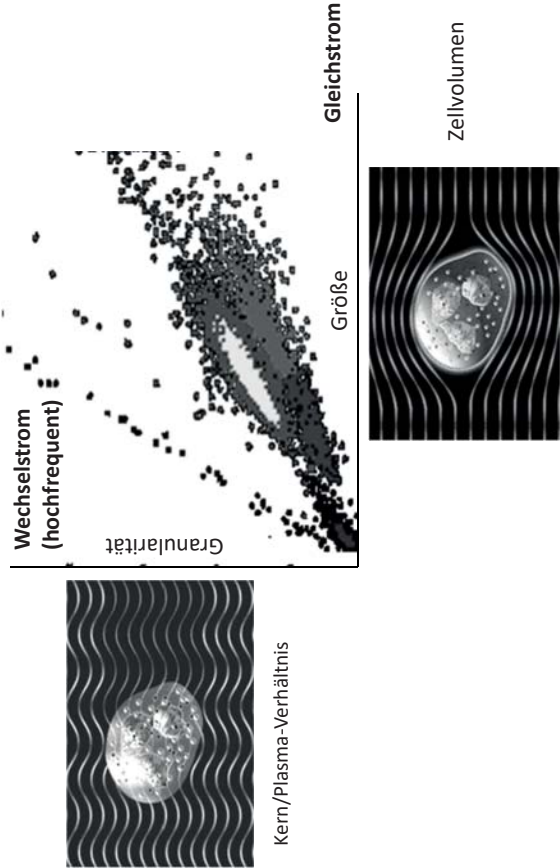


- Folie 66 -



- Folie 67 -

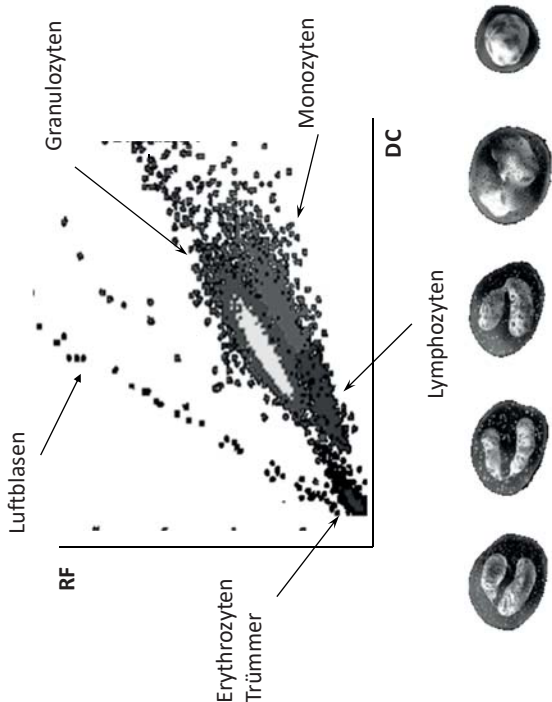
## Leukozyten-Differenzierungs-Kanal (AC/DC Widerstandsmeßprinzip)



- Folie 68 -

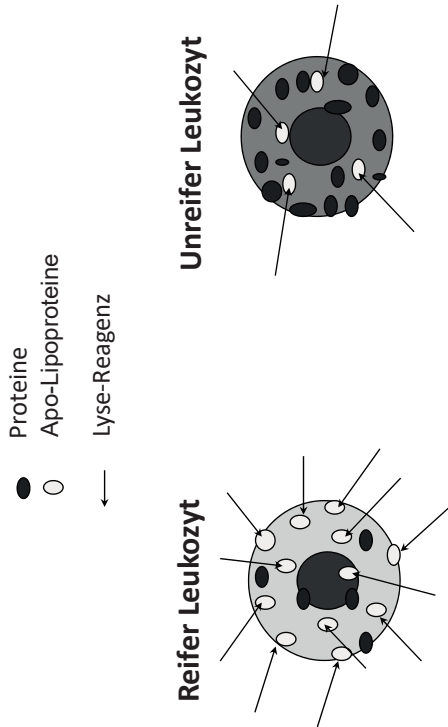


# Leukozyten-Differenzierungs-Kanal



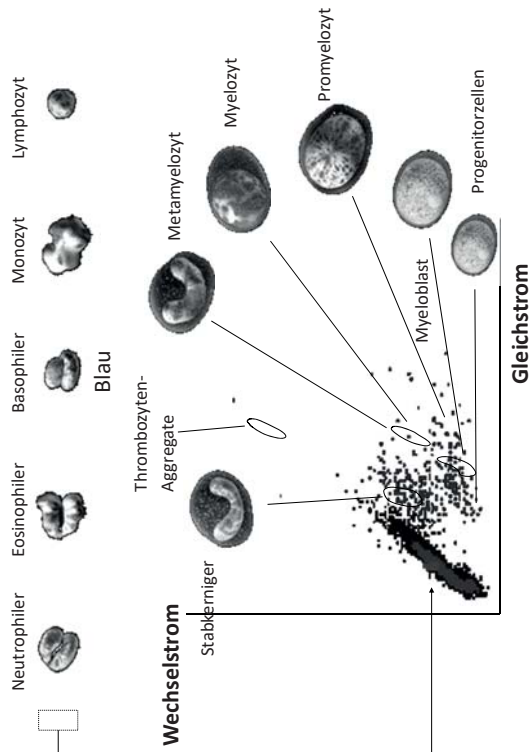
- Folie 69 -

# Prinzip der Reagenz-Wirkung im Immature-Myeloid-Information Kanal



- Folie 70 -

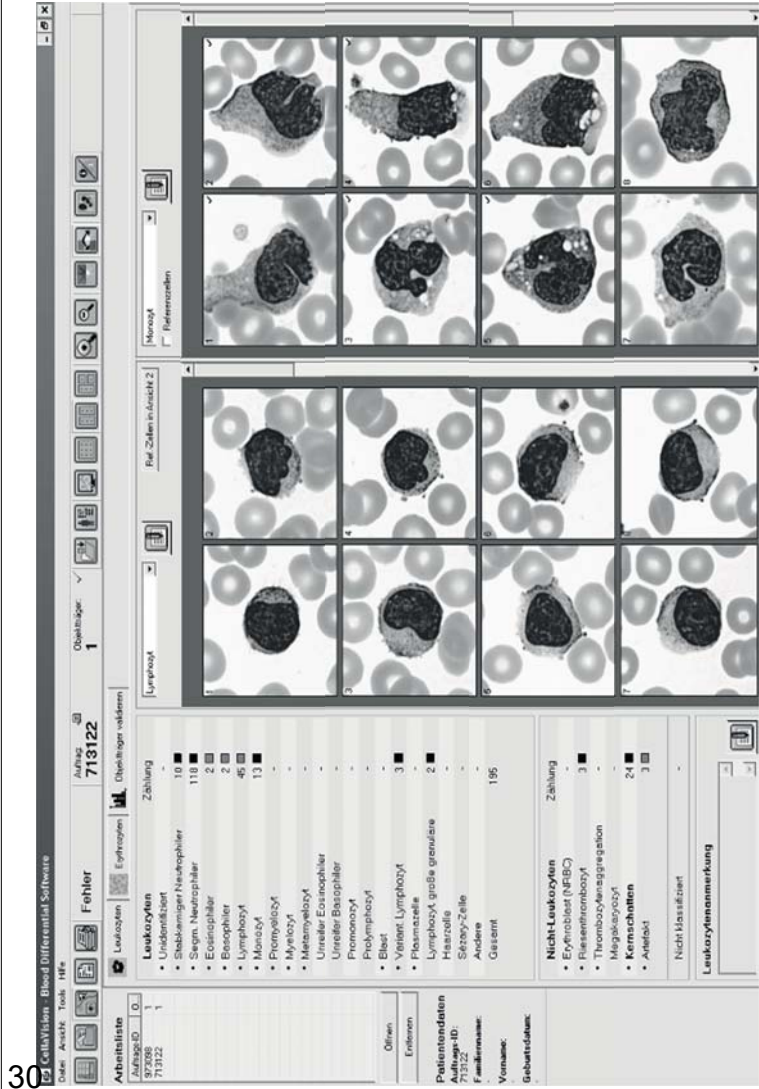
# IMI-Kanal Immature Myeloid Information (IMI)



- Folie 71 -

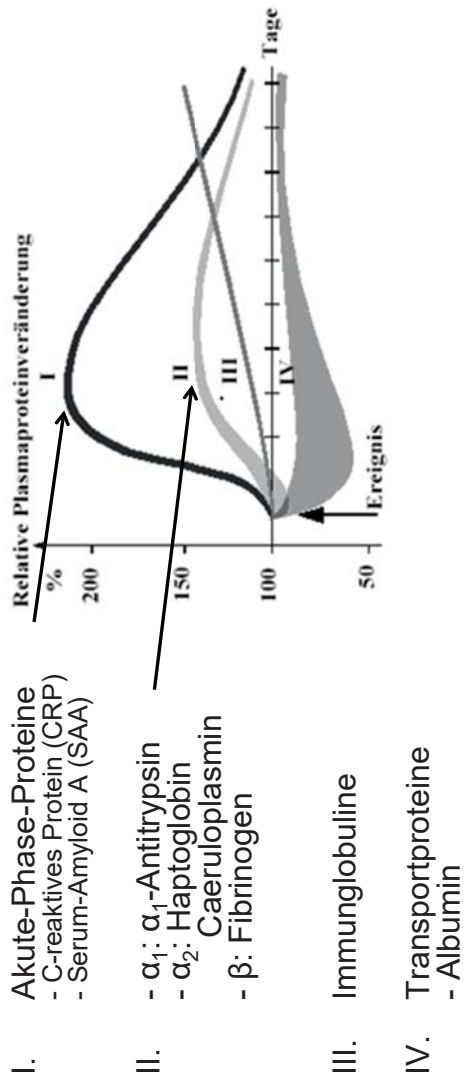


- Folie 72 -



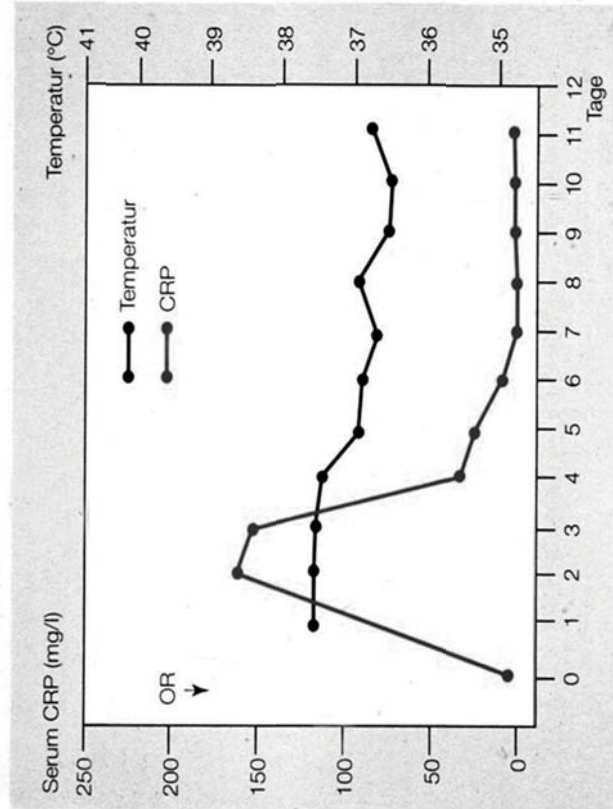
- Folie 73 -

# Positive + Negative Akute-Phase-Proteine

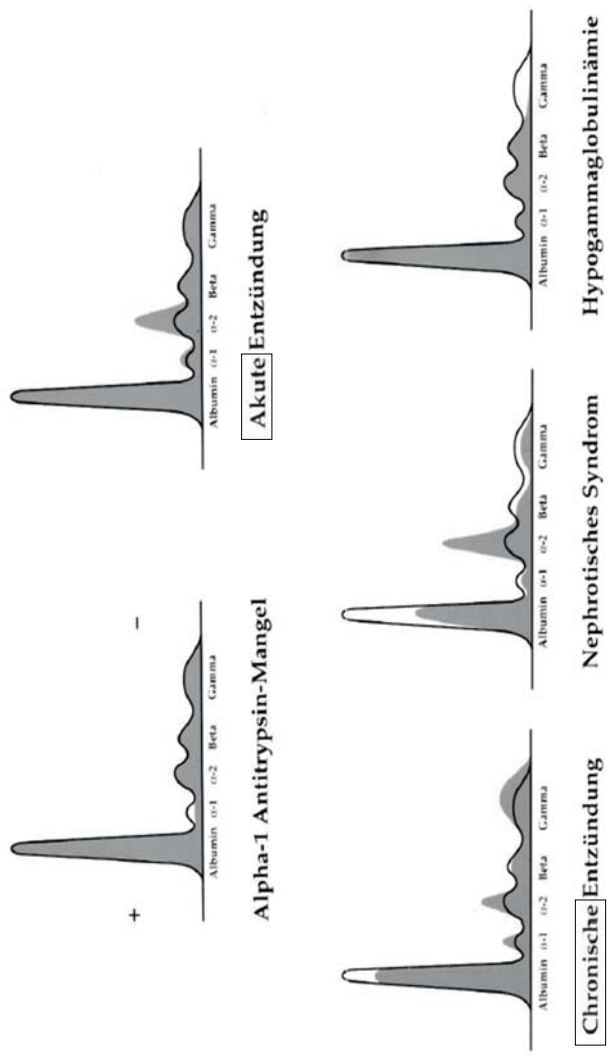


- Folie 74 -

## Verlaufsbeurteilung eines Patienten nach operativer Kolonresektion (OR)



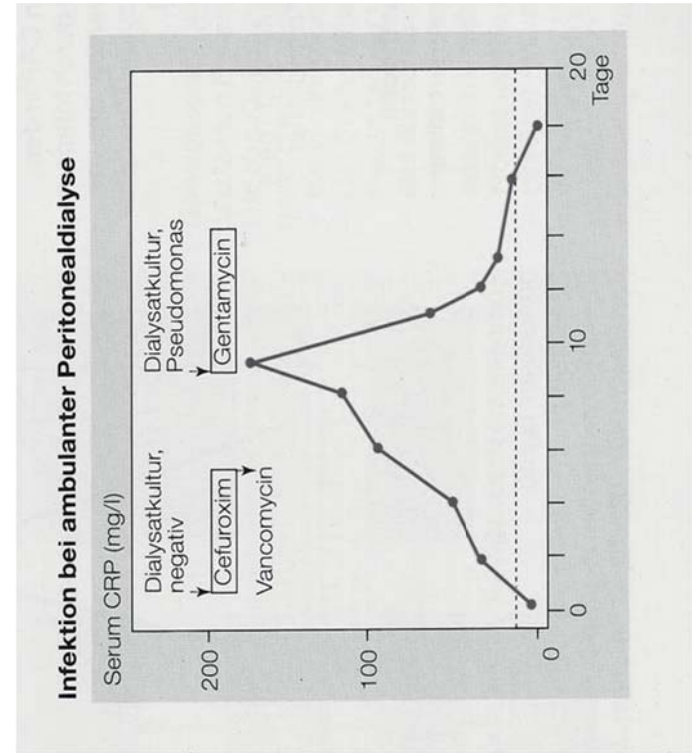
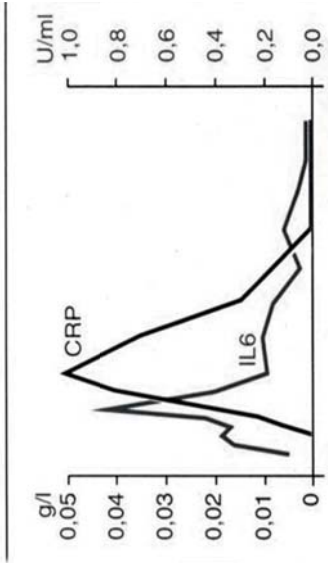
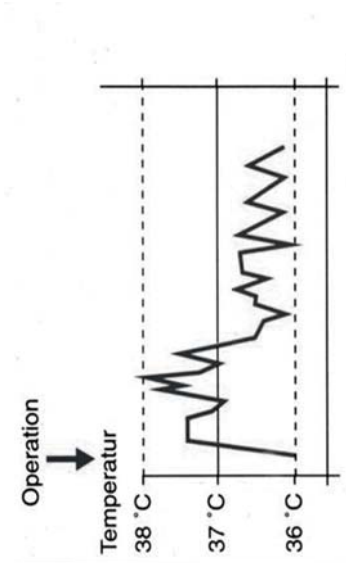
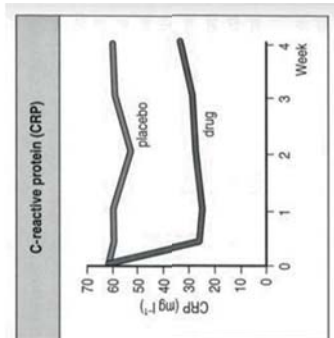
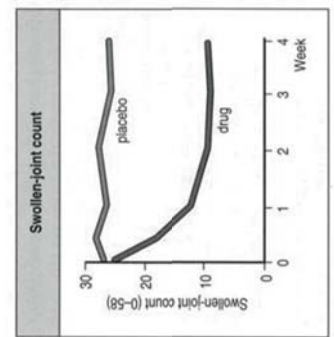
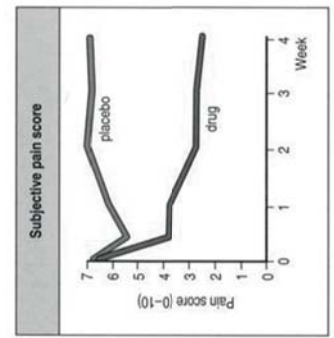
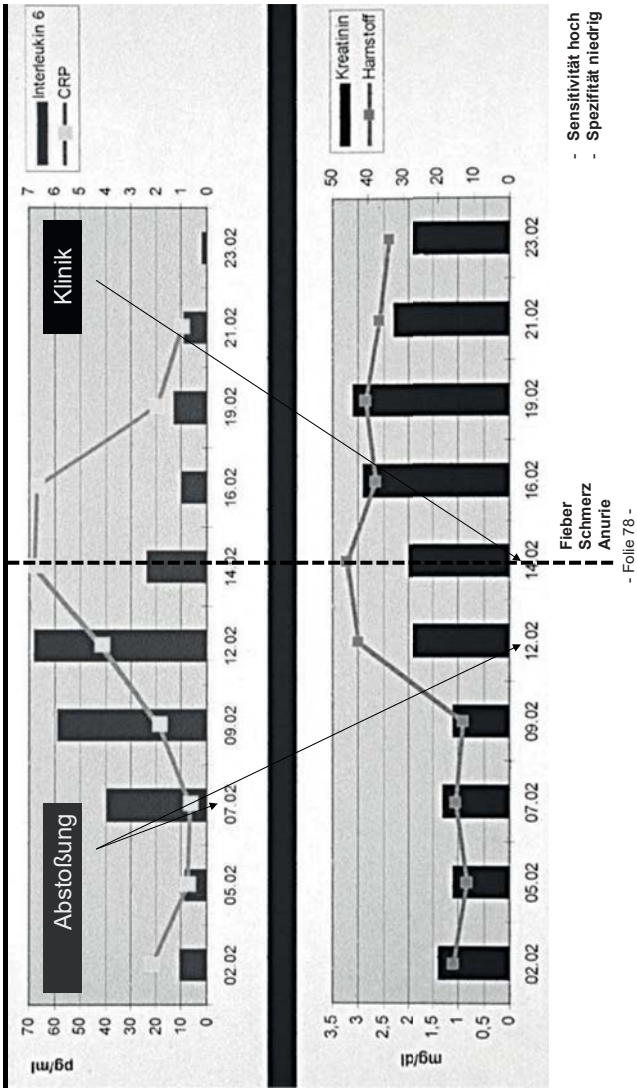
- Folie 76 -



- Folie 75 -

# Abstoßung nach Nierentransplantation:

## Immunologische Parameter als Frühindikatoren







## Neonatologie

- Amnion-Infekt-Syndrom (AIS)
- Klinik:  
Vorzeitiger Blasensprung,  
fetale + mütterliche Tachykardie,  
weicher Uterus,  
Fieber, Leukozytose

- Entscheidungsgrenze:  
CRP > 20 mg/l  
IL6 > 10 ng/l

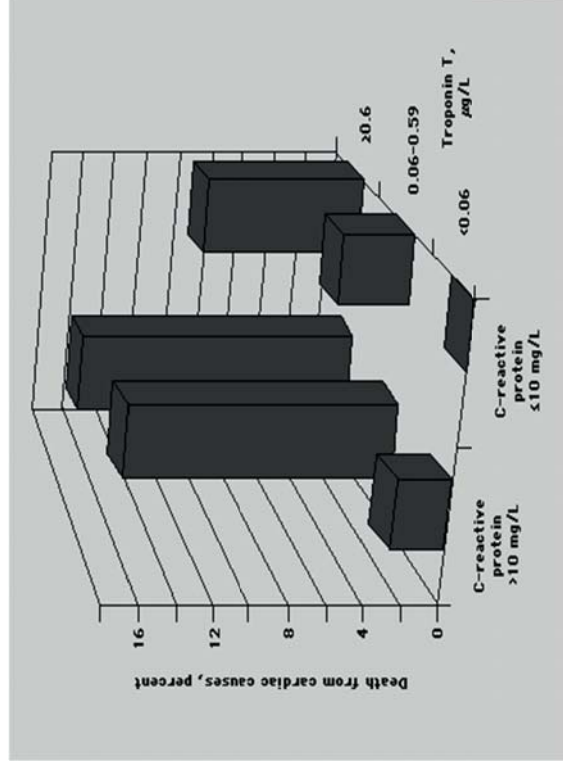
## Pädiatrie

- Frühgeborenen-Sepsis
- Klinik  
Neutropenie + Linksverschiebung, Thrombopenie  
DD: fetale Asphyxie, Mekonium-Aspiration,  
zerebrale Blutung, kardio-vaskulärer Schock

- Entscheidungsgrenze:  
CRP > 10 mg/l  
IL6 > 10 ng/l  
TNF- $\alpha$  > 10 ng/l



- Folie 81 -



**Elevated levels of C-reactive protein predict long-term outcome in unstable angina** In the FRISC trial of 917 patients with unstable angina, elevated levels of C-reactive protein, obtained within 24 hours, are associated with an increased incidence of death from cardiac causes at two years; its effects are additive to maximal troponin T levels. (Data from Lindahl, B, Toss, H, Siegbahn, A, et al, N Engl J Med 2000; 343:1139.)

- Folie 82 -

## Procalcitonin (PCT) vs. Mikrobiologie

### INFEKTIONSMARKER

#### Systemische Infektion

- Gram negative Bakterien  
> 100 ng/ml
- Gram positive Bakterien  
> 50 ng/ml
- Parasiten & Pilze  
> 10 ng/ml
- Negativ bei:  
Viren, intrazellulären Erregern

=> **Neopterin**

#### Lokale Infektion

- 0,05 - 0,5 ng/ml
- < 0,05 ng/ml (gesund)

#### Vorteile

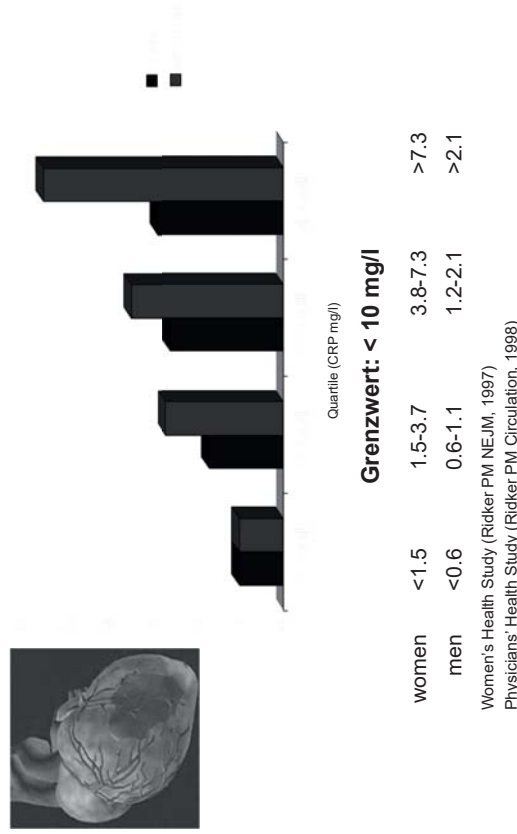
- Abnahmezeitpunkt jederzeit
- Volumen klein
- Spezialgefäße, Transport & Lagerung unproblematisch
- Keine Kontamination
- Auch gekapselte Prozesse (Abszess)
- Schnelles Ergebnis (2 Std.)
- **!!! Quantitatives Ergebnis !!!**
- Preiswert

#### Nachteile

- Keine Keimidentifizierung
- Kein Antibiogramm

- Folie 83 -

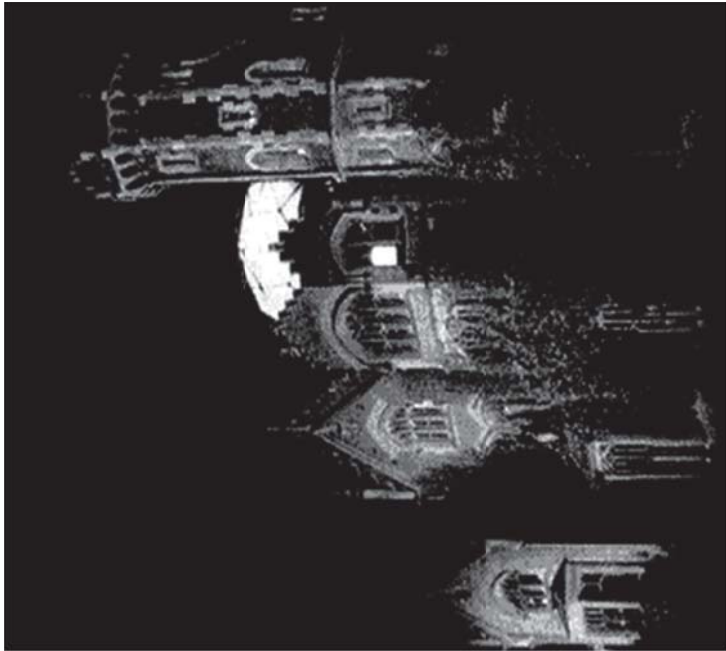
## Herzinfarkt: CRP und relatives Risiko



- Folie 84 -



# KL A USUR HINWEIS



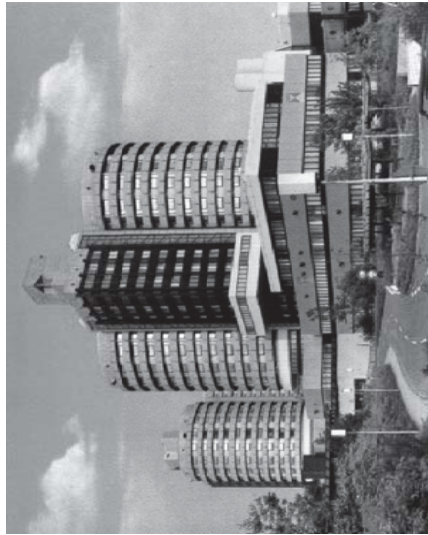
- Folie 85 -

Differential-Blutbild

|                   | Bakteriell | Viral | Steril | Allergisch | Chronisch |
|-------------------|------------|-------|--------|------------|-----------|
| Granulozyten      | (↑↑↑)      | (↓)   | ↑      | (↑)        | (↑)       |
| Linksverschiebung | ↑          |       | (↑)    |            |           |
| Monozyten         |            |       |        |            | ↑         |
| Lymphozyten       |            | ↑ (↓) |        |            |           |
| Eosinophile       |            |       |        | ↑          |           |

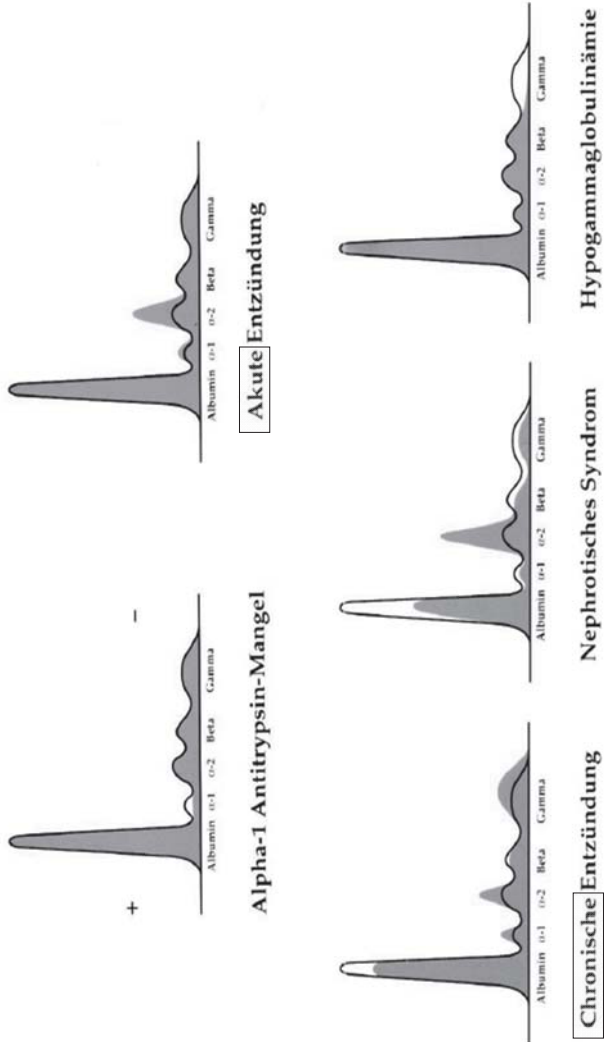
- 35 -

## Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik Vorlesung: Präanalytik und Qualitätskontrolle



Dr. rer. nat. Manfred Fobker  
 Centrum für Laboratoriumsmedizin  
 – Zentrallaboratorium –  
 Universitätsklinikum Münster  
 Albert-Schweitzer-Campus 1  
 D-48147 Münster  
 Tel.: 0251 83-48701  
 Fax: 0251 83-47225  
 fobker@uni-muenster.de  
 www.klchi.uni-muenster.de

- Folie 88 -



- 36 -

- Folie 87 -

Präanalytik

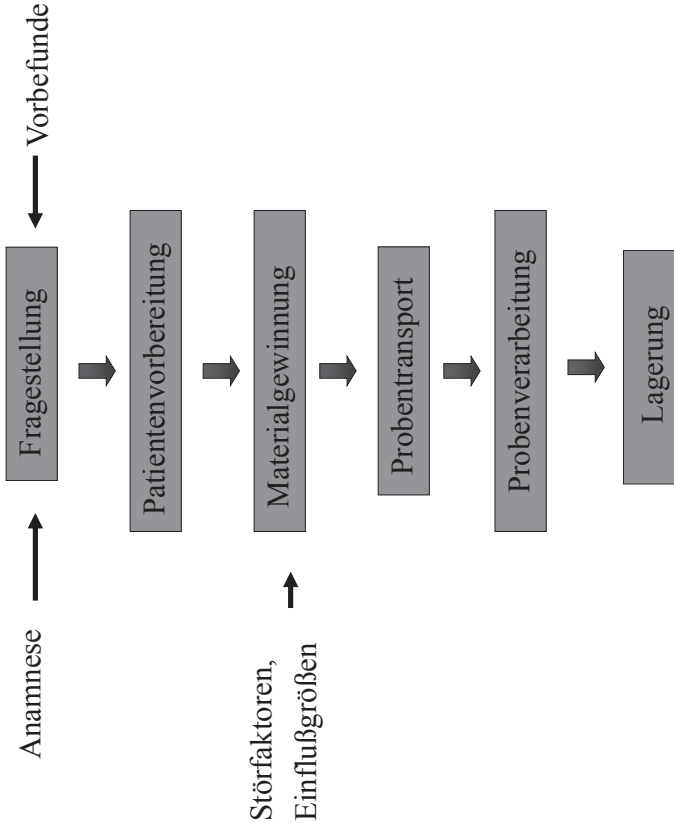


Dr. Manfred Fobker  
Centrum für Laboratoriumsmedizin  
Universität Münster



- 2 -

- Folie 89 -



- 4 -

- Folie 91 -

Alle Arbeitsschritte einer klinischen Bestimmung, die **vor der eigentlichen Laboranalyse** liegen, werden der Präanalytik zugeordnet.

- 3 -

- Folie 90 -

Einflußgrößen / Störfaktoren

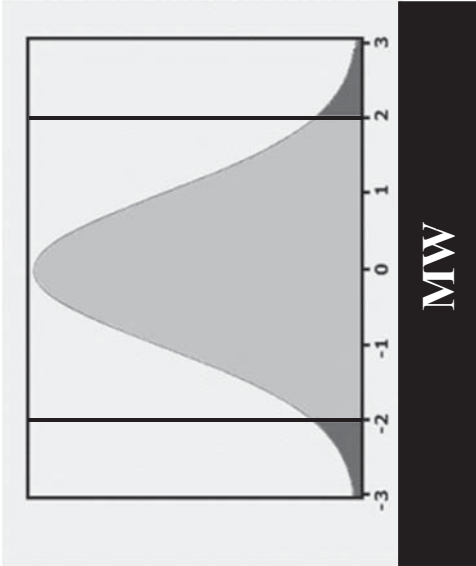
| Einflußgrößen ("in vivo")                                                                                                            | Störfaktoren ("in vitro")                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Körperlage/Stau-Dauer<br>Ernährung/Alkohol/Rauchen<br>Zirkadiane Rhythmik<br>Körperliche Belastung<br>Schwangerschaft<br>Medikamente | Nadellumen/Einstechtiefe<br>Arzneimittel/Infusionen<br>Hämolyse<br>Lipämie<br>Hyperbilirubinämie |
| Rasse<br>Alter<br>Geschlecht<br>Erbfaktoren                                                                                          | Antikoagulantien                                                                                 |

- 5 -

- Folie 92 -

# Referenzbereich

Die Wahrscheinlichkeit in einer gesunden Population, einen Wert, außerhalb des Referenzbereiches zu finden, beträgt 5% (1 in 20)



- 6 -

- Folie 93 -

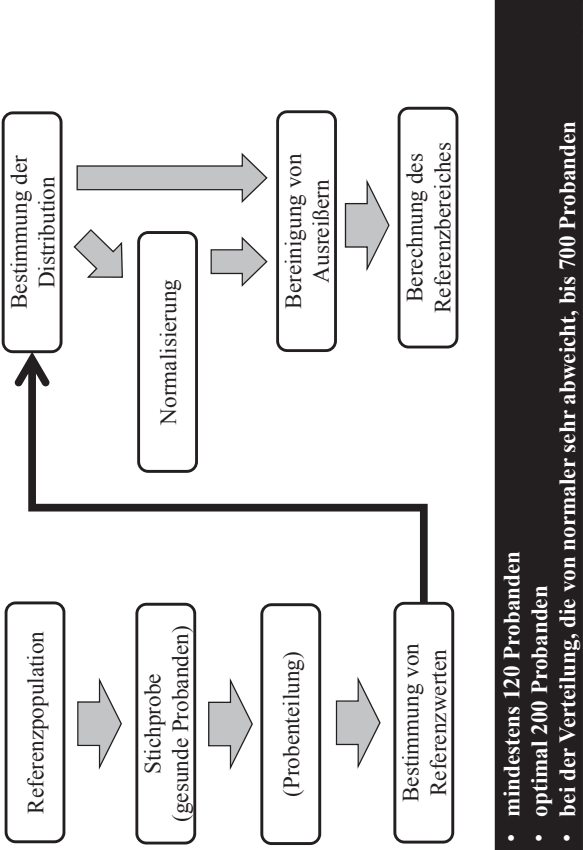
# Einflussgrößen

| Veränderliche und unveränderliche E. | Beispielparameter |
|--------------------------------------|-------------------|
| Alter                                | Wachstumsfaktor   |
| Geschlecht                           | Hämoglobin        |
| Geographische Lokalisation           | 25-OH-Vit-D3      |
| Gewicht                              | HDL               |
| Diurnale Variation                   | Cortisol          |
| Diät                                 | HDL               |
| Nahrungsaufnahme                     | Triglyzeride      |
| Nikotin                              | CEA               |
| Menstruationszyklus                  | Progesteron       |
| Schwangerschaft                      | Aldosteron        |
| Sport                                | Kreatinkinase     |
| Geschlechtsverkehr                   | Prolaktin         |
| Position bei Blutabnahme             | Renin             |

- 8 -

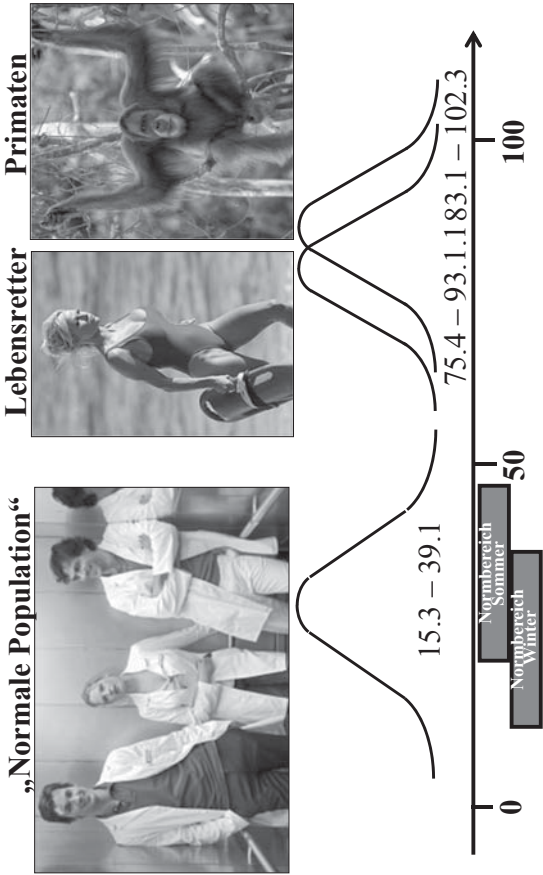
- Folie 95 -

# Referenzbereich



- Folie 94 -

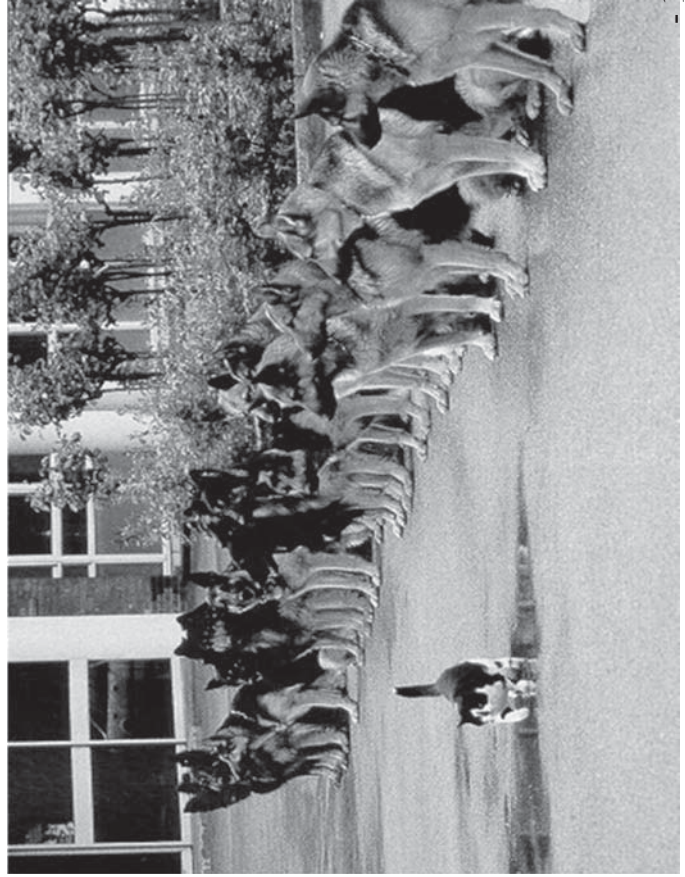
# Referenzbereich?



- 9 -

- Folie 96 -



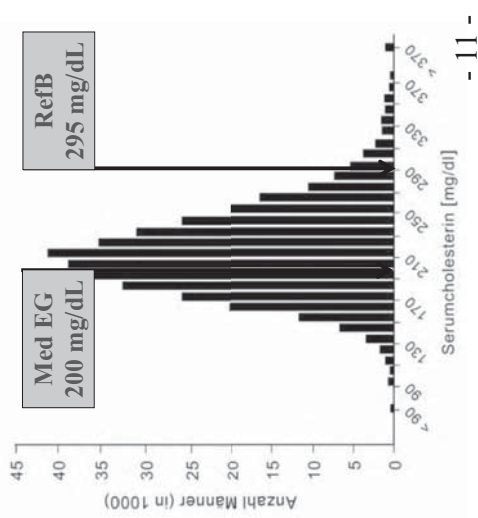


- 10 -

- Folie 97 -

**Referenzbereich**  
vs.  
**Medizinische Entscheidungsgrenze**  
**Beispiel Gesamtcholesterin**

Referenzbereich  
Gesamtcholesterin  
  
< 200 mg/dL



Verteilung von Cholesterin  
in deutscher Bevölkerung  
Männer

- Folie 98 -

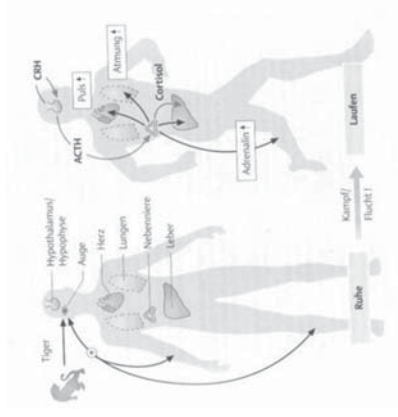
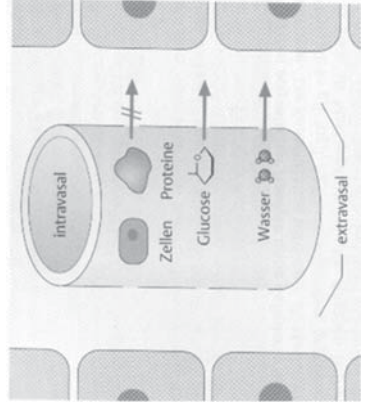
- 11 -



- 12 -

- Folie 99 -

**Körperlage /Stauung**



↑ großmolekulare Analyten  
(Proteine)

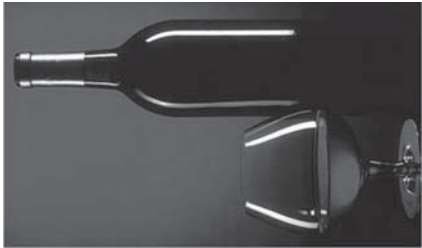
↑ Adrenalin, Noradrenalin, Renin,  
Cortisol

- Folie 100 -

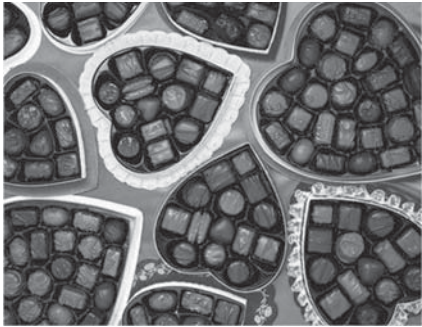
- 13 -



Nahrungsaufnahme



↑  $\gamma$ -GT, MCV (mittleres Zellvolumen),  
CDT (Kohlenhydrat- defizientes  
Transferrin)



↑ Triglyceride, Glucose

Rauchen, Medikamente



↑ CEA (Carcino-embryonales  
Antigen) , CO-Hb,  
Schwermetalle



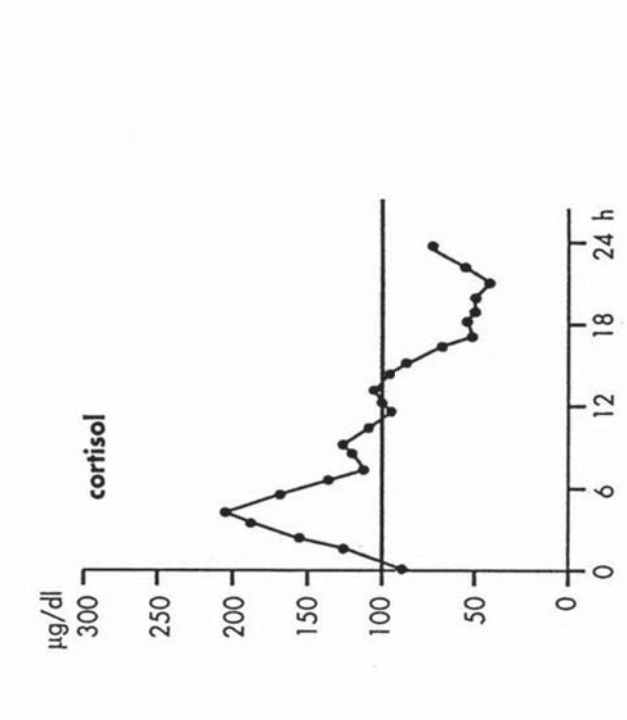
↑ ↓ Lipobay, i.m. Inj. (CK),  
 $\gamma$ -GT (Narkose),  
Harnsäure, Thrombop. (Zytost.)  
...

Biorhythmen

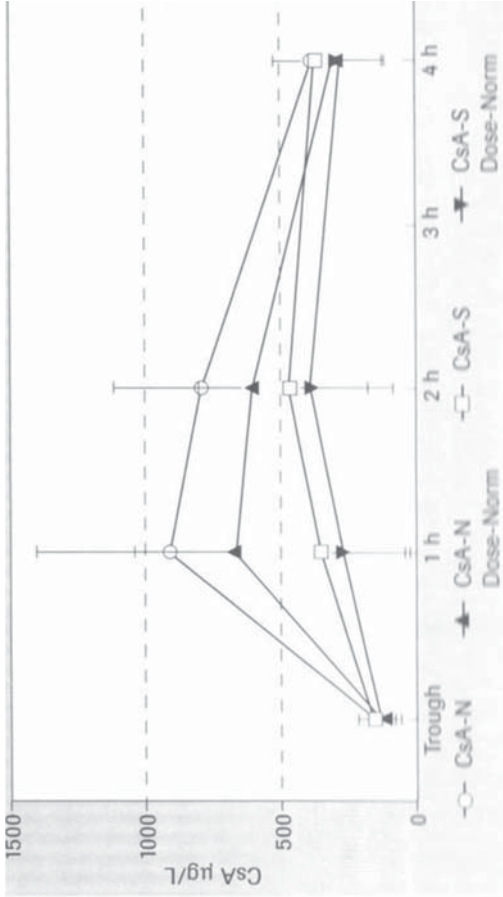


| Parameter    | Maximum  | Max. Abweichung |
|--------------|----------|-----------------|
| Cortisol     | Morgens  | 50-100 %        |
| Eisen        | Variabel | 100 %           |
| Somatotropin | Abends   | 400 %           |

Typischer Verlauf eines Cortisol-Tagesprofils

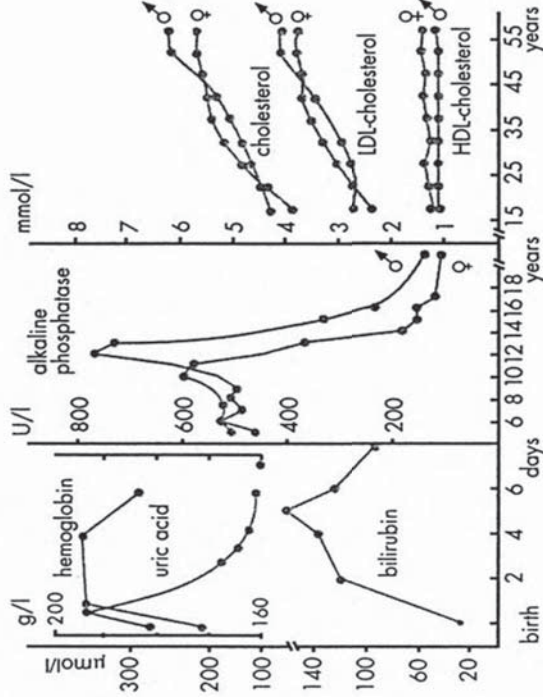


Zeitpunkt der Blutentnahme  
(Medikamente)



- Folie 105 -

Altersabhängigkeit verschiedener Parameter



- Folie 107 -

Alters-/Geschlechtsabhängige Einflüsse



- Bilirubin
- Alkal. Phosphatase (AP)
- Immunglobuline
- Hb
- Hormone

- Folie 106 -

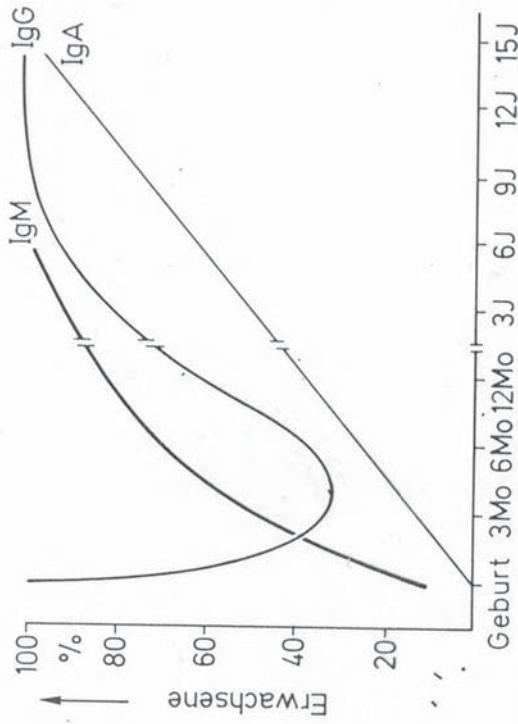


Abb. 2.12 Immunglobuline im Plasma während der ersten Lebensmonate und Jahre

- Folie 108 -

## Körperliche Aktivität Muskelmasse Körpergewicht



↑  
Makromoleküle,  
Creatinkinase,  
HDL, LDH

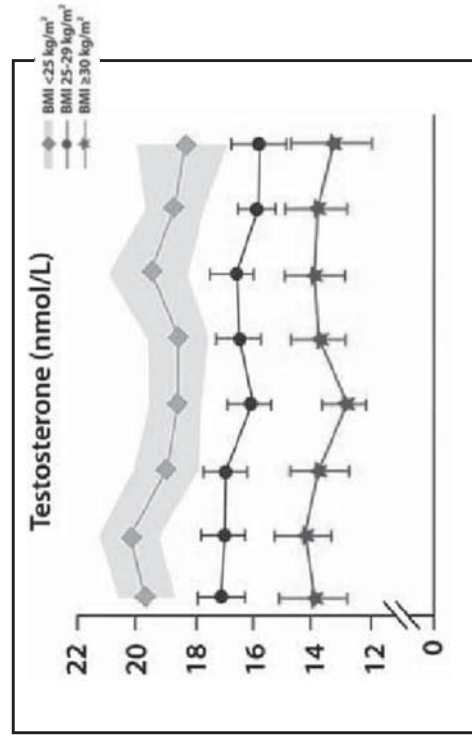
↑  
CK, Creatinin,  
LDH

↑  
Cholesterin,  
TG, Protein,  
Glucose

- 22 -

- Folie 109 -

## European Male Aging Study (EMAS) Beziehung zwischen Alter, BMI und Testosteron

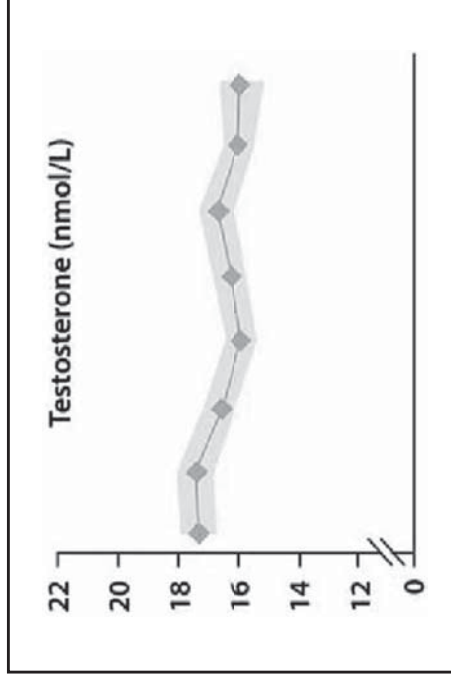


Wu FCW et al. J Clin Endocrin Metab 93(7): 2737-2745 (2008)

- 24 -

- Folie 111 -

## European Male Aging Study (EMAS) Beziehung zwischen Alter und Testosteron bei 3220 Männern (40-79)



40-44 45-49 50-54 55-59 60-64 65-69 70-74 75-79

Wu FCW et al. J Clin Endocrin Metab 93(7): 2737-2745 (2008)

- 23 -

- Folie 110 -

## Schwangerschaft



↑  
• Hormone (HCG, Estriol, AFP)  
• AP (Plazenta-AP)  
• Cholesterin, Triglyceride

↓  
• Hämatokrit  
• Eisen, Magnesium  
• Protein

Vergrößerung d. Plasmavolumens  
- 25 -

- Folie 112 -

### Blutentnahme



- Staudruck (ca. 30 mm Hg), < 2 min, kein Pumpen
- gleiche Lageposition in Ruhe (10 min)
- Gleicher Zeitpunkt (ca. 7-9 Uhr)
- 12 h Nahrungskarenz
- Vor diagnostischen & therapeutischen Maßnahmen

- 26 -

- Folie 113 -

### Unbrauchbare Meßgrößen bei Hämolyse

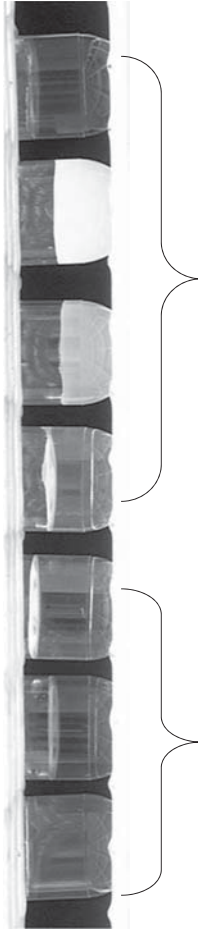
| Parameter | Vielfaches im Erythrozyten |
|-----------|----------------------------|
| Kalium    | 25!                        |
| GOT       | 40                         |
| LDH       | 160                        |
| Eisen     | 550                        |

- Eigenextinktion des Hb
- Störung der chem. Analysenreaktion (Pseudoperoxidase-Aktivität des freien Hämoglobins interferiert mit Bilirubin-Bestimmung, freigesetzte Proteasen beeinträchtigen die Aktivität von Gerinnungsfaktoren, freigesetzte Adenylatkinasen beeinflussen CK und CK-MB-Bestimmung: falsch hohe Werte)

- 28 -

- Folie 115 -

### Störfaktoren



Urin

Serum

- Hämolyse → Entnahmefehler
- Lipämie → nicht nüchterner Patient
- Bilirubinämie → krankheitsbedingt

- 27 -

- Folie 114 -

### Hämolyse-Ursachen



- lange Stauung
- starkes Aspirieren
- langes Stehen des Vollblutes
- starkes Abkühlen oder Erwärmen
- starkes Zentrifugieren
- kleines Nadellumen

- 29 -

- Folie 116 -



Hämolyse-Ursachen

Wie kann man eine in-vivo-Hämolyse von einer in-vitro-Hämolyse unterscheiden ?

In-vivo-Hämolyse: Abfall von Haptoglobin/Hämopexin  
Anstieg des indirekten Bilirubins  
Erhöhung der Retikulozytenzahl

In-vitro-Hämolyse: falsch-pathologische Erhöhung von  
Kalium, LDH, freiem Hb

Warum kann es bei ikterischen Proben zu fehlerhaften Laborbefunden kommen ?

Bilirubin hat eine starke Absorptionsefähigkeit für Licht  
Photometrische Bestimmungsverfahren können dadurch beeinträchtigt werden (z.B. Gerinnungsanalysen).

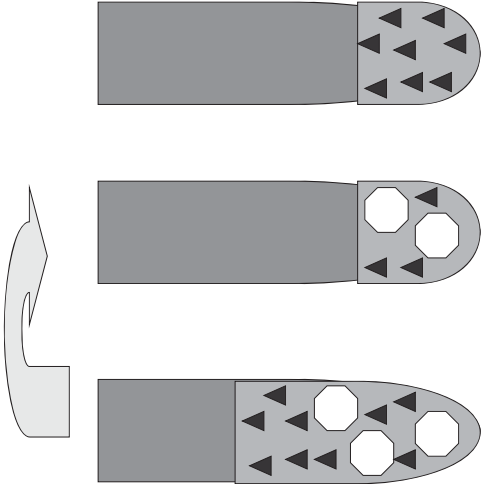
Enzymatische Tests, die auf Oxidase/Peroxidase-Reaktionen basieren, liefern bei Ikterie (Bilirubin > 25 µmol/l) falsch niedrige Ergebnisse

Betroffen sind u.a. Methoden zur Bestimmung von Glucose, Cholesterin, Triglyzeriden, Harnstoff und Kreatinin

„Pseudohyponatriämie“ bei Lipämie

Das durch Lipide/Lipoproteine eingenommene Volumen wird bei der Berechnung der Analytkonzentration mit berücksichtigt:

Verminderung von Analytkonzentrationen bei massiver Lipämie (z.B. Pseudohyponatriämie)



**Centrum für Laboratoriumsmedizin**  
- Zentrallaboratorium -  
Leiter: Dr. med. B. Schlüter

**Handhabung S-Monovette® Serum/Serum-Gel**  
  
Die S-Monovetten Serum und Serum-Gel müssen während der Gerinnungsphase (die ersten 30 min. nach der Blutentnahme) stehend gelagert werden, da es sonst sich Zentrifugation nicht zu einer weiteren Trennschicht, sondern zu einer „Nurabstörung“ kommt.

**Barcode-Etikettierung**  
  
Unserneffektivität erleichtert Ihnen das Nachspüren von Proben. Bei Problemen mit dem Barcode-System wenden Sie sich bitte an das IT-Zentrum unter 45302.

**SARSTEDT-Blutentnahmesystem - S-Monovette®**  
  
S-Monovette U-Heparin-Gel 7.5 ml  
Art.-Nr.: 01.1634  
SAP-Nr.: 2002211  
S-Monovette Serum-Gel 7.5 ml  
Art.-Nr.: 01.1602  
SAP-Nr.: 2002210  
S-Monovette EDTA K 2.7 ml  
Art.-Nr.: 05.1167  
SAP-Nr.: 2006028  
S-Monovette Citrat 1:10 3.0 ml  
Art.-Nr.: 05.1165  
SAP-Nr.: 2006012  
S-Monovette Fluorid 3.0 ml  
Art.-Nr.: 04.1003  
SAP-Nr.: 2002213

**Lithium-Heparin-Gel**  
  
SAP-Nr.: 2002211

**Serum-Gel**  
  
SAP-Nr.: 2002210

**EDTA K**  
  
SAP-Nr.: 2006028

**Citrat 1:10**  
  
SAP-Nr.: 2006012

**Fluorid**  
  
SAP-Nr.: 2002213

**Safety-Kanülen**  
  
20 G x 1 1/2" geb.  
Art.-Nr.: BS.160.200  
SAP-Nr.: 2043326  
21 G x 1 1/2" geb.  
Art.-Nr.: BS.160.200  
SAP-Nr.: 2043327  
20 G x 1 1/2" geb.  
Art.-Nr.: BS.160.200  
SAP-Nr.: 2043404  
21 G x 1 1/2" geb.  
Art.-Nr.: BS.160.200  
SAP-Nr.: 2043405  
21 G x 1 1/2" geb.  
Art.-Nr.: BS.160.200  
SAP-Nr.: 2043406  
21 G x 1 1/2" geb.  
Art.-Nr.: BS.160.200  
SAP-Nr.: 2043406

**Safety-Multi-Kanülen**  
  
20 G x 1 1/2" geb.  
Art.-Nr.: BS.160.200  
SAP-Nr.: 2043326  
21 G x 1 1/2" geb.  
Art.-Nr.: BS.160.200  
SAP-Nr.: 2043404  
21 G x 1 1/2" geb.  
Art.-Nr.: BS.160.200  
SAP-Nr.: 2043405  
21 G x 1 1/2" geb.  
Art.-Nr.: BS.160.200  
SAP-Nr.: 2043406  
21 G x 1 1/2" geb.  
Art.-Nr.: BS.160.200  
SAP-Nr.: 2043406

**Klinische Chemie, Toxikologie, Tumormarker, CDT, Immunologie, Schilddrüse**  
  
Klinische Chemie, Toxikologie, Tumormarker, CDT, Immunologie, Schilddrüse

**Blutbild, Immunophäse, Molekularbiologie, Zytogenetik (Zelluntersuchungen)**  
  
Blutbild, Immunophäse, Molekularbiologie, Zytogenetik (Zelluntersuchungen)

**Gerinnungsuntersuchung**  
  
Gerinnungsuntersuchung

**Blutzucker/Laktat/Homocystein**  
  
Blutzucker/Laktat/Homocystein

- Folie 120 -

41

Hämostaseologie:

- Relativ zu niedrige Ca-Konz.
- Osmotischer Effekt des Zitrat: Flüssigkeitsübertritt intra- nach extrazellulär

Quick (%)

93      92      86      55



Hämostaseologie:

Welchen Einfluß hat eigentlich ein Hämatokrit von > 60% auf Gerinnungszeiten?

Bei einem Hämatokrit von > 60% verlängern sich die Gerinnungszeiten!

Warum?

Hohe Zellzahl → Verminderung des Plasmakompartiments

→ **Überschuß an Zitrat im Probenröhrchen!**

Hämostaseologie:

Was passiert bei.....

- zu langer Venenstauung
- zu intensiver Venenstauung
- Verwendung kleinlumiger Kanülen??

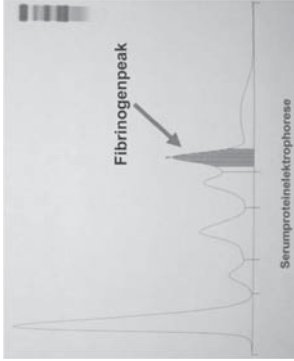
Frühzeitige Aktivierung von Gerinnungsfaktoren mit Teilgerinnung des Probenmaterials

In-vitro-Verbrauch von Fibrinogen, Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten

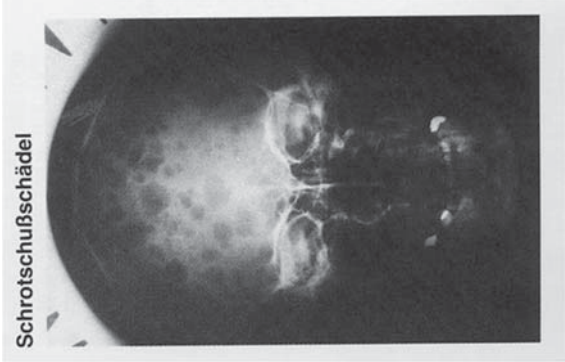
Laborbefund täuscht das Bild einer Verbrauchskoagulopathie vor !

Serumeiweißelektrophorese:

Warum darf für die Serumeiweißelektrophorese kein Plasma genommen werden?



# Plasma statt Serum



- Folie 125 -

# EDTA-Plasma statt Serum

## EDTA-Plasma Serum

|                |              |          |
|----------------|--------------|----------|
| Kalium         | 15 mmol/L    | 4 mmol/L |
| Calcium        | <0.02 mmol/L | 2 mmol/L |
| Alk. Phosphat. | 3 U/L        | 140 U/L  |

- Folie 126 -

# Gefahrgutverordnung

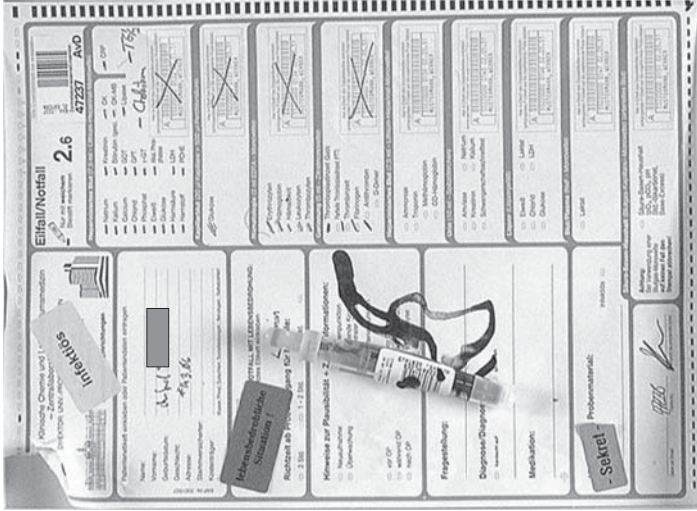


Gefahrgutverordnung Straße und Eisenbahn (GGVSE) seit 1.6.2001



- Folie 127 -

# Probenidentifizierung



- Folie 128 -



### Lagerung

- Klinische Chemie 1 Woche
- Hämatologie 24 Stunden
- Gerinnung 8 Stunden



**Serum zu alt!**

↑ Kalium, GOT, LDH  
Lactat, Ammoniak

↓ Glucose

### Verlängerte Lagerung

- Stoffwechselvorgänge in der Probe verursachen erniedrigte  $pO_2$ -Werte. Der  $pCO_2$  steigt an.
- Der pH fällt aufgrund der erhöhten  $pCO_2$ -Konzentration und einem Anstieg von  $cH^+$  aufgrund des Stoffwechsels.
- Die  $cCa^{2+}$  Bindungsfähigkeit von Proteinen ist durch erhöhte  $cH^+$  erniedrigt.
- Lactat als Stoffwechselprodukt der anaeroben Glucolyse steigt an, während Glucose verstoffwechselt wird.

#### Ohne Lagerung

|                |                        |
|----------------|------------------------|
| Befundbericht: |                        |
| pH             | 7.41 [7.35-7.45]       |
| cGlu           | 5,38mmol/l [3,89-5,82] |
| clac           | 1,50mmol/l [0,50-1,60] |

#### 60 min gelagert

|                |                        |
|----------------|------------------------|
| Befundbericht: |                        |
| pH             | 7.39 [7.35-7.45]       |
| cGlu           | 4,88mmol/l [3,89-5,82] |
| clac           | 2,00mmol/l [0,50-1,60] |

## Probenlagerung und -vorbereitung

$pO_2$  im Blut <  $pO_2$  in der Luft → Messergebnis für  $pO_2$  wird falsch-erhöht

$pCO_2$  im Blut >  $pCO_2$  in der Luft → Messergebnis für  $pCO_2$  wird falsch-erniedrigt

Effekt ist zeit- und temperaturabhängig!

Eine Luftblase von nur 0,01 ml in Blut führt zu einer  $pO_2$ -Erhöhung von mehr als 10 %.

### Hämolyse

- Positive Abweichung bei  $cK^+$
- Negative Abweichung bei  $cNa^+$  und  $cCa^{2+}$



Klassische Temperatur

$cK^+$  4,0 mmol/L [3,5-5,0]  
 $cNa^+$  140 mmol/L [136-146]  
 $cCa^{2+}$  1,21 mmol/L [1,15-1,29]



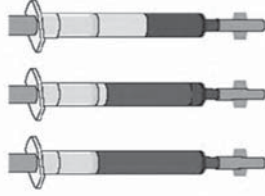
5 % Hämolyse - 0,8 g/dl, 25 min Lagerung auf Eis

Befundbericht:

$cK^+$  7,0 mmol/L [3,5-5,0]  
 $cNa^+$  136 mmol/L [136-146]  
 $cCa^{2+}$  1,11 mmol/L [1,15-1,29]

### Fehlendes Mischen vor der Analyse

- Abweichen des ctHb abhängig vom Sedimentierungsgrad und gemessener Probenanteils.



#### Sorgfältig gemischt

|                |                        |
|----------------|------------------------|
| Befundbericht: |                        |
| ctHb           | 6,21mmol/l [7,45-10,9] |

#### Kurz gemischt

|                |                        |
|----------------|------------------------|
| Befundbericht: |                        |
| ctHb           | 4,53mmol/l [7,45-10,9] |



# Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

## Vorlesung: Monoklonale Gammopathie



Kontakt zum Labor!

Routine: AvD (47237)  
Forschung: Fobker, Nofer (48701)

- Folie 133 -

- 46 -



- Folie 134 -

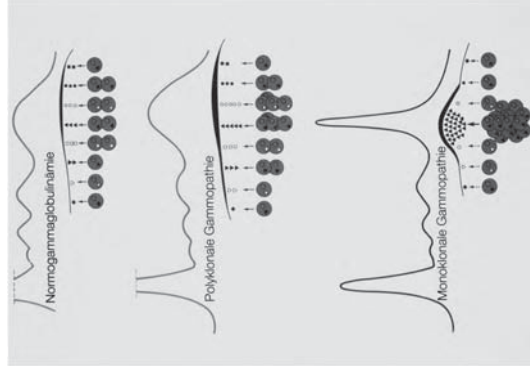


Dr. med. Bernhard Schlüter

Centrum für Laboratoriumsmedizin  
– Zentrallaboratorium –  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1  
D-48149 Münster  
Tel.: 0251 83-4721  
Fax: 0251 83-47225  
[bernhard.schluter@ukmuenster.de](mailto:bernhard.schluter@ukmuenster.de)  
[www.klichi.uni-muenster.de](http://www.klichi.uni-muenster.de)

- 1 -

## Formen der Gammopathie



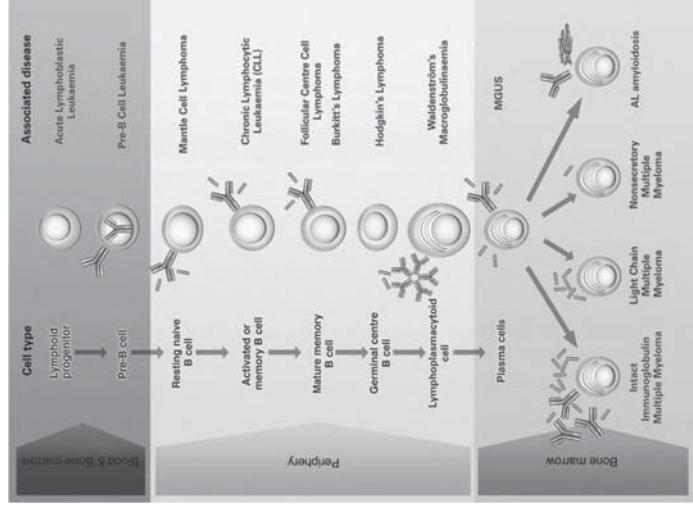
**Polyklonale Gammopathie**  
Infektionen, Entzündungen,  
Autoimmuno- und Hepatopathien,  
Nicht-hämato-logische Malignome

**Monoklonale Gammopathie**

- Folie 135 -

- 2 -

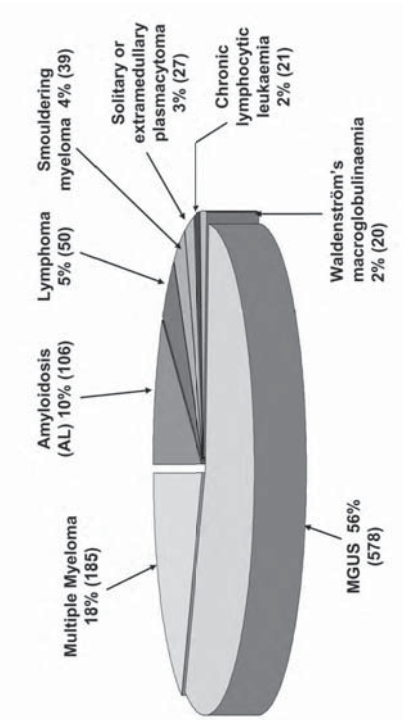
## Stadien der B-Zell Entwicklung und assoziierte Erkrankungen



- Folie 136 -

Bradwell, 2008  
- 3 -

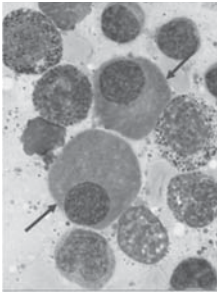
### Klinische Diagnosen bei monoklonaler Gammopathie



Bradwell, 2008

### Multiples Myelom: Definition

- Das Multiple Myelom (MM) ist eine durch monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark charakterisierte, nach WHO-Kriterien den B-Zell-Lymphomen zugehörige, maligne Erkrankung mit vermehrter Produktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline. Diese sind als so genanntes „Paraprotein“ (= monoklonales Protein) bzw. M-Gradient in Serum und/oder Urin nachweisbar.

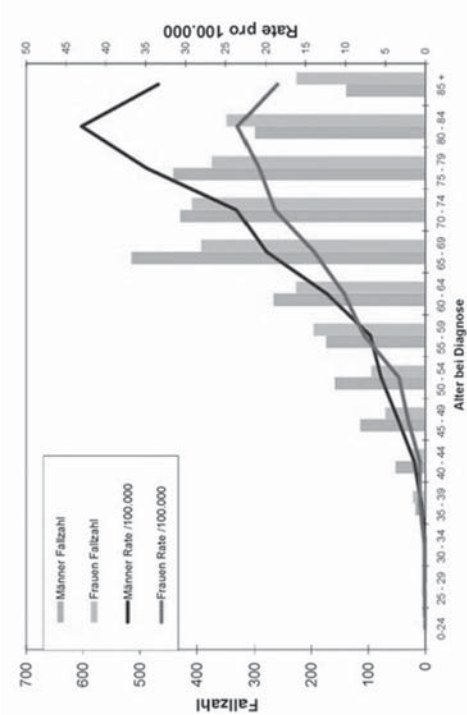


Leitlinien DGHO, 2010

### Multiples Myelom:Epidemiologie

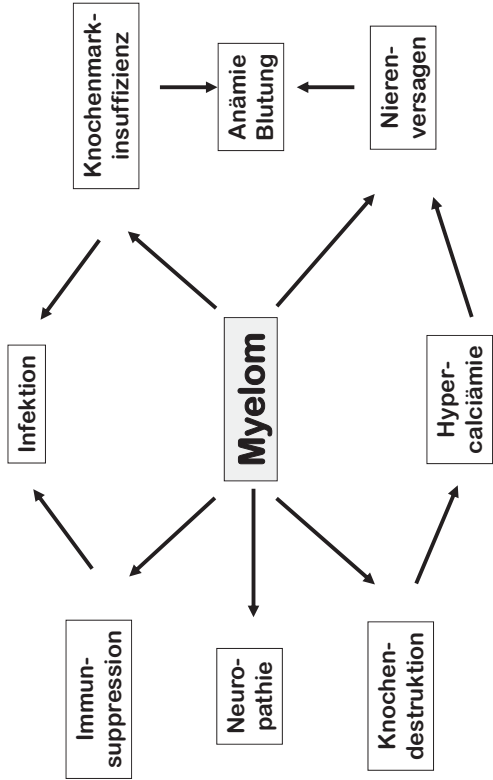
- Inzidenz in Europa bei 4-5/100.000 Einwohner
- 10 % aller hämatologischen Neoplasien
- 1 % aller Krebserkrankungen
- Starke Altersabhängigkeit
- Medianes Alter bei Diagnose 66 Jahre
- Nur 2 % der Patienten < 40 Jahre
- Männer > Frauen
- Afroamerikaner 2x höhere Inzidenz als Weiße

### Inzidenz des Multiplen Myeloms in Deutschland



Katalinic, 2010

MM als Multiorganerkrankung



- 8 -

- Folie 141 -

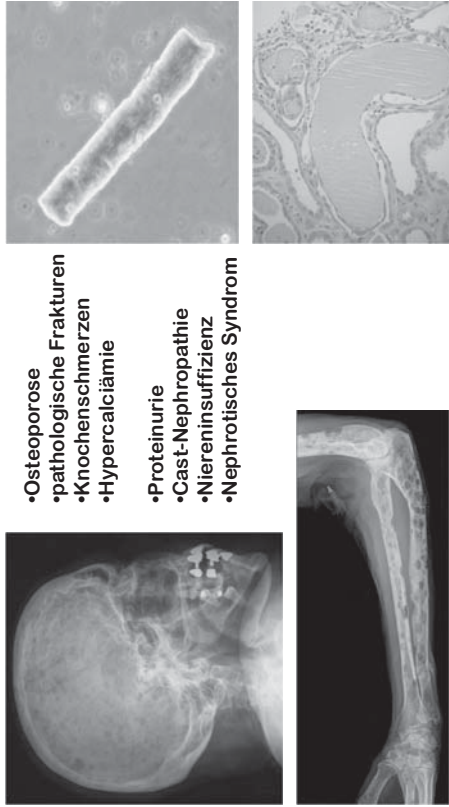
CRAB-Kriterien für Therapieindikation relevant

| Kriterium                   | Definition                                                                                   |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hypercalciämie (C)          | Ca > 0.25 mmol/l über oberem Normwert oder Ca > 2.75 mmol/l                                  |
| Niereninsuffizienz (R)      | Serumkreatinin > 2.0 mg/dl                                                                   |
| Anämie (A)                  | Hb > 2 g/dl unter unterem Normwert oder Hb < 10 g/dl                                         |
| Osteolysen / Osteopenie (B) | Osteolyse oder Osteoporose mit Kompressionsfraktur (CT / NMR)                                |
| Andere Symptome             | Symptomatische Hyperviskosität, Amyloidose, rezidivierende Infektionen (> 2 Episoden / Jahr) |

- Folie 143 -

- 10 -

Organmanifestationen bei MM



- 9 -

- Folie 142 -

Diagnostische Kriterien

| Diagnose                                       | Multiples Myelom             | Smoldering Myeloma   | MGUS <sup>1</sup>         | Solitäres Plasmazytom                         | Plasmazell-Leukämie                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------|------------------------------|----------------------|---------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kriterien                                      |                              |                      |                           |                                               |                                                                                                                                                                                                                        |
| Klonale Plasmazellen im Knochenmark            | ≥ 10 %<br>und<br>nachweisbar | ≥ 10 %<br>und Lddt   | < 10 %<br>und<br>< 30 g/l | < 10 %<br>und<br>nicht nachweisbar            |                                                                                                                                                                                                                        |
| Monoklonales Protein im Serum                  | nachweisbar<br>und Lddt      | ≥ 30 g/l<br>und Lddt |                           | nicht nachweisbar<br>und<br>nicht nachweisbar |                                                                                                                                                                                                                        |
| Monoklonales Protein im Urin                   | nachweisbar<br>und           | nachweisbar<br>und   |                           | nicht nachweisbar<br>und                      |                                                                                                                                                                                                                        |
| Endorganschäden (CRAB Kriterien <sup>2</sup> ) | nachweisbar                  | nicht nachweisbar    | nicht nachweisbar         | nicht nachweisbar                             |                                                                                                                                                                                                                        |
| andere Manifestationen                         |                              |                      |                           |                                               |                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                |                              |                      |                           |                                               | > 2 x 10 <sup>9</sup> / l Monoklonale Plasmaszellen im Blut<br>und Lddt<br>singuläre Osteolyse (evtl. mit Weichteil-Tumor)<br>> 20 % Plasmazellen biopsisch gesichert<br>Monoklonale Plasmazellen im Differenzialschub |

DGHO Leitlinien, 2010  
- 11 -

- Folie 144 -

### Stadieneinteilung des MM nach Salmon und Durie

|                                              | Stadium I (alle Kriterien sind erfüllt)                                               | Stadium II               | Stadium III (mindestens eines der folgenden Kriterien ist erfüllt)                  |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Hämoglobin                                   | > 10 g / dl                                                                           | weder Stadium I noch III | < 8,5 g / dl                                                                        |
| Serumkalzium                                 | Normal                                                                                |                          | erhöht                                                                              |
| Knochen                                      | normale Struktur oder ein solitärer Herd (Röntgen)                                    | weder Stadium I noch III | fortgeschrittene Läsionen                                                           |
| Myelomprotein                                | IgG < 50 g / l (Serum) IgA < 30 g / l (Serum) Bence Jones Protein < 4 g / 24 h (Urin) | weder Stadium I noch III | IG > 70 g / l (Serum) IgA > 50 g / l (Serum) Bence Jones Protein > 12 g/24 h (Urin) |
|                                              |                                                                                       |                          |                                                                                     |
| Nierenfunktion                               |                                                                                       |                          |                                                                                     |
| A B                                          |                                                                                       |                          |                                                                                     |
| Normal eingeschränkt (Kreatinin > 2 mg / dl) |                                                                                       |                          |                                                                                     |

- Grobe Abschätzung der Tumormasse
- Nur begrenzt aussagefähig für Prognose

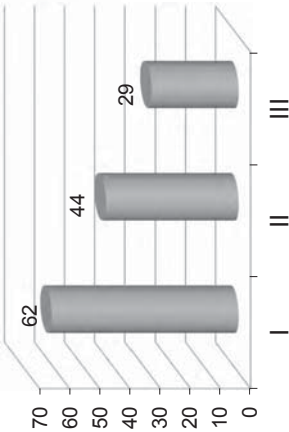
DGHO Leitlinien, 2010, - 12 -

### Waldenström´s Makroglobulinämie

- monoklonale Gammopathie mit IgM-Bildung
- Lymphoplasmazytoides Lymphom
- Inzidenz bei ca. 3/1.000.000
- Medianes Alter bei Erstdiagnose 65 Jahre
- Medianes Überleben 5 Jahre
- Symptome: mäßige Lymphknotenschwellung  
Hepatosplenomegalie  
Infektnegung (Antikörpermangel)  
Kryoglobulinämie  
Neuropathie

### Internationales Staging System (ISS) der International Myeloma Working Group

Medianes Überleben [Monate]

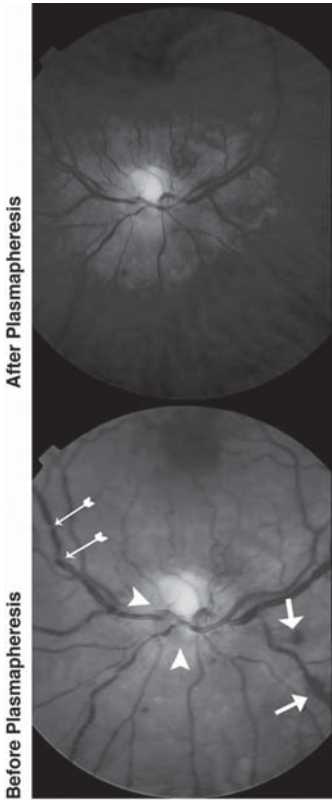


| Serumkonzentration |                                                           |
|--------------------|-----------------------------------------------------------|
| Stadium I          | $\beta$ 2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin > 3,5 g/dl |
| Stadium II         | weder Stadium I noch Stadium III                          |
| Stadium III        | $\beta$ 2-Mikroglobulin > 5,5 mg/l                        |

- Prognostische Aussage möglich

Greipp et al. J Clin Oncol, 2005  
- 13 -

### Hyperviskositätssyndrom



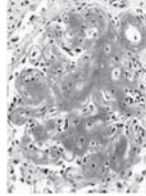
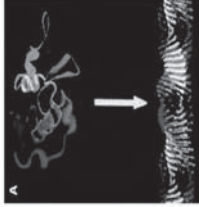
Bildquelle: <http://www.lovsoy.org/>

- Sehstörungen, ZNS-Störungen, kardiorespiratorische Insuffizienz
- Therapie: Plasmapherese



## Primäre AL Amyloidose

- Fibrilläre Gewebsablagerungen von monoklonalen Leichtketten
- Nachweis mit Kongorot-Färbung
- Inzidenz ca. 9/1.000.000
- Medianes Alter bei Diagnose 70 Jahre
- Medianes Überleben nur 18 Monate bis 6 – 8 Jahre bei gutem Therapieansprechen



- 16 -

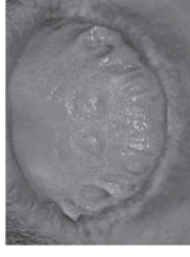
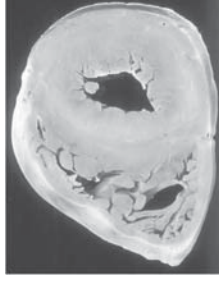
- Folie 149 -

Bradwell, 2008  
- 17 -

- Folie 150 -

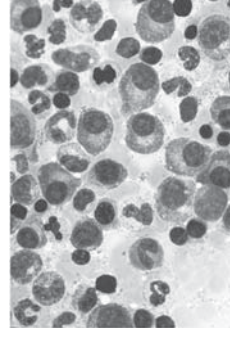
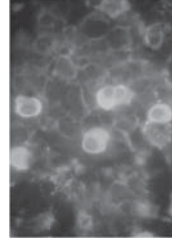
## Klinische Manifestationen bei Amyloidose

- Betroffene Organe: Herz, Nieren, Leber, Milz u.a.
- Symptome: periphere Neuropathie, Kardiomyopathie, Nephrose



## Weitere diagnostische Verfahren

- Immunhistochemie
- Knochenmarkszytologie
- Bildgebende Verfahren  
Projektionsradiografie  
Osteo-CT/ MRT  
Herzecho



- 18 -

- Folie 151 -

- 19 -

- Folie 152 -

### Tumorgenetik

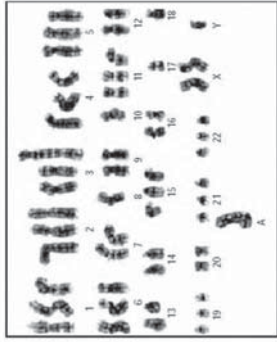


Fig. 1 - C-banded multiple myeloma patient karyotype: 55, XY, +X, +1, -2, +3, +4, +5, +6, del(6)(q21), add(7)(q36), -8, -10, +11, del(13)(q14), +15, -17, -18, +19, +21, +22, +mar (A)

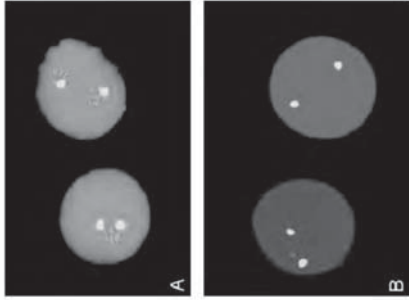


Fig. 2 - Interphase fluorescence in situ hybridization analysis in single myeloma cells. (A) normal nuclei (●) and nuclei with 17 centromere (●) and P53 locus (●) (Dybis, Dörmers, Genes, IL, USA). (A): two hybridisation signals for each probe in normal interphase nuclei and (B) abnormal nuclei exhibiting monoclonality (left) and biallelic (right) deletions of P53 locus.

Bildquelle: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842003000200014>

### Klinisch-chemische Laboruntersuchungen

- **Serum**
  - Eiweißelektrophorese
  - Immunglobuline IgG / IgA / IgM quantitativ
  - Immundefizienzselektrophorese
  - Freie  $\kappa$ - und  $\lambda$ -Leichtketten (FLC)
  - Bestimmung der  $\kappa / \lambda$ -Ratio
- **Urin**
  - Immundefizienzselektrophorese
  - 24 h-Sammelurin für Quantifizierung von Gesamteiweiß / FLC

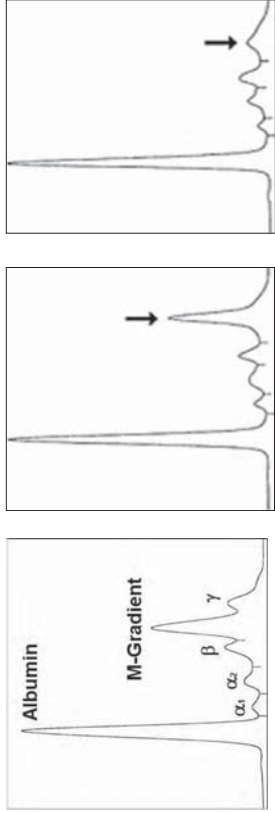
### Tumorgenetische Risikostratifizierung



Risikostratifizierung bei Patienten mit multiplem Myelom; nach Mikhael J.R., Mayo Clin Proc 2013

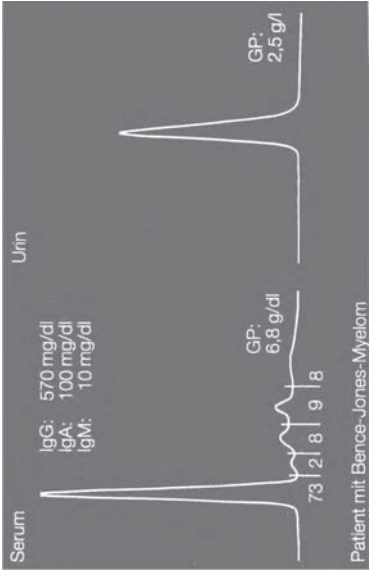
Bildquelle: <http://www.mli.com/cms/cms/upload/kurzinfosMM.pdf>

### Typische Pherogramme bei monoklonaler Gammopathie



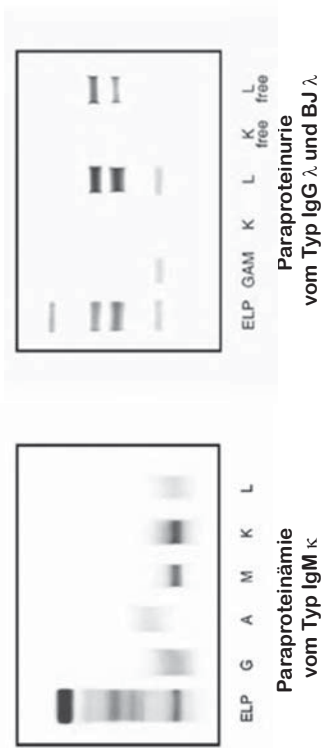
- Analytische Sensitivität ca. 2 – 5 g/l
- **Kein Beweis** für monoklonales Ig, nur **Hinweis** !

Pherogramme bei BJ Myelom (LCMM)



Bei BJP oft kein M-Gradient im Serum und Hypogammaglobulinämie !

Immunfixation (IFE)



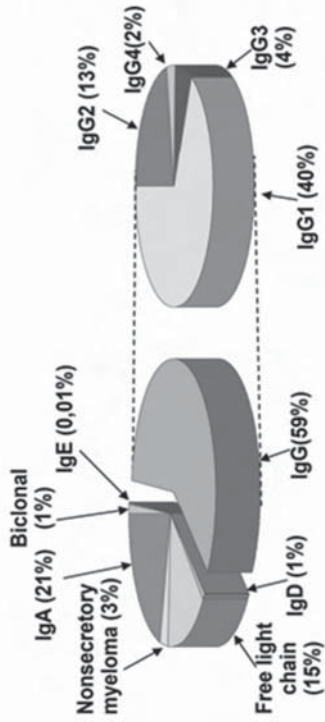
- Analytische Sensitivität:  
0.15 – 0.5 g/l (sIFE)  
ca. 0.05 g/l (uIFE)

Pseudo M-Gradienten

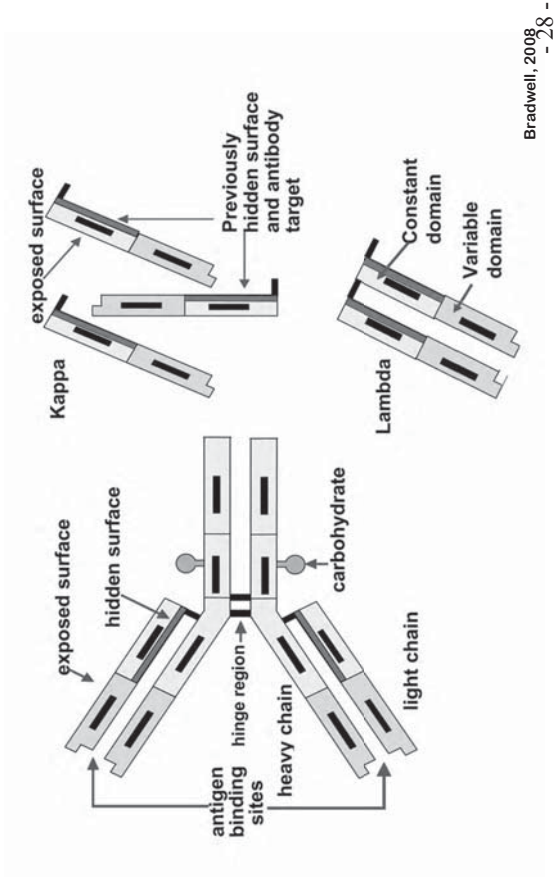
- $\alpha$ 2-Bereich:  $\alpha$ 2-Makroglobulin  $\uparrow$  (nephrotisches Syndrom), Akutphasereaktion, Hyperlipoproteinämie
- $\alpha$ 2- $\beta$  Bereich: Haptoglobin-Hämoglobin-Komplexe
- $\beta$ -Bereich : Artefizielle Hämolyse
- $\beta$ - $\gamma$  Bereich: Fibrinogen (Plasmaprobe!), bakterielle Kontaminationen
- $\gamma$ -Bereich: Rheumafaktoren, alte Seren, urämische Seren, Lysozym  $\uparrow$

Serum als Untersuchungsmaterial obligat !

Myelomeinteilung nach beteiligtem monoklonalen Protein



# Immunglobulinstruktur



- Folie 161 -

Bradwell, 2008  
- 28 -

## Biologische Grundlagen der FLC: Produktion

- Normale FLC-Produktion in KM- und LK-Zellen ca. 500 mg/Tag
- 40 % Überschuss Leichtketten > Schwerketten
- 2 x mehr  $\kappa$  FLC- als  $\lambda$  FLC-Plasmazellen
- Freisetzung als Monomere ( $\kappa$  FLC), Dimere ( $\lambda$  FLC), höhere Polymere möglich
- Schnelle Verteilung in Intra – und Extravasaalraum (ca. 80%)

- Folie 163 -

- 30 -

# Freie Leichtketten (FLC)

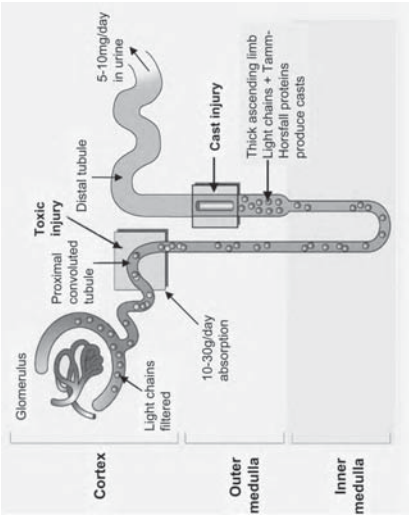
- Konventionelle Verfahren  
qualitativ: IFE in Serum / Urin  
quantitativ: U-Elektrophorese (Densitometrie) mit / ohne Einengung des Urins
- Quantitativer Immunoassay auf Basis poly- oder monoklonaler Antikörper  
Nephelometrie  
Turbidimetrie  
hohe analytische Sensitivität  
(Serum 1.5 – 3 mg/l, Urin 0.5 mg/l)

- Folie 162 -

- 29 -

## Biologische Grundlagen der FLC: Clearance und Metabolismus

- Normale HWZ  
 $\kappa$  FLC 2 – 4 h  
 $\lambda$  FLC 3 – 6 h
- HWZ bei Niereninsuffizienz 2 – 3 d

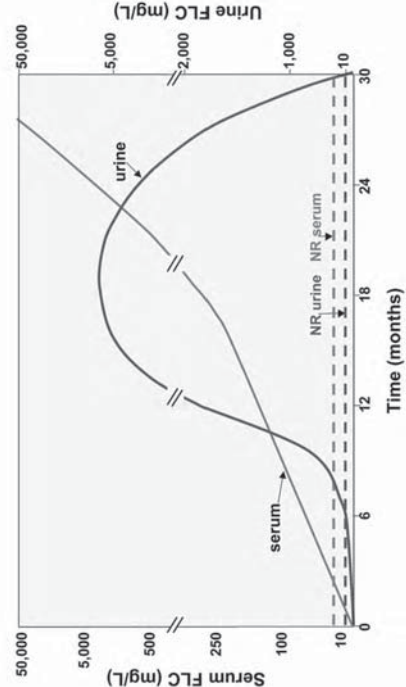


- Folie 164 -

Winearls, 2003  
- 31 -



# Modell für Konzentrationskinetik in Serum und Urin bei Leichtkettenmyelom



Bradwell, 2008  
- 32 -

- Folie 165 -

- 33 -

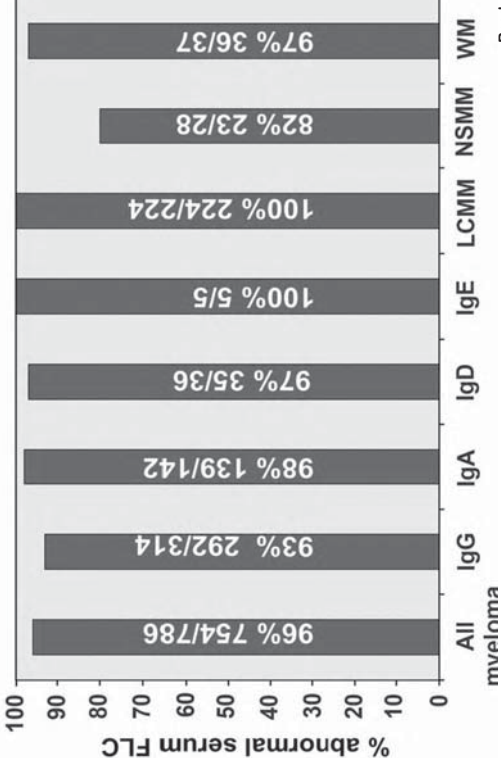
## Monoklonale FLC im Serum

- Überschüssige FLC Produktion eines Typs ( $\kappa / \lambda$ )
- Abnormale  $\kappa / \lambda$  -Ratio als Klonalitätszeichen
- Serumkonzentration abhängig von Produktionsrate und renaler Clearance
- Hohe diagnostische Sensitivität für unterschiedliche Formen der monoklonalen Gammopathie (auch nonsekretorisches Myelom)

↑  
involvierte FLC meist  
abnormale  $\kappa / \lambda$  - Ratio

- Folie 166 -

# Häufigkeit abnormer FLC bei verschiedenen monoklonalen Erkrankungen



Bradwell, 2008  
- 34 -

- Folie 167 -

- 35 -

## Polyklonale FLC-Erhöhung

- Erhöhte polyklonale Produktion bei Infektionen und Autoimmunerkrankheiten u.a.
- Verminderter Metabolismus bei Nierenerkrankungen

↑  $\kappa$  und  $\lambda$  FLC in Serum / Urin  
normale  $\kappa / \lambda$  - Ratio

- Folie 168 -

Diagnostische Sensitivität  
verschiedener Screening-Strategien

| Protokoll               | MM | AL-Amyloidose | MGUS  |
|-------------------------|----|---------------|-------|
| SPE                     | 90 | 50            | 45    |
| SPE + sIFE              | 95 | 70            | 80    |
| SPE + UPE               | 95 | 75            | 70    |
| SPE + UPE + sIFE + uIFE | 97 | 90            | 80    |
| sFLC                    | 96 | 95            | 30-65 |
| SPE + sFLC              | 99 | 98            | 85    |
| SPE + sFLC + sIFE       | 99 | 99            | 100   |

Monitoring

Verlaufsparameter bei Multiplem Myelom

- Serum-Calcium
  - Kreatinin
  - Hb-Wert
- Albumin
  - β2-Mikroglobulin
  - CRP  
(Surrogat für IL-6 = Hybridoma growth factor)
  - LDH  
(Marker für Plasmazell-Turnover)
- Immunglobuline (mlg Quantität, AK-Mangel)
  - sIFE und uIFE
  - sFLC (kurze HWZ vorteilhaft für Beurteilung des Therapieresponse)

IMWG (Labor)-Kriterien  
für Response und Relapse

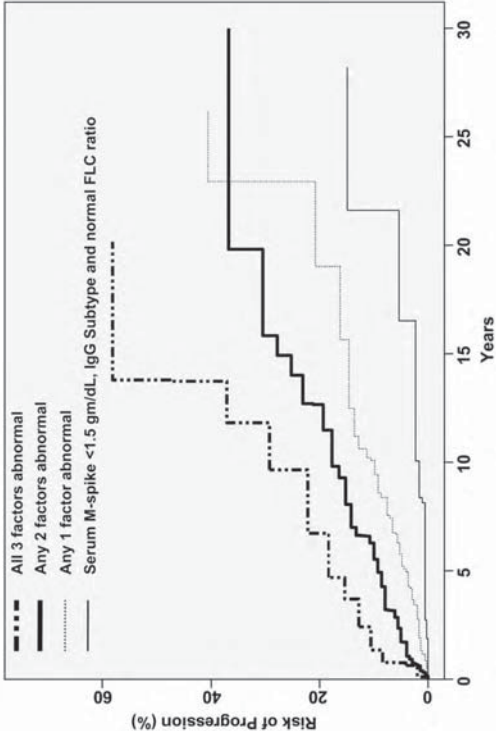
| Response                           | Definition                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Komplettremission (CR)             | sIFE und uIFE negativ<br>< 5 % PZ im KM                                                                                                                                                       |
| Stringente Komplettremission (sCR) | CR-Kriterien erfüllt und<br>FLC-Ratio normal<br>Keine klonalen PZ im KM                                                                                                                       |
| Sehr gute Partialremission (VGPR)  | Reduktion Serum M-Gradient > 90 % und Urin M-Protein < 100 mg/24 h ODER<br>Negative S/U-Elpho bei positiver IFE                                                                               |
| Partialremission (PR)              | Reduktion Serum M-Gradient > 50 % und Urin M-Protein > 90 % bzw. < 200 mg/24 h ODER<br>Reduktion der Differenz beteiligte minus unbeteiligte FLC > 50 % ODER<br>Reduktion der PZ im KM > 50 % |
| Progrediente Erkrankung (PD)       | >25 % Anstieg i. V. zum Nadir nach Therapie:<br>Serum M-Gradient ODER<br>Urin M-Protein ODER<br>Differenz beteiligte minus unbeteiligte FLC ODER<br>PZ im KM                                  |
| Stabile Erkrankung (SD)            | nicht sCR, CR, VGPR, PR, PD                                                                                                                                                                   |

# Prognostik

- 40 -

- Folie 173 -

## Progressionsrisiko bei MGUS



- 42 -

Rajkumar, Blood 2005

- Folie 175 -

## Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)

- Definition: Laborchemischer Nachweis von mlg im Serum ohne klinische Symptomatik
  - M-Protein im Serum < 30 g/l
  - Klonale Plasmazellen im KM < 10 %
- Sonderform LC-MGUS
  - Abnormale FLC-Ratio und involvierte Leichtkette erhöht
- Prävalenz 1 – 3 % bei Personen > 50 Jahre
- Per se ohne Krankheitswert, aber Präkanzerose
- Durchschnittliche Progressionsrate 1.0 – 1.5 % pro Jahr (0.3 % bei LC-MGUS)

- 41 -

- Folie 174 -

## Risikostratifizierung für die Prädiktion einer Progression bei MGUS

- Risikofaktoren:
1. M-Gradient > 15 g/l
  2. Nicht IgG-Isotyp
  3. Abnormale FLC Ratio

| Risk of Progression | No. of abnormal risk factors | No. patients | Absolute risk of progression at 20 years* |
|---------------------|------------------------------|--------------|-------------------------------------------|
| Low                 | 0                            | 449          | 2%                                        |
| Low intermediate    | 1                            | 420          | 10%                                       |
| High intermediate   | 2                            | 226          | 18%                                       |
| High                | 3                            | 53           | 27%                                       |

\* Accounting for death as a competing risk

- 43 -

Rajkumar, Blood 2005

- Folie 176 -

Basisdiagnostik und Verlaufskontrolle bei MGUS

|                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Blutbild einschließlich Differentialblutbild                                              |
| Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium)                                                    |
| Nierenretentionsparameter (Kreatinin einschl. berechneter GFR, Harnstoff)                 |
| Gesamteiweiß und Albumin im Serum                                                         |
| Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) quantitativ                                                |
| freie Kappa- und Lambda-Leichtketten im Serum quantitativ incl. Berechnung des Quotienten |
| qualitativer Test auf Eiweiß im Urin                                                      |

| Zeitpunkt    | Patientenkollektiv | Kontrolle                                                            |
|--------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Erstdiagnose | alle               | nach 3 und 6 Monaten                                                 |
| Verlauf      | Hochrisiko         | alle 6 - 24 Monate                                                   |
|              | Niedrigrisiko      | keine regelmäßigen Kontrollen; Kontrolle bei klinischer Symptomatik, |

Ziel: Ausschluss bzw. frühzeitige Erfassung eines behandlungsbedürftigen Myeloms

DGHO Leitlinien, 2010  
- 44 -

Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik  
Vorlesung: Säure-Base-Haushalt und Blutgasanalytik

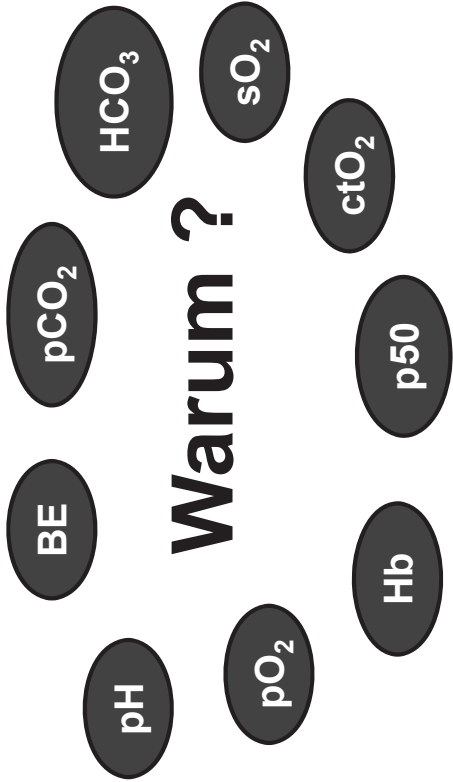


Dr. med. Bernhard Schlüter

Centrum für Laboratoriumsmedizin  
– Zentrallaboratorium –  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1  
D-48149 Münster  
Tel.: 0251 83-4721  
Fax: 0251 83-47225

bernhard.schluter@ukmuenster.de  
[www.klchi.uni-muenster.de](http://www.klchi.uni-muenster.de)

Säure-Base-Haushalt und Blutgasanalytik



Einsatzgebiete



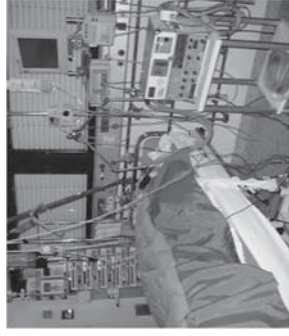
Notfallmedizin



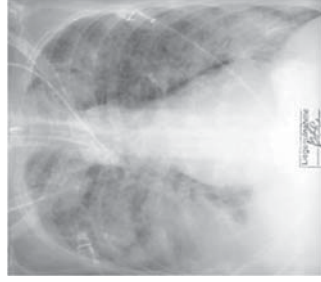
Reanimation



## Einsatzgebiete



Intensivmedizin



Schocklunge

- Folie 181 -

- 4 -

## Einsatzgebiete



Schädel-Hirn-Trauma



Intoxikationen

- Folie 182 -

- 5 -

## Einsatzgebiete



Lungenfunktionsprüfung

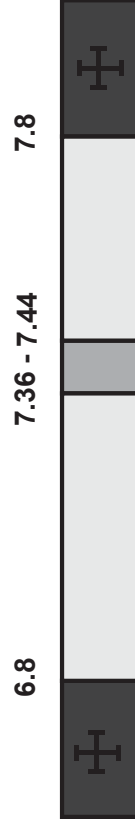


Dialysemonitoring

- Folie 183 -

- 6 -

## pH Spektrum

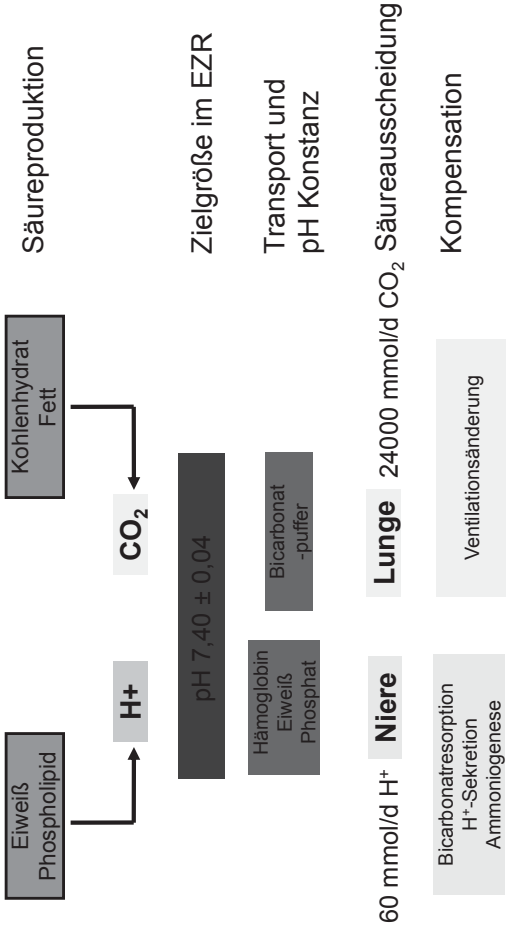


- Blut 7.36 - 7.44
- Urin 6.0 - 6.5
- Darm 7.0 - 8.0
- Magen 1.0 - 2.0

- Folie 184 -

- 7 -

Säure-Base-Haushalt



Säure-Base-Parameter

- **Gemessen**
  - pH
  - $\text{pCO}_2$
- **Berechnet**
  - Bicarbonat (aktuell)
  - Bicarbonat (Standard)
  - Basenabweichung (BE)

**Standardbedingungen:**  
 $\text{pCO}_2$  40 mm Hg  
 $\text{pO}_2$  100 mm Hg  
37 °C

Henderson-Hasselbalch



$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{c\text{HCO}_3^-}{c\text{H}_2\text{CO}_3} = \text{pK} + \log \frac{c\text{HCO}_3^-}{\text{pCO}_2 * 0,0307}$$

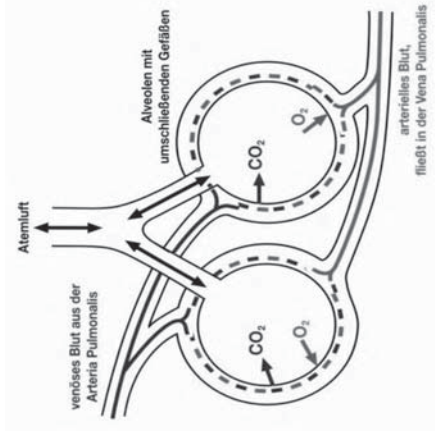
$$\text{pH} = 6,105 + \log \frac{24,2}{1,23} = 7,40$$

bei  $\text{pCO}_2 = 40 \text{ mm Hg}$

- Niere**  
 $\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{c\text{HCO}_3^-}{c\text{H}_2\text{CO}_3}$
- Lunge**  
 $\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{c\text{HCO}_3^-}{\text{pCO}_2 * 0,0307}$

Pulmonale  $\text{O}_2$ -Aufnahme

- $\text{pO}_2$ 
  - Oxygenierungsparameter
- **abhängig von**
  - $\text{FiO}_2$
  - Ventilation
  - Diffusion
  - Ventilation/Perfusions-Match



## O<sub>2</sub>-Transport

Sauerstoffkonzentration im Blut

$$[ctO_2] = sO_2 \times ctHb \times (1 - FCOHb - FMetHb) + \alpha O_2 \times pO_2$$

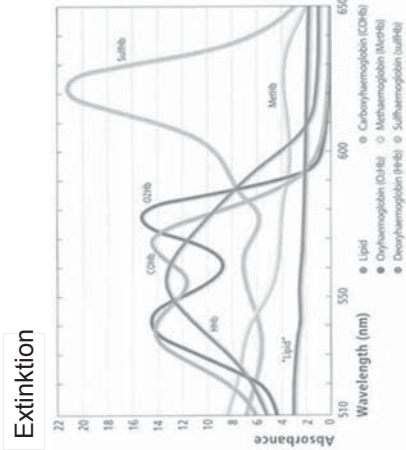
$$[ctO_2] = \begin{matrix} \text{chemisch gebundener } O_2 \\ \text{Einflussfaktoren:} \\ \text{Hb-Wert, Sättigung, Dyshämoglobine} \end{matrix} + \begin{matrix} \text{physikalisch} \\ \text{gelöster} \\ O_2 \end{matrix}$$

- Folie 189 -

- 12 -

## Oximetrie

Differenzierung der  
Hb-Fraktionen durch  
Photometrie

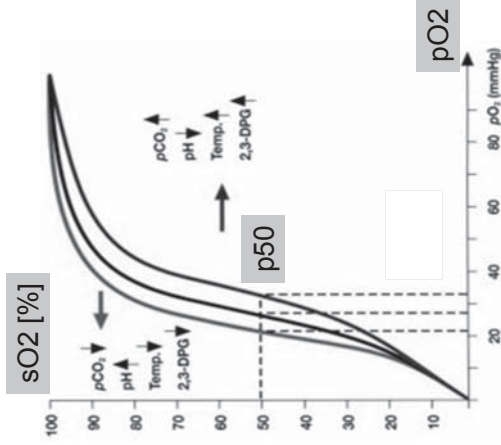


- Folie 191 -

- 14 -

## O<sub>2</sub>-Versorgung des Gewebes

- O<sub>2</sub>-Affinität des Hb  
O<sub>2</sub>-Abgabefähigkeit im Gewebe
- p50 als Halbsättigungsdruck  
Lageparameter der  
O<sub>2</sub>-Bindungskurve



- Folie 190 -

- 13 -

## Normalwerte arteriell

|                               |                   |
|-------------------------------|-------------------|
| pH                            | 7,36 - 7,44       |
| pCO <sub>2</sub>              | 35 - 45 mm Hg     |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | 22 - 26 mmol/l    |
| BE                            | - 2 bis +2 mmol/l |
| pO <sub>2</sub>               | 75 - 100 mm Hg    |
| sO <sub>2</sub>               | > 95 %            |
| ctO <sub>2</sub>              | 180 – 230 ml/l    |

- Folie 192 -

- 15 -





## Additionsazidose

## Pathomechanismus: Säurezufuhr/-bildung

- Ketoazidose
- Lactatazidose
- Vergiftungen

# Vergrößerte Anionenlücke !

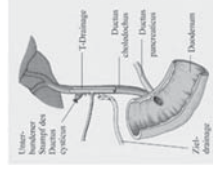
- Folie 197 -

-20-

## Subtraktionsazidose

## Pathomechanismus: Bicarbonatverlust

- enteral:
  - Pancreassaft/Galle-Drainagen
  - Diarrhoe
- renal:
  - Proximal tubuläre Azidose
  - Carboanhydrase-Hemmer

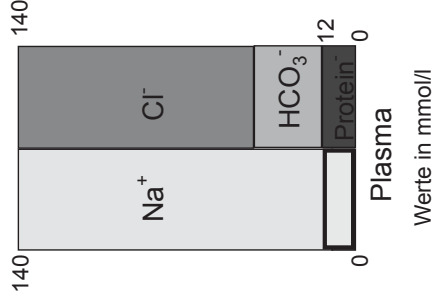


# Normale Anionenlücke ! Hyperchlorämie!

- Folie 199 -

- 22 -

# Anionenlücke



- $[\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$
- Normal 12 + 4 mmol/l

- Vergrößert bei Konzentrationsanstieg „gewöhnlicher“ Anionen
- Normochlorämie !

- Folie 198 -

- 21 -

## Retentionsazidose

## Pathomechanismus: Mangelnde Säureexkretion

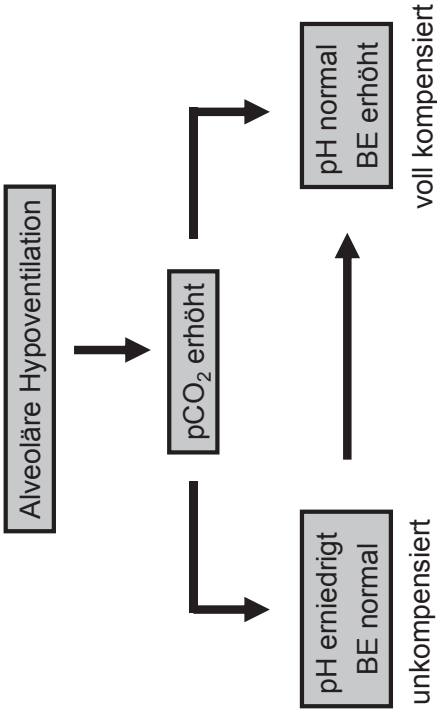
- Akutes oder chronisches Nierenversagen
- Distal tubuläre Azidose
- Fehlende Mineralocorticoidwirkung

Blutazidose bei schwach saurem oder alkalischem Urin !

- Folie 200 -

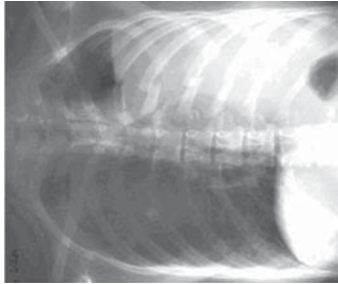
23

Respiratorische Azidose

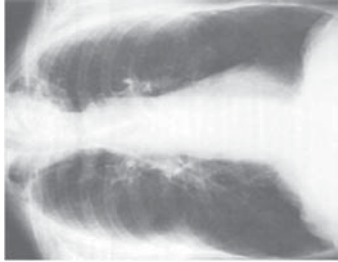


Pathomechanismen der respiratorischen Azidose

Störungen der Atemmechanik      Lungenparenchymschaden



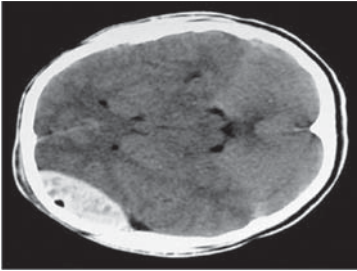
Thoraxtrauma



Lungenemphysem

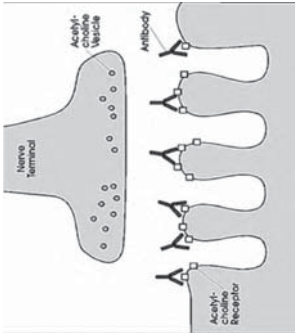
Pathomechanismen der respiratorischen Azidose

Verminderter Atemantrieb



Epiduralhämatom

Neuromuskuläre Störungen

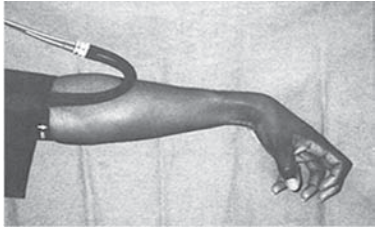


Myasthenia gravis

Klinische Folgen bei Alkalose

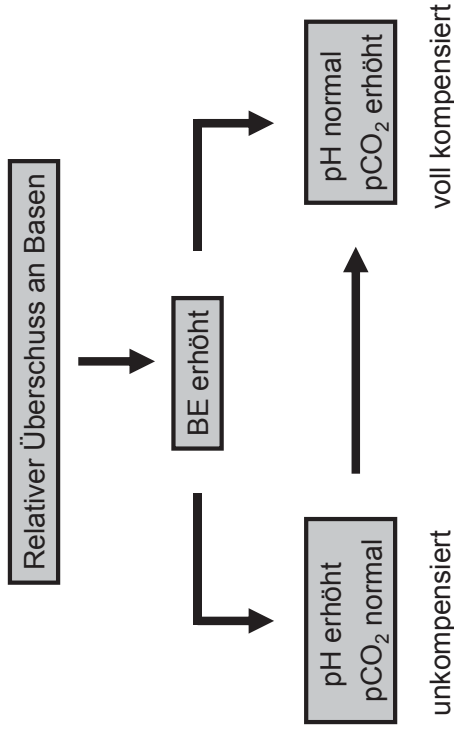
- Abnahme der freien Ca<sup>++</sup>-Ionen
- Neuromuskuläre Übererregbarkeit
- Tetanie möglich
- Hypokaliämie oft begleitend
- Urin pH meist alkalisch

$$K = \frac{[K^+] \times [HCO_3^-] \times [HPO_4^{--}]}{[Ca^{++}] \times [Mg^{++}] \times [H^+]}$$



Trousseau-Phänomen

## Metabolische Alkalose



- Folie 205 -

- 28 -

## Subtraktionsalkalose

### Pathomechanismus Säureverlust

- **gastrointestinal:** Erbrechen, Drainagen
- **renal:** Diuretika, Mineralocorticoidexzess



Pylorusstenose



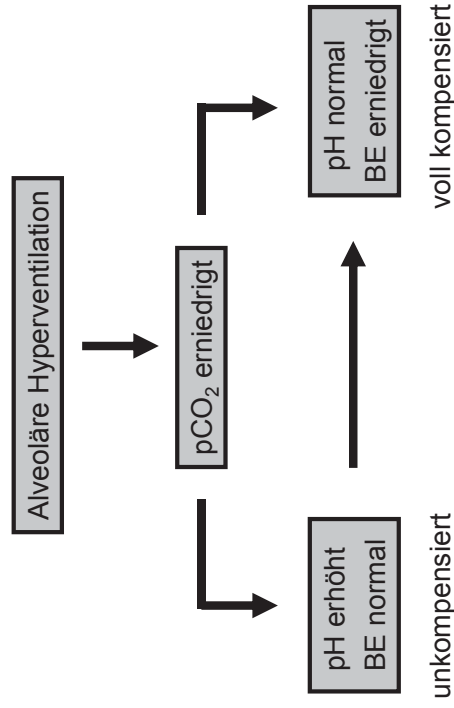
Aldosteronom

Roche-Lexikon Medizin, 1999

- Folie 206 -

- 29 -

## Respiratorische Alkalose



- Folie 207 -

- 30 -

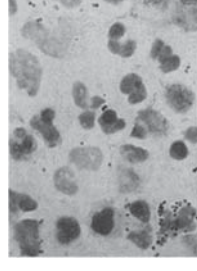
## Pathomechanismen

- **Gesteigerter Atemantrieb**

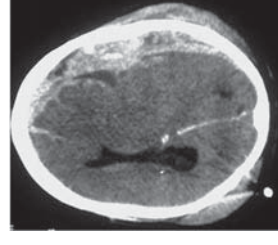
Psychogen  
Reflektorisch



ZNS-Infektion



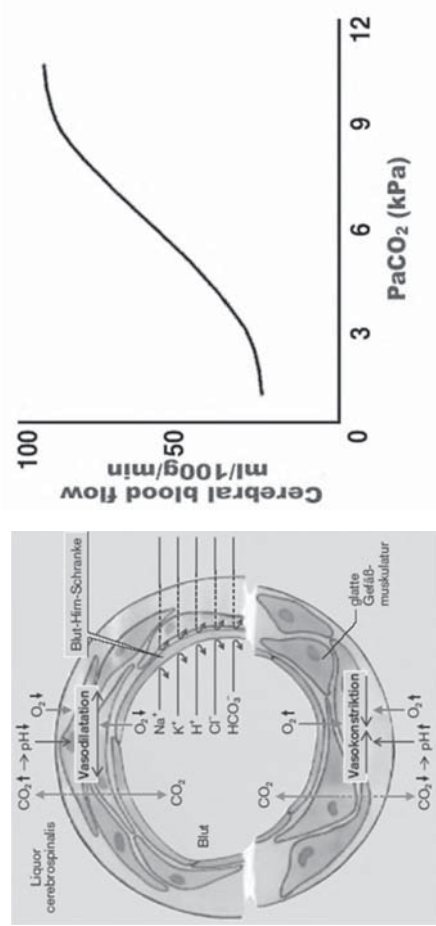
ZNS-Trauma



- Folie 208 -

- 31 -

## Blutgasanalysatoren



aus: Thieme Lehrbuch Physiologie, 2005

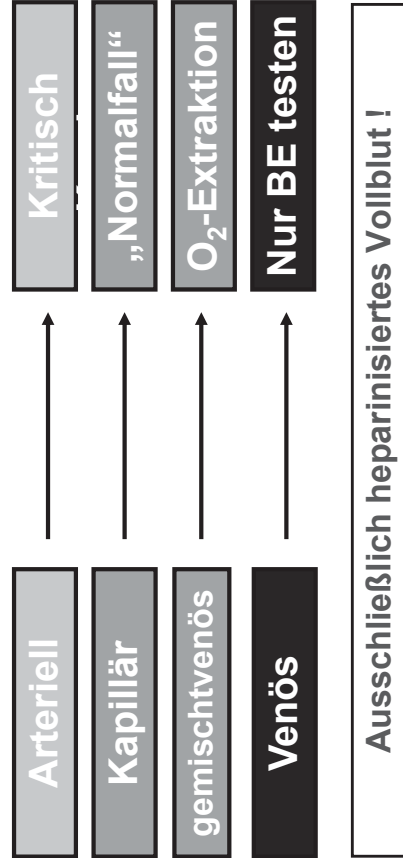
- Folie 209 -

- 32 -

- Folie 210 -

33

# Probenarten



- Folie 211 -

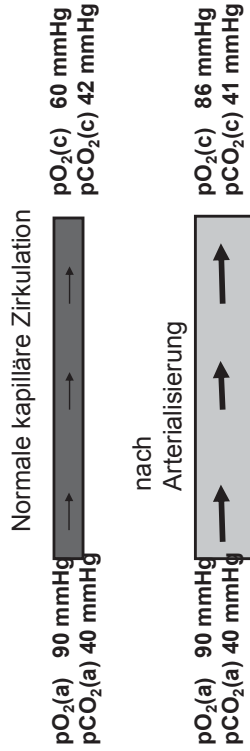
- 34 -

- Folie 212 -

- 35 -

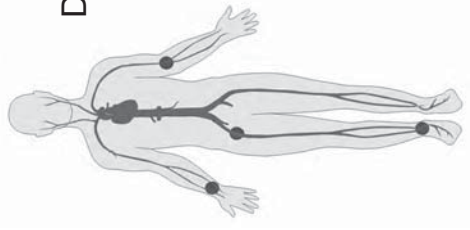
# Patientenvorbereitung für BGA

- Stressminimierung vor und während Probenentnahme
- Probenentnahme im „steady state“
- Vorherige Arterialisierung (bei kapillärer Entnahme)





## Arterielle Probenahme



Direkte Gefäßpunktion  
oder über Katheter

Plastikspritze mit  
Trockenheparin



- Folie 213 -

- 36 -

## Kapilläre Probenahme



Alternativen:  
Fingerkuppe, Großzehe,  
Ferse, Ohrhelix

Kapillare blasenfrei füllen  
Mischen mit Magnet

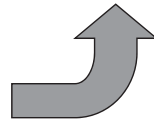


- Folie 214 -

- 37 -

## Probenlagerung und -vorbereitung

- Stoffwechsel in der Vollblutprobe !
- Sedimentation zellulärer Bestandteile



- unmittelbare Messung anstreben !
- sonst Probenkühlung in Eiswasser
- Probenmischung vor Messung

- Folie 215 -

- 38 -

## Viel Erfolg bei Ihren Blutgasanalysen !



- Folie 216 -

- 39 -



Dr. med. Bernhard Schlüter

Centrum für Laboratoriumsmedizin  
 – Zentrallaboratorium –

Universitätsklinikum Münster  
 Albert-Schweitzer-Campus 1

D-48149 Münster

Tel.: 0251 83-4733

Fax: 0251 83-47225

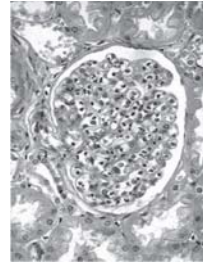
[bernhard.schluter@ukmuenster.de](mailto:bernhard.schluter@ukmuenster.de)

[www.klchi.uni-muenster.de](http://www.klchi.uni-muenster.de)

- 1 -

- Folie 217 -

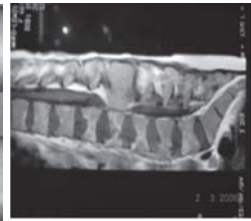
## Rheuma hat viele Gesichter...



- 3 -

- Folie 219 -

## Rheuma hat viele Gesichter...



- 2 -

- Folie 218 -

## Rheuma ist...

... eine Symptomdiagnose

Schmerz im Bewegungsapparat +

Funktionsbeeinträchtigung +

organbezogene Symptome

... eine häufige Ursache für Arztbesuche

... ein wesentlicher Kostenfaktor im Gesundheitswesen

**Gezielte Therapie erfordert exakte Diagnose!**

- 4 -

- Folie 220 -

## Rheumatologische Systematik



- 5 -

- Folie 221 -

## Aufgaben der Labordiagnostik

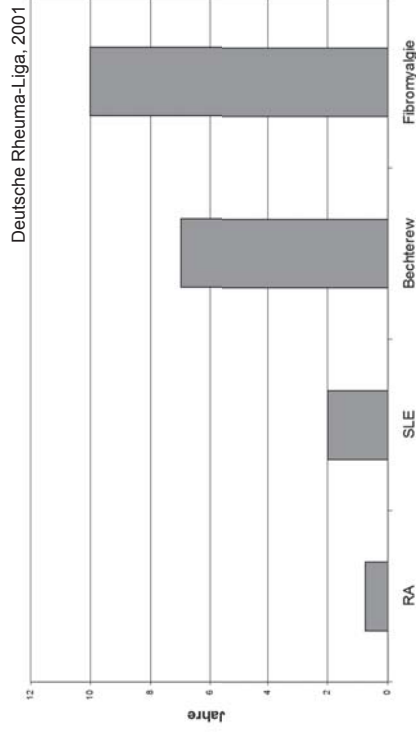
Unterstützung des behandelnden Arztes in der

- Früh- und Differenzialdiagnostik
- Unterscheidung entzündliches / nicht-entzündliches Rheuma
- Beurteilung der Entzündungsaktivität
- Überwachung des Therapieerfolgs
- Prognosebeurteilung

- 7 -

- Folie 223 -

## Diagnostische Latenz



- 6 -

- Folie 222 -

## Systemische Rheumaerkrankungen

Für die Labordiagnostik wichtige Aspekte:

- Entzündungsprozesse
- Immunpathologische Mechanismen
- Autoimmunität
- Genetische Prädisposition

- 8 -

- Folie 224 -

# Rheumatologische Laborparameter

- **Entzündungsmarker**  
BSG, Blutbild, Serumproteinelektrophorese, CRP
- **Autoantikörper**  
RF, ACPA, ANA, Antiphospholipid-AK, ANCA
- **Komplement**  
C3 und C4
- **Genetische Marker**  
HLA-B27
- **Synovia-Analyse**  
Leukozyten, Kristalle
- **Mikrobiologie**  
(in)-direkter Keimnachweis

- 9 -

- Folie 225 -

# Erhöhte Blutsenkung

- Unspezifischer Suchtest
- Auslöser: Infektion/Autoimmunität/Tumor/Nekrose
- Variable Sensitivität (keine Ausschlussdiagnostik !)
- Diagnostisches Kriterium bei Polymyalgia rheumatica
- Trägheit

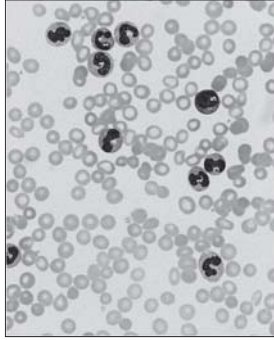


- 10 -

- Folie 226 -

# Blutbildveränderungen

- Leukozytose
- reaktive  
Linksverschiebung
- Thrombozytose
- Anämie



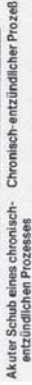
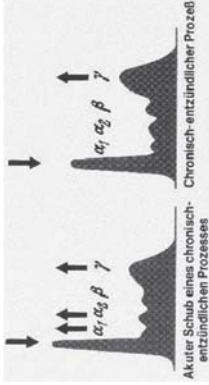
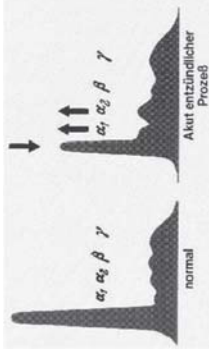
Leukopenie mit und ohne Thrombopenie möglich (SLE, Sjögren- und Felty-Syndrom, UAW !)

- 11 -

- Folie 227 -

# Proteinelektrophorese

- DD akute vs. chronische Entzündung
- Erkennung einer Hypergammaglobulinämie
- ggf. Hinweise auf Krankheitsursache



- 12 -

- Folie 228 -



## C-Reaktives Protein

- Diagnostisch wichtigstes Akutphaseprotein
- Kurze Serum-Halbwertszeit (20 h)
- Gute Zeitauflösung entzündlicher Prozesse
- Klinische Unspezifität
- Variable Sensitivität

**CRP bei RA in Frühphase überwiegend negativ!**

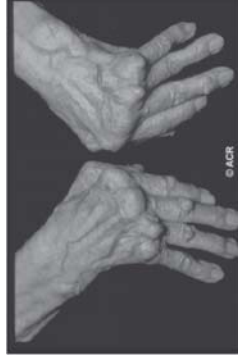
**CRP-Anstieg kann bei Kollagenosen fehlen:  
hohe CRP-Werte sprechen hier für Infektion!**

- 13 -

- Folie 229 -

## RA: Klassifikationskriterien (ACR 1987)

- Morgensteifigkeit
- Symmetrische Arthritis
- Hand- und Fingergelenke
- > 3 Gelenkregionen
- Rheumaknoten
- Gelenknahe Osteoporose/  
Erosionen
- Rheuma-Faktor positiv



**Für Frühdiagnostik  
nur bedingt tauglich !**

- 15 -

- Folie 231 -

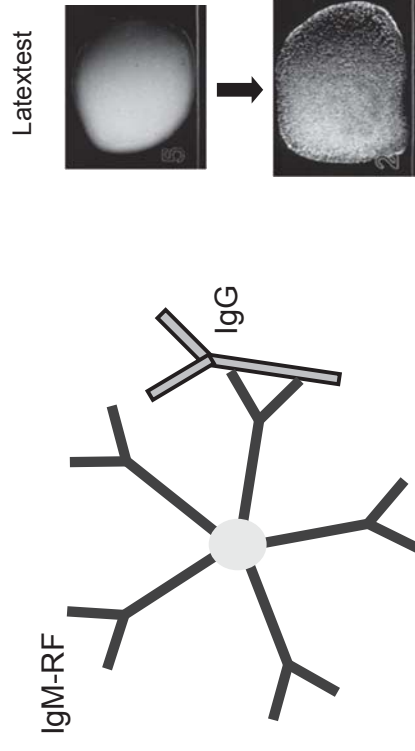
## Steckbrief: Rheumatoide Arthritis

- Entzündliche systemische Bindegeweberkrankung
- Volkskrankheit (Prävalenz ca. 1 %)
- Erosive Arthritis im Vordergrund
- Extraartikuläre Manifestationen
- Meist chronisch-progredienter Verlauf
- Geschlechtsverhältnis F:M = 3:1
- Beginn häufig im mittleren Lebensalter
- Ursache unbekannt, familiäre Häufung

- 14 -

- Folie 230 -

## Rheuma-Faktor



- 16 -

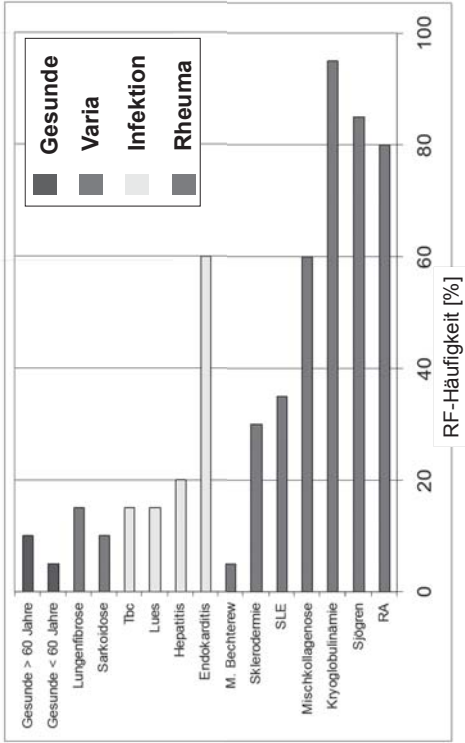
- Folie 232 -

# RF: klinische Relevanz

- Diagnostischer Marker für rheumatoide Arthritis
- Prognostische Bedeutung
- Ungünstig: frühzeitiger Nachweis bzw. hohe Titer
- Kein Marker für aktuelle Entzündungsaktivität
- Serielle Bestimmungen bei positivem Test verzichtbar

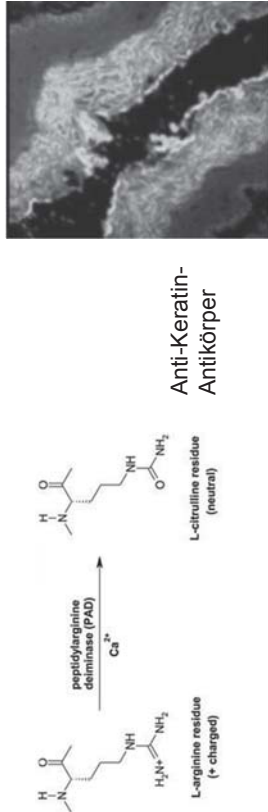
Bei juveniler RA meist negativ !

# RF: Sensitivität und Spezifität



# ACPA: neue RA-Marker

- Antigen: Cyclische Citrullinierte Peptide
- Epitoperkennung auf verschiedenen enzymatisch modifizierten Proteinen (z.B. Filaggrin, Fibrin, Vimentin)



# ACPA: klinische Relevanz

- Vergleichbare Sensitivität zum RF
- Signifikant höhere Spezifität als RF
- Für Frühdiagnostik der RA geeignet
- Bei 1/3 der RF-negativen frühen RA-Fälle positiv
- Prognostische Relevanz
- Assoziation mit erosivem Verlauf
- Kombinierte Bestimmung mit RF vorteilhaft
- Verbesserte positive und negative Prädiktion

# Neue RA-Klassifikationskriterien 2010

Table 3. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis

|                                                                                                                                                                        | Score |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Target population (Who should be tested?): Patients who                                                                                                                |       |
| 1) have at least 1 joint with definite clinical synovitis (swelling)*                                                                                                  | 0     |
| 2) with the synovitis not better explained by another disease†                                                                                                         | 1     |
| Classification criteria for RA (score-based algorithm: add score of categories A-D; a score of ≥6/10 is needed for classification of a patient as having definite RA)‡ |       |
| A. Joint involvement§                                                                                                                                                  |       |
| 1. Large joints                                                                                                                                                        | 0     |
| 2-10 large joints                                                                                                                                                      | 1     |
| 1-3 small joints (with or without involvement of large joints)#                                                                                                        | 2     |
| 4-10 small joints (with or without involvement of large joints)                                                                                                        | 3     |
| >10 joints (at least 1 small joint)**                                                                                                                                  | 5     |
| B. Serology (at least 1 test result is needed for classification)††                                                                                                    |       |
| Negative RF and negative ACPA                                                                                                                                          | 0     |
| Low-positive RF or low-positive ACPA                                                                                                                                   | 2     |
| High-positive RF or high-positive ACPA                                                                                                                                 | 3     |
| C. Acute-phase reactants (at least 1 test result is needed for classification)‡‡                                                                                       |       |
| Normal CRP and normal ESR                                                                                                                                              | 0     |
| Abnormal CRP or normal ESR                                                                                                                                             | 1     |
| D. Duration of symptoms§§                                                                                                                                              |       |
| <6 weeks                                                                                                                                                               | 0     |
| ≥6 weeks                                                                                                                                                               | 1     |

Definitive RA bei einem Score ≥ 6 (von 10 möglichen Punkten)

## Steckbrief: Systemischer Lupus Erythematoses

- Systemischer Multiorganbefall
- Betroffen vor allem (Schleim)-Haut, Niere, ZNS
- Symmetrische, nicht-erosive Polyarthrits
- Zahlreiche Autoimmunphänomene
- Prävalenz ca. 0,05 % (5 auf 10.000)
- Frauen bis zu 10x häufiger betroffen
- Manifestation meist im mittleren Lebensalter
- Ursache unbekannt, familiäre Häufung

# Prädiktionsmodell für eine frühe RA

Quelle: DGRH-Lettline, 2011

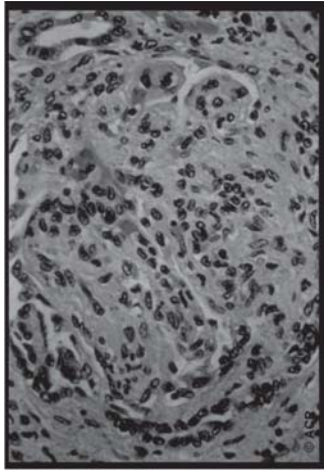
| Klinische Symptome                               | Serologie |          |                 |
|--------------------------------------------------|-----------|----------|-----------------|
| — Synovitiden in mehr als 2 Gelenkregionen       | RF +      | CCP-Ak + | RF und CCP-Ak + |
| — Dauer >6 Wochen                                |           |          |                 |
| — Morgensteife ≥60 min                           |           |          |                 |
| Wahrscheinlichkeit für persistierende Arthritis: | 46%       | 71%      | 80%             |
| davon werden erosiv:                             | 52%       | 78%      | 86%             |
|                                                  |           |          | 95%             |

Setting: spezialisierte Ambulanz für Patienten mit Früharthritis in NL  
Eingeschlossen waren Patienten, die von den betreuenden Hausärzten auf Grund von mindestens zwei der folgenden Symptome überwiesen worden waren: Gelenkschmerz, Gelenkschwellung, Bewegungseinschränkung der Gelenke. Alle Patienten wurden innerhalb von 2 Wochen nach Überweisung von einem Rheumatologen untersucht (Visser 2002).

## Typische SLE-Manifestationen



Schmetterlingserythem

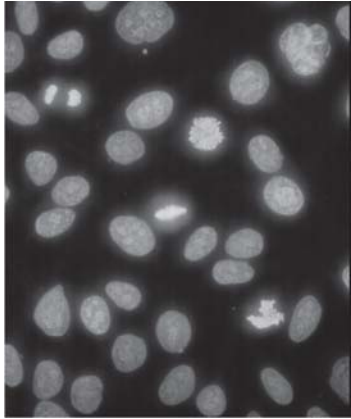


diffus proliferative Glomerulonephritis

Anti-Nukleäre Antikörper



LE-Zellphänomen *in vitro*



Indirekter Immunfluoreszenztest  
an HEp2-Zellen

- 25 -

- Folie 241 -

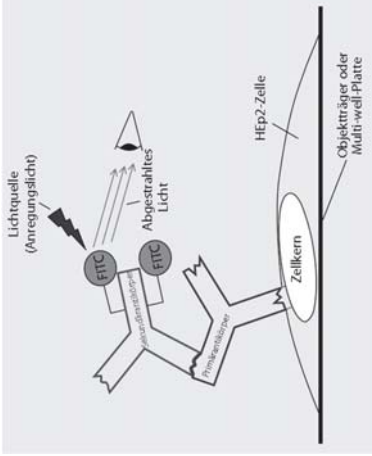
ANA: klinische Relevanz

- Diagnostischer Marker für SLE (u.a. Kollagenosen)
- Hohe Sensitivität
- Aktiver SLE bei negativen ANA unwahrscheinlich !
- Eingeschränkte Spezifität
  - u.a. bei RA, Autoimmunopathien, Tumoren, Medikamente
- Bei Älteren in 5 -10 % positiv ohne Krankheitswert
- ANA-Titer korreliert nicht mit Krankheitsaktivität
- Serielle Bestimmung bei positivem Test meist verzichtbar

- 27 -

- Folie 243 -

Indirekter ImmunFluoreszenzTest

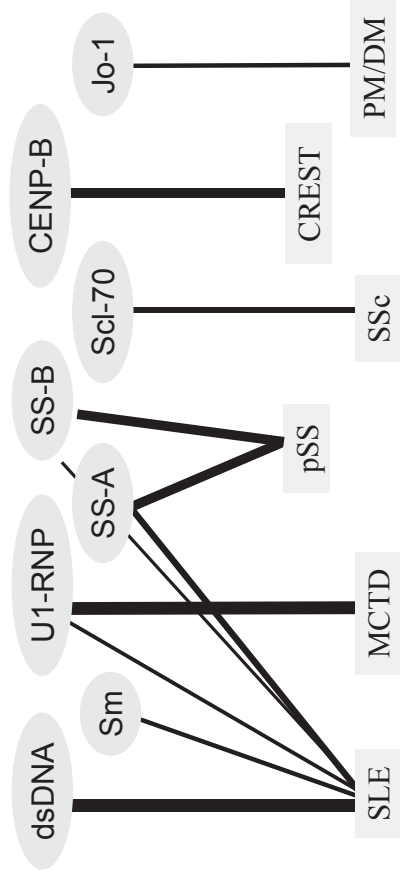


Lefevre & Lange, Z Rheumatol, 2011

- 26 -

- Folie 242 -

ANA: Differenzierung nach Antigen

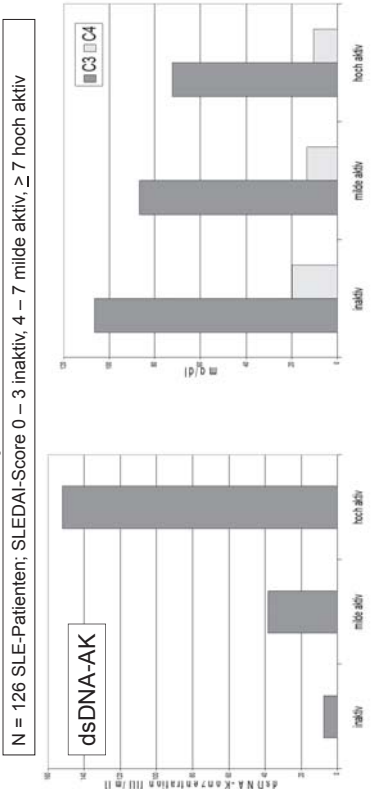


- 28 -

- Folie 244 -

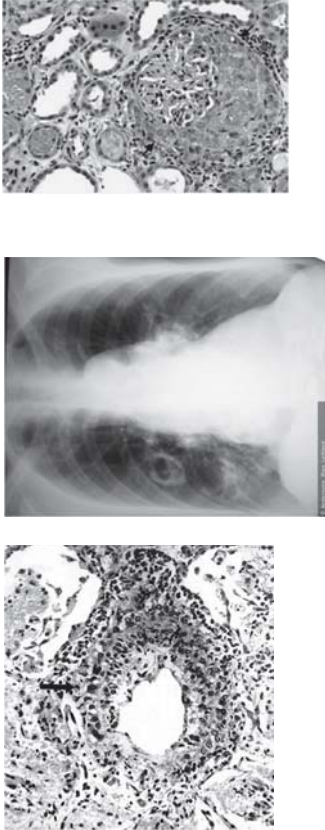


# Aktivitätsmarker: dsDNA-AK und Komplement



Anstieg der dsDNA-AK und Komplementverbrauch  
weisen auf hohe Krankheitsaktivität !

# Typische klinische Manifestationen



Gefäßwandgranulom

Lungeninfiltrate / Kavernen

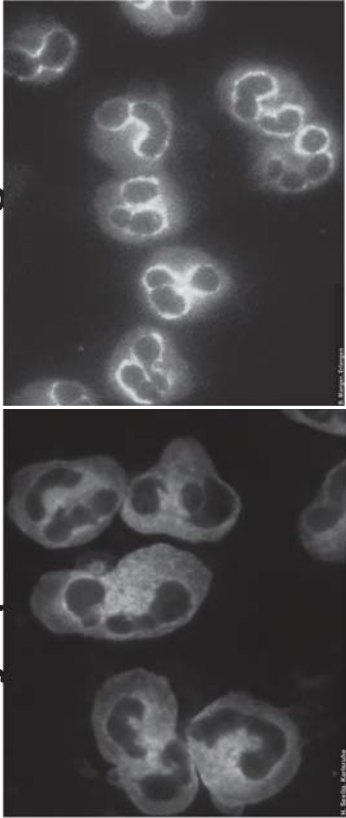
Rapid progressive GN

# Steckbrief: Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)

(früher: Morbus Wegener)

- Nekrotisierende Vaskulitis unbekannter Ursache
- Granulombildung in der Gefäßwand („Granulomatose“)
- Mehrorganbefall (Lunge, Niere, HNO, Haut, Gelenke)
- Prävalenz ca. 0,01 % (1 auf 10.000)
- Hohe Rezidivneigung
- Unbehandelt schlechte Prognose

# Anti-Neutrophile Cytoplasmatische Antigene



c-ANCA  
Zielantigen Proteinase 3  
Typisch bei GPA

p-ANCA  
Zielantigen Myeloperoxidase  
Typisch bei MPA

# ANCA: klinische Relevanz

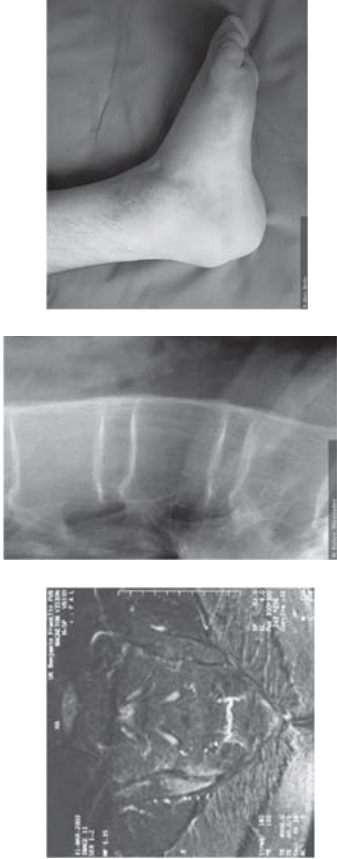
- Marker für primäre Vaskulitiden kleiner Gefäße
- Bei GPA meist c-ANCA mit Spezifität für Proteinase 3
- Hohe Krankheitsspezifität und variable Sensitivität
- ANCA-Titer korreliert oft mit Krankheitsaktivität
- Einsatz zur Verlaufs- und Therapiekontrolle
- Prognostische Relevanz

ANCA-Persistenz trotz Therapie ⇒ hohe Rezidivgefahr

# Steckbrief: Morbus Bechterew

- Oligoarthritis + Achsenskelettbefall + Sakroiliitis
- Extraartikuläre Manifestationen
- Prävalenz ca. 0,5 %
- Manifestation meist im jüngeren Lebensalter
- ca. 70 % Männer
- Seronegativ = RF-negativ
- Assoziation mit dem genetischen Merkmal HLA-B27

# Typische klinische Manifestationen

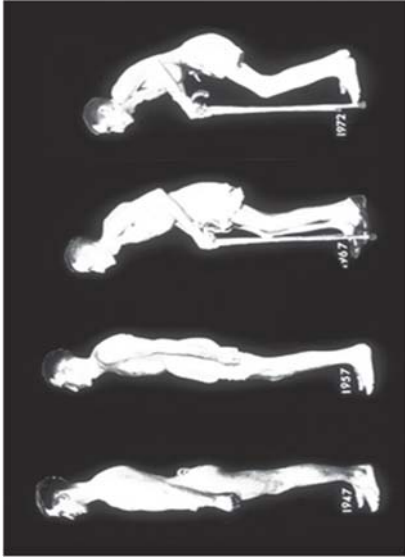


Sakroiliitis

Bambusstab

Enthesitis

# Morbus Bechterew = Spondylitis ankylosans



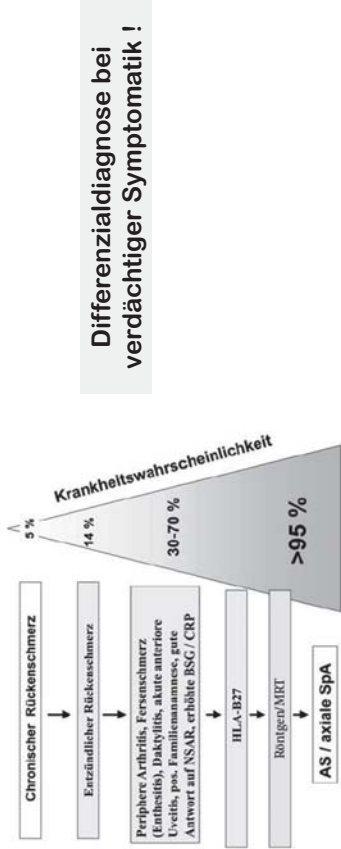
## Genetisches Risiko durch HLA-B27

| Gruppe              | B27+ [%] | Rel. Risiko |
|---------------------|----------|-------------|
| M. Bechterew        | 90       | 91          |
| M. Reiter           | 79       | 38          |
| Reaktive Arthritis  | 60 - 80  | 15 - 40     |
| Arthritis bei CED   | 50       | 10          |
| Psoriasis-Arthritis | 20 - 60  | 4 - 15      |
| RA                  | 8        | 1           |
| Gesunde             | 9        | 1           |

## Fazit

- Den Rheumatest gibt es nicht !
- Labormedizinische Parameter weisen Entzündung, Autoimmunität und eine genetische Prädisposition nach.
- Sensitivität und Spezifität dieser Parameter sind testabhängig.
- Die rheumatologische Diagnose wird daher immer im Kontext von Klinik und Labor gestellt.

## HLA-B27: klinische Relevanz



Rudwaleit & Sieper, Z Rheumatol, 2004

## Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik Vorlesung: Diabetes mellitus



Prof. Dr. med. Paul Cullen  
 Medizinisches Versorgungszentrum  
 für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie,  
 Hygiene und Umweltmedizin  
 Dr. Löer, Prof. Cullen und Kollegen  
 Hafenweg 11  
 D-48155 Münster  
 Tel.: 0251 60916-0  
 Fax: 0251 60916-164  
 p.cullen@labor-muenster.de

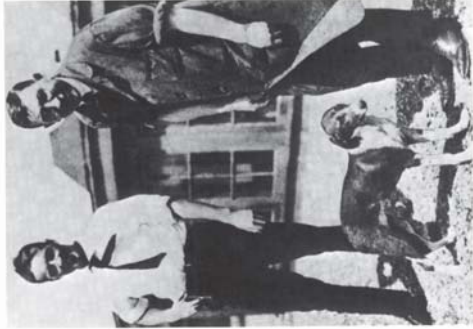
Was ist Diabetes mellitus?

Diabetes mellitus (lat.: Diabetes = Durchfluss,  
mellitus = mit Honig versüsst)  
Verschiedene Erkrankungen, die eine  
**pathologische Erhöhung des Blutzuckers**  
als gemeinsames Merkmal aufweisen.

- 2 -

- Folie 257 -

Geschichte des Diabetes mellitus



**Frederick G. Banting**  
(1891-1941, r.) und  
**Charles H. Best**  
(1899-1978)  
isolierten zum ersten  
Mal Insulin in Toronto im  
Jahr 1921.

- 4 -

- Folie 259 -

Geschichte des Diabetes mellitus

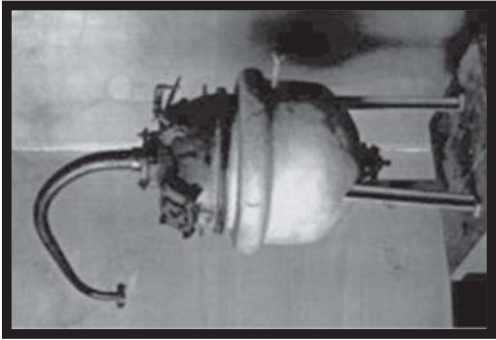


**Oskar Minkowski**  
(1858-1931)  
Machte 1879 in  
Strasbourg die  
Entdeckung, dass die  
Entfernung des  
Pankreas zu Diabetes  
mellitus führt.

- 3 -

- Folie 258 -

Geschichte des Diabetes mellitus



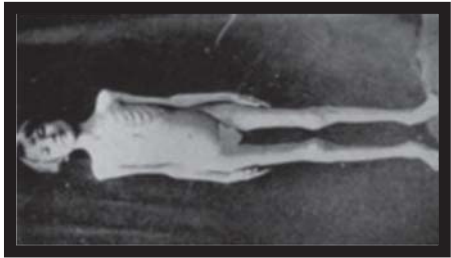
Die Apparatur, mit der  
Banting und Best  
Insulin isoliert haben.

- 5 -

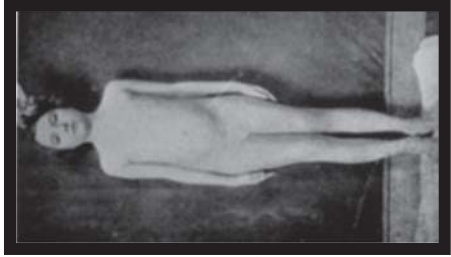
- Folie 260 -



# Erste Behandlungserfolge 1922



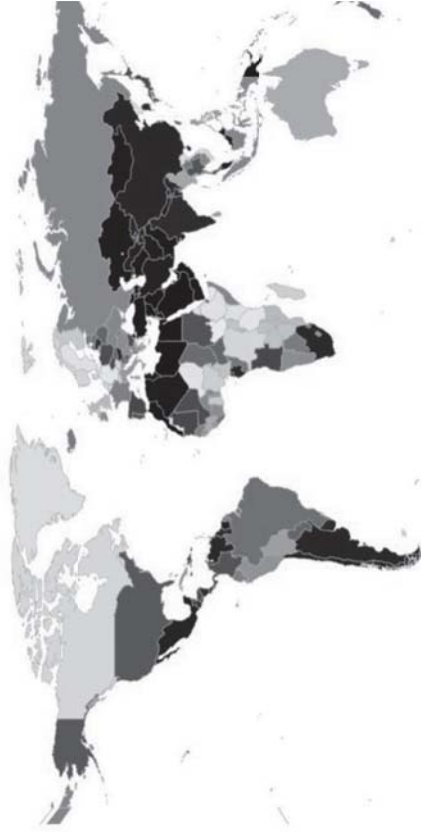
Vor Insulingabe



Nach 3-monatiger Insulingabe

- Folie 261 -

## Diabetes Prävalenz weltweit



Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants  
NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), Lancet 387: 1513-1530, 2016

- Folie 263 -

## Diabetes mellitus

- In Deutschland (nach Fettstoffwechselstörungen) die zweithäufigste, weltweit die häufigste Stoffwechselerkrankung
- Prävalenz:
  - Typ 1: 0,2% bis zum 16. Lebensjahr (160.000 Fälle in Deutschland)
  - Typ 2: ca. 8% (mind. **8 Mio. Fälle** in Deutschland) stark altersabhängig

- Folie 262 -

## Diabetes Prävalenz weltweit

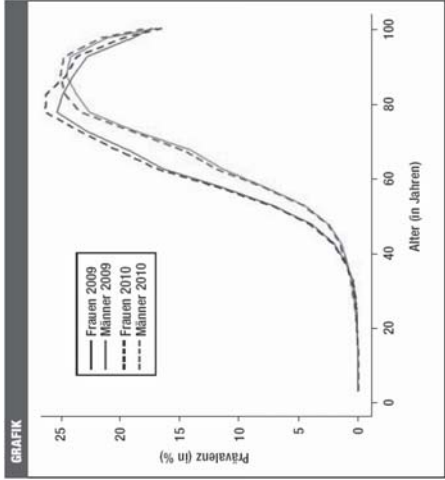
| Top Ten Länder Diabetes-Betroffene 1980 |                      |                 |
|-----------------------------------------|----------------------|-----------------|
| Land                                    | Millionen Betroffene | Anteil weltweit |
| 1. China                                | 20,4                 | 18,9 Prozent    |
| 2. Indien                               | 11,9                 | 11,0 Prozent    |
| 3. USA                                  | 8,1                  | 7,5 Prozent     |
| 4. Russland                             | 7,1                  | 6,6 Prozent     |
| 5. Japan                                | 4,7                  | 4,4 Prozent     |
| 6. Deutschland                          | 3,4                  | 3,2 Prozent     |
| 7. Brasilien                            | 2,7                  | 2,5 Prozent     |
| 8. Ukraine                              | 2,4                  | 2,2 Prozent     |
| 9. Italien                              | 2,4                  | 2,2 Prozent     |
| 10. Großbritannien                      | 2,3                  | 2,1 Prozent     |

| Top Ten Länder Diabetes-Betroffene 2014 |                      |                 |
|-----------------------------------------|----------------------|-----------------|
| Land                                    | Millionen Betroffene | Anteil weltweit |
| 1. China                                | 102,9                | 24,4 Prozent    |
| 2. Indien                               | 64,5                 | 15,3 Prozent    |
| 3. USA                                  | 22,4                 | 5,3 Prozent     |
| 4. Brasilien                            | 11,7                 | 2,8 Prozent     |
| 5. Indonesien                           | 11,7                 | 2,8 Prozent     |
| 6. Pakistan                             | 11,0                 | 2,6 Prozent     |
| 7. Japan                                | 10,8                 | 2,6 Prozent     |
| 8. Russland                             | 10,7                 | 2,5 Prozent     |
| 9. Ägypten                              | 8,6                  | 2,0 Prozent     |
| 10. Mexiko                              | 8,6                  | 2,0 Prozent     |

Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants  
NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), Lancet 387: 1513-1530, 2016

- Folie 264 -

# Diabetes Inzidenz in Deutschland nach Alter



Prävalenz des Typ-2-Diabetes bei weiblichen und männlichen Mitgliedern der gesetzlichen Krankenversicherung in den Jahren 2009 und 2010

Tamayo, T, Brinks R, Hoyer A, Kuß O, Rathmann W. Prävalenz und Inzidenz von Diabetes mellitus in Deutschland. Auswertung von 65 Millionen Versichertendaten der gesetzlichen Krankenkassen aus den Jahren 2009 und 2010. Deutsches Ärzteblatt. 113:177-182, 2016

# Screening für Diabetes mellitus

**Etwa die Hälfte aller Fälle von Typ 2 Diabetes mellitus in Deutschland bleiben unentdeckt.**

WHO, Kerner W. Dt Ärztebl 1999; 95:3144

## Hauptformen des Diabetes mellitus\*

- **Typ 1 Diabetes**
  - $\beta$ -Zellerstörung, absoluter Insulinmangel, entweder autoimmun oder idiopathisch.
- **Typ 2 Diabetes**
  - Insulinresistenz, relativer Insulinmangel. Starke genetische Komponente. Transport von Glukose in die Muskelzelle mittels Glut 4 möglicherweise defekt\*\*.

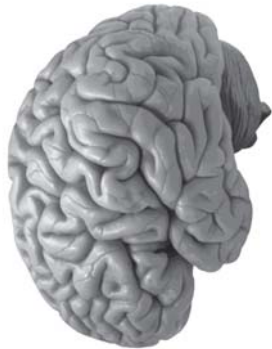
\*ADA 1999 Diabetes Care 1999; 22:S7, \*\* Cline et al. New Engl J Med 1999; 341:240

## Seltenere Formen des Diabetes mellitus\*

- **Seltene Formen (Typ 3 Diabetes mellitus)**
  - 3A: Genetische Defekte der  $\beta$ -Zellfunktion, z.B. MODY (1-2% aller Diabetes-Fälle)
  - 3B: Genetische Defekte der Insulinwirkung
  - 3C: Erkrankungen des exokrinen Pankreas, z.B. Pankreatitis
  - 3D: Hormonelle Störungen z.B. Akromegalie, M. Cushing
  - 3E: Medikamente, Gifte, z.B. Kortikosteroide, Thiazide, Vacor
  - 3F: Infektionen, z.B. CMV, kongenitale Rubella
  - 3G: Seltene Immunformen, z.B. Antikörper gegen Insulinrezeptor
  - 3H: Andere genetische Syndrome, z.B. Klinefelter Syndrom
- **Schwangerschaftsdiabetes (Typ 4 Diabetes mellitus)**

\*American Diabetes Association 1999 Diabetes Care 1999; 22:S7

Glukose ist der einziger Energiespender für:



Gehirn



Rote Blutkörperchen

- 14 -

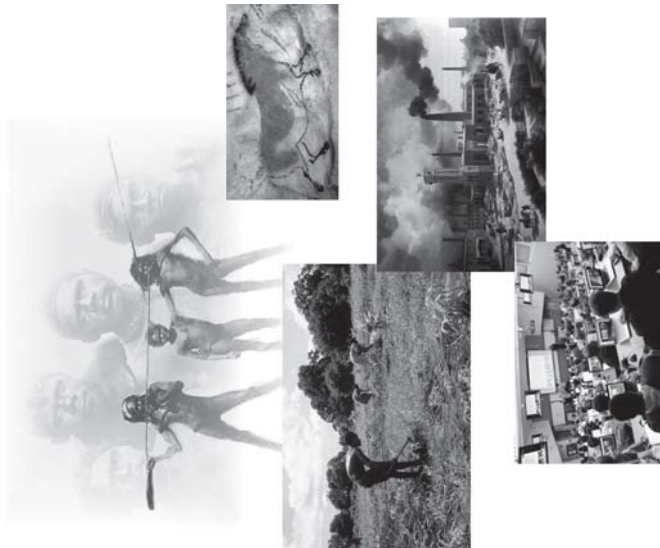
- Folie 269 -

120.000 Generationen Jäger und Sammler (99,5%)

500 Generationen Ackerbau (0,5%)

10 Generationen industrielle Revolution

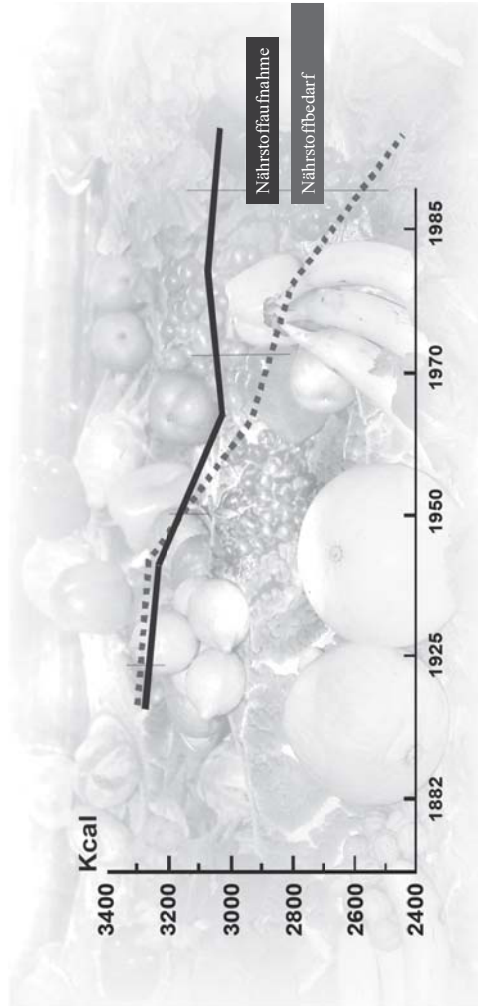
1 Generation Computerzeitalter



- 15 -

- Folie 270 -

Energiebedarf und Energieverbrauch der Erwerbstätigen (kcal pro Kopf pro Tag)



\*Berg A., Pabst F., „Rund um die Gesundheit“, Umschau-Verlag 1998

- 16 -

- Folie 271 -

Unser genetisches Alter: ca. **40.000** Jahre

Tägliche Wegstrecken neuzzeitlicher Naturvölker  
**15-19 km** (Männer)  
**ca. 9 km** (Frauen)

Täglicher Wegstrecken „Westlicher Wohlstandler“  
**300 bis 700 Meter**



- Folie 273 -

- 18 -

## Klinik des Diabetes mellitus

### Typ 1

Jung

Dünn

Stirbt ohne Insulin

Lipide, Blutdruck normal

Eher sporadisch

Tritt rasch auf

Stoffwechsel labil

Polyurie, Polydipsie

### Typ 2

Erwachsen

Übergewichtig

Insulinspiegel erhöht

„Metabolisches Syndrom“

Eher familiär

Tritt schleichend auf

Stoffwechsel stabil

Polyurie, Polydipsie

- 19 -

- Folie 274 -

## Komplikationen des Diabetes mellitus

### ➤ Akute

- diabetische Ketoazidose (Typ 1)
- hypoglykämischer Schock (Typ 1)
- hyperosmolares hyperglykämisches Syndrom (Typ 2)

### ➤ Chronische

- diabetische Retinopathie (Mikroangiopathie)
- diabetische Nephropathie (Mikroangiopathie)
- Atherosklerose (Makroangiopathie)
- Neuropathie

- Folie 275 -

- 20 -

## Begleit- und Folgeerkrankungen bei Diabetes mellitus

- Drei von vier zeigen Bluthochdruck
- Jeder achte zeigt Augenhintergrundveränderungen (häufigste Ursache für Erblindung in Deutschland)
- Jeder zehnte hat eine Entzündung der kleinen Nerven (Polyneuropathie)
- Jeder zehnte entwickelt eine koronare Herzerkrankung bis hin zum Herzinfarkt
- Einer von zwölf hat Durchblutungsstörungen der Beine
- Einer von zwanzig erleidet einen Schlaganfall
- Einer von zwanzig leidet unter Nierenversagen (häufigste Ursache für Dialyse in Deutschland)
- Einer von fünfzig zeigt das diabetische Fußsyndrom (häufigste Ursache für Beinamputationen in Deutschland)
- Lebenserwartung generell um 10 Jahre verkürzt

- Folie 276 -

- 21 -



## Komplikationen des Diabetes mellitus: Retinopathie



- Typ 1: Befällt fast alle Patienten nach 20 Jahren
- Typ 2: Bei Diagnose in 20%, nach 20 Jahren in > 60%
- Risiko erhöht bei Mikroalbuminurie oder HbA1c > 8%

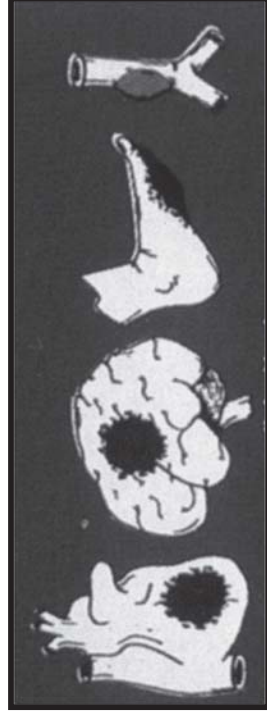
- Folie 277 -

- 22 -

## Komplikationen des Diabetes mellitus: frühzeitige Atherosklerose

Schlaganfall

Aortenaneurysma



Myokardinfarkt

Arterielle

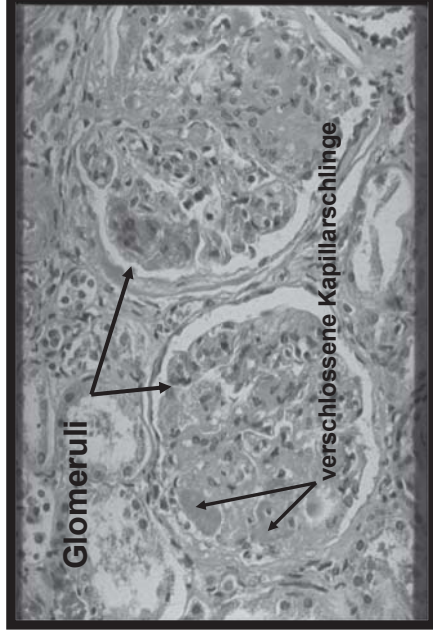
Verschlusskrankheit

## Diabetische Makrovaskulopathie

- Folie 279 -

- 24 -

## Komplikationen des Diabetes mellitus: Nephropathie



- Häufigste Ursache für Nierenversagen in Deutschland
- Befällt etwa 25% aller Patienten mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes mellitus

## Diabetische Glomerulosklerose (Kimmelstiel-Wilson)

- Folie 278 -

- 23 -

## Kriterien zur Diagnose eines Diabetes mellitus

- Polyurie, Polydipsie, unerklärlicher Gewichtsverlust plus Glukose  $\geq 200 \text{ mg/dL}$  im Plasma oder Kapillarblut zu irgendeiner Tageszeit  
oder
- Glukose  $\geq 126 \text{ mg/dL}$  im Plasma oder  $> 110 \text{ mg/dL}$  im Kapillarblut bei einem Patienten, der seit mindestens 8 Stunden nichts gegessen hat  
oder
- Glukose  $\geq 200 \text{ mg/dL}$  im Plasma oder Kapillarblut 2 Stunden nach Trinken von 75 g Glukose in Wasser  
oder
- HbA1C  $\geq 6,5\%$  (**48 mmol/mol**)

ADA, WHO, Kerner W. Dt. Ärztebl 1999; 95:3144

- Folie 280 -

- 25 -

Durchführung des oralen Glukosetoleranztests

- Voraussetzungen
  - Morgens nach 10-16 stündiger Nahrungskarenz.
  - ≥ 3 Tage Ernährung mit ≥ 150 g Kohlenhydrat/Tag.
  - Patient sitzend oder liegend.
  - Rauchverbot vor dem Test und während des Tests.
- Durchführung
  - Zuerst wird Blut im Glukose-Röhrchen (Fluorid) abgenommen.
  - Danach trinkt der Patient innerhalb von 5 Minuten 75 g Glukose, gelöst in 250 ml Wasser (Kinder 1,75 g/kg Körpergewicht).
  - Nach 2 Std. wird Blut erneut im Glukose-Röhrchen abgenommen.

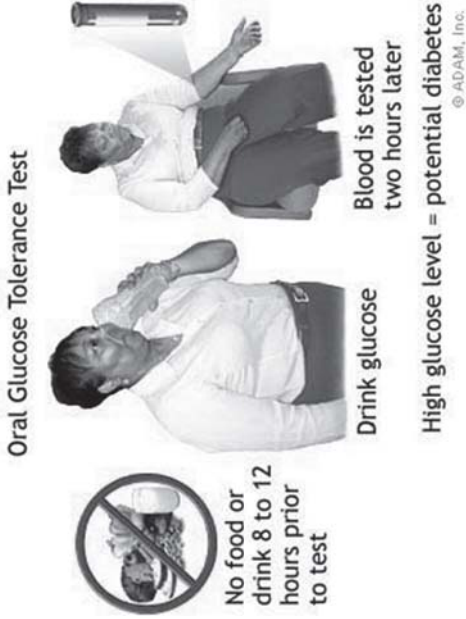
WHO, Kerner W. Dt Ärztebl 1999; 95:3144

Störfaktoren des oralen Glukosetoleranztests

- Längeres Fasten
- Medikamente (z.B. Kortikosteroide)

WHO, Kerner W. Dt Ärztebl 1999; 95:3144

Störfaktoren des oralen Glukosetoleranztests



WHO, Kerner W. Dt Ärztebl 1999; 95:3144

Definition einer gestörten Glukosetoleranz

|                               |               |                             |
|-------------------------------|---------------|-----------------------------|
|                               | Nüchtern      | 2 Std.<br>nach 75 g Glukose |
| Diabetes mellitus             | ≥ 126 mg/dL*  | ≥ 200 mg/dL                 |
| Gestörte Glukose-<br>toleranz | 110-125 mg/dL | 140-199 mg/dL               |
| Normalbefund                  | < 110 mg/dL   | < 140 mg/dL                 |

\* Alle Werte Plasmaglukose

WHO, Kerner W. Dt Ärztebl 1998; 95:3144

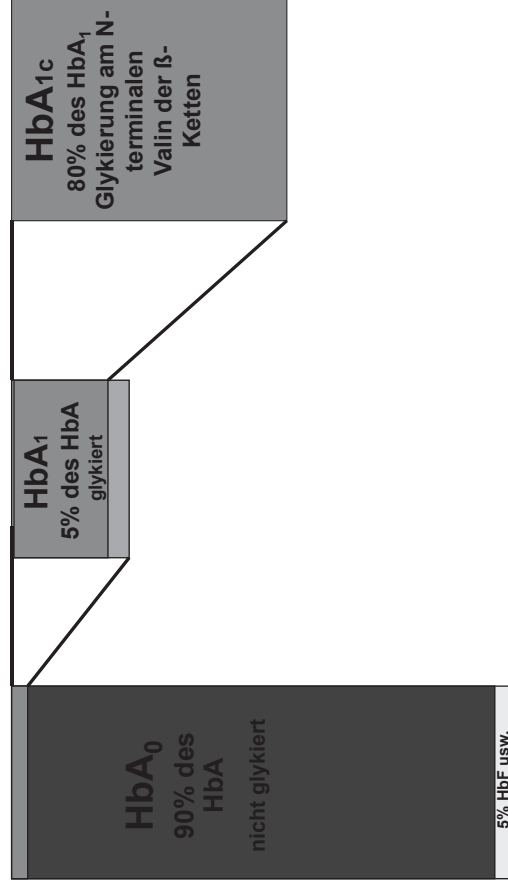
## Glykosyliertes Hämoglobin (HbA1c)

- **HbA1c:** Entsteht durch Glykosylierung von Hämoglobin
- Anteil von HbA1c am Gesamthämoglobin hängt von Blutglukosekonzentration der letzten 8 bis 10 Wochen ab
- Nach Therapieumstellung ist eine Änderung nach 4 Wochen zu erwarten

- 30 -

- Folie 285 -

## Glykierte Hämoglobine



- 32 -

- Folie 287 -

## Glykosyliertes Hämoglobin (HbA1c)

- **HbA1c:** Entsteht durch Glykosylierung von Hämoglobin
- Anteil von HbA1c am Gesamthämoglobin hängt von Blutglukosekonzentration der letzten 8 bis 10 Wochen ab
- Nach Therapieumstellung ist eine Änderung nach 4 Wochen zu erwarten

- 31 -

- Folie 286 -

## HbA1c: Präanalytik

### Untersuchungsmaterial: Vollblut (natürlich)

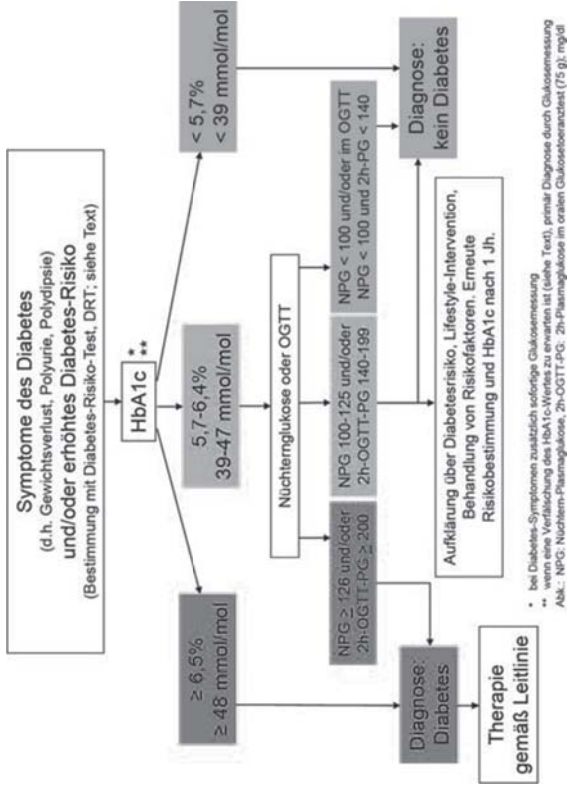
Liegen diese Störungen vor, Glukose statt HbA1c zur Diabetes-Diagnose verwenden:

- Hämoglobinopathien (HbS, HbE, HbF, HbC, HbD, Thallasämie). Selbst Glukosewerte von 1.000 mg/dl führen nicht zu HbA1c-Werten über 20%. Ein HbA1c-Wert > 20% deutet auf Fehlmessung oder Hämoglobinvariante hin.
- Erhöhter/erniedrigter Lebensdauer der Erythrozyten: hämolytische Anämie, Eisenmangelanämie, Lebererkrankungen, Nierenerkrankungen, Blutneubildung im Rahmen der Anämietherapie, Splenektomie
- Chemische Modifikation des Hämoglobins: Urämie (carbamyliertes Hämoglobin), hochdosis-Therapie mit Acetylsalicylsäure (acetyliertes Hämoglobin), Methämoglobin
- Hemmung der Glykierung, z.B. Dauertherapie mit Vitamin C oder Vitamin E (dieser Effekt ist nicht gut untersucht)
- Schwangerschaft

- 33 -

- Folie 288 -

Flussdiagramm zur Diagnose eines Diabetes mellitus  
anhand des HbA1C-Wertes\*



Untersuchungsmaterial: Konzentrationsunterschiede

Glukosekonzentrationen im arteriellen Blut und Kapillarblut sind etwa gleich. Beide sind ca. 8% höher als im venösen Blut.

arteriell ↔ kapillär ca. 8% > venös

Glukosekonzentration Plasmawasser > Erythrozyten, daher Plasma-Glukosekonzentration ca. 15% > Vollblut-Glukosekonzentration

Plasma ca. 15% > Vollblut

Diagnose eines Schwangerschaftsdiabetes

|             |                               |                                |
|-------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Nüchtern    | Eine Stunde nach 75 g Glukose | Zwei Stunden nach 75 g Glukose |
| ≥ 92 mg/dL* | ≥ 180 mg/dL                   | ≥ 153 mg/dL                    |

- Glukosebelastungstest zwingend erforderlich.
- Glukosebelastungstest wird deshalb *allen* Frauen zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche empfohlen.

\*Alle Werte Glukose aus Venenblut (d.h. Untersuchung aus der Fingerbeere (Kapillarblut) mit Patienten-Blutzuckermessgerät geht nicht). Spezielle Abnahmeerörhrchen („Glukoexakt, NaF-Citratpuffer“) zwingend vorgeschrieben (2011 Richtlinien der Deutschen Diabetesgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe).

Glucose schnell messen!

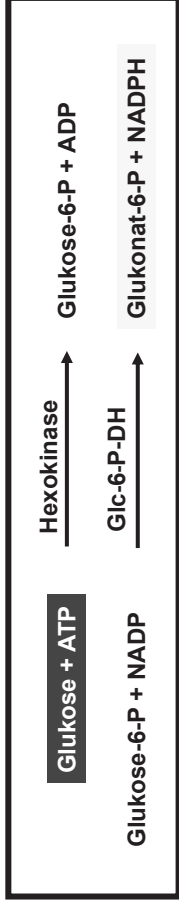
- Bei Raumtemperatur im Vollblut schnell verstoffwechselt (ca. 6 mg/Std.)
- Auch im Kühlschränk fällt Konzentration im Vollblut (ca. ein Fünftel über Nacht)

Daher ...

- Natrium-Fluorid-Röhrchen
- Möglichst schnell bestimmen



## Referenzmethode: Hexokinase



### Vorteile...

- Spezifisch
- Großer Meßbereich

### Nachteile...

- Ery.-Enzyme (6-Phosphoglukonatedehydrogenase)  $\uparrow$  NADPH
- Störung durch hohe Bilirubin oder hohe Triglyceride

- Folie 293 -

- 38 -

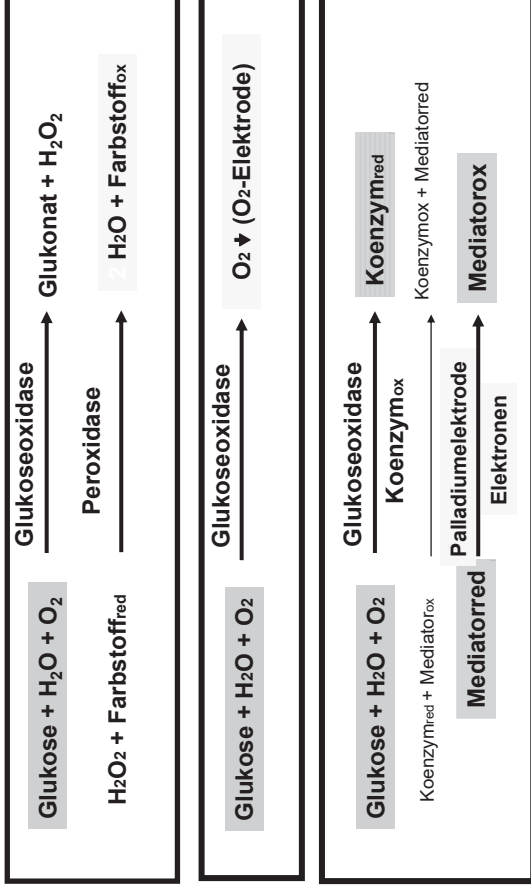
## Begleitende Laboruntersuchungen bei der Erstdiagnose eines Diabetes mellitus

- Urin (Albumin, Bakterien, Glukose, Ketonkörper)
- Nierenfunktion (Kreatinin)
- Langzeitparameter (HbA1c u. Fructosamin)
- Lipidstatus
- Schilddrüsenfunktion
- Evtl. Autoantikörper zur Differenzierung von Typ 1 und Typ 2

- Folie 295 -

- 40 -

## Standardmethode: Glukoseoxidase



- Folie 294 -

- 39 -

## Antikörper-Untersuchungen bei Diabetes mellitus

Antikörper gegen:

In Typ 1 DM nachweisbar  
bei:

**Inselzellen**

ca. 80%

**Tyrosinphosphatase IA-2A**

ca. 75%

**Glutamat-Decarboxylase**

ca. 60%

**Insulin**

vor dem 5. LJ 100%,  
nach dem 10. LJ 15%

- Folie 296 -

- 41 -

## Antikörper-Untersuchungen bei der Differenzierung von Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus

## Indikation

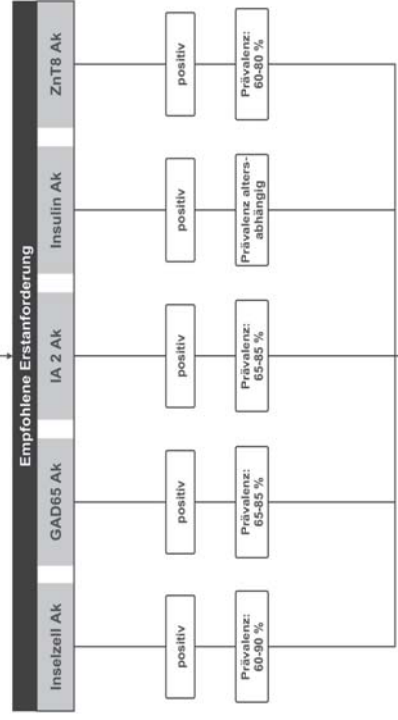
- Differenzierung zwischen Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus.
  - Positiv bei insgesamt ca. 75% zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Danach fällt Prävalenz rasch ab.
- Aussage über Prognose, da Spiegel im Vorfeld der Erkrankung erhöht
  - 65% der Glutamat-Decarboxylase AK-positiven Patienten, die bei Diagnosestellung orale Antidiabetika erhalten, werden insulinpflichtig.
- Rolle bei Pathogenese unklar.

# Screening von Risikopersonen

# DIABETES MELLITUS

- Screening empfohlen von erstgradigen Verwandten von Patienten mit:
    - Vorliegen eines Typ-1-Diabetes oder
    - Hohem Risiko entsprechend der Antikörperkonstellation
  - Testung von Kindern schon ab einem Alter von 2-3 Jahren möglich
  - Bei negativem Befund sollte eine zweite Testung im Alter von ca. 10 Jahren durchgeführt werden
  - ZnT8-Ak zeigen das Risiko offenbar unabhängig von anderen Ak besser an
- Grijse et al., 2011

## Diabetes mellitus Typ 1, Risiko bei Verwandten 1. und 2. Grades

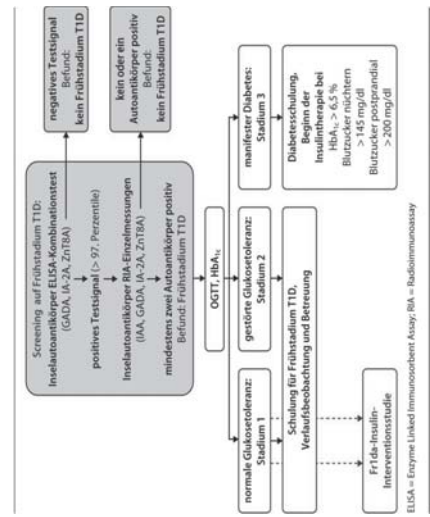


1 Ak positiv: geringes Risiko (< 15 % innerhalb von 10 Jahren)  
2 oder mehr Ak positiv: hohes Risiko (70 % erkrankt in den folgenden 10 Jahre, 100 % nach 15-20 Jahren)

## Labordiagnostische Aussage

# Fr1da-Studie

# DIABETES MELLITUS



- Seit Anfang 2015 mehr als 40.000 Familien
- bei 0,3% aller Kinder
- Typ-1 Diabetes im Frühstadium
- diagnostiziert
- Interventionsstudie:
  - „Immunum<sup>®</sup> mit oralen HelmholtzZentrum münchen Deutsche Forschungsinstitut für Gesundheit und Umwelt
  - <http://www.typ1diabetesfrueherkennung.de/>
  - einer Desensibilisierung

| Stadium                  | GFR | Protein im Urin                   | Kreatinin im Blut |
|--------------------------|-----|-----------------------------------|-------------------|
| I (Hypertrophie)         | ↑   | Mikroalbuminurie (reversibel)     | Normal            |
| II (feingeweb. Veränd.)  | N   | Normal (< 30 mg/24 h)             | Normal            |
| III (beg. Nephropathie)  | N   | Mikroalbuminurie (30-300 mg/24 h) | Normal            |
| Grenze der Umkehrbarkeit |     |                                   |                   |
| IV (manif. Nephropathie) | ↓   | Albuminurie (> 300 mg/24 h)       | Grenzwertig       |
| V (Niereninsuffizienz)   | ↓↓  | Nicht selektive Proteinurie       | Erhöht            |

Glykosyliertes Hämoglobin: Zielwerte

|                             | HbA1       | HbA1c    |
|-----------------------------|------------|----------|
| Normalpersonen              | bis 6%     | bis 6,5% |
| Optimale Einstellung        | bis 8%     | 7 bis 8% |
| Befriedigende Einstellung   | 8 bis 10%  | >8%      |
| Unbefriedigende Einstellung | 10 bis 12% |          |
| Dekompensierter Diabetes    | über 12%   |          |

- **Typ 1: Blutzucker-Selbstkontrolle 3-5 mal pro Tag**
- **Typ 2: abhängig von Therapie**
- **Falls Blutzucker-Kontrolle nicht möglich: Urinkontrolle**
- **HbA1c alle 3 Monate**
- **Lipidstatus (nüchtern) einmal im Jahr**
- **Quantitative Albuminausscheidung einmal im Jahr**

Neue Referenzbereiche für HbA1c

|                                             |                                                           |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Optimale Einstellung bis 6,5% = 48 mmol/mol |                                                           |
| HbA1c in mmol/mol                           | = (HbA1c in % - 2,15) × 10,929<br>≅ 11 × (HbA1c in % - 2) |
| Durchschnitts-BZ in mg/dL                   | = (HbA1c in % × 28,7) - 46,7<br>≅ (30 × HbA1c) - 50       |

# HbA1c ► Verlaufskontrolle

## Konventionelle Therapie...

➤ Alle 3 bis 6 Monate

## Intensivtherapie...

➤ Alle 1 bis 2 Monate

Zweifel an Wirkung der Hba1c-Senkung bei der Prävention makrovaskulärer Komplikationen

**ACCORD<sup>1</sup> (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)**

n = 10.251, Alter 62 Jahre, Typ 2 DM seit 10 Jahren, Behandlung für 3,4 Jahre

**ADVANCE<sup>2</sup> (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation)**

n = 11.140, Alter 66 Jahre, Typ 2 DM seit 8 Jahren, Behandlung für 5 Jahre

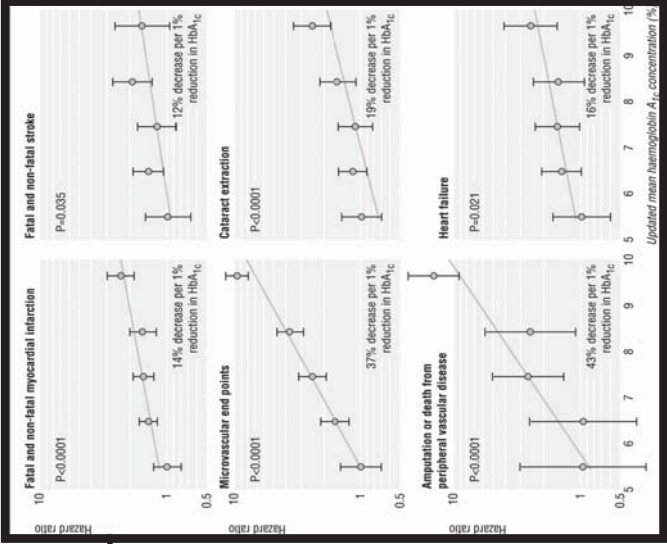
**Veterans Affairs Diabetes Trial<sup>3</sup>**

n = 1.791, Alter 60 Jahre, Typ 2 DM seit 12 Jahren, Behandlung für 5,6 Jahre

<sup>1</sup>New Engl J Med 2008; 358:2545-59; <sup>2</sup>New Engl J Med 2008; 358:2560-72; <sup>3</sup>New Engl J Med 2009; 360:129-39

# Senkung des HbA1C-Spiegels und Diabetes-Komplikationen n=3642, ca. 10 J Follow-up

Stratton et al. für die UKPDS Group  
BMJ 2000;321:405-411



## Zweifel an Wirkung der Hba1c-Senkung

|                              | ACCORD <sup>1</sup> | ADVANCE <sup>2</sup> | VADT <sup>3</sup> |
|------------------------------|---------------------|----------------------|-------------------|
| Macrovascular mortality (%)  | 6.4 vs. 7.5         | 6.4 vs. 7.3          | 6.4 vs. 6.4       |
| Microvascular mortality (%)  | 6.0 vs. 7.0         | 6.0 vs. 6.0          | 6.0 vs. 6.0       |
| Cardiovascular mortality (%) | 6.4 vs. 7.5         | 6.4 vs. 7.3          | 6.4 vs. 6.4       |
| Cardiovascular mortality (%) | 6.4 vs. 7.5         | 6.4 vs. 7.3          | 6.4 vs. 6.4       |
| Cardiovascular mortality (%) | 6.4 vs. 7.5         | 6.4 vs. 7.3          | 6.4 vs. 6.4       |
| Cardiovascular mortality (%) | 6.4 vs. 7.5         | 6.4 vs. 7.3          | 6.4 vs. 6.4       |
| Cardiovascular mortality (%) | 6.4 vs. 7.5         | 6.4 vs. 7.3          | 6.4 vs. 6.4       |
| Cardiovascular mortality (%) | 6.4 vs. 7.5         | 6.4 vs. 7.3          | 6.4 vs. 6.4       |
| Cardiovascular mortality (%) | 6.4 vs. 7.5         | 6.4 vs. 7.3          | 6.4 vs. 6.4       |
| Cardiovascular mortality (%) | 6.4 vs. 7.5         | 6.4 vs. 7.3          | 6.4 vs. 6.4       |

Rezidivierende hypoglykämische Episoden sind mit einem erhöhten Demenzrisiko assoziiert.

\*p < 0.5, † Kombiniertes kardiovaskuläres Endpunkt: Herzinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod, Herzversagen, chirurgische Intervention wegen vaskulärer Krankheit des Herzens, des Gehirns oder der peripheren Arterien, koronare Herzkrankheit, Amputation wegen Ischämie



# Diabetes-Medikament vom Markt genommen

Noting some trial differences, Dluhy and McMahon\* wrote that thiazolidinediones (TZDs) "were widely prescribed during the ACCORD trial (92 percent in the intensive-therapy group vs. 58 percent in the standard-therapy group, with rosiglitazone [Avandia] used almost exclusively), but were administered more sparingly in the ADVANCE trial (17 percent in the intensive-control group vs. 11 percent in the standard-control group)."

\*Editorial Commentary NEJM

20.02.2010

Angeblich Hunderte Todesfälle

Diabetes-Medikament Avandia soll Herzinfarkt auslösen können



Diabetes-Medikament Avandia: Hunderte Todesfälle pro Quartal?

Schlimmer Verdacht gegen ein umstrittenes Präparat: Laut einem Bericht der "New York Times" ist das Diabetes-Medikament Avandia für Hunderte Todesfälle verantwortlich. Die US-Regierung plant angeblich, das Mittel vom Markt zu nehmen - und setzt auf Alternativen.

Spiegel Online

- Folie 309 -

- 54 -

## Gefahren der Hypoglykämie

Definition: Glukose < 40 mg/dL (2,2 mmol/L)<sup>1</sup>

- Kurzeitige Effekte: Mit Abstand häufigster Notfall der diabetischen Akutkomplikationen
- Besonders gefährdet: langjähriger Diabetiker mit gestörter Nierenfunktion

Einweisung in Klinik wegen Hypoglykämie<sup>2</sup>

- Einmal: Demenzrisiko um 26% erhöht
- Zweimal: Demenzrisiko um 80% erhöht
- ≥ Dreimal: Verdoppelung des Demenzrisikos

<sup>1</sup>Deutsches Ärzteblatt 2009;Heft 27:1406; <sup>2</sup>JAMA 2009;301:1565-729

- Folie 311 -

- 56 -

# Zweifel an der Normalisierung des Blutzuckers bei Typ 2 Diabetes mellitus

MEDIZINREPORT

DIABETES MELLITUS TYP II

## Ist Hyperglykämie oder Hypoglykämie risikoreicher?

Immer mehr Studien zeigen, dass die aggressive Senkung der Blutglukose mindestens ebenso problematisch ist wie die Hyperglykämie. Einblick in die Diskussionen auf der Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in Leipzig

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 106 | Heft 27 | 3. Juli 2009

- Folie 310 -

- 55 -

## Gefahren, die mit schwerer Hypoglykämie\* in der ADVANCE-Studie assoziiert waren

231 Patienten mit schweren Hypoglykämien vs. 10.909 Patienten ohne schwere Hypoglykämie

Hazard Ratio (95% KI)\*\*

|                                                                |                |
|----------------------------------------------------------------|----------------|
| Hauterkrankungen                                               | 4,8 (2,0-11,4) |
| Kardiovaskulärer Tod                                           | 3,8 (2,4-6,1)  |
| Kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall                | 3,5 (2,4-5,2)  |
| Tod jeglicher Ursache                                          | 3,3 (2,3-4,7)  |
| Nicht-kardiovaskuläre Erkrankungen                             | 2,8 (1,6-4,8)  |
| Respiratorische Ereignisse                                     | 2,5 (1,4-4,2)  |
| Störungen des Verdauungssystems                                | 2,2 (1,3-3,7)  |
| Auftreten/Verschlechterung einer Nephro- und/oder Retinopathie | 2,2 (1,4-3,5)  |

\*Plasma-Blutzuckerspiegel von unter 50 mg/dL mit typischen Symptomen wie z.B. Nervendigkeit einer Fremdhilfe, "Justiert für Alter, Geschlecht, sonstige Behandlung, Dauer des Diabetes, mikro- od. makrovaskuläre Erkrankung in der Vorgeschichte, Rauchen, anti-diabetische Medikamente, Blutdrucksenkende Medikamente, HbA1c, BMI, Kreatinin, Urin-Albumin, systolischer Blutdruck. Zoungas et al. New Engl J Med 2010; 363:1410-1418.

- Folie 312 -

- 57 -

# Erfolgreiche Behandlung von Typ 2 Diabetes mellitus durch kalorische Restriktion

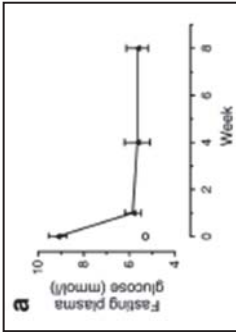
Diabetologia  
DOI 10.1007/s00125-011-2204-7  
ARTICLE  
**Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol**  
E. L. Lim · K. G. Hollingsworth · B. S. Arthurs · M. J. Chen · J. C. Mathers · R. Taylor  
Received: 22 March 2011 / Accepted: 5 May 2011  
© The Author(s) 2011. This article is published with open access at Springerlink.com  
Human Nutrition Research Centre, Newcastle upon Tyne, UK

- 9 Männer, 2 Frauen mit Typ 2 DM seit weniger als 4 Jahre, Alter 50 ± 3 Jahre; BMI 34 ± 1 kg/m<sup>2</sup>
- Astronautenkost (Optifast) mit 46% Kohlenhydrat, 33% Eiweiß, 20% Fett + Vitamine + Mineralien + Spurenelemente + Gemüse für 8 Wochen
- 600 kcal/Tag
- Keine weitere Diabetes-Therapie

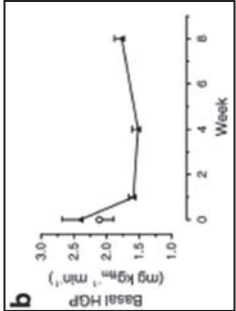
# Erfolgreiche Behandlung von Typ 2 Diabetes mellitus durch kalorische Restriktion

Gewichtsreduktion nach 8 Wochen: 15 ± 1 kg (15% des Körpergewichts), davon 4 kg in der ersten Woche.

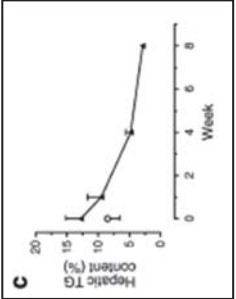
Normalisierung des Blutzuckers bereits nach einer Woche



Normalisierung der Glukoseproduktion der Leber nach einer Woche



Normalisierung der Leberfettspeicher



**Hypothese:** 1. Kalorische Restriktion → 2. Verminderung der Leberfettspeicher → 3. Verminderung der Synthese von triglyzeridhaltigen Lipoproteinen → 4. Verminderung der Betazellfunktion durch Überangebot an freien Fettsäuren → 5. Verbesserung der Insulinsekretion u. Normalisierung des Blutzuckers

# Erfolgreiche Behandlung von Typ 2 Diabetes mellitus durch Magenbypass (Roux-en-Y)\*



Irgendwann im Jahre 2015



Ende Dez. 2016



Iraq, 20. April 2017

# Erfolgreiche Behandlung von Typ 2 Diabetes mellitus durch Magenbypass (Roux-en-Y)\*

|                                       | Vor Magenbypass | 1 Jahr nach Magenbypass | 2 Jahre nach Magenbypass |
|---------------------------------------|-----------------|-------------------------|--------------------------|
| Männer (N)                            | 10              | 10                      | 10                       |
| Frauen (N)                            | 10              | 9                       | 9                        |
| Alter (Jahre)                         | 59              | 60                      | 61                       |
| BMI (kg/m2)                           | 33              | 25                      | 24                       |
| Dauer des Typ 2 DM (Jahre)            | 12              | 13                      | 14                       |
| Dauer der Insulintherapie (Jahre)     | 8               |                         |                          |
| tägliche Insulindosis (IE)            | 82              | 5                       | 8                        |
| tägliche Metformindosis (mg)          | 1.125           | 782                     | 1.000                    |
| Serum-Kreatinin (mg/dL)               | 0,8             | 0,7                     | 0,7                      |
| GFR (mL7min/1,73m2)                   | 96              | 113                     | 112                      |
| Alb./krea.-Quotient im Urin (mg/mmol) | 2,9             | 1,4                     | 1                        |

Billeter AT, Kopf S, Zeiler M, Scheurien K, Fischer L, Schulte TM, Kenngott HG, Israel B, Kneffel P, Büchler MW, Nawroth PP, Müller-Siech BP. Nierenfunktion bei Diabetes mellitus Typ 2 nach Magenbypass. Deutsches Ärztebl. 2016;113:827-33, Uni. Heidelberg

**Weltweit**  
**Kardiovaskuläre Erkrankungen haben**  
**Infektionskrankheiten zum ersten mal in**  
**Menschheitsgeschichte verdrängt und sind nun**  
**Todesursache Nr. 1**

**EU**  
**Jeden Tag sterben annähernd 4.500 Europäer an**  
**einem Herzinfarkt oder Schlaganfall, d.h.**  
**durchschnittlich 1 Todesfall alle 20 Sekunden**

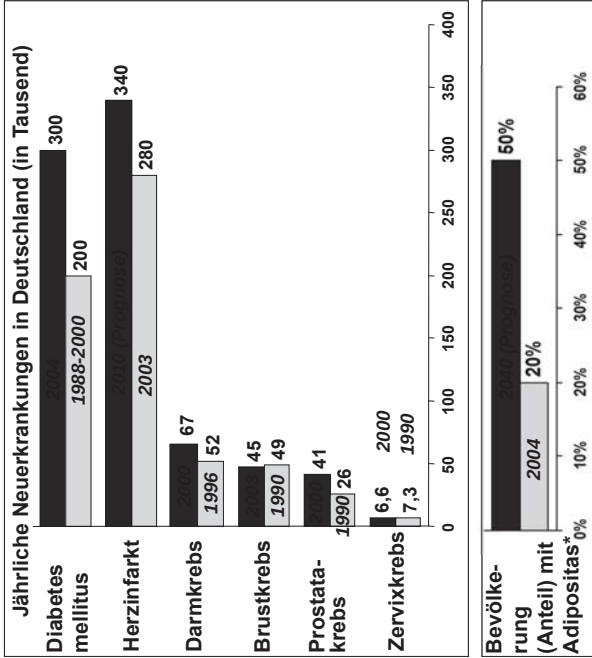
# Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

## Vorlesung: Lipidstoffwechsel



Prof. Dr. med. Paul Cullen  
 Medizinisches Versorgungszentrum  
 für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie,  
 Hygiene und Umweltmedizin  
 Dr. Löer, Prof. Cullen und Kollegen  
 Hafenweg 11  
 D-48155 Münster  
 Tel.: 0251 60916-0  
 Fax: 0251 60916-164  
 p.cullen@labor-muenster.de

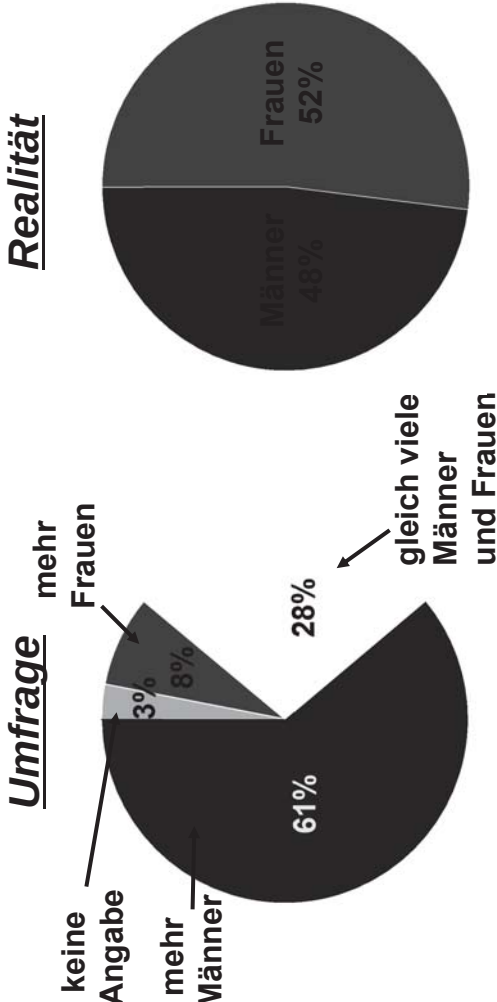
## Inzidenz der durch Prävention beeinflussbaren Erkrankungen



\* Adipositas: BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>

## Sterbefälle durch Herzinfarkt

Sterben Ihrer Meinung nach an einem Herzinfarkt mehr Männer, mehr Frauen oder gleich viel Männer und Frauen?



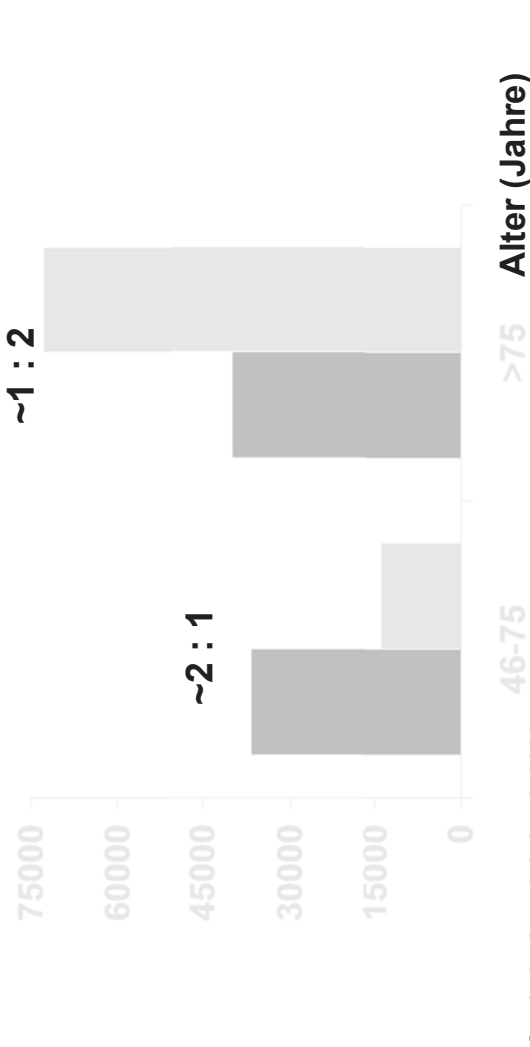
Emnid-Umfrage 09/04: 531 Frauen im Alter von 45-75 Jahren

- Folie 321 -

## Tödliche Herzinfarkte in Deutschland (2001)

Männer : Frauen

Sterbefälle



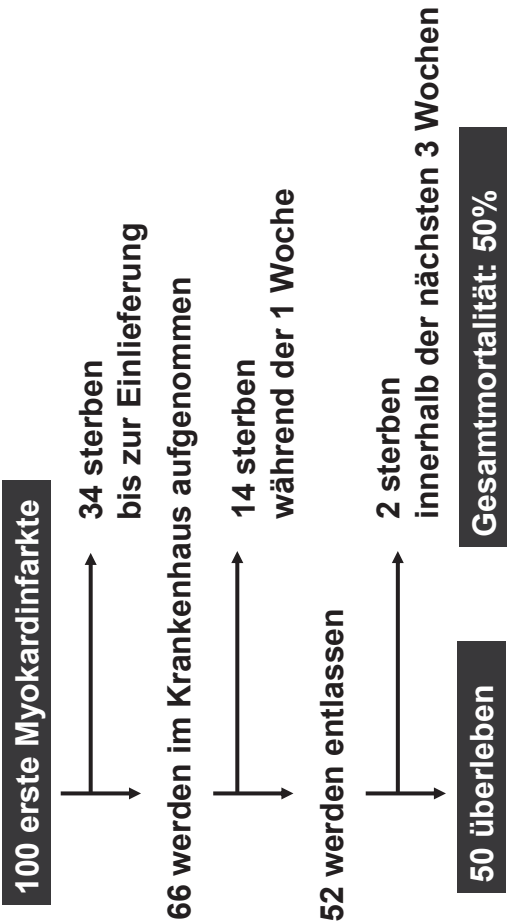
- Folie 322 -

## Notwendigkeit für eine präventive Kardiologie

1. Ein Drittel aller Fälle von plötzlichem Herztod oder akutem Herzinfarkt treten bei bisher asymptomatischen Personen auf.
2. Die Letalität innerhalb 4 Wochen nach Myokardinfarkt beträgt annähernd 50%; der Prozentsatz blieb weitgehend unverändert innerhalb der letzten 10 Jahre (MONICA).

- Folie 323 -

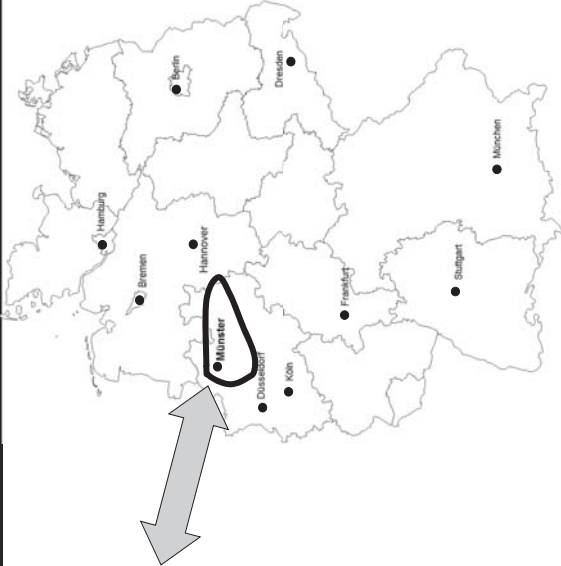
## KHK: Warum Primärprevention?



- Folie 324 -



# PROCAM



- 8 -

- Folie 325 -

## Ranking der Risikofaktoren

|                           | R       |
|---------------------------|---------|
| 1. Alter                  | 0.2418  |
| 2. LDL-Cholesterin        | 0.1935  |
| 3. Rauchen                | 0.1552  |
| 4. HDL-Cholesterin        | -0.1003 |
| 5. Systolischer Blutdruck | 0.0975  |
| 6. Diabetes mellitus      | 0.0781  |
| 7. Familiäre Belastung    | 0.0477  |
| 8. Triglyzeride           | 0.0426  |

- 10 -

- Folie 327 -

## Die PROCAM-Studie

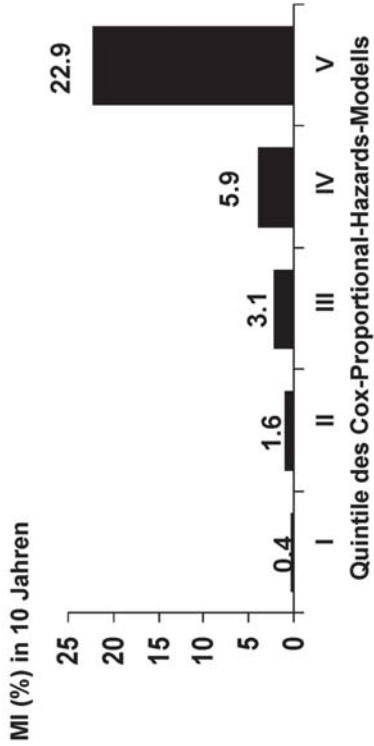
Ergebnisse bei Personen mit einem  
Nachbeobachtungsintervall von 10 Jahren

|                                                             | Männer | Frauen |
|-------------------------------------------------------------|--------|--------|
| Alter                                                       | 35-65  | 45-65  |
| Teilnehmer                                                  | 7152   | 2334   |
| Nichttödlicher Herzinfarkt und<br>koronare (KHK) Todesfälle | 406    | 40     |
| Zerebrovasculäre Ereignisse (ZVE)                           | 65     | 15     |
| andere Todesfälle (außer KHK und ZVE)                       | 295    | 58     |
| Todesfälle durch Krebs                                      | 160    | 39     |

- 9 -

- Folie 326 -

## PROCAM-Algorithmus



Unabhängig Variablen: Alter, systolischer Blutdruck, LDL-C, HDL-C, Triglyzeride, Diabetes mellitus, Rauchen, positive Familienanamnese für MI

406 tödliche und nicht-tödliche Myokardinfarkte in 7,152 Männer im Alter zwischen 35 u. 65 Jahre

- 11 -

- Folie 328 -

# PROCAM Score

|                            | Punkte |                          | Punkte |                          | Punkte |
|----------------------------|--------|--------------------------|--------|--------------------------|--------|
| Alter (Jahren)             |        | Diabetiker               |        | LDL-Cholesterin (mmol/L) |        |
| 35-39                      | 0      | Nein                     | 0      | < 2,6                    | 0      |
| 40-45                      | 6      | Ja                       | 5      | 2,6-3,4                  | 5      |
| 46-50                      | 11     |                          |        | 3,4-4,2                  | 9      |
| 51-55                      | 16     | Systolischer             |        | 4,2-5,0                  | 13     |
| 56-60                      | 20     | Blutdruck (mmHg)         |        | >5,0                     | 18     |
| 61-65                      | 23     | <120                     | 0      |                          |        |
|                            |        | 120-139                  | 2      | Triglyzeride (mmol/L)    |        |
| Positive Familien-anamnese |        | 140-159                  | 4      | <1,15                    | 0      |
| Nein                       | 0      | 160-189                  | 7      | 1,15-1,72                | 2      |
| Ja                         | 4      | >189                     | 10     | 1,73-2,3                 | 3      |
|                            |        |                          |        | >2,3                     | 4      |
| Zigarettenraucher          |        | HDL-Cholesterin (mmol/L) |        |                          |        |
| Nein                       | 0      | < 0,9                    | 10     |                          |        |
| Ja                         | 8      | 0,9-1,15                 | 7      |                          |        |
|                            |        | 1,15-1,4                 | 4      |                          |        |
|                            |        | >1,4                     | 0      |                          |        |

Assmann, Cullen, Schulte  
Circulation, 2002, 105:310

# PROCAM Risiko-Score: 10-Jahres Daten

| Punktzahl | 10-Jahres Risiko (%) | Punktzahl | 10-Jahres Risiko (%) |
|-----------|----------------------|-----------|----------------------|
| ≤20       | ≤1,0                 | 42        | 7,4                  |
| 21        | 1,1                  | 43        | 8,0                  |
| 22        | 1,2                  | 44        | 8,8                  |
| 23        | 1,3                  | 45        | 10,2                 |
| 24        | 1,4                  | 46        | 10,5                 |
| 25        | 1,6                  | 47        | 10,7                 |
| 26        | 1,7                  | 48        | 12,8                 |
| 27        | 1,8                  | 49        | 13,2                 |
| 29        | 2,3                  | 50        | 15,5                 |
| 30        | 2,4                  | 51        | 16,8                 |
| 31        | 2,8                  | 52        | 17,5                 |
| 32        | 2,9                  | 53        | 19,6                 |
| 33        | 3,3                  | 54        | 21,7                 |
| 34        | 3,5                  | 55        | 22,2                 |
| 35        | 4,0                  | 56        | 23,8                 |
| 36        | 4,2                  | 57        | 25,1                 |
| 37        | 4,8                  | 58        | 28,0                 |
| 38        | 5,1                  | 59        | 29,4                 |
| 39        | 5,7                  | ≥60       | ≥30,0                |
| 40        | 6,1                  |           |                      |
| 41        | 7,0                  |           |                      |

Assmann G, Cullen P, Schulte H. Circulation 2002; 105:310-315

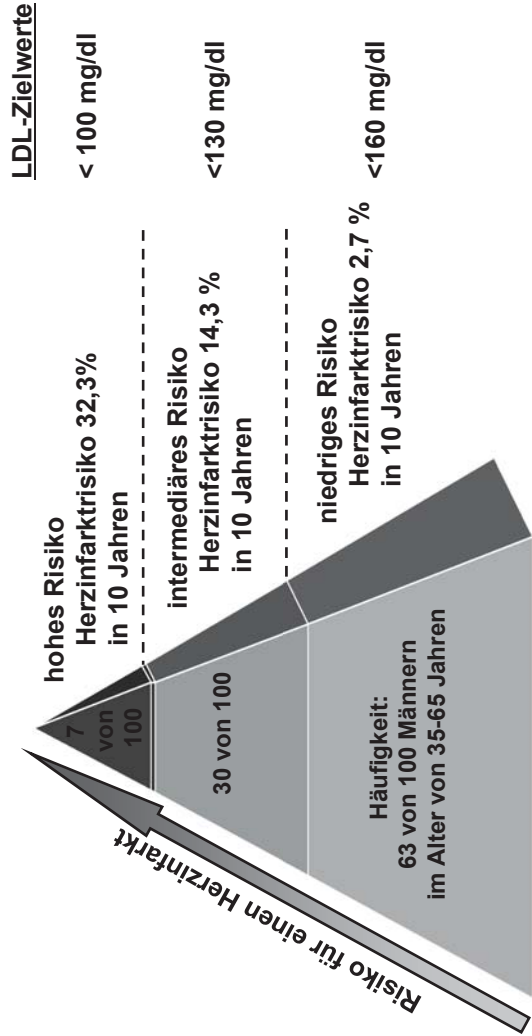
## Meta-Analyse: 14 Statin-Studien bei 90.056 Personen

Die Absenkung des LDL-C mit Statinen um 1 mmol/l (39mg/dl) führt unabhängig vom LDL-C vor Behandlung zu einer Reduktion

- der Gesamtmortalität um 12%,
- der koronaren Mortalität um 19%,
- Koronarer Ereignisse (nicht tödlicher Herzinfarkt oder Koronartod) um 23%,
- der Inzidenzrate des Schlaganfalls um 17%.

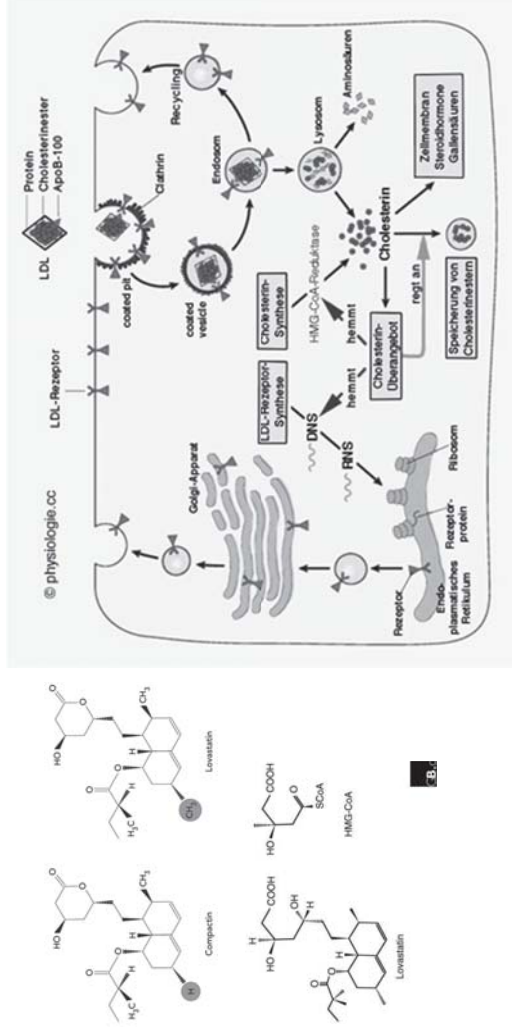
Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al., Lancet 2005; 366:1267-1278

## Herzinfarktrisiko bei Männern ohne Herzbeschwerden und LDL-Cholesterin-Zielwerte



Zahlen berechnet mit dem PROCAM Algorithmus

## Hemmung der Cholesterinsynthese durch Statine erhöht die Anzahl der LDL-Rezeptoren auf der Oberfläche der Leberzelle



- 16 -

- Folie 333 -

## Sechs Medikamentenklassen, die LDL senken

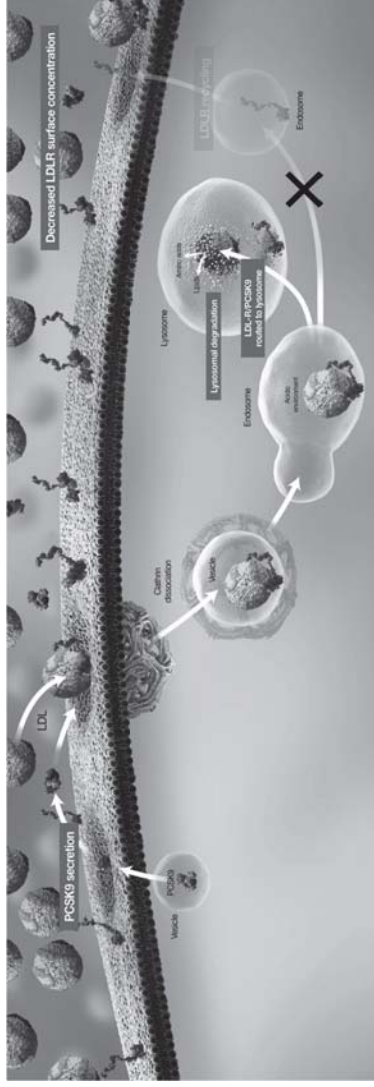
| Medikamentenklasse                                                                                                     | Hauptnebenwirkungen         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Statine</b> (Hemmung der Cholesterinbildung)                                                                        | Muskel, Diabetes mellitus   |
| <b>Ezetimibe</b> (Hemmung der Cholesterinresorption)                                                                   | -                           |
| <b>Anionen-Austauscharze</b> (binden Gallensäure mit Erhöhung der Cholesterinausscheidung)                             | Malabsorption, Verstopfung  |
| <b>PCSK9-Inhibitoren</b> (Herabsetzung der Anzahl an zellulären LDL-Rezeptoren)                                        | -                           |
| <b>Mipomersen</b> (Antisense-Oligonukleotid gegen ApoB, hemmen Bildung von VLDL)                                       | möglicherweise lebertoxisch |
| <b>Lomitapid</b> (Hemmung des mikrosomalen Triglyzeridtransferproteins mit weniger Bildung von Chylomikronen und VLDL) | möglicherweise lebertoxisch |

Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al., Lancet 2005; 366:1267-1278

- Folie 335 -

95

## PCSK9\*-Hemmung erhöht die Anzahl der LDL-Rezeptoren auf der Oberfläche der Leberzelle



\*Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

1. Qian YW, et al. J Lipid Res. 2007;48:1485-1498.
2. Morion DV, et al. J Lipid Res. 2005;46:1157-1167.
3. Zhang DW, et al. J Biol Chem. 2007;282:18602-18612.

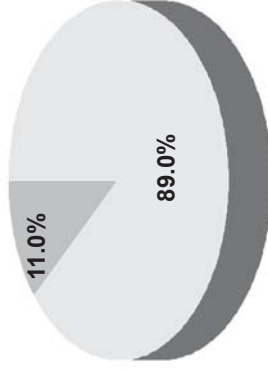
- Folie 334 -

- 17 -

## LDL-Zielwerte werden nicht erreicht

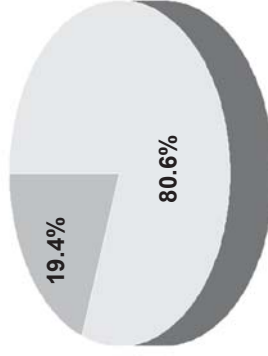
### • Hochrisikopatienten

LDL < 100 mg/dl



asymptomatische Patienten mit hohem Risiko

LDL < 100 mg/dl



symptomatische Patienten

Daten von 4401 niedergelassenen Ärzten, erhoben bei 52.588 Personen im Alter von 35-65 Jahren in den Jahren 2001/2002

- Folie 336 -

- 19 -

LDL-Zielwerte werden nicht erreicht

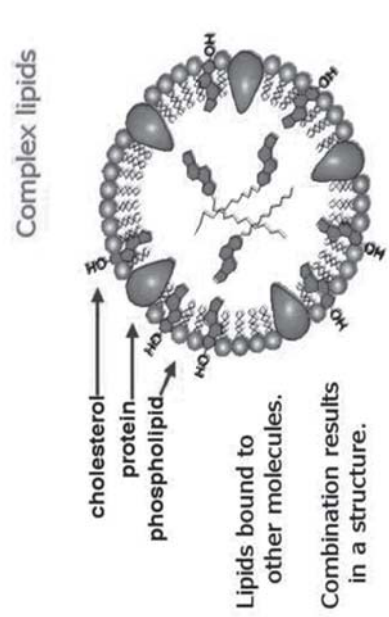
Risiken einer Statin-Therapie

- Myositis bis zur Myopathie
- Brustkrebs bei Frauen\*
- Andere Krebsarten
- Neuropathie
- Störungen des Gedächtnisses und der Konzentration
- Generalisierte Schmerzen
- Depression und Reizbarkeit

McDougall et al. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention, published online July 5, 2013

Was sind Lipoproteine?

Lipoproteine sind Komplexe aus Eiweiß und Lipiden



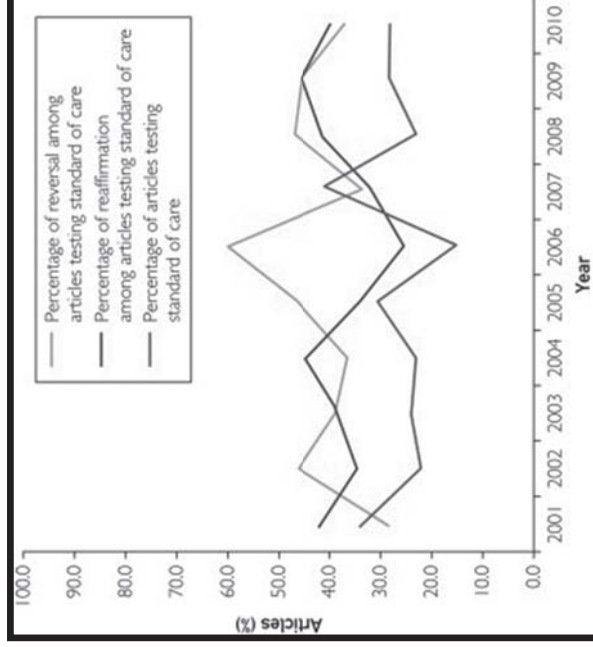
18 - 37

„Standard“-Behandlungen werden oft gewechselt

Prasad V. et al. A Decade of Reversal: Analysis of 146 Contradicted Medical Practices. Mayo Clin Proc 2013; 88:790-798

Periode 2001 - 2010

- Antibiose bei Frauen mit Diabetes und asymptomatischer Bakteriurie
- Hoch-Dosis Chemotherapie + Stammzelltransplantation bei hochrisiko-Brustkrebs
- Dichte Matrazenüberzüge bei Asthma und Rhinitis
- Intensivierte Glukosesenkung bei Diabetes mellitus
- Revaskularisation vs. Medikamente bei Nierenarterienstenose

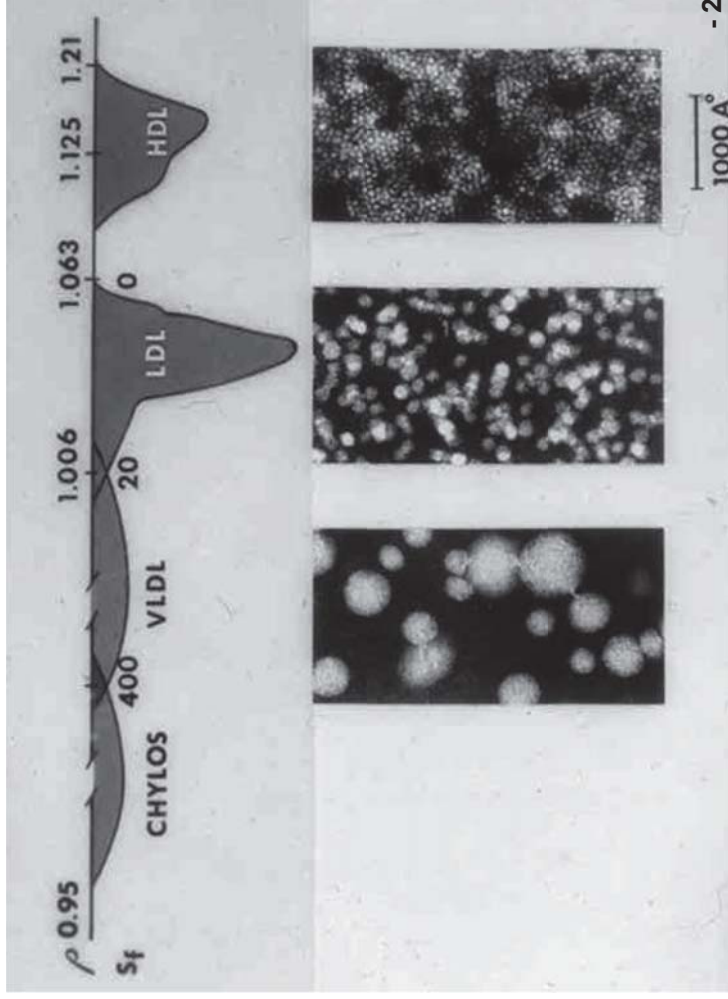


Was machen Lipoproteine?

Transport fettlöslicher Verbindungen:

- Energie (Triglyzeride)
- Zellbaustoffe (Phospholipide, Cholesterin)
- Fettlösliche Vitamine (A, D, K, E)
- Vorstufen:
  - Hormone
  - Eicosanoide
  - Gallensäure





- Folie 341 -

- 24 -

# Funktionen der Apolipoproteine

- Bilden die Membranstruktur der Lipoproteine
- Transportieren Lipide und steuern den Austausch von Lipiden zwischen den Lipoproteinen
- Aktivieren/inhibieren Enzyme
- Molekulares Adressensystem: steuern Andocken der Lipoproteine an Zielorgane/-zellen

- Folie 342 -

- 25 -

## Lipoproteinstoffwechsel

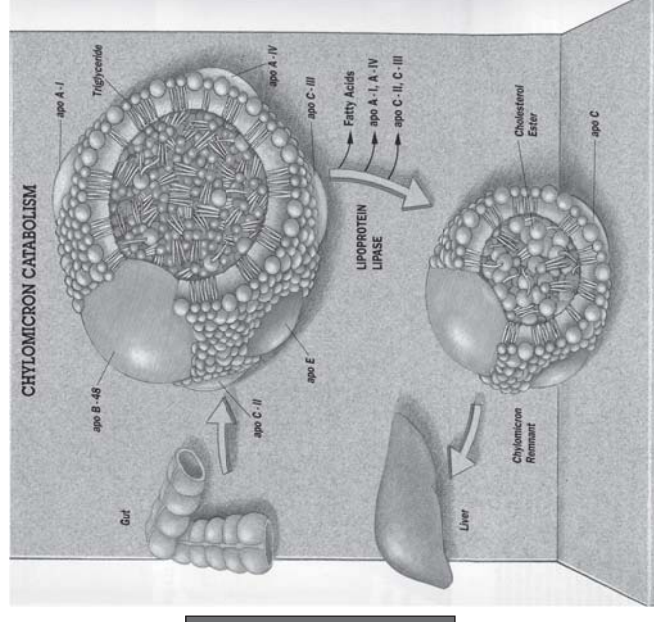
- **Exogener Weg:** Chylomikronen transportieren Nahrungsfette aus dem Magendarmtrakt zur Leber
- **Endogener Weg:** Transport von Fetten, die in der Leber gebildet werden
- **HDL-Stoffwechsel:** Transfer von Cholesterinestern und Apolipoproteinen, reverser Cholesterintransport

- Folie 343 -

- 26 -

## Chylomikronen-Stoffwechsel

Langkettige Fettsäure werden im Dünndarm zu Triglyceriden verestert und in Chylomikronen verpackt. Diese enthalten ApoB48 und treten via den Ductus thoracicus in den portalen Kreislauf ein.



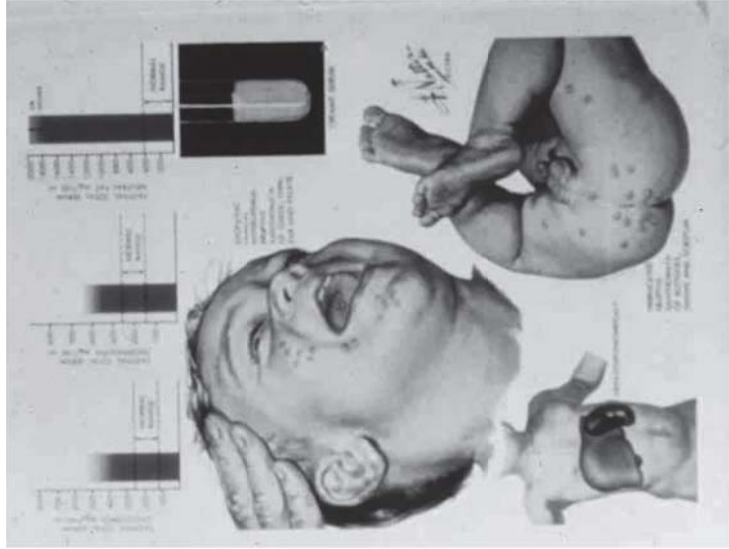
Cholesterol and Atherosclerosis, Grundy

- Folie 344 -

- 27 -

**Familiäre  
Hyperchylomikronämie**

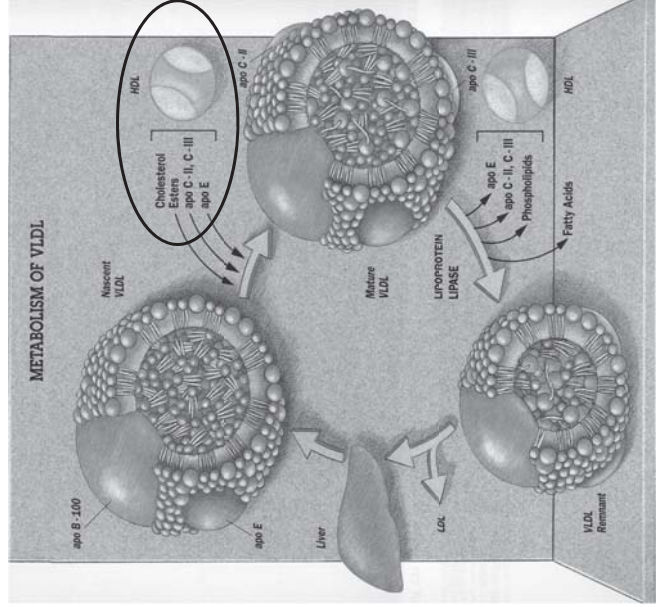
- Seltene, autosomal rezessive Erbkrankheit (Prävalenz ca. 1:1.000.000) mit der Unfähigkeit, Chylomikronen abzubauen
- Ursache: Defekt des Enzyms Lipoprotein Lipase oder seines Co-Faktors Apolipoprotein C-II
- Merkmale: milchiges Serum, Hepatosplenomegalie, Lipidablagerungen in der Haut
- Behandlung: fettarme Diät
- Risiko: nicht erhöht für Atherosklerose, jedoch deutlich erhöht für akute Pankreatitis



- Folie 345 -

**VLDL-  
Stoffwechsel**

Apo C, Apo E sowie Cholesterinester werden vom HDL im Kreislauf aufgenommen



Cholesterol and Atherosclerosis, Grundy

- Folie 347 -

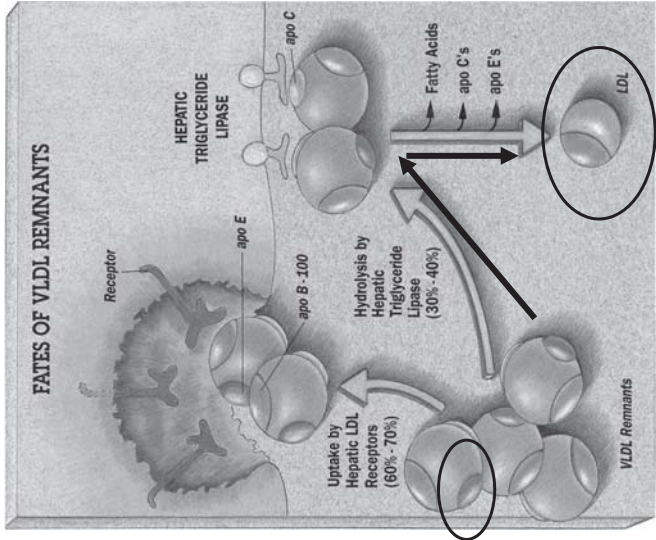
**Lipoproteinstoffwechsel**

- Exogener Weg: Chylomikronen transportieren Nahrungsfette aus dem Magendarmtrakt zur Leber
- **Endogener Weg: Transport von Fetten, die in der Leber gebildet werden**
- HDL-Stoffwechsel: Transfer von Cholesterinester und Apolipoproteinen, reverser Cholesterintransport

- Folie 346 -

**Umwandlung  
von VLDL zu LDL**

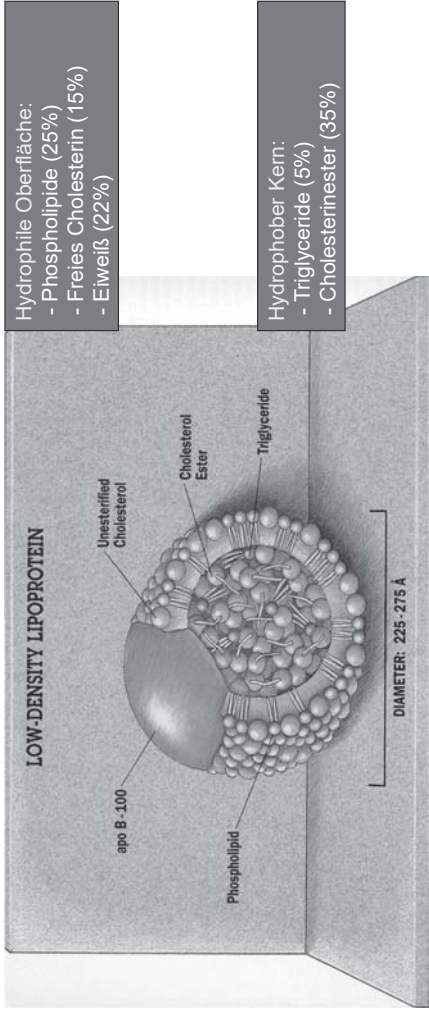
Die hepatische Lipase wandelt IDL zu LDL um



Cholesterol and Atherosclerosis, Grundy

- Folie 348 -

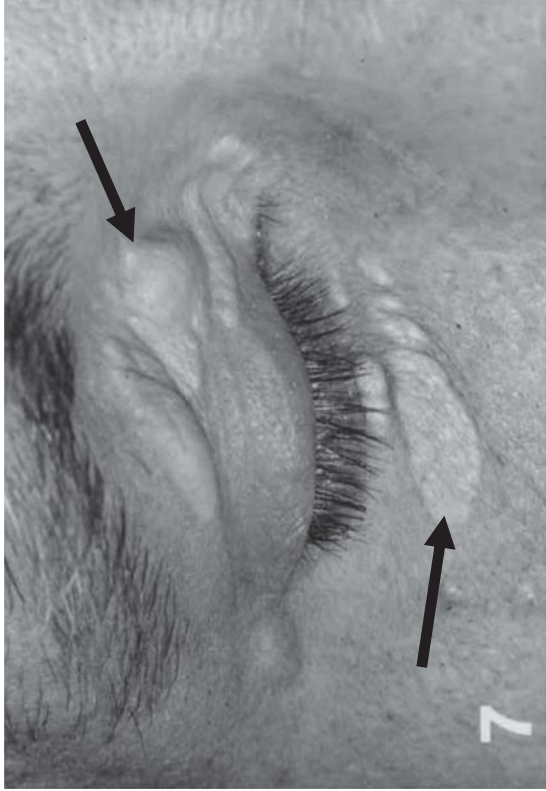
# LDL: cholesterinreich



Cholesterol and Atherosclerosis, Grundy  
- Folie 349 -

- 32 -

## Familiäre Hypercholesterinämie Xanthelasmen

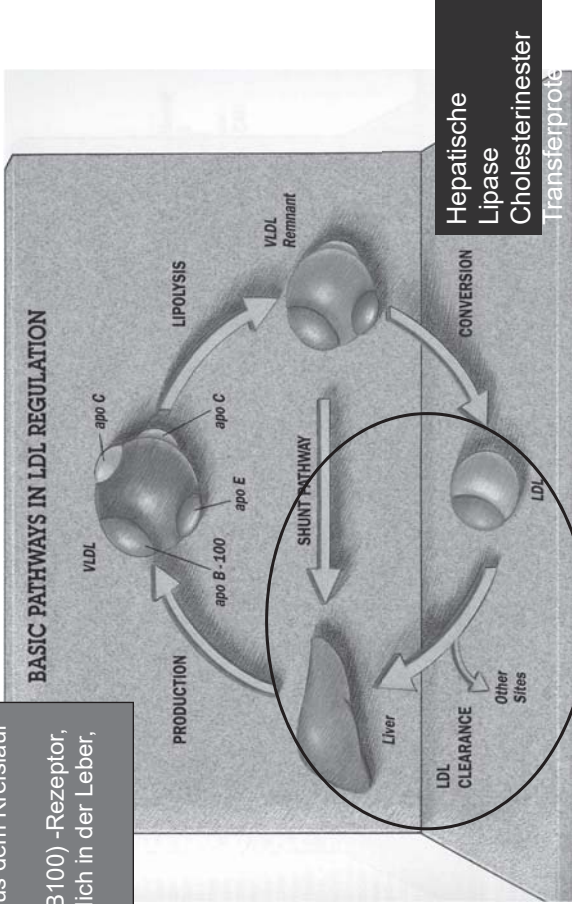


- Folie 351 -

- 34 -

# LDL-Stoffwechsel

LDL wird aus dem Kreislauf durch den LDL (Apo B100) -Rezeptor, hauptsächlich in der Leber, entfernt



Cholesterol and Atherosclerosis, Grundy  
- Folie 350 -

- 33 -

## Lipoproteinstoffwechsel

- Exogener Weg: Chylomikronen transportieren Nahrungsfette aus dem Magendarmtrakt zur Leber
- Endogener Weg: Transport von Fetten, die in der Leber gebildet werden
- **HDL-Stoffwechsel: Transfer von Cholesterinester und Apolipoproteinen, reverser Cholesterintransport**

- Folie 352 -

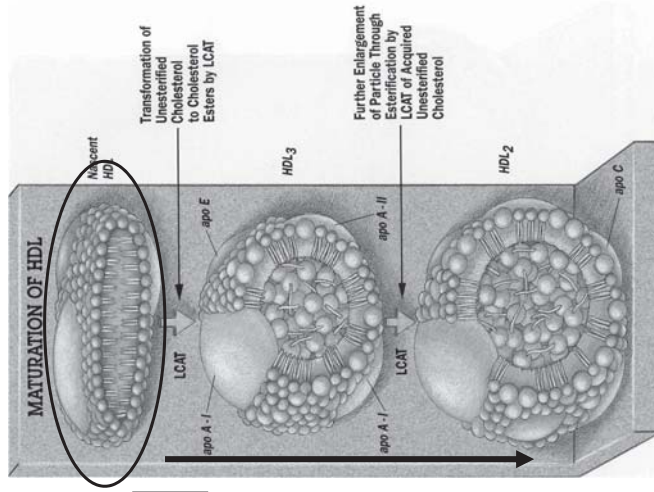
- 35 -



# HDL-Reifung

HDL wird in diskoider Form von der Leber und vom Darm gebildet

Durch Aufnahme von Cholesterin, das von LCAT verestert wird, reift HDL zur Kugelform

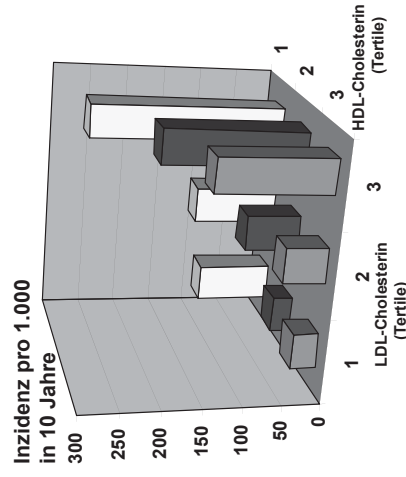
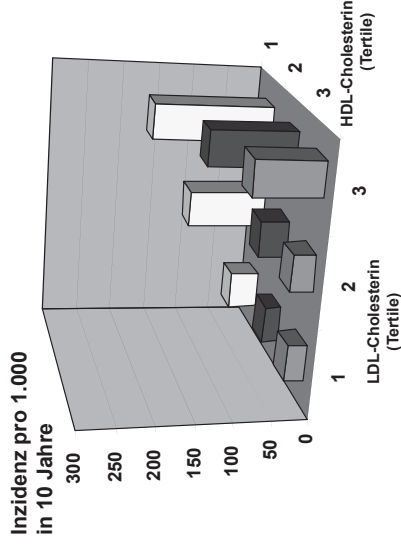


Cholesterol and Atherosclerosis, Grundy

# PROCAM

# Inzidenz von Myokardinfarkten in Abhängigkeit von HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Glukosestoffwechselstatus

**Glukoseintoleranz oder Diabetes mellitus**  
(n = 713, 85 Ereignisse)

Normoglykämie  
(n = 4103, 240 E)

# Klinische Chemie und Laboratoriumdiagnostik

## Vorlesung: Wasser- und Elektrolythaushalt

# Vorlesung: Wasser- und Elektrolythaushalt



Dr. med. Bernhard Schlüter

Centrum für Laboriumsmedizin

– Zentrallaboratorium –

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Campus 1

D-48149 Münster

Tel.: 0251 83-47221

Fax: 0251 83-47225

bernhard.schlueter@ukmeunester.de

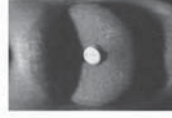
[www.klichi.uni-muenster.de](http://www.klichi.uni-muenster.de)

- Folie 355 -

7

## Ein Fall zum Einstieg

- 20j. Studentin wird ansprechbar in Notaufnahme der UCLA aufgenommen
- Anamnese: am Vorabend auf einer Party mehrere Tab. Ecstasy, viel getrunken und getanzt; bei Rückkehr nach Hause zunächst „unauffällig“, am Morgen jedoch nicht mehr ansprechbar
- **Keine Vorerkrankungen**
- UB: tachykard 124/min; Tachypnoe 30-35/min; RR 88/49, keine peripheren Ödeme, Ausk. bds. feinbl. RGs, Pupillen symm. dilatiert, minimal lichtreaktiv



Zitiert nach PD Dr. Schettler, Göttingen



Ein Fall zum Einstieg

Labor:

Na: 117 mM

Glucose: 5,75 mmol/l

Hb: 13,3 g/dl

S-Osmo: 245 mOsm/kg

U spez. Gewicht: 1,015

CCT:

Hirnödem

Verlauf:

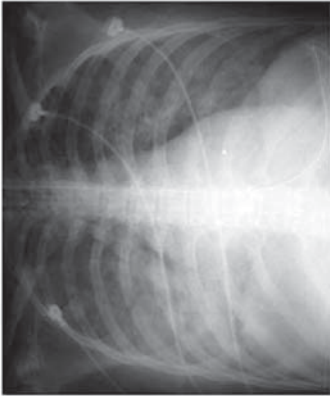
ca. 6,8 l 0,9% NaCl + 0,245 l 3% NaCl;

intermitt. Furosemid, Mannitol

Ausscheidung ca. 3,6 l

Anstieg: Na 117 -> 129 mM

Kreislaufinstabil, nach ca. 13 h Rhythmusstörungen. Exitus nach erfolgloser Reanimation



**Figure 1** Chest X-ray of 20-year-old woman with a plasma sodium concentration of 117 mmol/l after ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) ingestion. Note the capillarization of pulmonary vasculature consistent with pulmonary edema, which is noncardiogenic in this case.

Tägliche Wasserbilanz

| Aufnahme [l]     | Abgabe [l] |
|------------------|------------|
| Flüssigkeit      | 1,0 – 1,5  |
| Feste Nahrung    | 0,7        |
| Oxidationswasser | 0,3        |
| Summe            | 2,0 – 2,5  |
|                  | 1,0 – 1,5  |
|                  | 0,9        |
|                  | 0,1        |
|                  | 2,0 – 2,5  |

Bei Fieber zusätzlicher Wasserverlust 0,5 - 1 Liter je 1 ° C > 37°C

|             | Aufnahme [l] | ECF [l] | Abgabe [l] | Umsatz [% ECF] |
|-------------|--------------|---------|------------|----------------|
| Säugling    | 0,7          | 1,4     | 0,7        | 50             |
| Erwachsener | 2,0          | 14,0    | 2,0        | 16             |

Wasserverteilung im Körper

Mann

Frau

Säugling

Wassergehalt [% KG]

60

50

75

Mann, 70 kg, 42 Liter Gesamtkörperwasser

Intrazellulär

28 Liter

ICF

Extrazellulär

14 Liter

ECF

Interstitium

11 Liter

ISF

Plasma

3 Liter

IVF

2

:

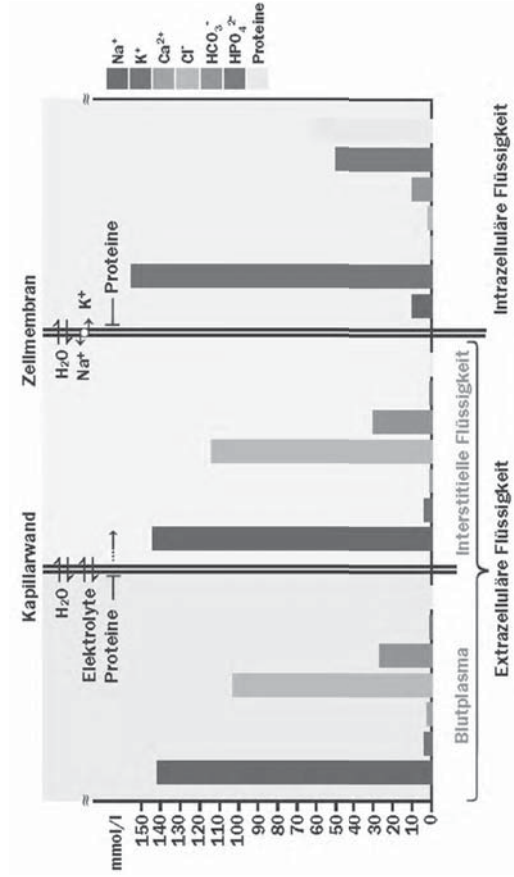
1

3

:

1

Ionenverteilung in Kompartimenten



## Regulationsprinzipien Natrium-Wasser-Haushalt

**Ziel: Isotonie und Isovolumämie in ECF**

Isotonie  $\longrightarrow$  Regulation primär über Wasserbilanz

Isovolämie  $\longrightarrow$  Regulation primär über Natriumbilanz

Die Systeme sind auf **Volumenerhalt** optimiert !

- Folie 361 -

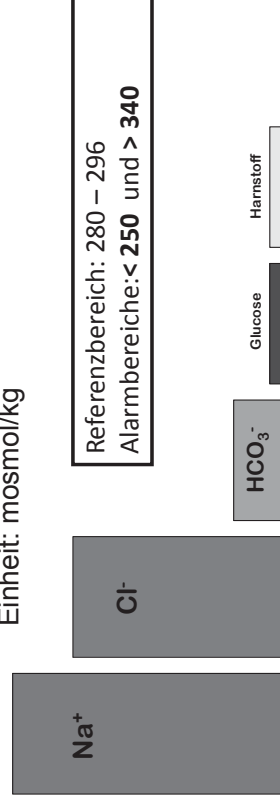
- 7 -

## Serum-Osmolalität

Definition der Osmolalität:

Gesamtzahl gelöster Teilchen pro kg H<sub>2</sub>O

Einheit: mosmol/kg



Berechnete S-Osmolalität:  $2 \times [\text{Na}^+] + [\text{Glucose}] + [\text{Harnstoff}]$

Alle Konzentrationen in mmol/l

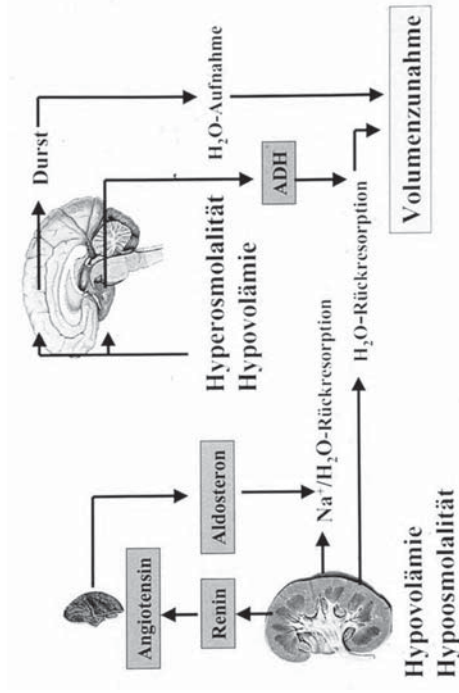
Glucose: mg/dl : 18 = mmol/l

Harnstoff: mg/dl : 6 = mmol/l

- Folie 363 -

- 9 -

## Osmo- und Volumenregulation



- Folie 362 -

- 8 -

## Urin-Osmolalität

Einheit: mosmol/kg  
Referenzbereich: 50 – 1200  
Durstversuch 14 h: > 800

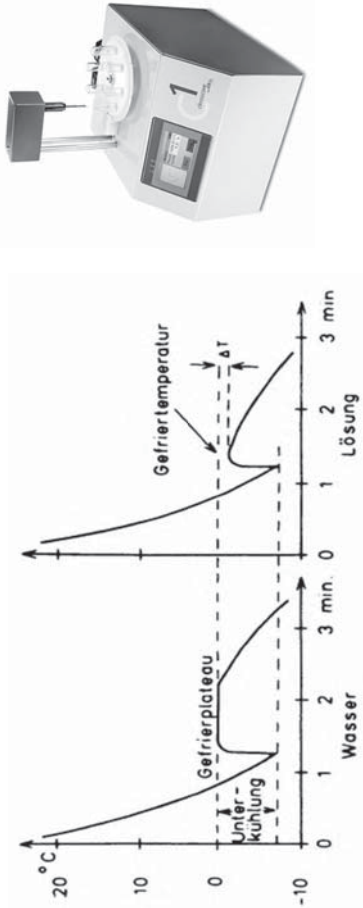


Berechnete U-Osmolalität:  
 $2 \times ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{NH}_4^+]) + [\text{Harnstoff}] + [\text{Glucose}]$

- Folie 364 -

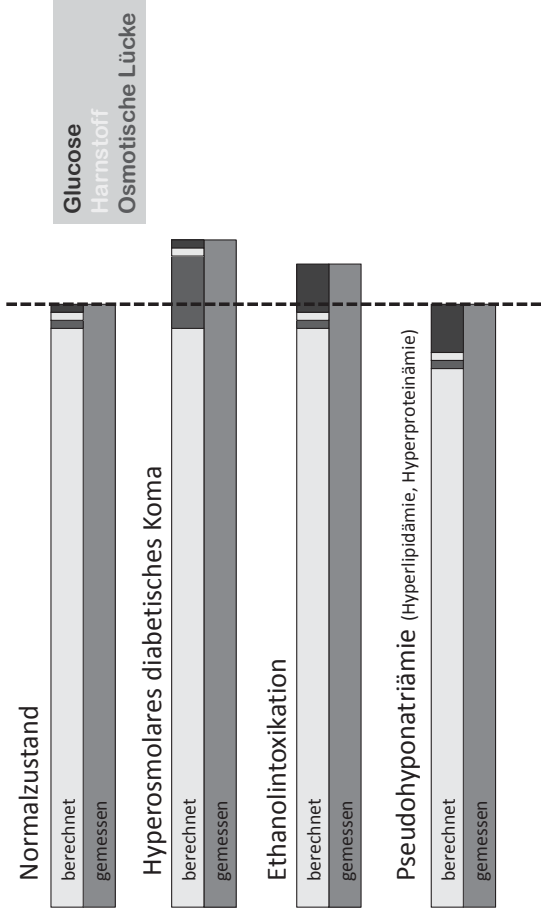
- 10 -

Kryoskopische Osmolalitätsmessung



$\Delta T \sim$  Anzahl der gelösten Teilchen/kg

Osmotische Lücke : Beispiele



Osmotische Lücke im Serum

Definition:

Gemessene S-Osmolalität minus berechnete S-Osmolalität

Referenzbereich: < 6 mosmol/kg

Medizinischer Nutzen:

Vergrößerte Lücke Hinweis auf anomale Osmolyte

- Intoxikationen (z.B. Ethanol, Methanol)
- Lactatazidose
- Ketoazidose
- Mannit-Infusion

Beispiel:

Blut-Ethanolgehalt von 1g/kg (= 1 Promille)

S-Osmolalität und osmotische Lücke  $\uparrow$  um 22 mosmol/kg

Volumenänderungen der ECF

| Hypohydratation                        | Hyperhydratation |
|----------------------------------------|------------------|
| Durst                                  | Ödeme            |
| Tachykardie                            | Gewichtszunahme  |
| RR-Abfall                              | Dyspnoe          |
| Oligurie (bei normaler Nierenfunktion) | Lungenödem       |



Bildquelle: Medicoconsult



Bildquelle: Wikipedia

Störungen im Natrium- und Wasserhaushalt

| ECF-Änderung   | Tonizität | S-Natrium<br>S-Osmo | MCV | Hämatokrit<br>Serumeiweiß |
|----------------|-----------|---------------------|-----|---------------------------|
| Hypohydration  | isoton    | =                   | =   | ↑                         |
|                | hypoton   | ↓                   | ↑   |                           |
|                | hyperton  | ↑                   | ↓   |                           |
| Hyperhydration | isoton    | =                   | =   | ↓                         |
|                | hypoton   | ↓                   | ↑   |                           |
|                | hyperton  | ↑                   | ↓   |                           |

- 15 -

- Folie 369 -

Hypoosmolare Hyponatriämie  
S- Na<sup>+</sup> < 135 mmol/l; S-Osmo < 280 mosmol/kg

|                                                                                                         |                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 1. Körperbestand an Wasser ↑↑ und an Natrium ↑                                                          |                                                          |
| Hypotone Hyperhydratation, Dilutionshyponatriämie                                                       |                                                          |
| Ödeme, Gewicht ↑, ECFV ↑                                                                                |                                                          |
| Effektives arterielles Blutvolumen ↓ ➡ Barorezeptoren aktivieren RAAS, nicht-osmotische ADH-Sekretion ↑ |                                                          |
| <b>Extrarenal:</b><br>Herzinsuffizienz<br>Leberzirrhose<br>Nephrotisches Syndrom                        | <b>Renal:</b><br>Akute und chronische Niereninsuffizienz |
| U-Natrium < 20 mmol/l                                                                                   | U-Natrium > 20 mmol/l                                    |

- Folie 371 -

- 17 -

Hyponatriämie

- S-Natrium < 135 mmol/l
  - schwer < 125 mmol/l
- Häufig
  - 1-2 % der Krankenhauspatienten betroffen
- Klinik:
  - meist asymptomatisch
  - MER herabgesetzt, Lethargie, Orientierungslosigkeit, Adynamie, Appetitverlust, evtl. Krampfanfälle

- Folie 370 -

- 16 -

Dritter Raum: Beispiel Aszites



- Folie 372 -

- 18 -



# Hypoosmolare Hyponatriämie

S- Na<sup>+</sup> < 135 mmol/l; S-Osmo < 280 mosmol/kg

|                                                                                                      |                                                                           |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--|
| 2. Körperbestand an Natrium ↓↓ und an Wasser↓                                                        |                                                                           |  |
| Hypotone Hypohydration                                                                               |                                                                           |  |
| Volumenmangel, RR ↓, ECFV ↓                                                                          |                                                                           |  |
| ECFV ↓ ➡ nicht-osmotische ADH-Sekretion ↑                                                            |                                                                           |  |
| <b>Extrarenal:</b><br>Diarrhoe, Erbrechen<br>Verbrennung, Trauma<br>Pankreatitis, Peritonitis, Ileus | <b>Renal:</b><br>Diuretika, Salzverlustnieren,<br>Mineralocorticoidmangel |  |
| U-Natrium < 20 mmol/l<br>U-Osmolalität hyperton                                                      | U-Natrium > 20 mmol/l                                                     |  |

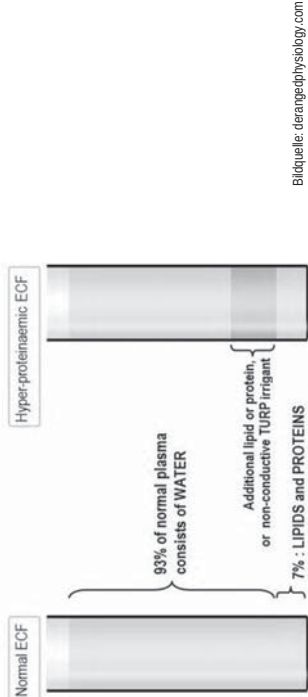
- Folie 373 -

- 19 -

# Isoosmolare Hyponatriämie = Pseudothyonatriämie

S- Na<sup>+</sup> < 135 mmol/l; S-Osmo 280 -296 mosmol/kg

- [Na<sup>+</sup>] im Serumwasser normal
- [Na<sup>+</sup>] im Gesamtserum erniedrigt
- Auftreten bei Hyperlipidämie / Hyperproteinämie
- Unterschied messtechnisch begründet



- Folie 375 -

- 21 -

# Hypoosmolare Hyponatriämie

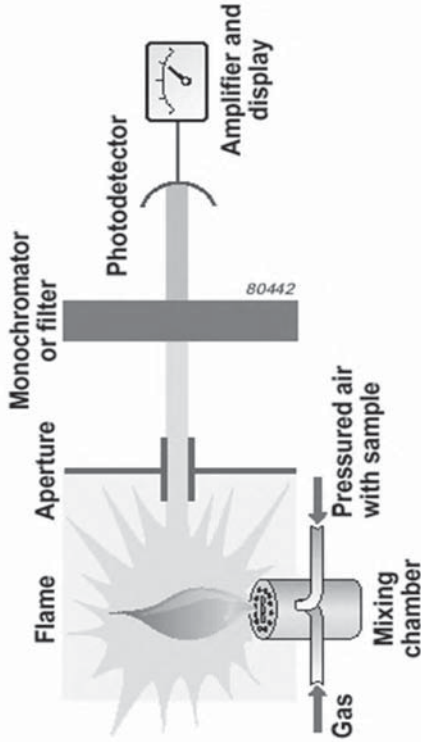
S- Na<sup>+</sup> < 135 mmol/l; S-Osmo < 280 mosmol/kg

|                                                                         |                                                                   |                                                                                          |                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 3. Körperbestand an Natrium normal und an Wasser (↑)                    |                                                                   |                                                                                          |                                                                   |
| Normale Hydratation bis mäßige Hyperhydratation                         |                                                                   |                                                                                          |                                                                   |
| Ø Ödeme, ECFV (↑)                                                       |                                                                   |                                                                                          |                                                                   |
| ADH-Sekretion ↑ oder ADH-Wirkung ↑                                      |                                                                   |                                                                                          |                                                                   |
| SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion, Schwartz-Bartter-Syndrom) |                                                                   |                                                                                          |                                                                   |
| <b>Endokrin:</b><br>Glucocorticoid-mangel,<br>Hypothyreose              | <b>Psychogen:</b><br>Schmerz, Stress,<br>Psychogene<br>Polydipsie | <b>Medikamente:</b><br>Morphin,<br>Antidepressiva,<br>Indomethacin,<br>Carbamazepin u.a. | <b>Varia:</b><br>Paraneoplastisch<br>Pneumonie, ZNS-<br>Störungen |
| U-Natrium > 20 mmol/l<br>U-Osmolalität inadäquat hoch (> 300 mosmol/kg) |                                                                   |                                                                                          |                                                                   |

- Folie 374 -

- 20 -

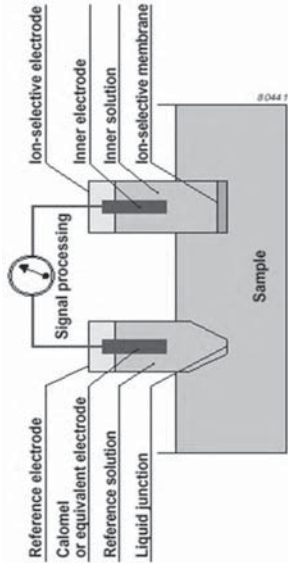
# Flammenphotometer



- Folie 376 -

- 22 -

# Ionenselektive Elektrode (ISE)



- Potentialdifferenz ~ log der Ionenkonzentration in der Probe
- Direkte ISE (ohne Probenverdünnung) unabhängig von Lipid / Proteinkonzentration

- Folie 377 -

- 23 -

# Hypernatriämie

- S-Natrium > 145 mmol/l
  - schwer > 160 mmol/l
- Seltener
  - 0,2 -0,3 % der Krankenhauspatienten betroffen
- Klinik:
  - Zelluläre Dehydratation führt zu neurologischer Symptomatik
  - MER gesteigert, Ruhelosigkeit, Muskelzittern, Krämpfe, Koma, evtl. cerebrale Blutung
  - Hohe Mortalität bei schwerer Form

- Folie 379 -

- 25 -

# Hyperosmolare Hyponatriämie

S- Na<sup>+</sup> < 135 mmol/l; S-Osmo > 296 mosmol/kg

|                                                          |                                                                                        |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Körperbestand an Na <sup>+</sup> ↓ und an Wasser ↓       |                                                                                        |
| Hypertone Hypohydratation                                |                                                                                        |
| Volumenmangel vorzugsweise intrazellulär, RR (↓), ECFV ↓ |                                                                                        |
| Nicht-Natrium Osmolyte ↑ ⇔ osmotische Diurese            |                                                                                        |
| <b>Hyperglykämie</b><br>Entgleister Diabetes mellitus    | <b>latrogen</b><br>Übermäßige Glucoseinfusion<br>Mannit-Infusion (Hirndruckbehandlung) |
| U-Natrium > 20 mmol/l<br>U-Osmolalität hyperton          |                                                                                        |

- Folie 378 -

- 24 -

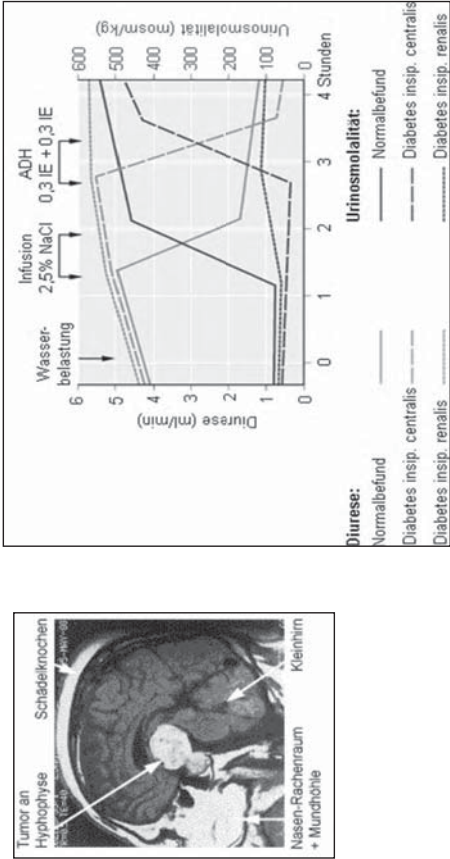
# Hypernatriämie

| Körperbestand an Natrium                               |                                                         |                                         |                                                                                        |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Niedrig                                                | Normal                                                  | Hoch                                    |                                                                                        |
| Hypertone Hypohydratation                              |                                                         |                                         |                                                                                        |
| H <sub>2</sub> O-Verlust > Na <sup>+</sup> -Verlust    |                                                         | H <sub>2</sub> O-Verlust                | Hypertone Hyperhydratation                                                             |
| <b>Renal:</b><br>Osmotische Diurese                    | <b>Renal:</b><br>Diabetes insipidus centralis / renalis | <b>Extrarenal:</b><br>Haut/<br>Atemwege | <b>latrogen:</b><br>Zufuhr hypertoner Na <sup>+</sup> -<br>Lösungen, hypertone Dialyse |
| <b>Extrarenal:</b><br>Durchfälle<br>Massives Schwitzen |                                                         |                                         | <b>Endokrin:</b> Primärer<br>Hyperaldosteronismus                                      |
| U-Natrium                                              |                                                         |                                         |                                                                                        |
| > 20 mmol/l                                            | < 20 mmol/l                                             | variabel                                | > 20 mmol/l                                                                            |
| U-Osmolalität                                          |                                                         |                                         |                                                                                        |
| Iso-/hypoton                                           | hyperton                                                | variabel                                | hyperton                                                                               |
|                                                        |                                                         |                                         | Iso- oder hyperton                                                                     |

- Folie 380 -

- 26 -

Beispiel Diabetes insipidus



- Folie 381 -

- 27 -

Symptome der Dyskaliämie

| Funktion         | Hypokaliämie                               | Hyperkaliämie                                   |
|------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Neurologisch     | Schwäche, Hyporeflexie, Apathie, Somnolenz | Hypo/Areflexie, Parästhesien, Schwäche, Lähmung |
| Kardial          | Arrhythmien, Extrasystolen                 | Bradykardie, Kammerflimmern, Asystolie          |
| Gastrointestinal | Obstipation, Ileus                         | Erbrechen, Koliken, Diarrhoe                    |
| Renal            | Tubulopathie, renaler Diabetes insipidus   |                                                 |

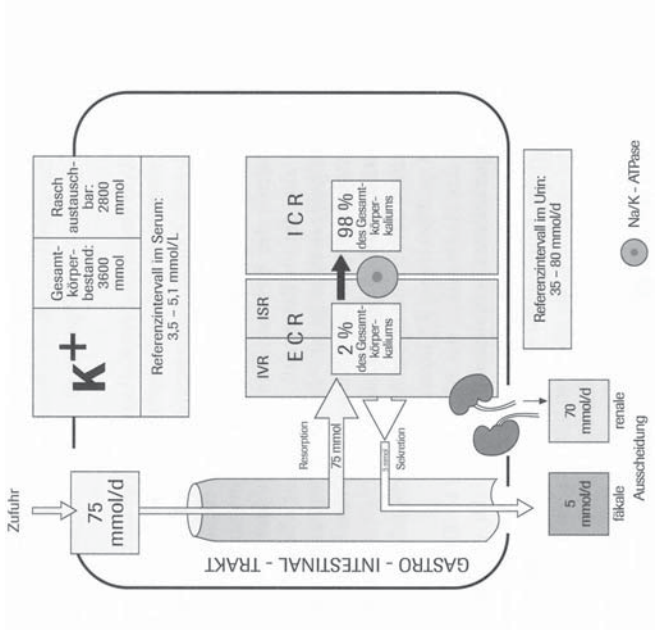
je schneller die Entwicklung der Dyskaliämie, umso stärker die Symptomatik !

chronische Dyskaliämien oft symptomarm!

- Folie 383 -

- 29 -

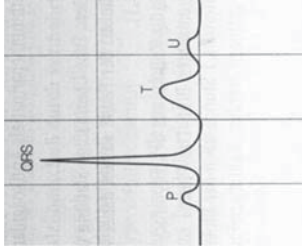
Kalium



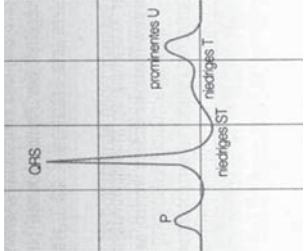
- Folie 382 -

- 28 -

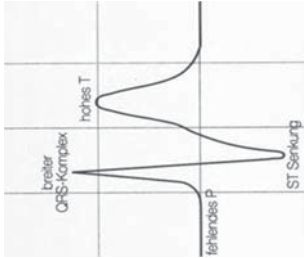
EKG-Veränderungen bei Dyskaliämie



Normokaliämie



Hypokaliämie

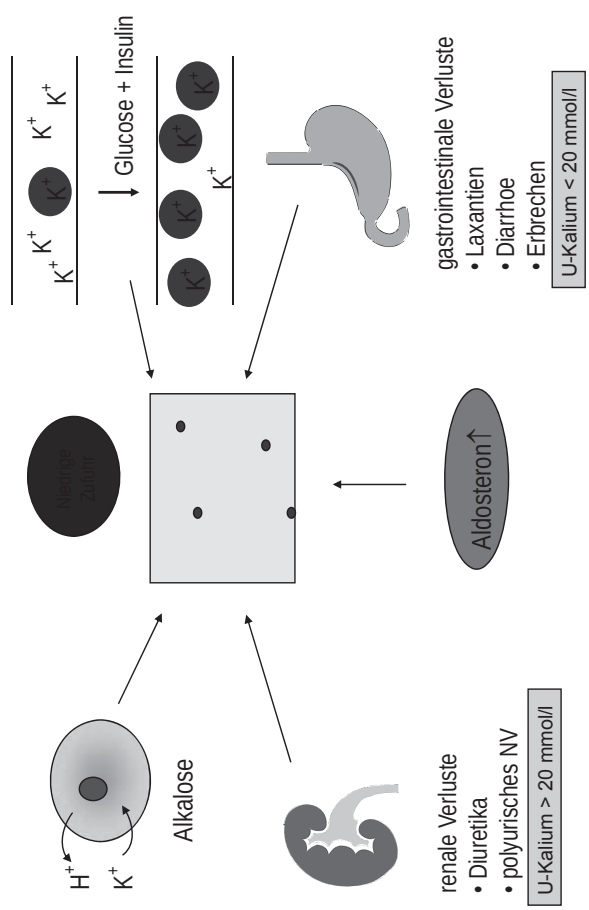


Hyperkaliämie

- Folie 384 -

- 30 -

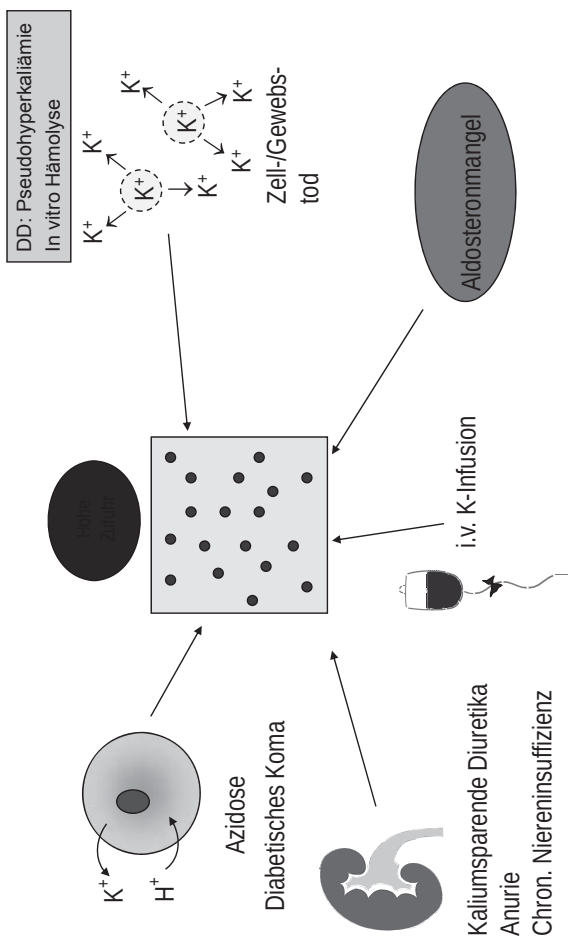
# Ursachen der Hypokaliämie



- Folie 385 -

- 31 -

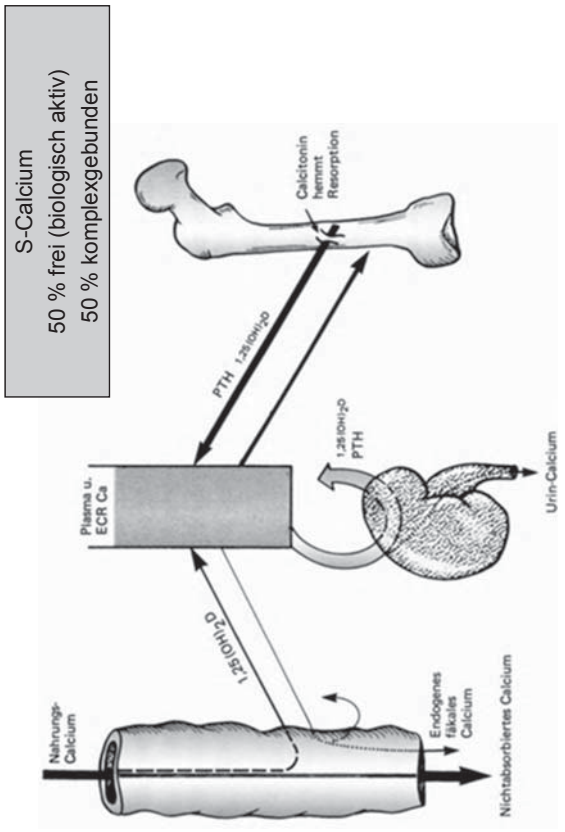
# Ursachen der Hyperkaliämie



- Folie 386 -

- 32 -

# Calcium



- Folie 387 -

- 33 -

# Klinik der Calciumstörungen

| Hypocalciämie               | Hypercalciämie                                                              |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
|                             | Polyurie                                                                    |
| Knochenmineralisation ↓     | Nephrocalcinose, Harnsteine                                                 |
| Katarakt                    | GIT Ulcera, Obstipation                                                     |
| Herzrhythmusstörungen, QT ↑ | Hypertonie, Rhythmusstörungen, QT ↓                                         |
| Übererregbarkeit, Tetanie   | Muskelschwäche, Psychose, Somnolenz                                         |
|                             | Krise (> 3,5 mmol/l): akute Lebensgefahr<br>Koma, Nierenversagen, Asystolie |

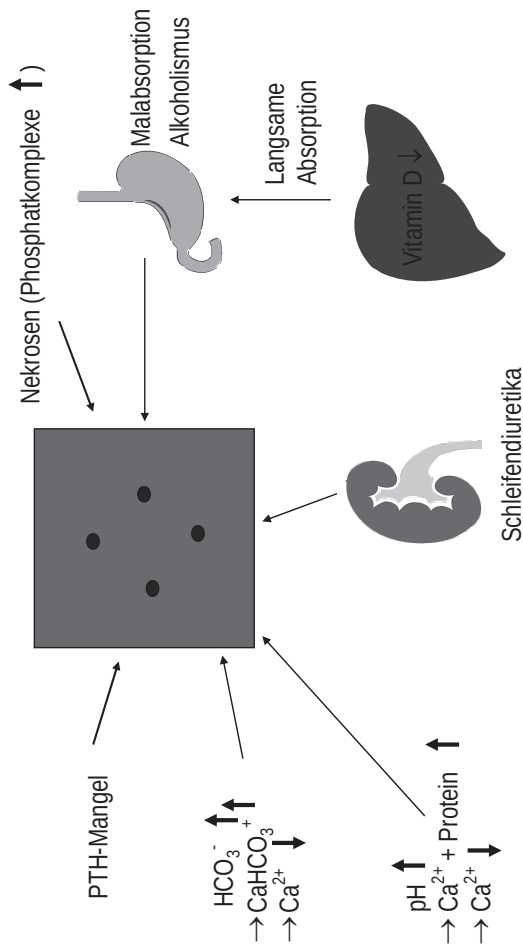


- Folie 388 -

- 34 -



## Ursachen der Hypocalcämie



- Folie 389 -

- 35 -

## Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik Vorlesung: Point-of-Care-Testing (POCT)



Dr. med. Bernhard Schlüter

Centrum für Laboratoriumsmedizin

– Zentrallaboratorium –

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Campus 1

D-48149 Münster

Tel.: 0251 83-4721

Fax: 0251 83-47225

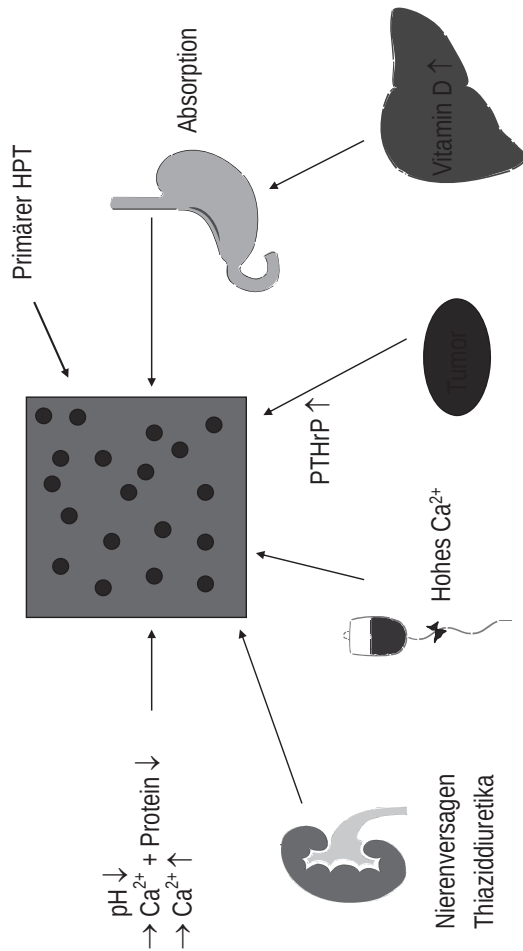
[bernhard.schluter@ukmuenster.de](mailto:bernhard.schluter@ukmuenster.de)

[www.klchi.uni-muenster.de](http://www.klchi.uni-muenster.de)

- Folie 391 -

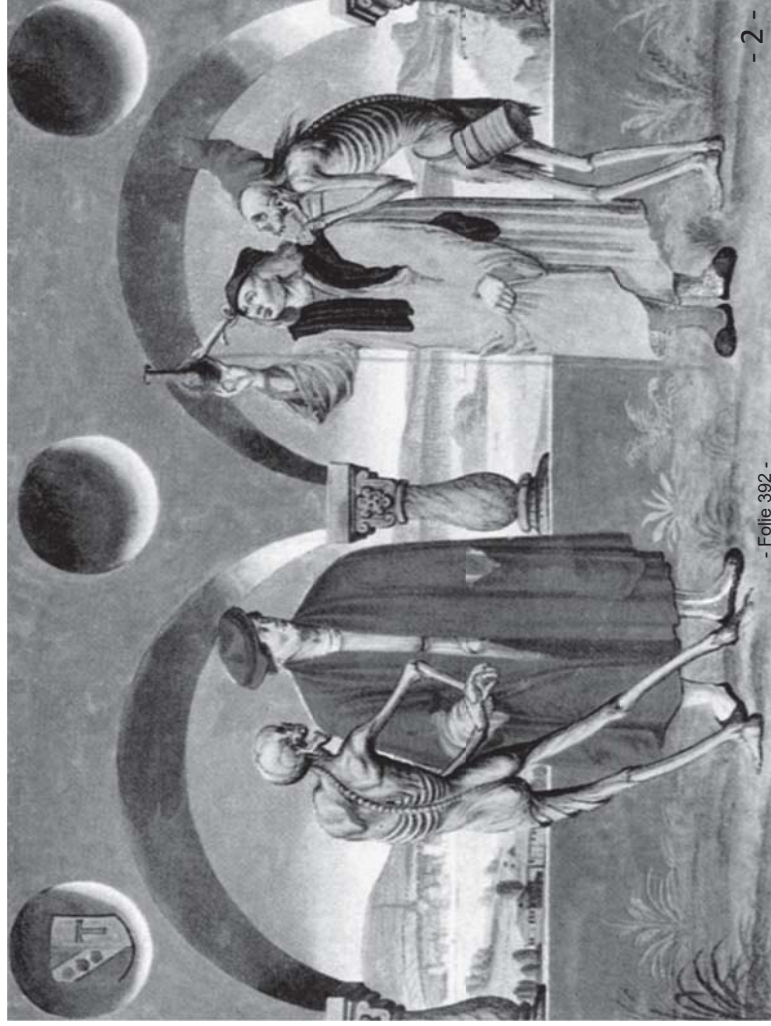
- 1 -

## Ursachen der Hypercalciämie



- Folie 390 -

- 36 -



- Folie 392 -

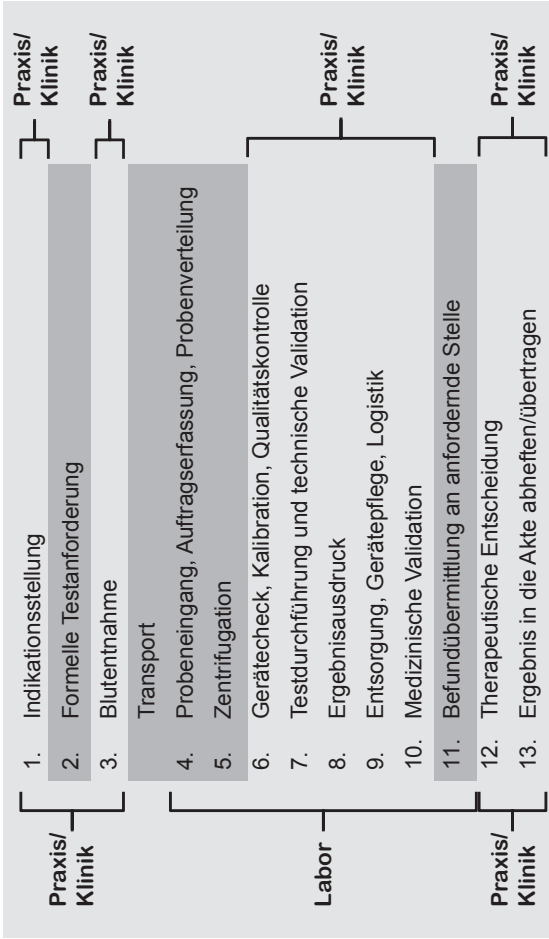
- 2 -

# Point-Of-Care-Testing

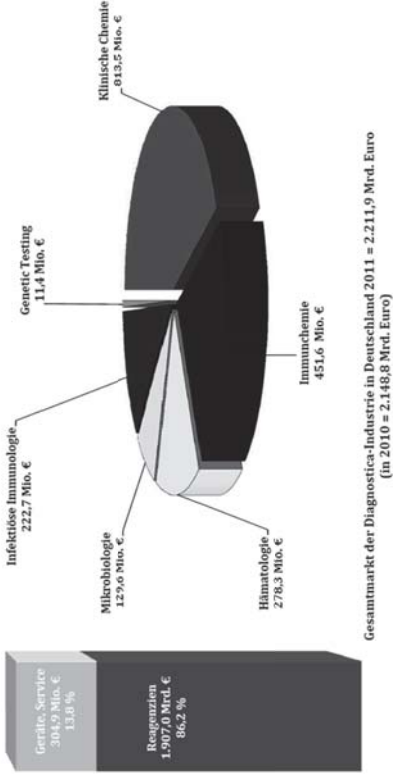
## Laboruntersuchungen

- außerhalb des Laboratoriums
- in unmittelbarer Nähe zum Patienten
- ohne Probenvorbereitung und meist ohne Pipettierschritte
- mit Messgeräten für Einzelprobenmessungen
- mit Fertigreagenzien
- ohne Notwendigkeit einer eingehenden medizinisch-technischen Qualifikation für die Gerätebedienung
- mit rascher Verfügbarkeit der Ergebnisse
- mit unmittelbarer Ableitung therapeutischer Konsequenzen aus den Messergebnissen

## Labordiagnostischer Prozess

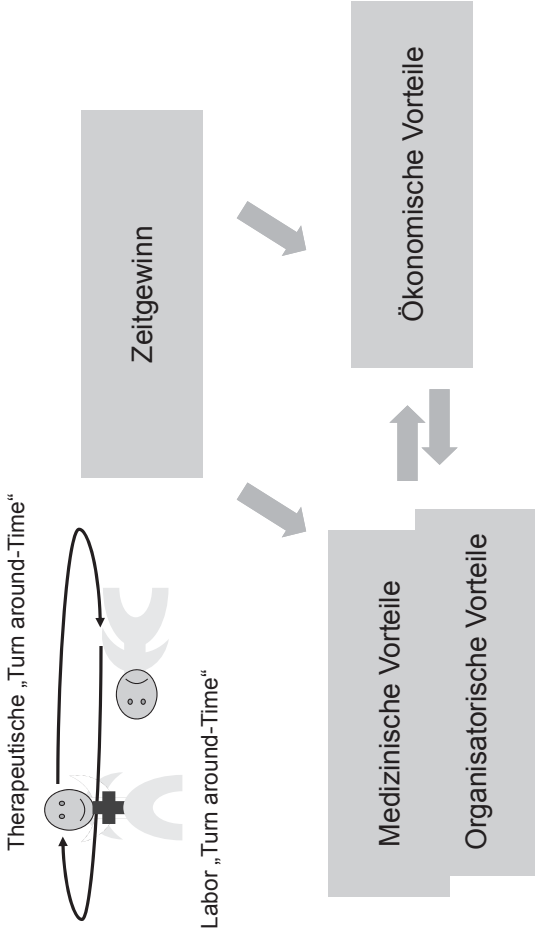


# IVD-Markt Deutschland



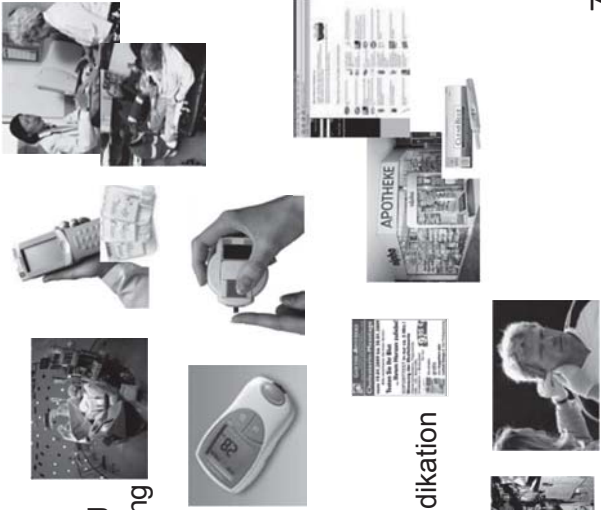
Davon ca. 800 Mio. € für POCT  
500 Mio. € Blutzuckertestung (Streifen/Geräte)

## Konzeptionelle Besonderheit



Einsatzgebiete und Geräteformate

- Point of Care-Testing  
Klinische Krankenversorgung  
Ambulante Krankenversorgung
- Home- Testing  
Patientenselbstkontrolle
- Over the Counter-Testing  
ohne/relative medizinische Indikation
- Spezialbereiche



- Folie 397 -

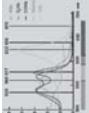
POCT-Parameter

|                              |                                                                                                    |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Blutgase                     | pH, pCO <sub>2</sub> , pO <sub>2</sub>                                                             |
| Elektrolyte                  | Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> , ion. Ca <sup>++</sup> , ion. Mg <sup>++</sup> |
| Substrate                    | Chol, Trig, Crea, Harnstoff, Harnsäure, Bili, Laktat, NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>                 |
| Enzyme                       | Amy, ALP, CK, AST, ALT, γ-GT                                                                       |
| Gerinnung                    | ACT, aPTT, TPT (INR), D-Dimer, Plättchenfunktionsteste                                             |
| Kardiale Marker              | Troponin I/T, Myoglobin, CK-MB, BNP/NT-pro-BNP                                                     |
| Diabetes mellitus            | Glukose, HbA <sub>1c</sub> , Mikroalbumin, minimalinvasive Glukoseüberwachung                      |
| Sepsis/Infektion             | CRP, PCT, LBP, IL-6, IL-8                                                                          |
| Allergie Diagnostik          | Allergen spezifisches IgE                                                                          |
| TDM/DOA                      | Alc, Amph, Barb, Benzo, Cannabis, Kokain, Methadon, Opiate                                         |
| Infektiologie                | HIV, Chlamydia, Mononucleose....                                                                   |
| Fertilität                   | HCG, LH/FSH Urin, Spermienzählung                                                                  |
| Urindiagnostik/Stuhlagnostik | Teststreifen (pH, Gluc, Prot, Ket, Bil, Urobil, Nitrit, Blut im Stuhl, Albumin im Stuhl)           |
| Nicht – invasive Diagnostik  | Transkutane pCO <sub>2</sub> und pO <sub>2</sub> neonatales Bili,                                  |
| Patienten Selbsttestung      | Glukose, TPT (INR), Ketone                                                                         |

mod. nach P. Luppia, IGLD Tagung München, 13. März 2009

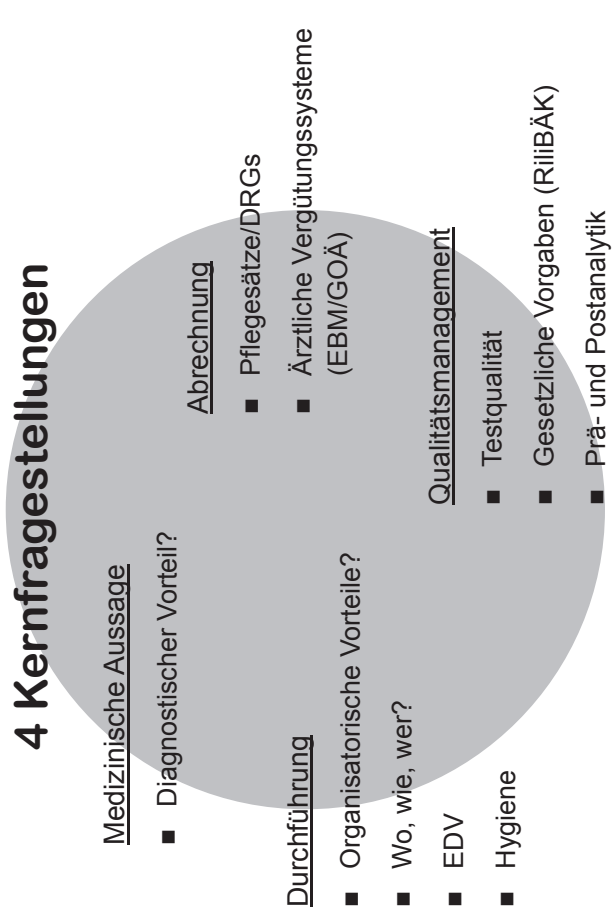
- Folie 398 -

Methodik

|                                                                                       |                           |                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------|
|   | pH, Blutgase, Elektrolyte | Elektrochemisch |
|  | Glucose, Urinstatus       | Enzymatisch     |
|  | Herzmarker, Drogen        | Immunologisch   |
|  | Quick (INR), PTT          | Funktionell     |
|  | Hb und Hb-Derivate        | Optisch         |

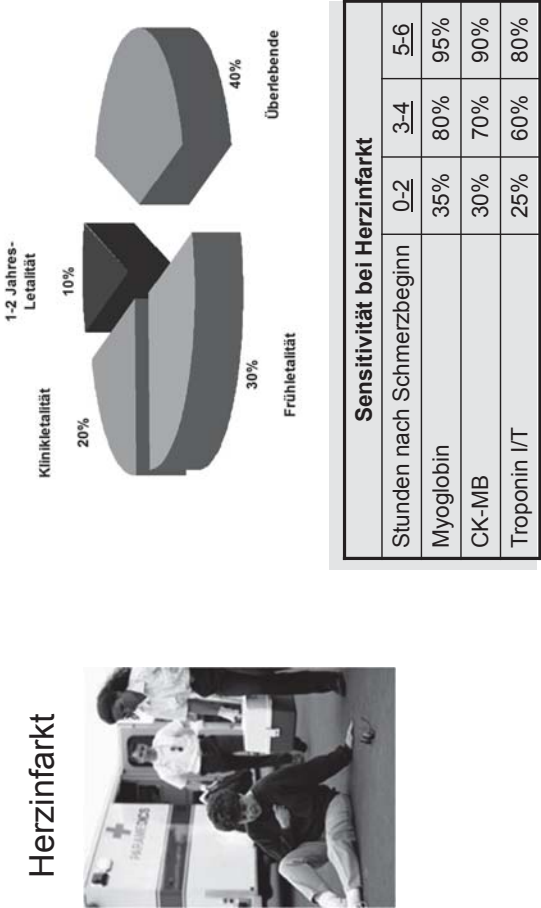
- Folie 399 -

4 Kernfragestellungen



- Folie 400 -

# Kardiale Marker (Herzinfarkt)

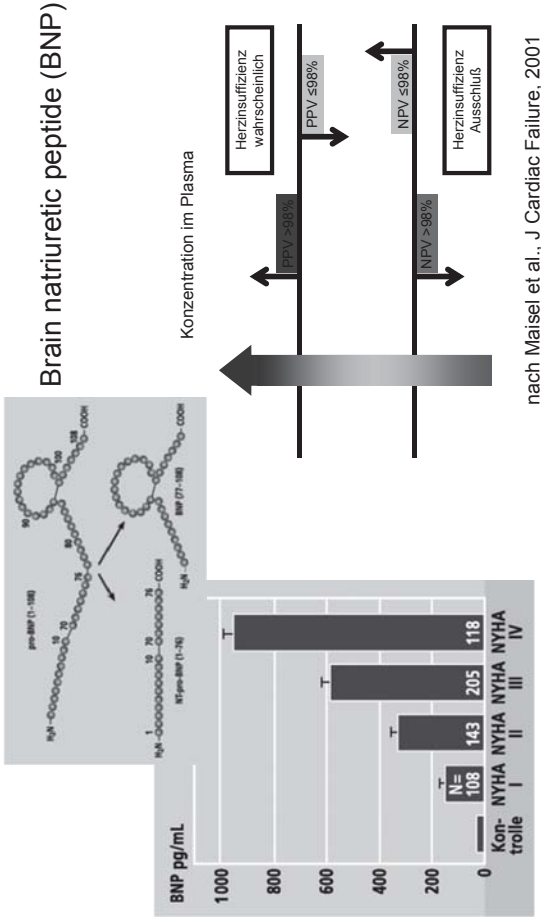


# Multicenterstudie bei ACS-Patienten

Ryan et al., Ann Emerg Med, 2009

| Endpunkt     | Zentrallabor |         |              | POCT         |         |              |
|--------------|--------------|---------|--------------|--------------|---------|--------------|
|              | Abnahmezeit  | TAT [h] | < 30 min [%] | < 60 min [%] | TAT [h] | < 30 min [%] |
| Aufgenommene | 0 min        | 1.07    | 3            | 46.1         | 0.30    | 82.4         |
|              | 90 min       | 0.92    | 3.3          | 60.2         | 0.22    | 92.5         |
|              | 180 min      | 0.87    | 5.6          | 69.7         | 0.23    | 92.9         |
| Entlassene   | 360 min      | 0.89    | 1.3          | 70.5         | 0.20    | 90.3         |
|              | Gesamt       | 0.97    | 3            | 52.8         | 0.25    | 87.3         |
| Disposition  | Zeit [h]     | 2.83    |              |              |         |              |
|              | Verlegung    | 5.50    |              |              |         |              |
|              | Entlassung   | 4.62    |              |              |         |              |

# Kardiale Marker (Herzinsuffizienz)



nach Maisel et al., J Cardiac Failure, 2001

# Klinische Chemie

| Point of care testing                                  | Laboratory testing |                         |
|--------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------|
|                                                        | No of patients     | Mean (95% CI) or No (%) |
| Mean (95% CI) time spent in emergency department (min) | 859                | 188 (181 to 194)        |
| Mean (95% CI) length of stay in hospital (days)        | 730                | 7.8 (6.9 to 8.6)        |
| No (%) admissions                                      | 860                | 733 (85.2)              |
| No (%) deaths                                          | 859                | 55 (6.4)                |

| Point of care testing                                  | Laboratory testing |                         |
|--------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------|
|                                                        | No of patients     | Mean (95% CI) or No (%) |
| Mean (95% CI) time spent in emergency department (min) | 868                | 193 (186 to 200)        |
| Mean (95% CI) length of stay in hospital (days)        | 720                | 8.3 (7.5 to 9.1)        |
| No (%) admissions                                      | 868                | 725 (83.5)              |
| No (%) deaths                                          | 867                | 48 (5.5)                |

- Studie
  - n = 1.728
  - Klinische Notaufnahme (Chirurgie, Innere)
  - Elektrolyte, Glucose, Hb/HK, BGA
- Ergebnis
  - POCT: Kürzere Labor-TAT, gleiches Patienten-“Outcome“
  - Ursache
  - Prüfung der Betten-Kapazität

nach Kendall et al., BMJ 1998



# Glucose

- Überwiegend mobile Kleingeräte
- Enzymatische Nachweisreaktion
  - fotometrische oder elektrochemische Detektion
- Fakultative Extralektroden:
  - Störgrößenerkennung bzw. Kompensation von HK- oder Temperatureinflüssen
- Messwerte stark variabel
  - zwischen verschiedenen Gerätetypen, aber auch innerhalb einer Modellreihe
- Bezugsgrößenproblematik
  - Vollblut / Kapillarblut / Plasma
- Leitlinien DDG:

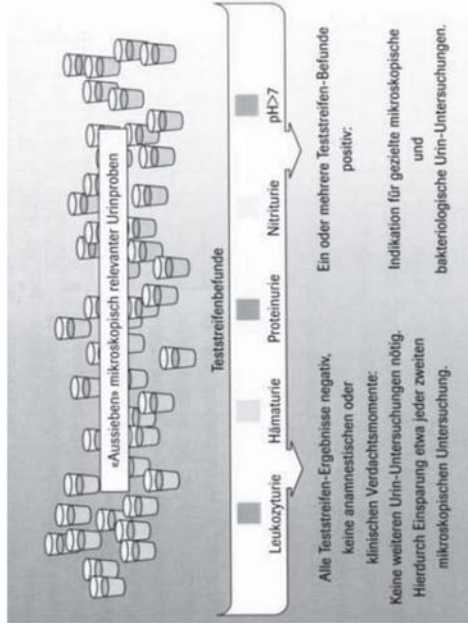
Diagnose des Diabetes mellitus nur mit qualitätskontrollierter Labormethode !



- Folie 405 -

- 15 -

# Harnteststreifen

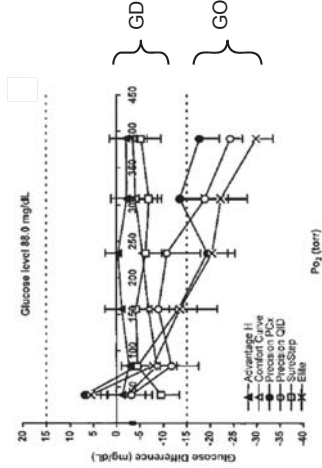


- Folie 407 -

- 17 -

# Glucose

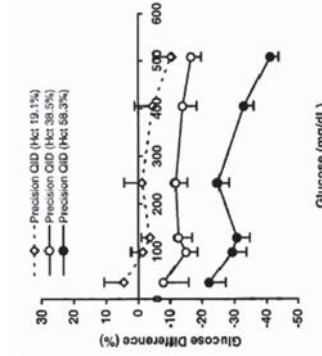
Beatmete Patienten



GO-Verfahren

- hoher  $pO_2$  : unterschätzte Werte

Anämie und Polyglobulie



- Hoher HK: Unterschätzung
- Niedriger HK: Überschätzung

Tang et al., Crit Care Med 2001

- Folie 406 -

- 16 -

# Hämostaseologie

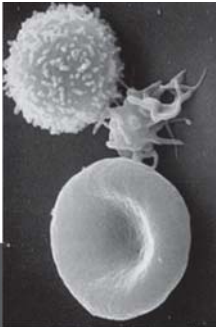
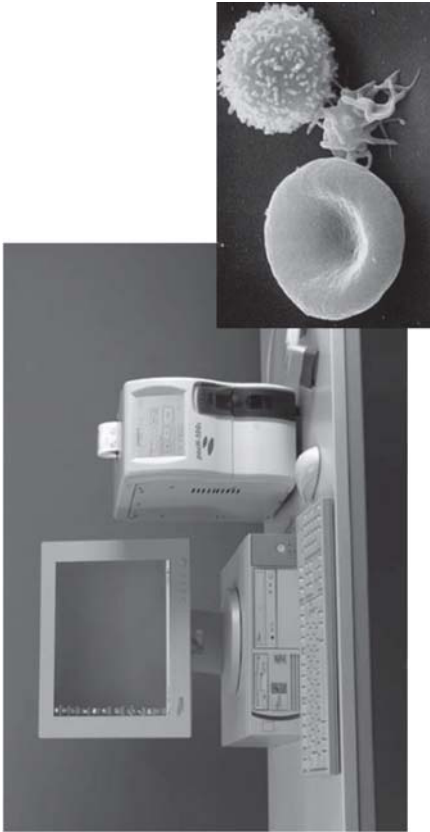
- Handheld-Geräte
- Triggerung der Gerinnung durch Thromboplastine bzw. Kontaktaktivatoren
- Messwerte zwischen verschiedenen Systemen schlecht vergleichbar
- Interferenz: Medikamente, Stoffwechselerstörungen, Temperaturschwankungen



- Folie 408 -

- 18 -

# Hämatologie



# Hämatologie

- Meist Hb- und HK-Bestimmung im Rahmen der BGA
- Hb: photometrisch
  - Interferenz: absorbierende Substanzen (Bilirubin, Lipide, Zellfragmente bei inkompletter Hämolyse)
- HK: Konduktivitätsmethode oder rechnerisch aus Hb
  - Je niedriger die Leitfähigkeit, desto höher der HK
  - Interferenz: Elektrolyte, Proteine, Lipide, Expander, Leukozyten
- selten vollständige Blutbildbestimmung
- dann Einsatz von Laboranalysen im Kleinformat
- Messtechnologien: selektive Lyse, Impedanzmethoden
- Besondere Anforderungen aufgrund „schwieriger Zellen“ in Onkologie und Pädiatrie (Vorläufer, Reizformen)

## Infektionsdiagnostik Aktuelle Leitlinien

**Pneumokokken:** Diagnostikstandard bleibt weiterhin die Sputum- bzw. Blutkultur sowie das Gram-Präparat. Ein Pneumokokken-Schnelltest kann eingesetzt werden, um die diagnostische Ausbeute zu steigern. Ein negativer Test schließt eine Pneumokokken-Pneumonie nicht sicher aus.

**Legionella:** Eine Legionellen-Testung ist angemessen bei jeder unklaren Pneumonie; ein Test wird empfohlen bei jeder unklaren Pneumonie mit Aufnahme auf die Intensivstation, in Epidemiesituationen und bei einem Versagen der Beta-Laktam-Therapie. Der Antigen-Nachweis aus dem Urin ist die diagnostische Methode der Wahl.

**Influenza:** Eine routinemäßige Testung des Influenza-Antigens sollte unterbleiben; sie kann sinnvoll sein in Ausdrucksituationen bzw. vor der Entscheidung zu einer antiviralen Therapie. Es sollte ein zwischen Influenza Typ A und B differenzierender Test zum Einsatz kommen.

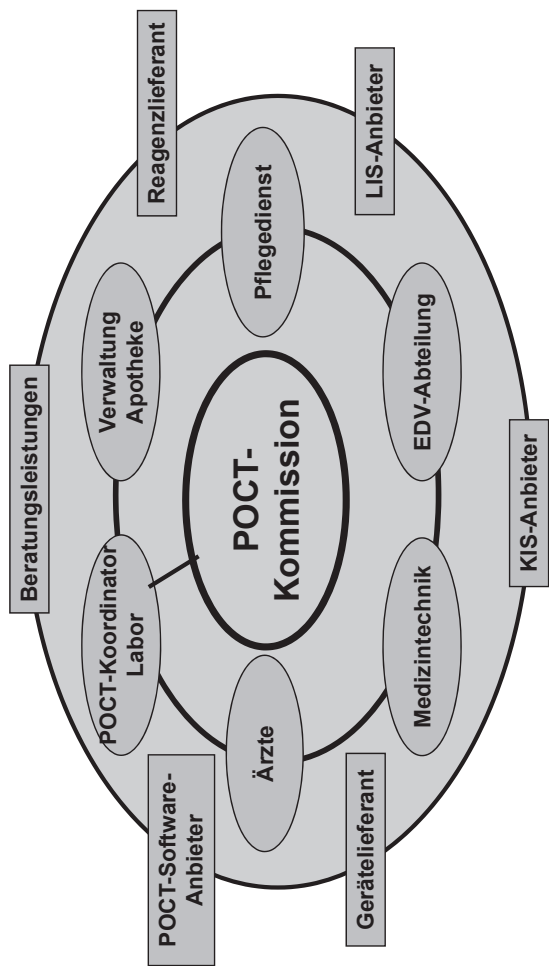
**S. pyogenes:** Der Schnelltest auf Gruppe-A-Streptokokken ist inzwischen als Routinediagnostik der Diagnostik etabliert; ein gezielter Einsatz hilft den unnötigen Antibiotika-Einsatz deutlich zu reduzieren.

**S. agalactiae:** Der Schnelltest auf Gruppe-B-Streptokokken kann den kulturellen Nachweis aufgrund eingeschränkter Sensitivität derzeit nicht ersetzen. Ein Routine-Einsatz wird nicht empfohlen.

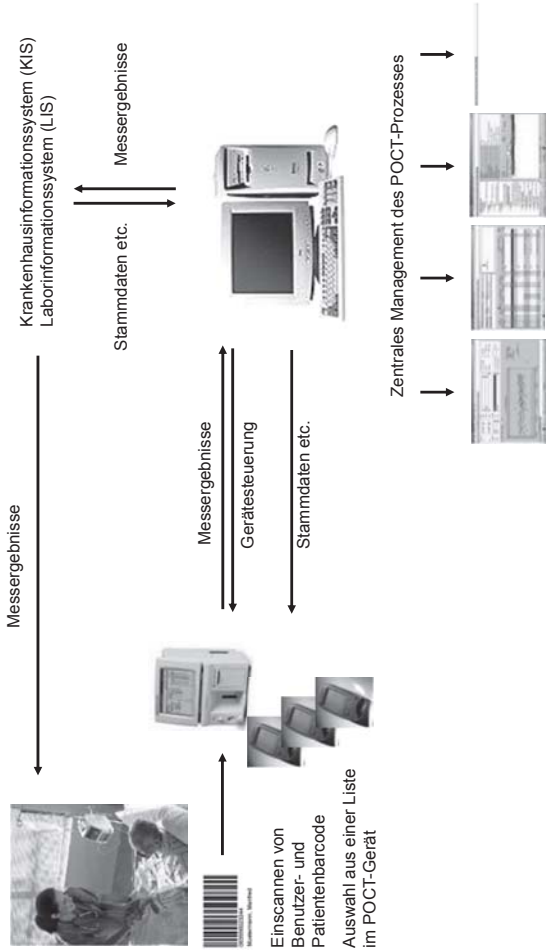
**HIV:** Der Schnelltest zum Nachweis von HIV-Antikörpern ist diagnostisch ausgereift und genauso verlässlich wie die konventionelle Screening-Diagnostik mittels ELA. Der Einsatz erfolgt bei schwer erreichbaren Patienten, in Regionen mit begrenzter Verfügbarkeit von Laboratorien sowie bei dringlichen Entscheidungen für oder gegen eine Postexposition- bzw. Transmissionsprophylaxe.

**Malaria (P. falciparum):** Der Schnelltest stellt inzwischen eine sehr gute Alternative zur Lichtmikroskopie dar, ohne diese als „Goldstandard“ ablösen zu können. Ein Einsatz erfolgt, falls die Lichtmikroskopie nicht verfügbar ist. Ein Versagen des Schnelltests – trotz hoher Parasitiämie – wurde in Einzelfällen beschrieben.

## POCT im Krankenhaus



# Vernetzung



- 23 -

- Folie 413 -

## Methodische Probleme im Einzelfall



Interferenzen durch Vollblut



Fehlende Waschschr



Subjektive Beurteilung

- Folie 415 -

- 25 -

# Statements zum Qualitätsmanagement

- POCT muss qualitativ ebenso gut sein wie konventionelle Analytik  
Aber: Das sofort verfügbare POCT-Ergebnis von geringerer „Qualität“ kann größere Relevanz haben als der hochpräzise Messwert am nächsten Tag!
- POCT-Verfahren haben eine für medizinische Belange ausreichende Präzision und Richtigkeit und korrelieren gut mit Labormethoden  
Voraussetzung: Sachgerechte Handhabung und Problemstellen beachten!
- Einhaltung gesetzlicher Vorgaben und anderer Regelungen  
RiliBÄK, Akkreditierung
- Verwendung zugelassener Tests  
Internethandel!

- 24 -

- Folie 414 -

## Fehlerursachen bei POCT

- Stress
- mangelnde Kenntnisse (Methodik, Fehlerquellen)
- geringe Erfahrung (Personalfluktuat
- Motivationsprobleme („Meine Aufgabe ist es, Patienten zu betreuen, nicht Geräte!“).

- Folie 416 -

- 26 -

# Prä- und postanalytische Fehlerquellen

- Präanalytische Fehler
  - ungeeignete Indikation zur Durchführung des Tests
  - mangelnde Vorbereitung des Patienten (zum Beispiel Diät vor Funktionstests, Körperlage, Lagerung)
  - falsche Zeiten der Probenentnahme (zum Beispiel bei Funktionstests, circadiane Rhythmen)
  - mangelnde Informationen über den Zustand des Patienten (zum Beispiel Medikamentenanamnese, Körpertemperatur)
  - falsche Abnahmetechnik (zum Beispiel Probenverdünnung durch Quetschen bei der Gewinnung von Kapillarblut)
  - falsche oder fehlende Zusätze zur Blutprobe
  - ungeeignetes Untersuchungsmaterial (hämolytisch, ikterisch, lipämisch)
  - falsche Probenbehandlung (zum Beispiel unzureichende Vermischung der Probe mit Zusätzen)
- Postanalytische Fehler
  - unzureichende technische Validierung
  - keine Kennzeichnung der POCT-Ergebnisse im Kultimaivord, fehlende Markierung auffälliger Ergebnisse
  - falsche Zuordnung der Ergebnisse und andere Fehler bei der Datenspeicherung

Junker et al., Dtsch. Ärzteblatt, 2010

# Messprotokoll der Kontrollen

- Art des Messgerätes und Seriennummer
- Datum und Uhrzeit der Messungen
- Identifikation der Kontrollprobe (zum Beispiel Herstellerbezeichnung, Chargen-Nr.)
- Messgröße (System, Analyt, Einheit)
- Kontrollprobenmesswert
- Zielwert der Kontrollprobe
- die relative oder die absolute Abweichung vom Zielwert
- Bewertung gemäß Tabelle B1, Spalte 3 der Richtlinie der Bundesärztekammer 2008
- Name und Unterschrift des Untersuchers

<sup>\*\*</sup> nach der Richtlinie der Bundesärztekammer 2008 (e2)

# RiLiBÄK 2008 (quantitative Untersuchungen)

POCT: Messgeräte, die mit unit-use-Reagenzien arbeiten und patientennah eingesetzt werden.

1. a) Benutzungstäglicher Gerätecheck (elektronischer/physikalischer Standard, integrierte Prüfung): mindestens 1x pro Woche Kontrollprobenmessung (Konzentration im Wechsel)  
b) Kein benutzungstäglicher Gerätecheck (elektronischer/physikalischer Standard, integrierte Prüfung): 2x Kontrollprobenmessung/24 Stunden, Kalibration, Reparatur, Wartung, Reagenzchargewechsel
2. Auswertung nach Anlage B1, Spalte 3 Kontrollprobenmessungen
3. Fehlerbehebung bei unzulässigen Kontrollergebnissen, Dokumentation

|                                                                                                                                                                                             |                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Arztpraxen</li><li>▪ Medizinische Dienste ohne ZL</li><li>▪ Krankenhäuser (QK in Verantwortung des ZL und Bestimmung der Messgröße im ZL)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Krankenhäuser</li><li>▪ Einrichtungen mit ZL</li></ul> |
| keine Ringversuche                                                                                                                                                                          | 4 Ringversuche pro Jahr je 2 Proben in medizinisch relevanten Konzentrationsbereichen          |

# RiLiBÄK 2008 Vorgaben

Tabelle B 1 a Analyte in Plasma /Serum /Vollblut

| 1<br>Id<br>Nr | 2<br>Analyt     | 3<br>Zulässige relative Abweichung des Einzelwertes bzw. des relativen quadratischen Mittelwertes | 4<br>Gültigkeitsbereich der Spalten 3 und 5 | 5<br>Zulässige relative Abweichung beim Ringversuch | 6<br>Zielwertart beim Ringversuch |
|---------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------|
|               |                 | von                                                                                               | bis                                         | Einheit                                             |                                   |
| 25            | Glucose         | 11,0 %                                                                                            | 40                                          | mmol/l                                              | RMW                               |
|               |                 |                                                                                                   | 2,2                                         | mmol/l                                              |                                   |
| 26            | Hematokrit      | 5,0 %                                                                                             | 10                                          | %                                                   | SW                                |
|               |                 |                                                                                                   | 0,1                                         | l/l                                                 |                                   |
| 27            | Hämoglobin      | 4,0 %                                                                                             | 2                                           | g/dl                                                | RMW                               |
|               |                 |                                                                                                   | 1,2                                         | g/dl                                                |                                   |
| 49            | pO <sub>2</sub> | 5,5 %                                                                                             | > 125                                       | mmHg                                                | SW                                |
|               |                 | 7,0 %                                                                                             | > 80                                        | mmHg                                                |                                   |
|               |                 | 11,0 %                                                                                            | ≤ 80                                        | mmHg                                                |                                   |



## Wirtschaftlichkeit von POCT

- **Keine Pauschalaussagen** aufgrund mangelnder Kosten-Nutzen-Analysen möglich
- Im Allgemeinen POCT mit **höheren direkten Kosten** für Geräte und Reagenzien als bei konventioneller Laboranalytik
- Berücksichtigung der **zusätzlichen Personalbindung**
- **Mögliche Einsparungen** durch POCT
  - Verbesserte organisatorische Prozesse
  - Reduzierter Transfusionsbedarf
  - Reduktion aufwändiger bildgebender Verfahren
- Vergütungssätze in GOÄ und EBM teils nicht kostendeckend

- Folie 421 -

- 31 -

## Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik Vorlesung: Tumormarker

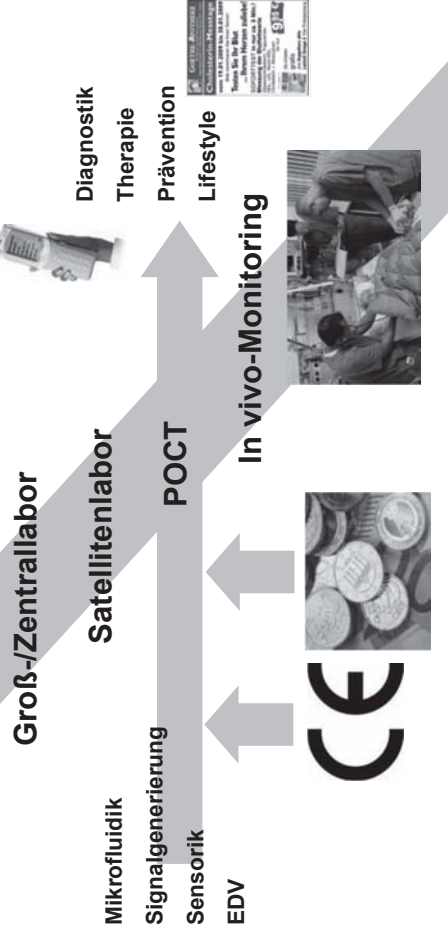
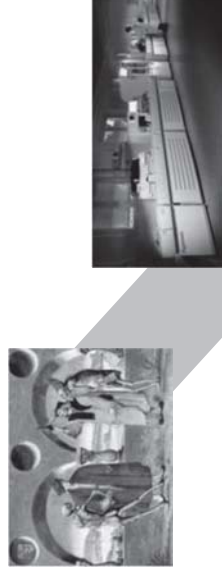
Dr. rer. nat. Manfred Fobker

Centrum für Laboratoriumsmedizin  
– Zentrallaboratorium –  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1  
D-48149 Münster  
Tel.: 0251 83-48701  
Fax: 0251 83-47225  
fobker@uni-muenster.de  
[www.klchi.uni-muenster.de](http://www.klchi.uni-muenster.de)



- Folie 423 -

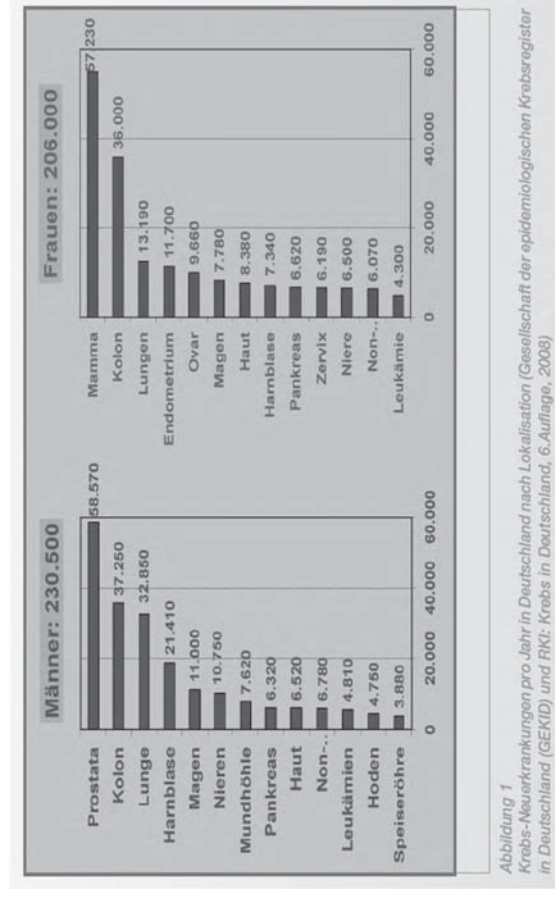
- 1 -



- Folie 422 -

- 32 -

## Häufigkeit von Tumorerkrankungen

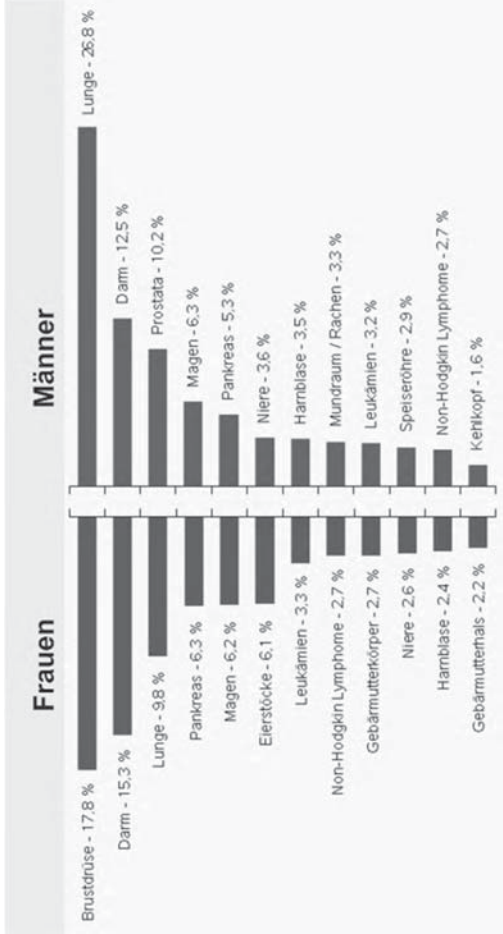


210 000 Todesfälle in Deutschland pro Jahr!

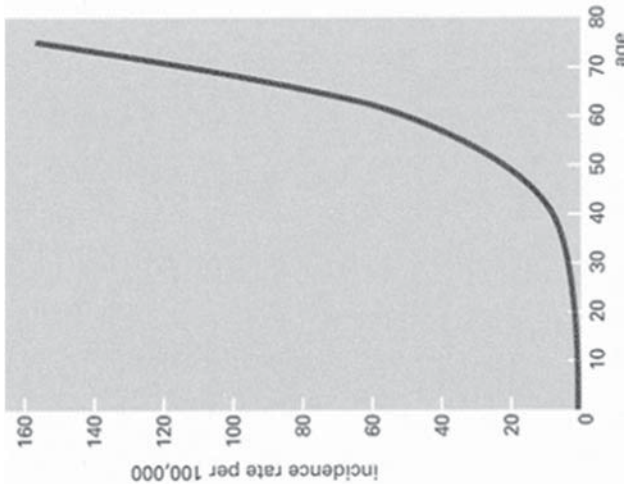
- Folie 424 -

- 2 -

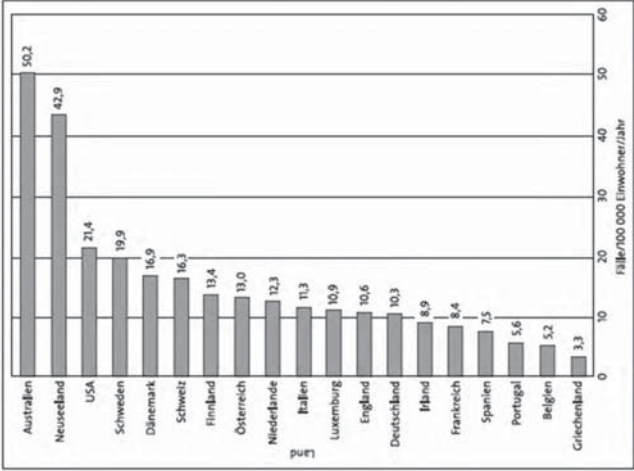
Prozentualer Anteil der Zahl der Krebssterbefälle in Deutschland



Krebsrisiko steigt exponentiell mit dem Lebensalter



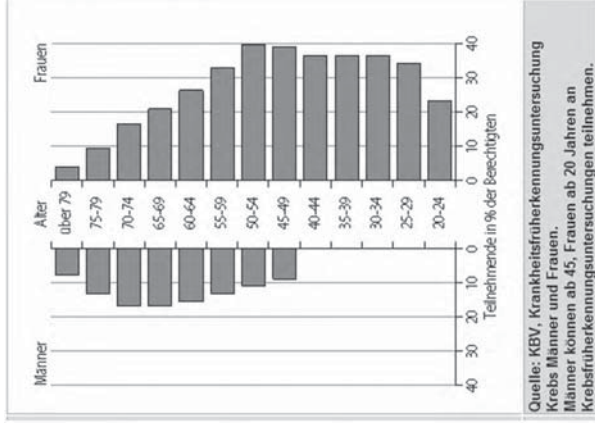
Inzidenzraten für maligne Melanome



Gesetzliches Krebsfrüherkennungsprogramm

| Untersuchung                                                                                                                                                             | Alter                      | Geschlecht        | Häufigkeit      | Anmerkungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Prostata-untersuchung<br>Genital-untersuchung<br>(zur Früherkennung von Prostatakrebs) | ab dem Alter von 45 Jahren    | Jährlich                                         | Die Untersuchung umfasst:<br>- spezielle Anamnese (z.B. Fragen nach Veränderungen / Beschwerden)<br>- Genitales<br>- Tastuntersuchung der Prostata (vom Enddarm aus)<br>- Tastuntersuchung der regionalen Lymphknoten<br>- Befundmitteilung mit anschließender Beratung |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Genital-untersuchung (zur Früherkennung von Gebärmutterkrebs)                                                                                                            | ab dem Alter von 20 Jahren | Frauen            | jährlich        | Die Untersuchung umfasst:<br>- spezielle Anamnese (z.B. Fragen nach Veränderungen / Beschwerden)<br>- Inspektion des Muttermundes<br>- Krebsabstrich und zytologische Untersuchung (Pap-Test)<br>- gynäkologische Tastuntersuchung<br>- Befundmitteilung mit anschließender Beratung                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                        |                               |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Brustuntersuchung (zur Früherkennung von Brustkrebs)                                                                                                                     | ab dem Alter von 30 Jahren | Frauen            | jährlich        | Die Untersuchung umfasst:<br>- spezielle Anamnese (z.B. Fragen nach Veränderungen / Beschwerden)<br>- Inspektion und Abtasten der Brust und der regionalen Lymphknoten<br>- einschließlich der ärztlichen Anleitung zur Selbstuntersuchung<br>- Beratung über das Ergebnis                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Dickdarm- und Rektum-untersuchung (zur Früherkennung von Darmkrebs)                    | im Alter von 50 bis 54 Jahren | Jährlich                                         | Die Untersuchung umfasst:<br>- spezielle Beratung<br>- Tastuntersuchung des Enddarms<br>- Guajak-Test (FOBT) auf verborgenes Blut im Stuhl                                                                                                                              |
| Hautkrebis-Screening (zur Früherkennung von Hautkrebs: Malignes Melanom ("schwarzer Hautkrebs"), Basalzellkarzinom und Spinozelläres Karzinom (beide "weißer Hautkrebs") | ab dem Alter von 35 Jahren | Frauen und Männer | alle zwei Jahre | Das Screening soll, wenn möglich, in Verbindung mit der zweijährlichen Gesundheitsuntersuchung ("Check-up") durchgeführt werden und umfasst:<br>- gezielte Anamnese (z.B. Fragen nach Veränderungen / Beschwerden)<br>- visuelle (mit bloßem Auge), standardisierte Ganzkörperinspektion der gesamten Haut einschließlich des Kopfes und aller Körperteile<br>- Befundmitteilung mit anschließender Beratung<br>(Im Falle eines verdächtigen Befundes erfolgt die weitere Abklärung durch eine/n Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten (Dermatologie/Dermatologin).) | Darmspiegelung (zur Früherkennung von Darmkrebs)                                       | ab dem Alter von 55 Jahren    | Zwei Unter- suchun- gen im Jahr, d von 10 Jahren | Die Untersuchung umfasst:<br>- spezielle Beratung<br>- zwei Darmspiegelungen im Abstand von 10 Jahren<br>oder<br>Guajak-Test (FOBT) auf verborgenes Blut im Stuhl alle zwei Jahre                                                                                       |

# Gesetzliches Früherkennungsprogramm



- 7 -

- Folie 429 -

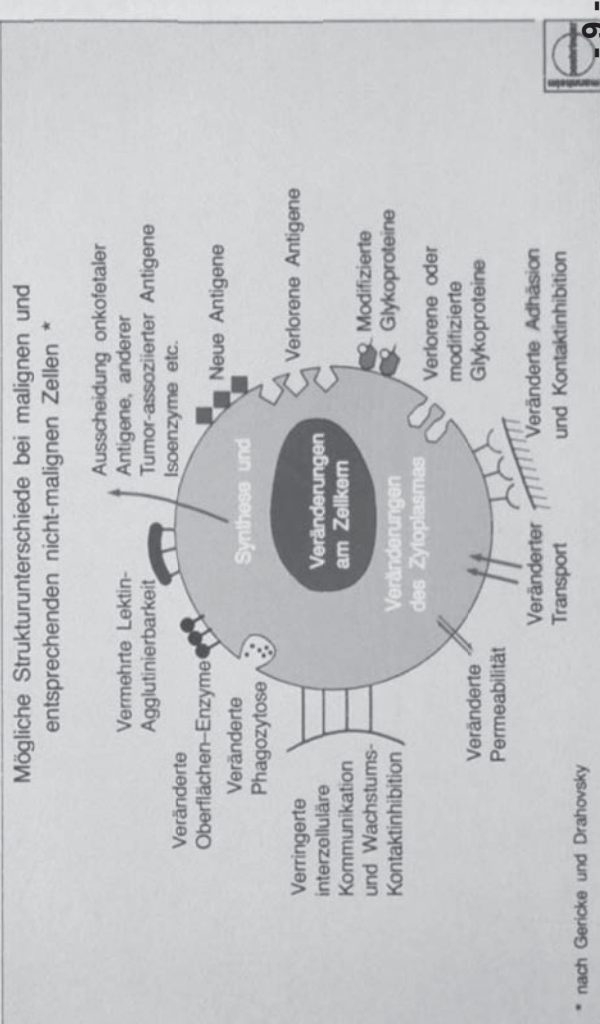
„Es ist leicht verständlich, daß bis heute viel Aufmerksamkeit darauf verwandt wurde, die Serologie von Tumoren zu untersuchen, ... um eine diagnostische Methode für die Messung der Malignität zu entwickeln....“

K. Landsteiner, 1943

- 8 -

- Folie 430 -

## Markersubstanzen in der Diagnostik maligner Erkrankungen



- 9 -

- Folie 431 -

## Definition

Alle nachweisbaren Substanzen, die auf einen Tumor hinweisen oder zur Charakterisierung und Messung seiner Ausbreitung und Therapie-Ansprechen beitragen können

–von malignen Tumorzellen direkt gebildet

–Synthese wird in normalen Zellen durch den Tumor induziert (CRP, Anti-p53, Ferritin)

besitzen folgende Struktur:

●Onkofetale Antigene (z.B. Carcinoembryonales Antigen)

●Mit monoklonalen Antikörpern reagierende Epitope (z.B.CA 19.9, CA 15.3)

●Hormone (z.B. HCG, Prolactin, ACTH, Calcitonin, VIP, Insulin, Adrenalin)

●Enzyme (z.B Neuronenspezif. Enolase, Thymidinkinase, Alkal.-Phosphatase-Isoenz.)

●Serumproteine (Thyreoglobulin,  $\beta$ 2-Mikroglobulin)

●Immunglobuline (Bence-Jones-Proteine, monoklonale Ig)

...

- 10 -

- Folie 432 -



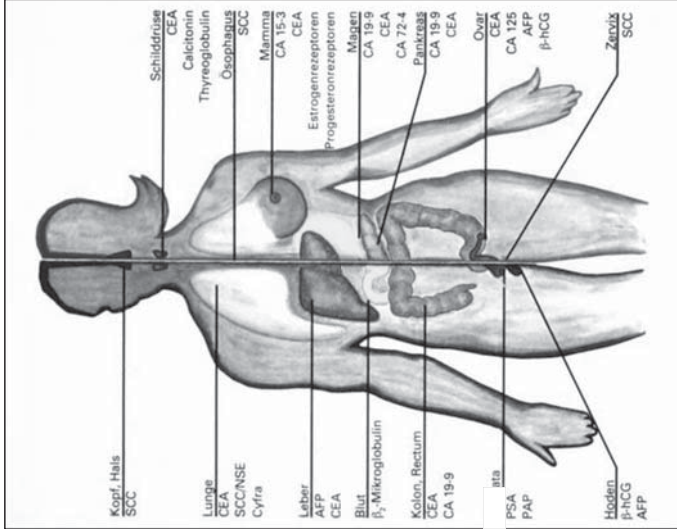
Einteilung

●Humorale (Zirkulierende) Marker:

Serum, Plasma (Material beachten) z.B.  
Immunologische Verfahren

●Zelluläre Marker:

Tumorgewebe z.B. Histozytochemie,  
Durchflusszytometrie, Zytogenetik, PCR



Alpha-Fetoprotein (AFP) = Leber, Hoden, Ovar  
Calcitonin = C-Zellkarzinom  
Cancer-Antigen 125 (CA 125) = Ovar  
Cancer-Antigen 15.3 (CA 15.3) = Mamma  
Cancer-Antigen 19.9 (CA 19.9) = Pankreas,Galle  
Cancer-Antigen 72.4 (CA 72.4) = Magen,Ovar  
Carcinoembryonal. Antigen (CEA) = Kolon, Mamma  
Cytokeratin-Fragment (Cyfra 21.1) =  
Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom  
Humanes Choriongonadotropin (HCG) =  
Keimzelltumore  
Neuronen-spezifische Enolase (NSE) =  
Neuroblastom, Kleinzelliges Bronchialkarzinom  
Pro Gastrin Releasing Peptide (ProGRP) =  
kleinzelliges Bronchialkarzinom  
Prostata spezifisches Antigen (PSA) = Prostata  
Squamous cell carcinoma Antigen (SCC) =  
Plattenepithelkarzinom (Zervix, HNO, Ösophagus)  
S100 = Melanom, Neurodestruktion  
Thyreoglobulin = differenz. Schilddrüsenkarzinom

| Karzinom      | Typ                                              | AFP | β-2-M | CA 125 | CA 15-3 | CA 19-9 | CA 72-4 | CEA         | Cyfra 21.1 | HCG | NSE | PSA | p53 Auto-Ak | SCC |
|---------------|--------------------------------------------------|-----|-------|--------|---------|---------|---------|-------------|------------|-----|-----|-----|-------------|-----|
| Blase         |                                                  |     |       |        |         |         |         | 2           | 1          |     |     |     |             |     |
| HNO           |                                                  |     |       |        |         |         |         |             |            | 2   |     |     |             |     |
| Hoden         | ● Seminom<br>● Nonseminom                        | 1   |       |        |         |         |         |             |            |     |     |     |             |     |
| Kolon/Rektum  |                                                  |     |       |        |         | 2       | 2+      | 1           |            |     |     |     |             |     |
| Leber         | ● HCC<br>● CCC<br>● Metastasen                   | 1   |       |        |         |         |         | 1           |            |     |     |     |             |     |
| Lunge         | ● NSCLC<br>● SCLC                                |     |       |        |         |         |         | 2<br>3      | 1          |     | 1   |     | 3           | 3   |
| Lymphom (NHL) |                                                  |     | 2     |        |         |         |         |             |            |     |     |     |             |     |
| Magen         |                                                  |     |       |        |         |         | 1       | 2+          |            |     |     |     |             |     |
| Mamma         |                                                  |     |       |        |         |         |         | 2+          |            |     |     |     | 3           |     |
| Nieren        |                                                  |     |       |        |         |         |         |             |            |     |     |     |             |     |
| Ösophagus     |                                                  |     |       |        |         |         | 2       | 2           |            |     |     |     |             |     |
| Ovar          | ● serös<br>● muzinös<br>● Keimzell               | 1   |       |        |         | 1       |         |             |            |     |     |     |             |     |
| Pankreas      |                                                  |     |       |        |         |         |         |             |            |     |     |     |             |     |
| Prostata      |                                                  |     |       |        |         |         |         |             |            |     |     | 1   |             |     |
| Uterus        | ● Corpus<br>● Endometr.<br>● Zervix<br>● Chorion |     |       |        |         |         |         | 2<br>3<br>2 |            |     |     |     |             | 1   |



# Tumormarkerkombinationen

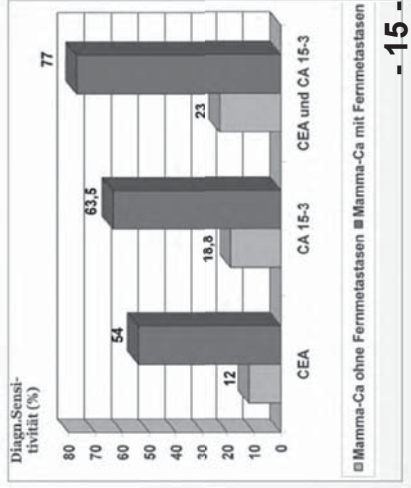
In der Regel nur 1 Tumormarker für Kontrolle eines Tumors

Ausnahme:

AFP+β-HCG: Keimzelltumoren

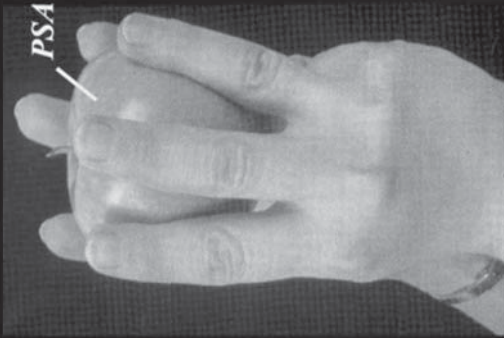
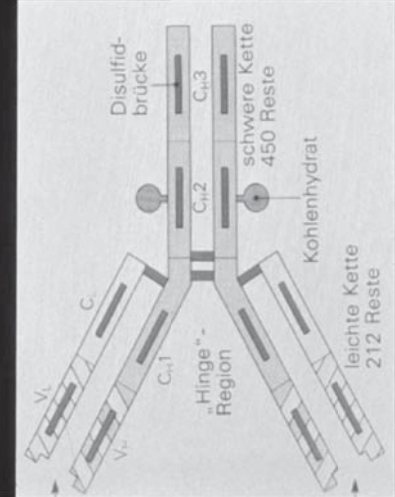
CA-15.3 +CEA: Mammakarzinom

CA72.4 + CEA: Magenkarzinom

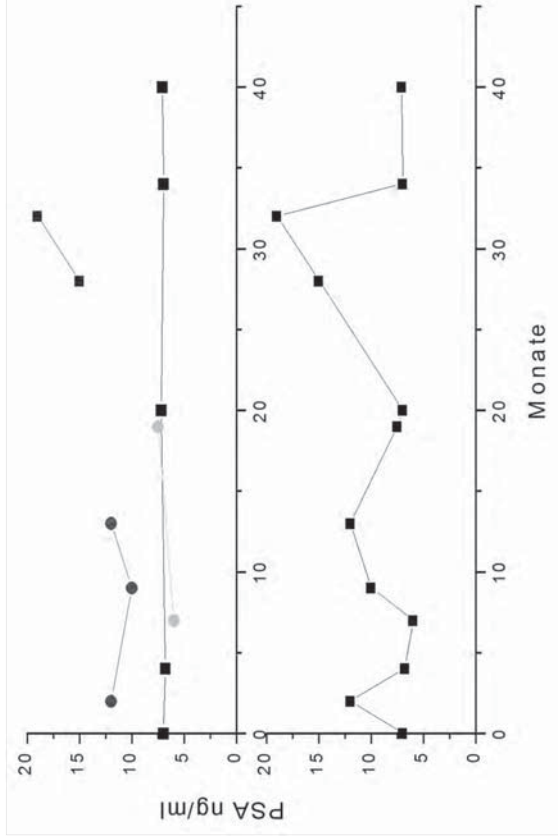


# Wie werden humorale Tumormarker bestimmt?

# Immunglobulin-Antigenbindung



# Methodenwechsel



# Methodenwechsel



Bei Verlaufskontrollen der gleiche Test vom gleichen Hersteller!

Laborbefund:  
Hersteller/Datum bei  
Umstellung/Referenzbereich  
(testspezifisch)

Dtsch Arztebl 1996; 93(26): A-1779 / B-1503 / C-1403  
Weining, Christoph; Semjonow, Axel; Hertle, Lothar  
Patientengefährdung durch unterschiedliche  
Meßverfahren für PSA

# Assay Unterschiede

- Antikörper
- Kalibrierung
- Assay-Dynamik: Equilibrium?
- Equimolarität



PSA  
C  
R  
T  
S

TUV  
ISO 9001  
EN 46001

**EN 46001 Including  
ISO 9001 Certified**

Control Line  
Test Line  
Negative  
Positive  
Invalid

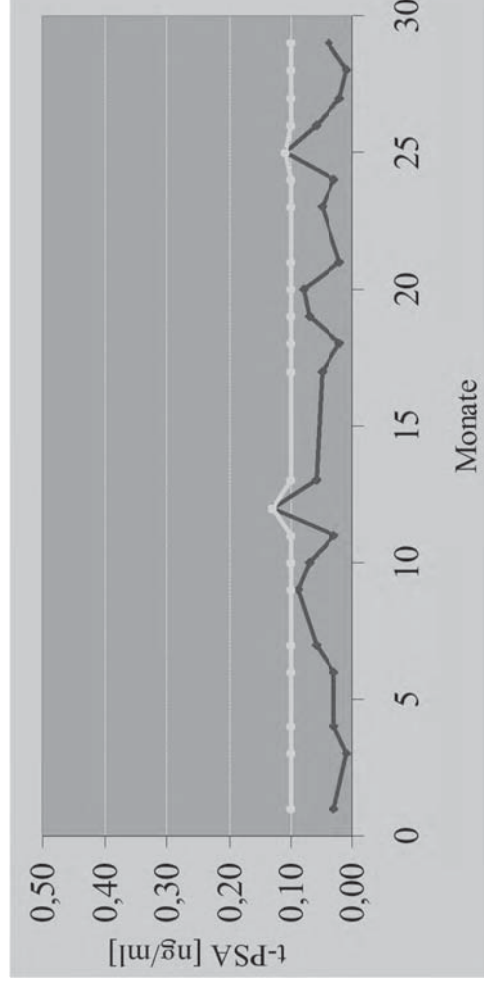
The Finger Stick

Do not exceed the 'Mark' line

The 'Mark' Line

**Nicht vergessen:  
Kontakt zum Labor halten!**

## Varianz ohne PSA Anstieg



Individuelle Varianz ca. 20% + analytischer Varianz ca. 10%

Signifikanter Markeranstieg/-abfall erst bei 30-50%

- Folie 445 -

- 23 -



Aasee

Area: 40 Hektar

Depth: Ø 2 m

= 8 x 10<sup>8</sup> Liter

PSA Assay

lower limit of detection

≤ 0,01 ng/ml = 10<sup>-8</sup> g/l

Cube sugar 2 g:



- 24 -

- Folie 446 -



- Folie 447 -

- 25 -

Eigenschaften und Einsatzgebiete von  
Tumormarkern

- Folie 448 -

- 26 -



Anzahl Tumorzellen

10<sup>0</sup>  
10<sup>1</sup>  
10<sup>2</sup>  
10<sup>3</sup>  
10<sup>4</sup>  
10<sup>5</sup>  
10<sup>6</sup>  
10<sup>7</sup>  
10<sup>8</sup>  
10<sup>9</sup>  
10<sup>10</sup>  
10<sup>12</sup>  
10<sup>13</sup>

Erkennen des Tumors durch:

Transformation

Tumor (CA) in situ

Ausbreitungsphase

Generalisierter Tumor

Hohe Sensitivität!

Langes, unsichtbares Stadium (Monate bis viele Jahre)

biochemische oder immunologische Methoden

bio-physikalische Methoden

1g/cm Tumor-Masse

1 kg

10 kg

Klinische Manifestation

Die untere Nachweisgrenze klinischer und physikalischer Methoden (Radiologie, Endoskopie, Computertomographie, Kernspintomographie) liegt bei einer Tumormasse von 10<sup>9</sup> Zellen, 148 immunchemischen und biologischen Systemen ist es möglich geworden, Tumoren schon ab ca. 10<sup>6</sup> Zellen nachzuweisen.

Korrelation mit der Entstehung, dem Wachstum und der Therapie-bedingten Verkleinerung eines Tumors

Diagnostische Sensitivität: (richtig Testpositive /Kranken

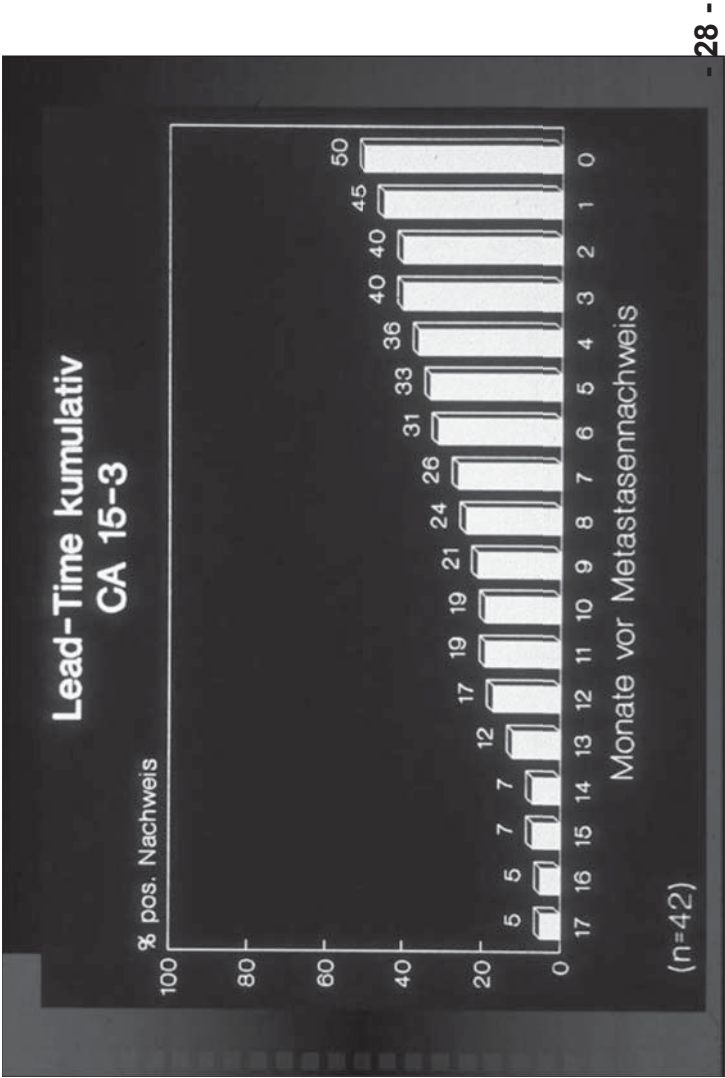
Frühstadium: 10-30%

Manifest: 30-50 %

Disseminierte: 70-90%

- 27 -

- Folie 449 -



Störeinflüsse bei der Bestimmung von Tumormarkern

|                                                          |                                                                               |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 1) Benigne Erkrankungen                                  | - Erhöhte Werte häufig auch bei Leberzirrhose, Cholestase, Niereninsuffizienz |
| 2) Schwangerschaft                                       | - Grenzwertige bzw. erhöhte Werte von AFP, HCG, CA 125                        |
| 3) Palpation der Prostata sowie rektale Untersuchungen   | Erhöhungen von PSA                                                            |
| 4) Raucher                                               | Höhere CEA-Werte (bis 10 µg/l)                                                |
| 5) Cholestase                                            | CA 19-9 erhöht                                                                |
| 6) Lewis ab/-negative Patienten (3-10 % der Bevölkerung) | CA 19-9 im Referenzbereich                                                    |
| 7) Hämolysen (Zentrifugation innerhalb einer Stunde)     | Erhöhte NSE-Werte                                                             |

In-vivo Einflussgrößen: Tumormasse,-invasion,-vaskularisierung

- 29 -

- Folie 451 -

Verlauf chron. Pankreatitis mit Cholestase

Ca 19-9

120,0  
100,0  
80,0  
60,0  
40,0  
20,0  
0,0

19.07. 29.11. 21.06.

—■— yGT [IE/l]  
—▲— AP [IE/l]  
—◆— CA 19-9 [U/ml]

- 30 -

- Folie 452 -



## Der ideale Tumormarker

- Hohe Sensitivität
- Hohe Spezifität
- Unterstützung bei der Therapieentscheidung
- Gute Organspezifität
- Korrelation mit Tumormasse und -stadium
- Prognostische Aussage

- 31 -

- Folie 453 -

- 32 -

- Folie 454 -

## Screening mit Tumormarker

Kein Tumormarker ist geeignet ( zu geringe Sensitivität und Spezifität, zu geringe Prävalenz)

Screening von Risikogruppen:

AFP (Leberzirrhose)

PSA (Männer > 50Jahre)

Calcitonin/RET-Onkogen: familiäres Schilddrüsenkarzinom

## Carcinoembryonales Antigen (CEA)

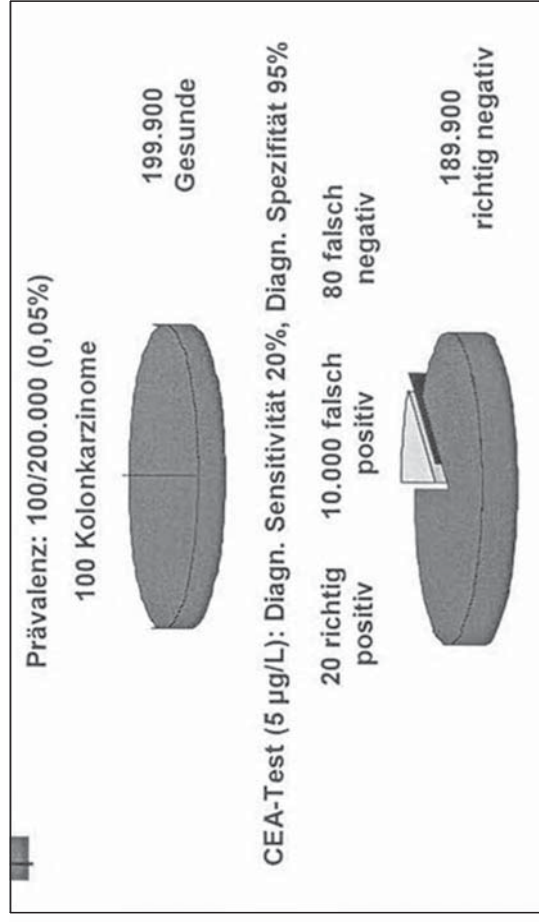
- embryonales Zelloberflächenantigen der kolorektalen Schleimhaut und Magenschleimhaut
- 180 kDa Glykoprotein (50-60% Kohlenhydratanteil)
- auch postnatal in geringen Mengen exprimiert
- CEA-ähnliche Antigene können mit einigen Anti-CEA-AK kreuzreagieren, deshalb Verwendung monoklonaler AK empfohlen
- Indikation: Verlaufskontrolle bei:  
Kolorektalem Karzinom, Pankreaskarzinom, Magenkarzinom, Mammakarzinom, Bronchialkarzinom

Referenzbereich:  
< 5 µg/l (Nichtraucher)  
< 10 µg/l (Raucher)

- 33 -

- Folie 455 -

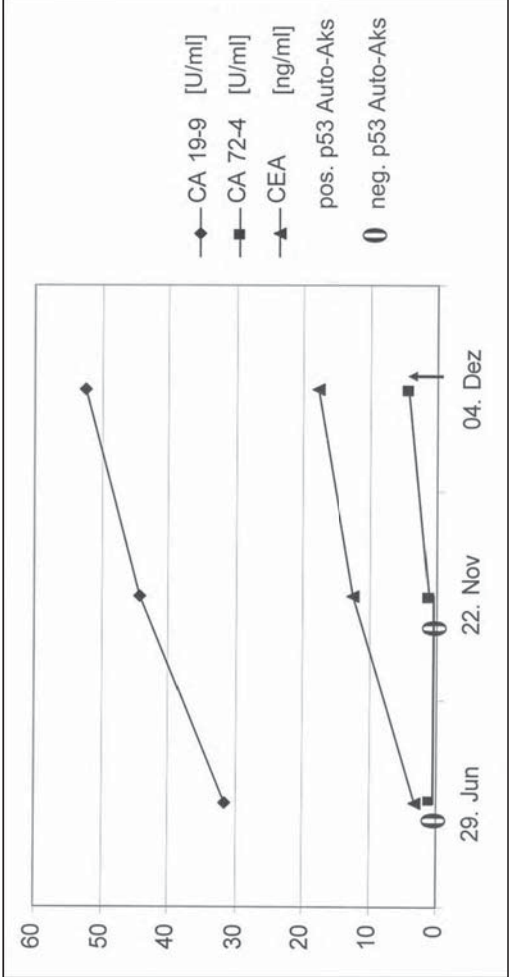
## Screening von Kolonkarzinomen mit CEA



- 34 -

- Folie 456 -

# Colitis ulcerosa- Übergang zum Kolonkarzinom



## Tumorlokalisation

Meist unbrauchbar

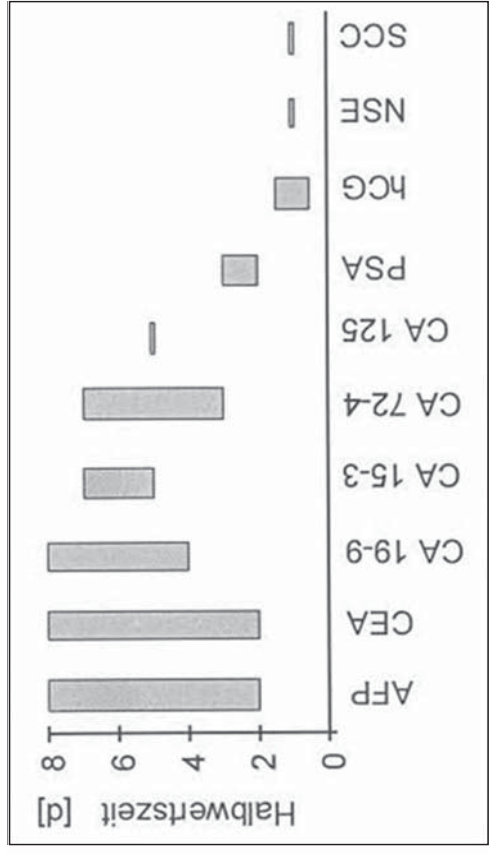
Ausnahme:

- PSA
- Thyreoglobulin
- Pro GRP

## Wann?

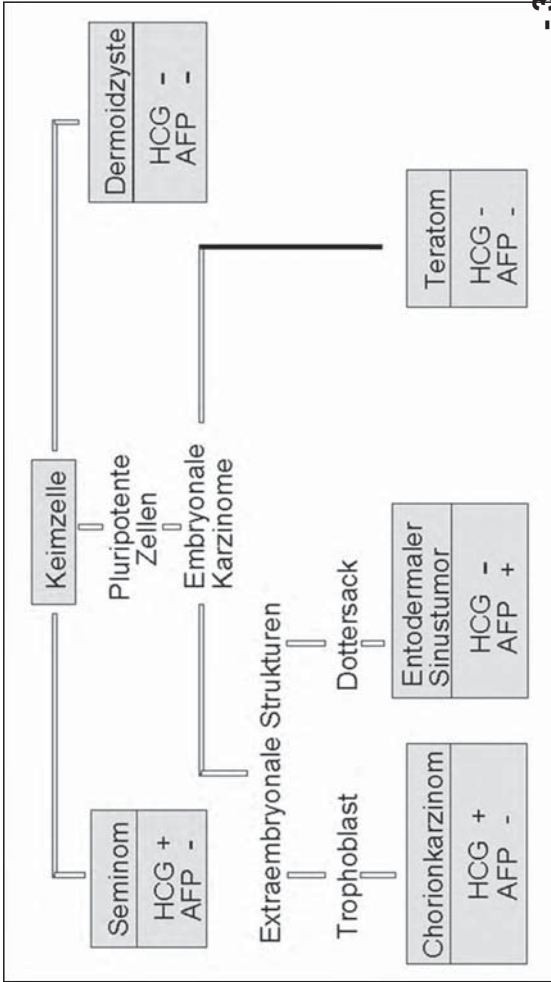
- Vor Therapiebeginn (erhebliche Unterschiede im individuellen Ausgangswert)
- Nach Therapieende
  - Nach 3-24d (3 HWZ)
  - 3-monatlich (1+2 Jahr)
  - Halbjährlich (3-5 Jahr)
- Vor Therapiewechsel
- Bei Rezidivverdacht
- Bei Wiederanstieg nach 2-4 Wochen

## Halbwertszeiten



Nach Tumorentfernung innerhalb von 4-8 Wochen auf Normalwert

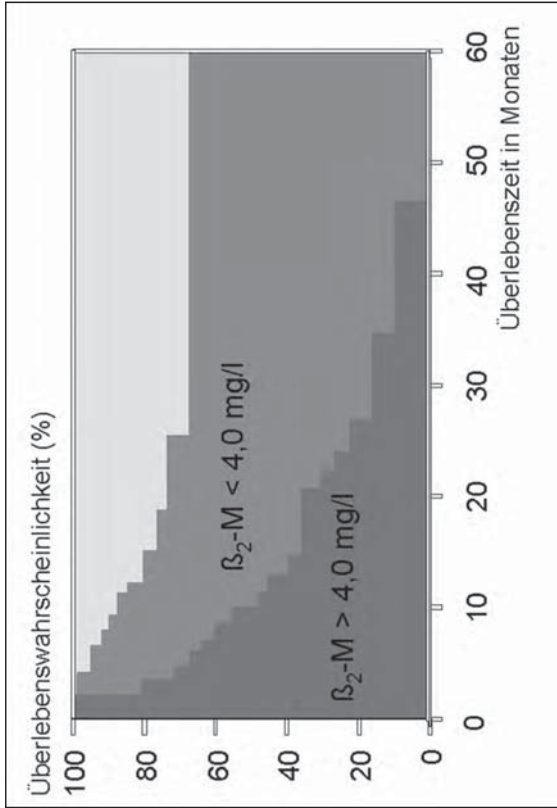
## Differentialdiagnostik von Keimzelltumoren



-39-

- Folie 461 -

## Prognosemarker



-41-

- Folie 463 -

## β<sub>2</sub>-Mikroglobulin

- ☐ Biochemie:
  - 11,8 kDa Protein
  - leichte Kette der HLA Klasse I-Antigene
- ☐ Indikation:
  - Verlaufskontrolle und Prognose bei malignen lymphoproliferativen Erkrankungen (z. B. NHL, M. Hodgkin, CLL)
  - Nierendiagnostik (tubulärer Marker)
  - bei AIDS
- ☐ Bemerkungen:
  - **Nierenfunktion beachten**
  - ZNS-Befall bei Leukämien führen zu erhöhten Liquorwerten

-40-

- Folie 462 -

## PSA-Fraktionen



-42-

- Folie 464 -

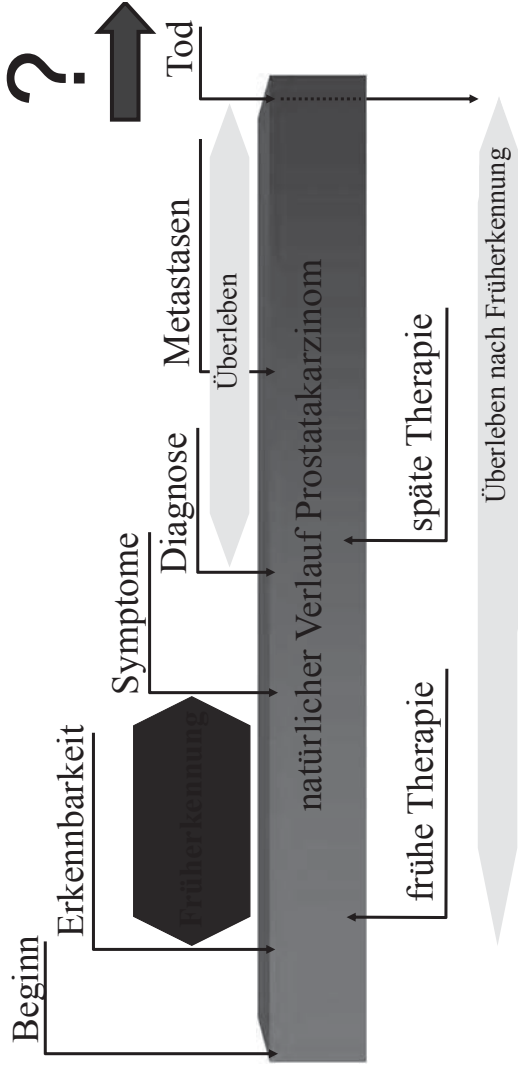
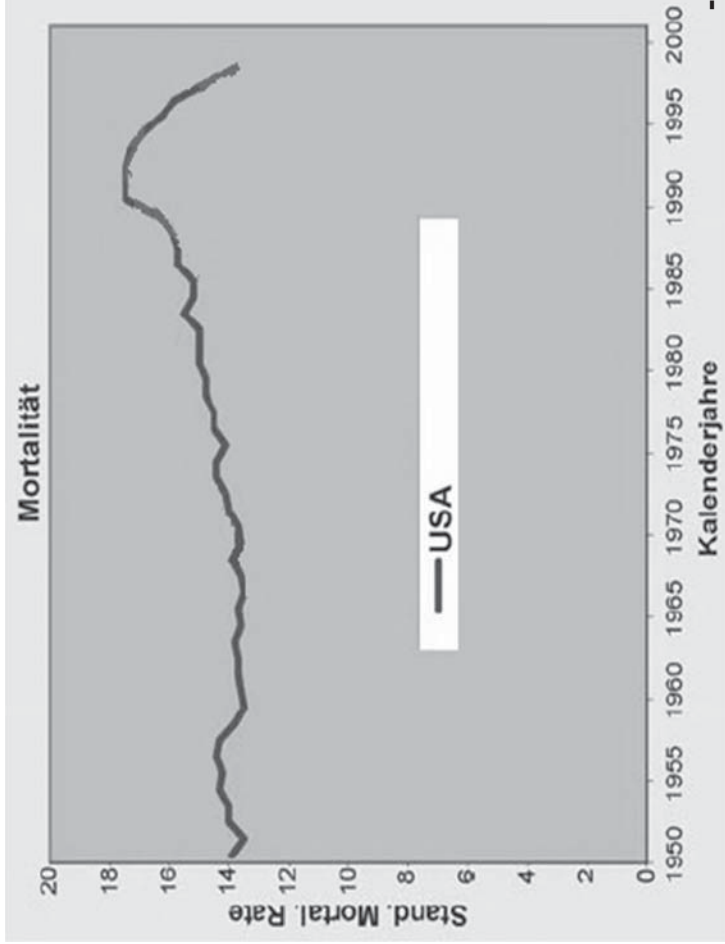
### Krebswahrscheinlichkeit basierend auf PSA und % f-PSA

(Männer mit unverdächtigem Tastbefund, jedes Alter)

| PSA        | Krebswahrscheinlichkeit |
|------------|-------------------------|
| 0-2 ng/ml  | 1 %                     |
| 2-4 ng/ml  | 15 %                    |
| 4-10 ng/ml | 25 %                    |
| > 10 ng/ml | > 50 %                  |

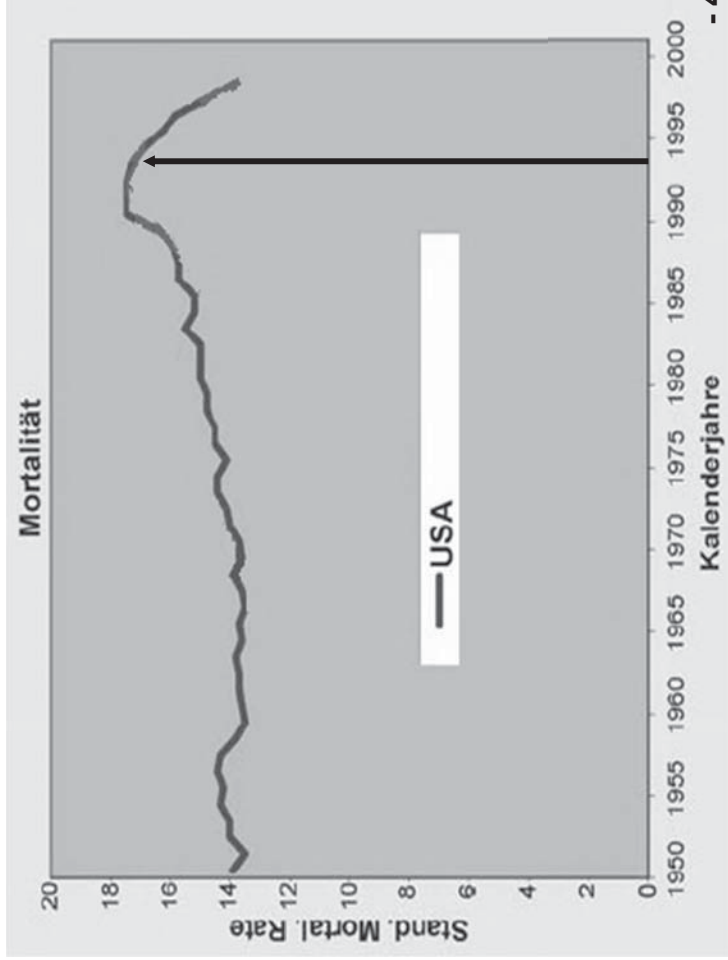
| % f-PSA | Krebswahrscheinlichkeit |
|---------|-------------------------|
| 0-10 %  | 53 %                    |
| 10-15 % | 28 %                    |
| 15-20 % | 20 %                    |
| 20-25 % | 16 %                    |
| > 25 %  | 8 %                     |

Treffsicherheit PSA / Tastbefund / TRUS



2 4 10 PSA





- 47 -

- Folie 469 -

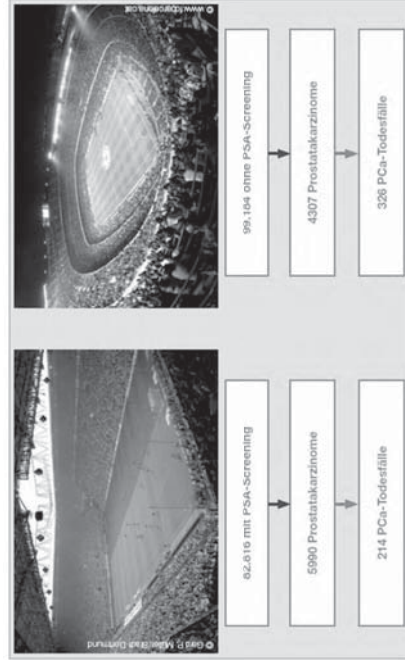


Abb. 1: Im PSA-Früherkennungsgarm der ERSPC-Studie wurden 5990 Prostatakarzinome diagnostiziert und es wurden 214 Todesfälle am Prostatakarzinom registriert. Im Arm ohne gezielte Früherkennungsmaßnahmen wurden 4307 Prostatakarzinome diagnostiziert und 326 Todesfälle am Prostatakarzinom beobachtet.

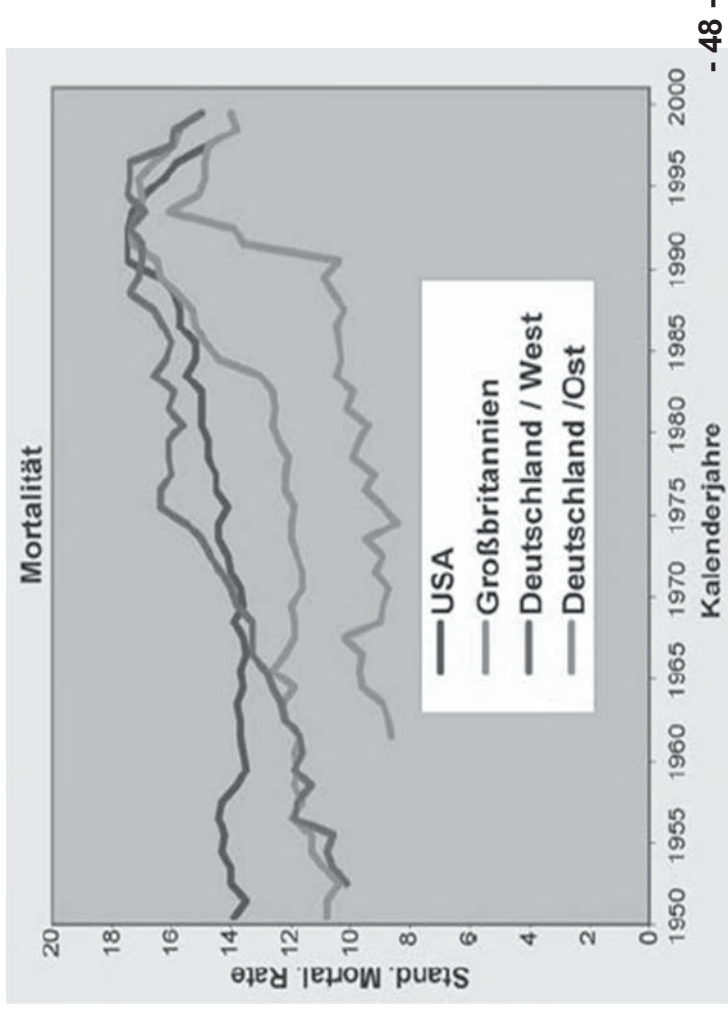
Nur ca. 23% der Patienten sterben an den Folgen des Prostatakarzinoms

- Folie 471 -

PSA-basierte Früherkennung senkt Mortalität um 20%.

rechnerisch kommen in der ERSPC-Studie auf jeden vermiedenen Prostatakarzinom-Todesfall 48 Männer, die therapiert werden mussten. Das Resümee der Autoren der Studie lautet daher auch: „Obwohl die Ergebnisse unserer Studie auf eine Verminderung der Prostatakarzinom-Mortalität in Verbindung mit PSA-Früherkennung hinweisen, müssen bei der Einführung populationsbezogener Früherkennungsmaßnahmen [...] Überdiagnose, Übertherapie, Lebensqualität, Kosten und Kosteneffektivität in Betracht gezogen werden.“ Ähnliche Ergebnisse

- 49 -

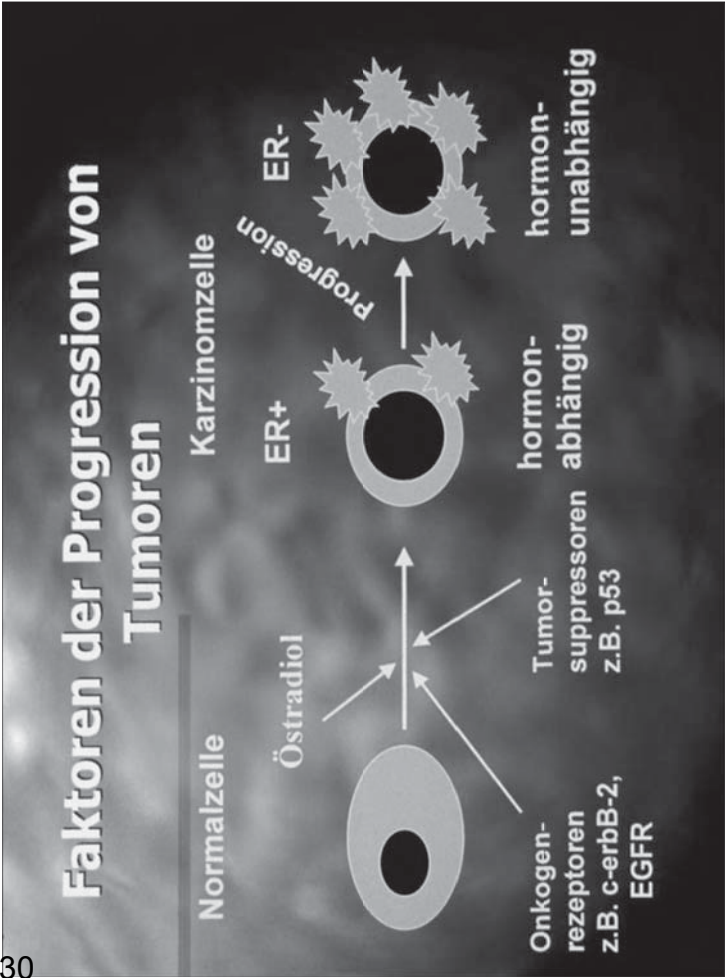


- 48 -

- Folie 470 -

Therapie-Steuerung am Beispiel des Mamakarzinoms

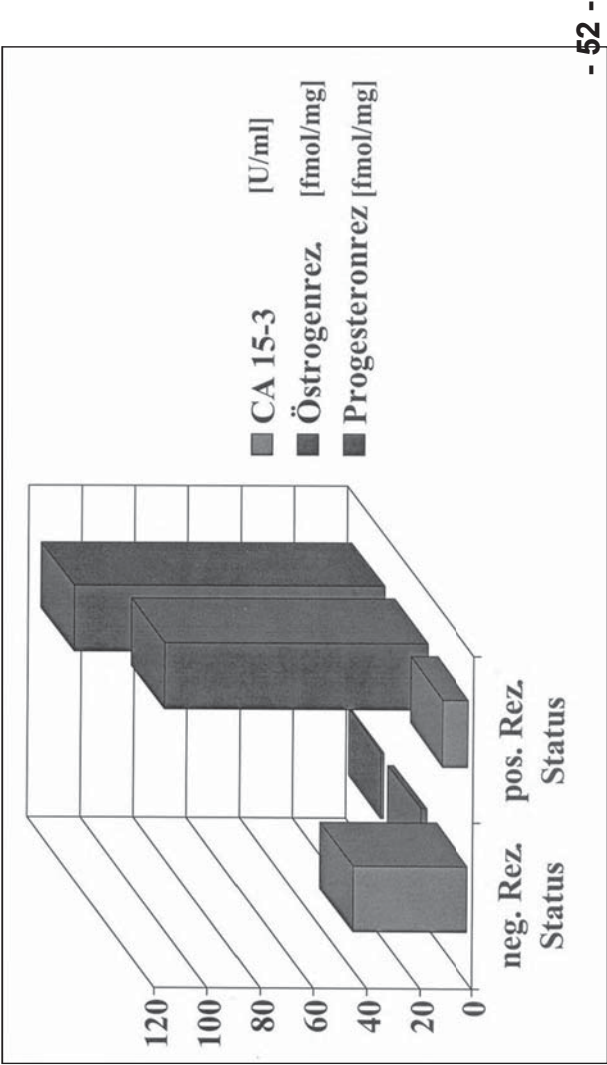
- Folie 472 -



### Trastuzumab (Handelsname: Herceptin

- Monoklonaler Antikörper gegen den Wachstumsrezeptor Her2 (Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor)
- Überexpression von Her2 bei etwa jeder vierten Brustkrebspatientin
- Durch Bindung kommt es zur Hemmung der Tumorzellproliferation

### Östrogen- und Progesteronrezeptor-Status



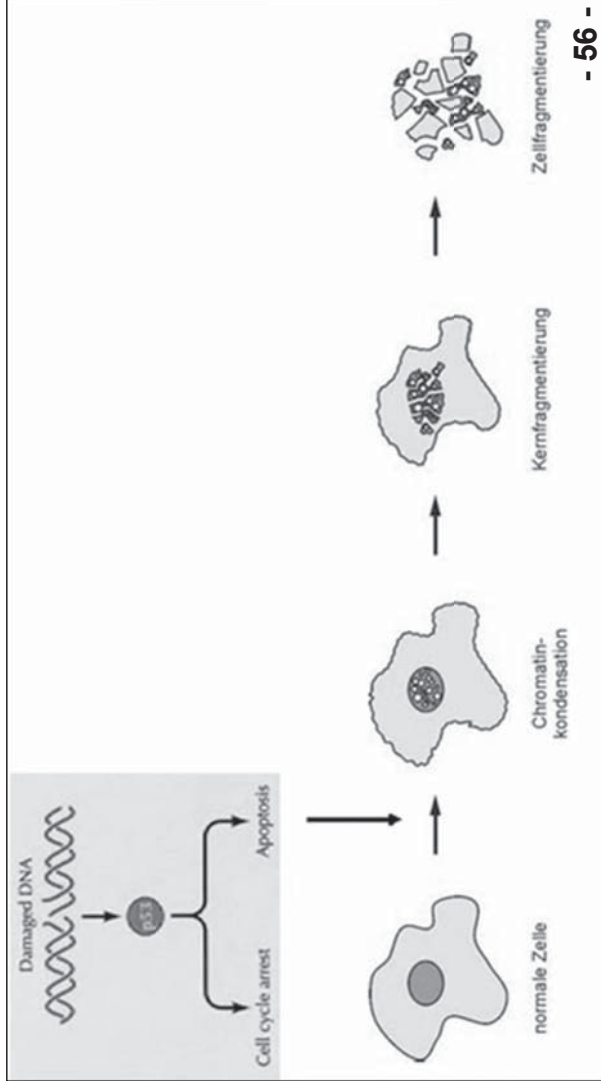
### Genetische Analytik

# Tumorsuppressor p53

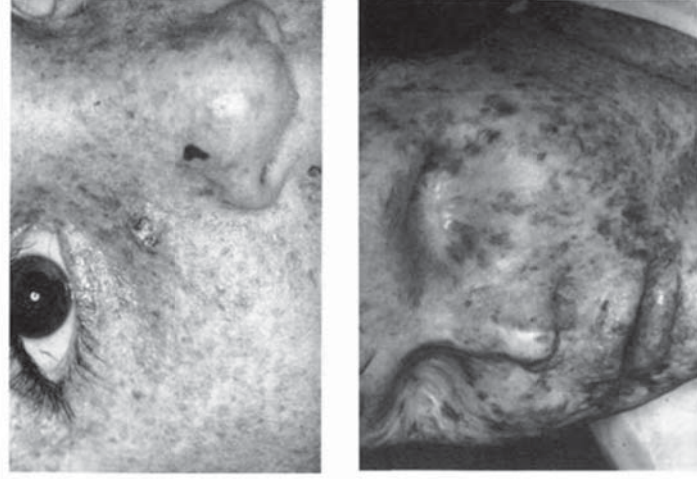
- Aktivierung von p53 durch DNA-Schädigungen
  - ➔ Zellzyklus-Arrest
  - Anschalten von DNA-Repair-Mechanismen
  - Induktion von Apoptose
- p53 Mutationen gehören zu den häufigsten Mutationen bei humanen malignen Tumoren,
- Viele p53 Mutationen führen zu einer Stabilisierung und Akkumulation des Proteins
  - ➔ Autoantikörper (20% bei Mamma- und Lungenkarzinomen)

## Defekte DNA-Reparatursysteme

| Erkrankung                                 | Empfindlichkeit                 | Tumorbildung                         |
|--------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| Ataxia telangiectatica                     | γ-Bestrahlung                   | Lymphome                             |
| Bloom-Syndrom                              | schwach alkylierende Substanzen | Karzinome, Leukämien, Lymphome       |
| Cockayne-Syndrom                           | UV-Strahlen                     |                                      |
| Fanconi-Anämie                             | vernetzende Wirkstoffe          | Leukämien                            |
| ★ hereditäres nichtpolypöses Colonkarzinom | UV-Strahlen, chemische Mutagene | Colon- und Ovarialkarzinom           |
| ★ Xeroderma pigmentosum                    | UV-Strahlen, chemische Mutagene | Hautkarzinome einschließlich Melanom |



26



Xeroderma pigmentosum

Leitsymptome: Hautatrophie, Hyperkeratosen, Cornea-Ulzerationen, multiple Hauttumoren



# Krebsgene

Onkogene: Komponenten zellulärer Signalkaskaden wie z. B. Wachstumsfaktoren, Rezeptoren, Signalverstärker, Transkriptionsfaktoren

Tumorsuppressorgene: Komponenten zellulärer Signalkaskaden, die über Zellzyklus, DNA-Reparatur und Apoptose wachen

Stabilitätsgene: sichern korrekte Chromosomenanordnung und -zahl („Euploidie“)

- Onkogene (Protoonkogene)
- Tumorsuppressorgene
- Stabilitätsgene

- Folie 481 -

# Proteomics

Seren von 50 Frauen mit und 50 Frauen ohne Ovarialkarzinom analysiert mittels Matrix-assistierte Laser-Desorptions-Flugzeitmassenspektrometrie (MALDI-TOF)

„ For the discrimination of ovarian cancer, the pattern is formed by the combination of spectral amplitudes at five precise M/Z values. ”

- Sensitivität: 100%
- Spezifität: 94%
- Prävalenz für Ovarialkarzinom 1/5.000
- Nur 1 Frau von 250 mit einem positiven Ergebnis leidet tatsächlich an Ovarialkarzinom

Petricoin et al. Lancet 2002, 359:572-577

- Folie 483 -

# Chromosomale Translokation (Burkitt-Lymphom)

Transkriptionsfaktor Myc gerät unter die Kontrolle des IgH-Promotors: unkontrollierte Überexpression

- Folie 482 -

# Zusammenfassung

- Hauptindikation ist Therapieerfolgs- & Verlaufskontrolle
- Zeigt frühzeitig ein Rezidiv an (hohe Sensitivität, schlechte Spezifität)
- Kein Screening im Normalkollektiv
- Kontrolle von Risikogruppen (u.a. Leberzirrhose, Schilddrüsenkarzinom)
- Prognostische Aussagen
- Differentialdiagnose (Keimzelltumore)
- Keine Tumorlokalisation (Ausnahmefälle)
- Entnahmezeit beachten (individuelle Werte, Primärdiagnose, Halbwerts.)
- Methodenabhängigkeit
- große Hoffnung in neue Methoden (Molekulardiagnostik, Proteomics)

- Folie 484 -



# Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

## Vorlesung: Transplantation



Dr. med. Michael Erren

Centrum für Laboratoriumsmedizin

– Zentrallaboratorium –  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1

D-48149 Münster

Tel.: 0251 83-47233

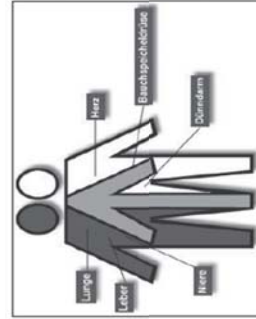
Fax: 0251 83-47225

[erren@uni-muenster.de](mailto:erren@uni-muenster.de)

[www.klchi.uni-muenster.de](http://www.klchi.uni-muenster.de)

- 1 -

- Folie 485 -



1902

Auto-Transplantation  
einer Niere beim Hund

- Cornea (1906)  
- Haut (1943)

1954

Murray – Boston



1967

Starzl – Denver



1967

Barnard – Cape Town

1966

Lillehei – Minneapolis

1981

Reitz – Stanford (H/L)

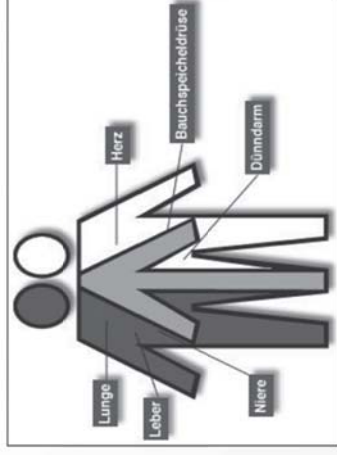
1983

Cooper – Toronto (L)

Domino-

Transplantation - 3 -

- Folie 487 -



Eurotransplant:

<http://www.transplant.org/>  
(links zu anderen Sites)

Checkliste Organtransplantation:  
Largidèr, Sturm, Wicki (Thieme)

Immunologie-Lehrbücher:  
Janeway (Spektrum)  
Roitt (Thieme)

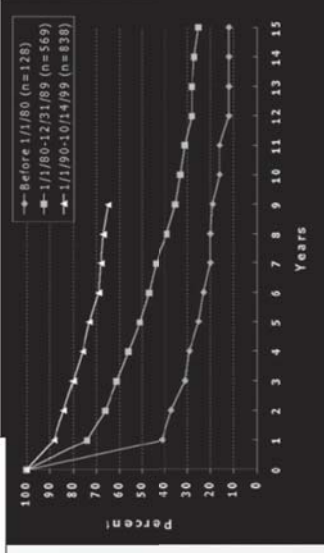
- Folie 486 -

## Transplantat- überleben

- Chirurgische Techniken, Anästhesie
- Wärme und kalte Ischämie
- Gewebetypisierung, pAK, Cross Match
- Immunsuppressiva (oral, AK)
- Toleranz (zentral, peripher), Ignoranz
- Xenotransplantation

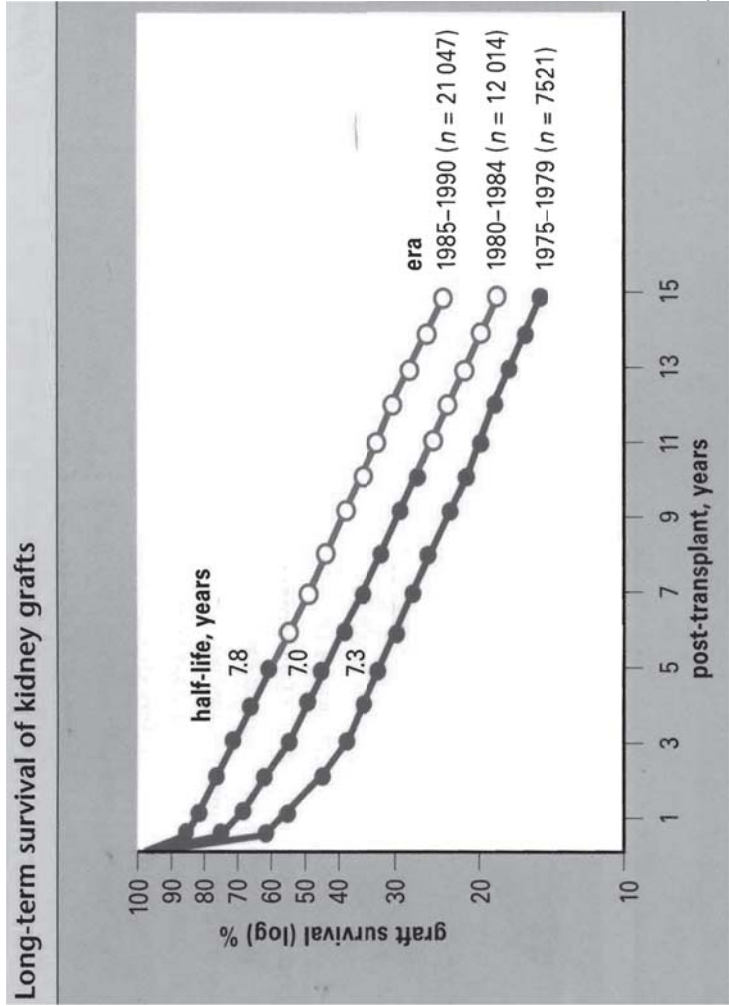
| Organ      | 1980 | 1991 | 1995 |
|------------|------|------|------|
| Niere      | 60%  | 98%  | 98%  |
| Herz       | 60%  | 82%  | 85%  |
| Leber      | 30%  | 79%  | 84%  |
| Herz-Lunge | ---  | 62%  | 78%  |
| Pankreas   | 20%  | 93%  | 94%  |
| Lunge      | ---  | 70%  | 77%  |

\*UNOS United Network of Organ Sharing 1997



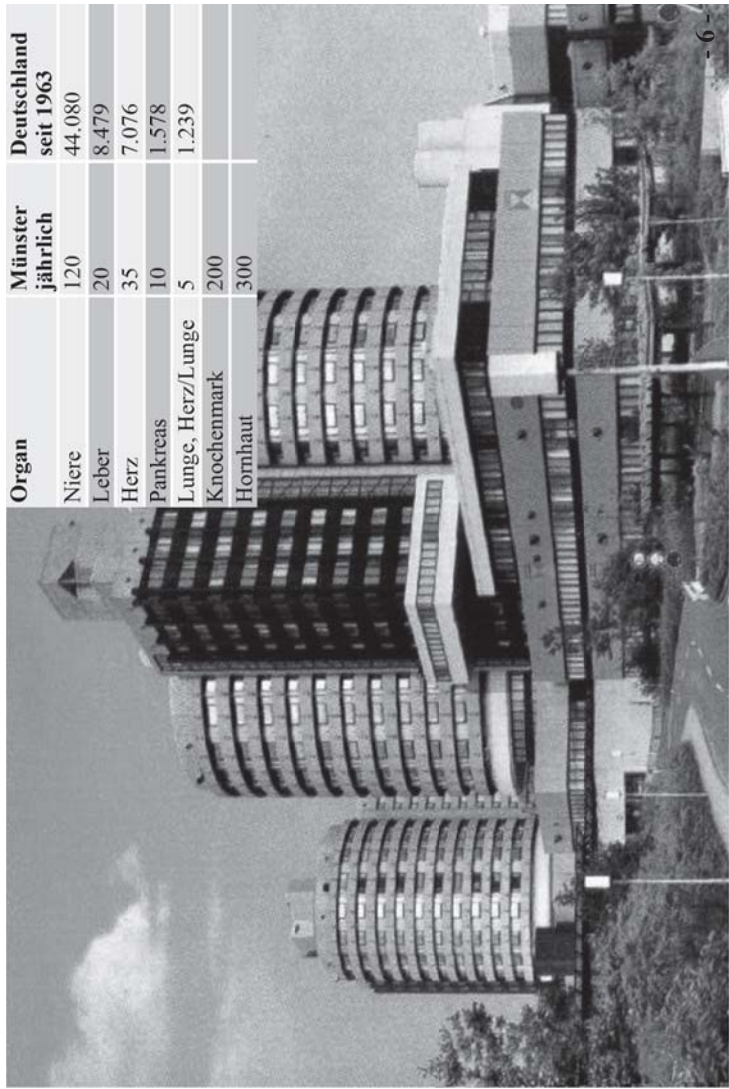
- Folie 488 -

- 4 -



## Indikationen für Transplantation

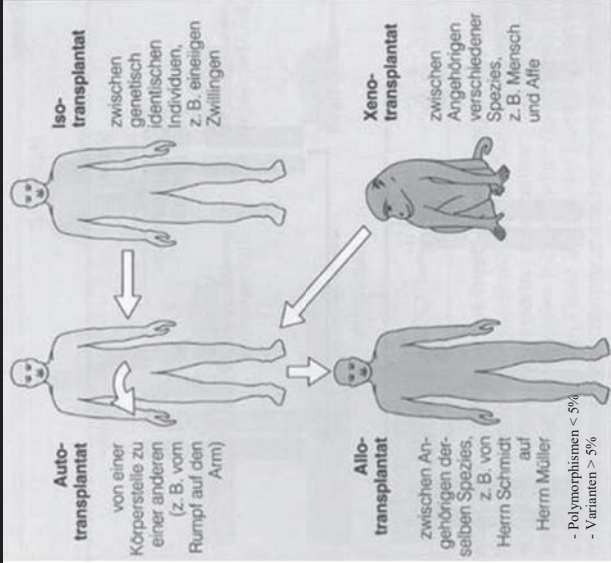
| Organ                   | Indikation                                    |
|-------------------------|-----------------------------------------------|
| Niere                   | Terminale Niereninsuffizienz                  |
| Herz                    | Terminale Herzinsuffizienz                    |
| Lunge, Herz/Lunge       | Pulmonale Hypertension<br>Zytische Fibrose    |
| Leber                   | Zirrhose, Krebs, Biliäre Atresie              |
| Hornhaut                | Dystrophie, Keratitis                         |
| Pankreas, Inselzellen   | Diabetes mellitus                             |
| Knochenmark/Stammzellen | Immundefizienz, Leukämie,<br>(solide Tumoren) |
| Darm                    | Krebs                                         |
| Haut                    | Verbrennungen                                 |



## Probleme

- Abstossung akut / chronisch
- Dysfunktion
- Toxizität
- Infektionen / Sepsis !!!
- Neoplasien

# Genetische Barrieren



- Folie 493 -

- 9 -

- 10 -

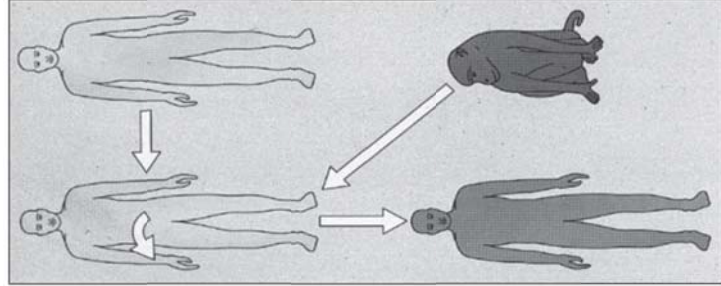
## Xenotransplantation

- präformierte Anti- $\alpha$ -Galactosyl-Antikörper
- Komplementsystem

- Folie 494 -

## autolog

**Autotransplantat**  
Transplantat, Organ oder Gewebe vom gleichen Individuum



- Folie 495 -

- 11 -

## allogen/homolog

**Allotransplantat**  
Transplantation eines Organs zwischen genetisch verschiedenen Individuen der gleichen Art

## isogen/syngen

**Isotransplantat**  
Organ- oder Gewebetransplantat zwischen zwei genetisch und antigenetisch identischen Individuen

## xenogen/heterolog

**Xenotransplantat**  
Transplantation von Gewebe und Organen zwischen Spezies

## Molekularen Strukturen der Antigenität

- Major Histokompatibilitätskomplex (MHC)
  - HLA Klasse I: A, B, C
  - HLA Klasse II: DR, DP, DQ
  - HLA Klasse III: > 20 Genkomplexe auf Chromosom 6p
- Minor Histokompatibilitätskomplex
  - AB0
  - Monozyten-Endotheliales System
  - > 30 Genkomplexe auf verschiedenen Chromosomen
- Weitere polymorphe Genorte
  - Strukturproteine, Enzyme, Hormone, Mediatoren
  - Abstoßung
  - Dysregulation / -Funktion

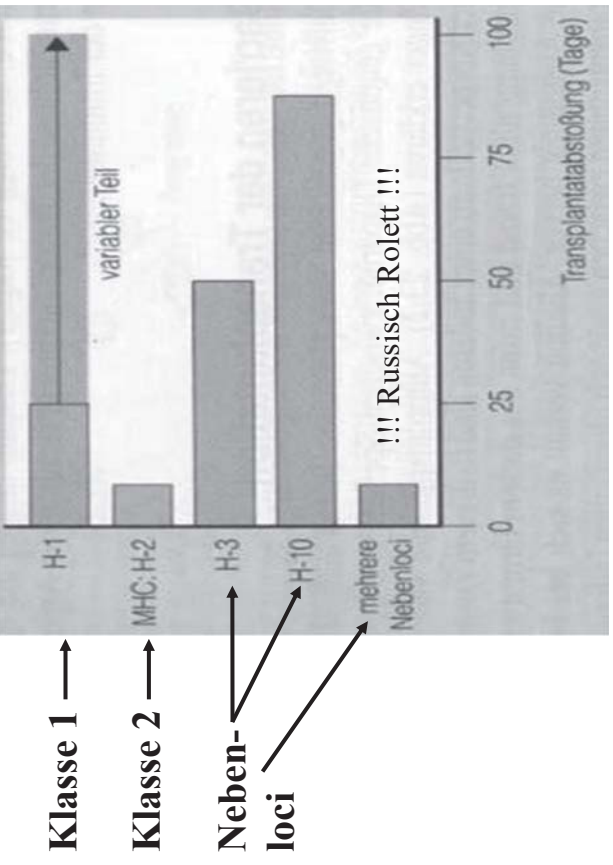
- Folie 496 -

- 12 -

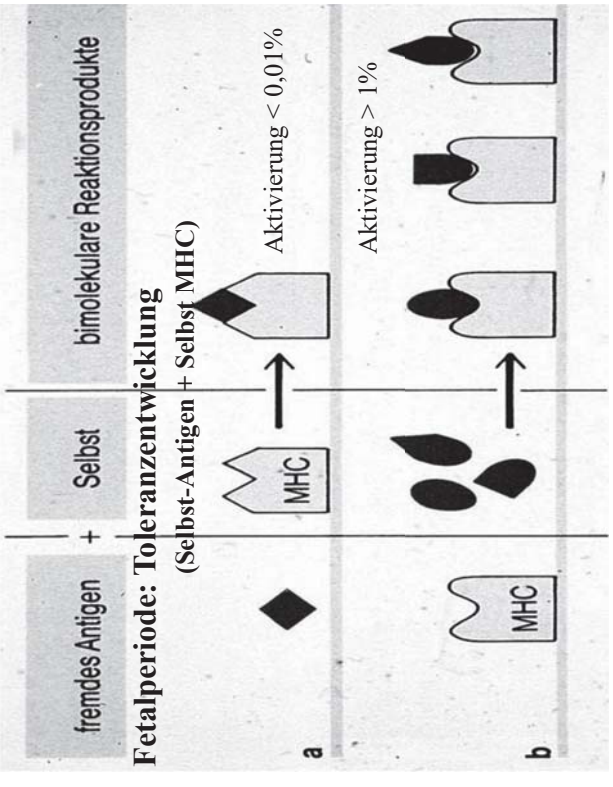


# Major- + Minor-Histokompatibilitätsantigene

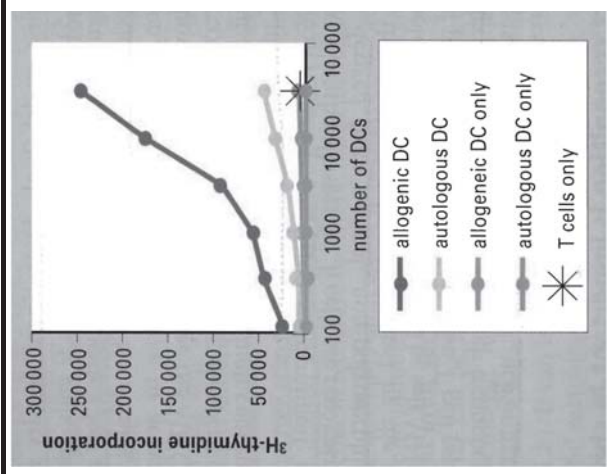
Überlebenzeit Hauttransplantat bei Mismatch



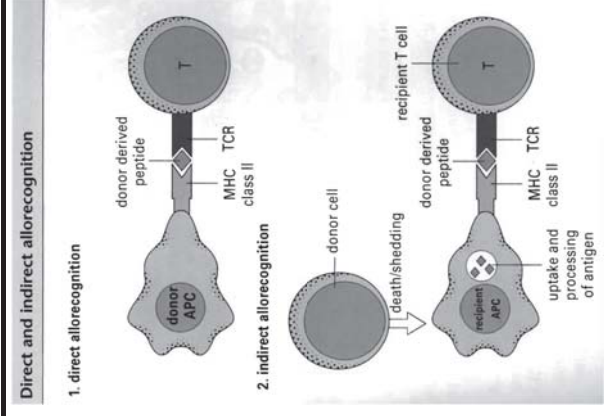
# MHC-/Antigenkomplexbildung



# Messung der Stärke der Allo-Antwort

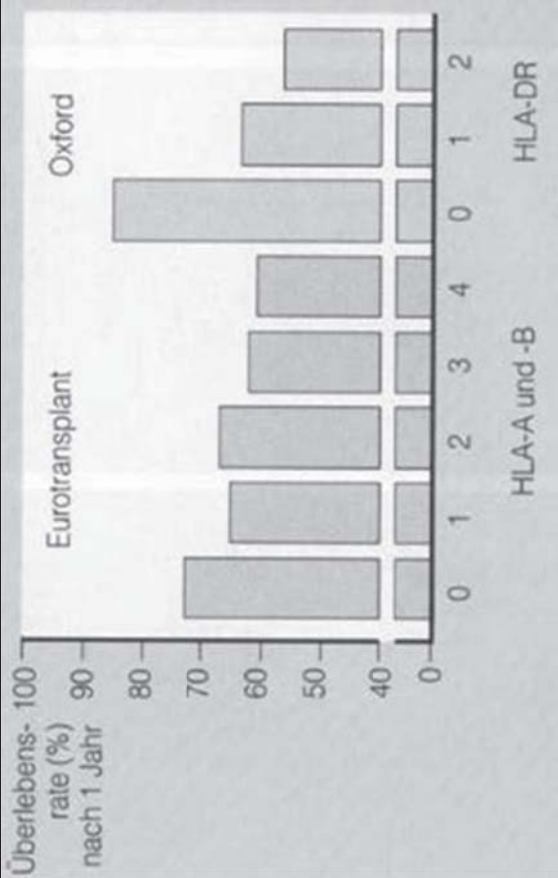


# Mechanismen der akuten und chronischen Abstoßung





# MHC: Anzahl Fehlpaarungen (Mismatch)



- 17 -

- Folie 501 -

# MHC: Polymorphismen

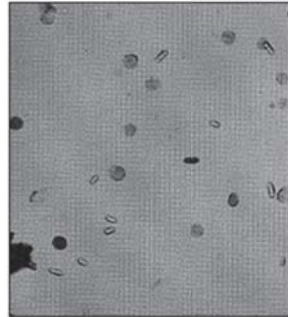
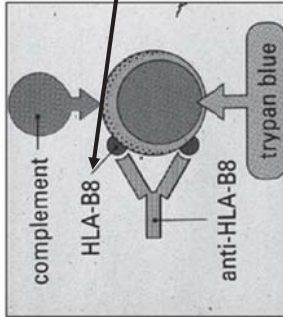
serologisch detektierbare Spezifitäten (Auswahl)

| Locus    | Klasse I |     |      |    |     | Klasse II |  |  |  |  |
|----------|----------|-----|------|----|-----|-----------|--|--|--|--|
|          | A        | B   | C    | DR | DQ  | DP        |  |  |  |  |
| Antigene | 1        | 5   | w1   | 1  | w1  | w1        |  |  |  |  |
|          | 2        | 7   | w2   | 2  | w2  | w2        |  |  |  |  |
|          | 3        | 8   | w3   | 3  | w3  | w3        |  |  |  |  |
|          | 9        | 12  | w4   | 4  | w4  | w4        |  |  |  |  |
|          | 10       | 13  | w5   | 5  | w5  | w5        |  |  |  |  |
|          | 11       | 14  | w6   | 6  | w6  | w6        |  |  |  |  |
|          | 15       | 15  | w7   | 7  | w7  | w7        |  |  |  |  |
|          | 23       | 16  | w8   | 8  | w8  | w8        |  |  |  |  |
|          | 24       | 17  | w9   | 9  | w9  | w9        |  |  |  |  |
|          | 25       | 18  | w10  | 10 | w10 | w10       |  |  |  |  |
|          | 26       | 21  | w11  | 11 | w11 | w11       |  |  |  |  |
|          | 28       | w22 | w61  | 12 | w12 | w12       |  |  |  |  |
|          | 29       | 27  | w62  | 13 | w13 | w13       |  |  |  |  |
|          | 30       | 35  | w63  | 14 | w14 | w14       |  |  |  |  |
|          | 31       | 37  | w64  | 15 | w15 | w15       |  |  |  |  |
|          | 32       | 38  | w65  | 16 | w16 | w16       |  |  |  |  |
|          | 33       | 39  | w67  | 17 | w17 | w17       |  |  |  |  |
|          | 34       | 40  | w70  | 18 | w18 | w18       |  |  |  |  |
|          | 36       | w41 | w71  | 19 | w19 | w19       |  |  |  |  |
|          | 43       | w42 | w72  | 20 | w20 | w20       |  |  |  |  |
|          | 46       | w43 | w73  | 21 | w21 | w21       |  |  |  |  |
|          | 48       | w44 | w74  | 22 | w22 | w22       |  |  |  |  |
|          | 49       | w45 | w75  | 23 | w23 | w23       |  |  |  |  |
|          | 50       | w46 | w76  | 24 | w24 | w24       |  |  |  |  |
|          | 51       | w47 | w77  | 25 | w25 | w25       |  |  |  |  |
|          | 52       | w48 | w78  | 26 | w26 | w26       |  |  |  |  |
|          | 53       | w49 | w79  | 27 | w27 | w27       |  |  |  |  |
|          | 54       | w50 | w80  | 28 | w28 | w28       |  |  |  |  |
|          | 55       | w51 | w81  | 29 | w29 | w29       |  |  |  |  |
|          | 56       | w52 | w82  | 30 | w30 | w30       |  |  |  |  |
|          | 57       | w53 | w83  | 31 | w31 | w31       |  |  |  |  |
|          | 58       | w54 | w84  | 32 | w32 | w32       |  |  |  |  |
|          | 59       | w55 | w85  | 33 | w33 | w33       |  |  |  |  |
|          | 60       | w56 | w86  | 34 | w34 | w34       |  |  |  |  |
|          | 61       | w57 | w87  | 35 | w35 | w35       |  |  |  |  |
|          | 62       | w58 | w88  | 36 | w36 | w36       |  |  |  |  |
|          | 63       | w59 | w89  | 37 | w37 | w37       |  |  |  |  |
|          | 64       | w60 | w90  | 38 | w38 | w38       |  |  |  |  |
|          | 65       | w61 | w91  | 39 | w39 | w39       |  |  |  |  |
|          | 66       | w62 | w92  | 40 | w40 | w40       |  |  |  |  |
|          | 67       | w63 | w93  | 41 | w41 | w41       |  |  |  |  |
|          | 68       | w64 | w94  | 42 | w42 | w42       |  |  |  |  |
|          | 69       | w65 | w95  | 43 | w43 | w43       |  |  |  |  |
|          | 70       | w66 | w96  | 44 | w44 | w44       |  |  |  |  |
|          | 71       | w67 | w97  | 45 | w45 | w45       |  |  |  |  |
|          | 72       | w68 | w98  | 46 | w46 | w46       |  |  |  |  |
|          | 73       | w69 | w99  | 47 | w47 | w47       |  |  |  |  |
|          | 74       | w70 | w100 | 48 | w48 | w48       |  |  |  |  |
|          | 75       | w71 | w101 | 49 | w49 | w49       |  |  |  |  |

- 18 -

- Folie 502 -

## Serologisch detektierbare Spezifitäten (Auswahl)



- 19 -

- Folie 503 -

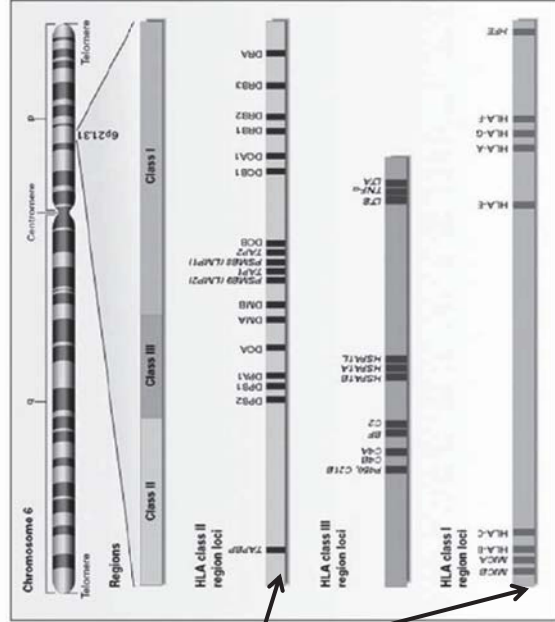
## Gesamtstatus

Klasse I  
sequenzspezifische Sonden  
(site specific oligos - SSO)

Klasse II  
sequenzspezifische Primer  
(site specific primer - SSP)

hochauflösend  
Klasse II DRB1,2,3,4,...  
Sequenzierung  
(sequence based typing - SBT)

Haplotypen, cis/trans, Neumutationen



- 20 -

- Folie 504 -

# Antigenität von Organen-/Strukturen

| Transplantat          | Antigenität | Typisierung                                                                         | Bemerkung                                                                                  |
|-----------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Xeno                  | ++++        | nicht möglich<br>(Genorte different)                                                | Antikörper-Depletion,<br>löslicher Komplement-Rezeptor,<br>Decay Accelerating Factor (DAF) |
| Knochenmark           | +++         |  | HvG, GvH                                                                                   |
| Niere                 | ++          |                                                                                     | HvG                                                                                        |
| Leber                 | +           |                                                                                     | HvG                                                                                        |
| Herz/Lunge            | (+)         |                                                                                     | HvG                                                                                        |
| -----                 |             |                                                                                     |                                                                                            |
| Hornhaut              | -/(+)*      | -                                                                                   | *falls vaskularisiert                                                                      |
| Klappen, Gefäße, Haut | -           | -                                                                                   | deimmunogenisiert                                                                          |
| Knochen               | -           | -                                                                                   | als temporäre Matrix                                                                       |

HvG = Host versus Graft ; GvH = Graft versus Host

# Präsensibilisierung

(Schwangerschaft, Bluttransfusion, Vor-TX)

- Lymphozytotoxische Antikörper  
Test gegen Lymphozyten von 30-60 Zellspendern (Panel) mit bekannten HLA-A-Antigenen.  
Angabe in Prozent gegen wie viele Zellspender das Serum positiv reagiert.
- Highly Immunized Tray (HIT)  
positive Reaktion gegen > 80% der Panel-Lymphozyten

## Cross Match (Major)

### Methode:

Serologischer lymphozytologischer Test  
gegen T- + B-Lymphozyten des Organspenders (Milz)

### Interpretation:

- positives T-Zell-Cross-Match:
- schädlich bei Nierentransplantation
  - nicht bei extrarenalen Transplantationen
- positives B-Zell-Cross-Match:
- Bedeutung kontrovers diskutiert

## Cross Match (Minor)

### Methode:

Serum des Spenders  
gegen T- + B-Lymphozyten des Empfängers

### Interpretation:

weniger bedeutsam

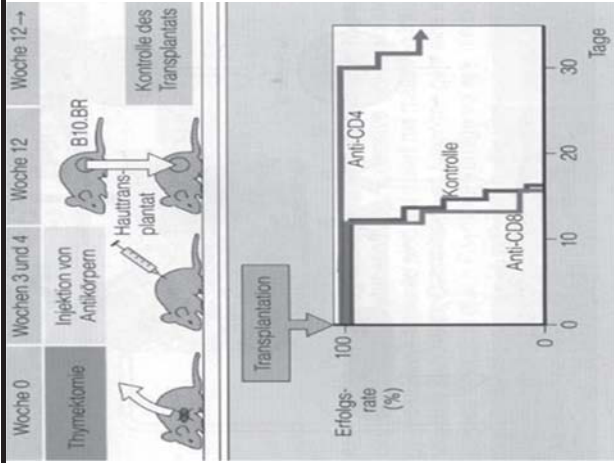
# MHC-Inkompatibilität: Klinische Konsequenzen

- **Abstoßung**
  - Humoral (hyperakut, Stunden)
  - Zellulär
    - Akut (Wochen): Transplantatversagen
    - Chronisch (Jahre): Transplantatvaskulopathie
- **Störung Immunüberwachung**
  - Infektion (MHC-Inkompatibilität, Immunsuppression)
  - Neoplasie (MHC-Inkompatibilität, Immunsuppression)

- 25 -

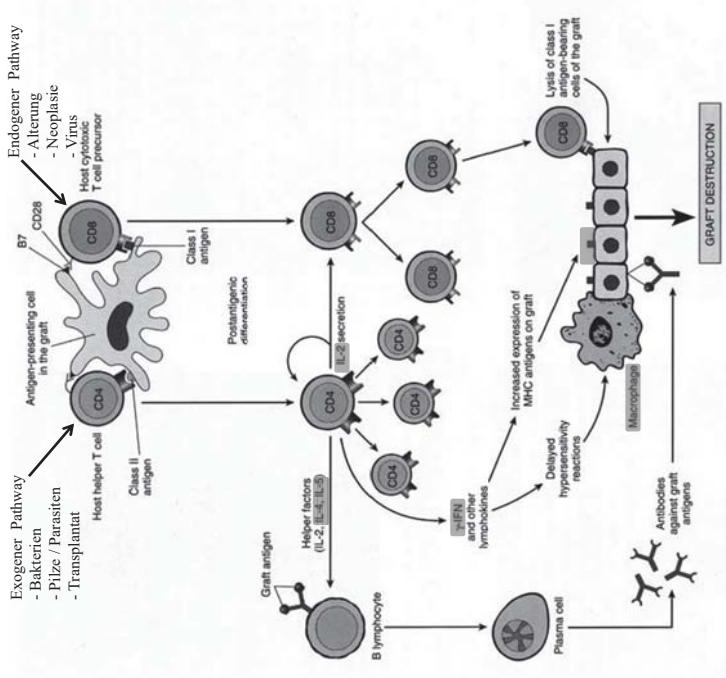
- Folie 509 -

## T-Helfer-Lymphozyten: Schlüsselzellen der Abstoßung



- 27 -

- Folie 511 -



- 26 -

- Folie 510 -

## Abstoßungen: Klinischer Verlauf

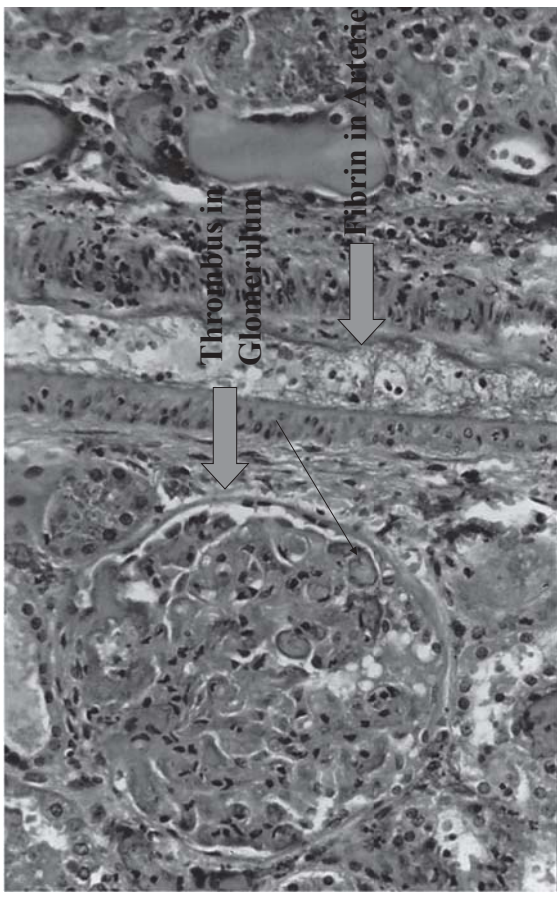
| Art                    | Zeit         | Ursache                                                                                                                           | Humoral | Zellulär | Therapie                                                                                                        |
|------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>hyperakut</b>       | Stunden      | <ul style="list-style-type: none"> <li>präformierte AK</li> <li>Komplement</li> </ul>                                             |         |          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Steroide</li> <li>Cyclophosphamid, MMF</li> <li>Plasmapherese</li> </ul> |
| <b>akzelleriert</b>    | Tage         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Reaktivierung allosensibilisierter B- + T-Lymphozyten</li> </ul>                           |         |          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Steroide</li> <li>Cyclophosphamid</li> <li>ATG, OKT3</li> </ul>          |
| <b>akut</b>            | Wochen       | <ul style="list-style-type: none"> <li>primäre Aktivierung T-Lymphozyten</li> </ul>                                               |         |          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Steroide</li> <li>ATG, OKT3</li> </ul>                                   |
| <b>chronisch (TVP)</b> | Monate/Jahre | <ul style="list-style-type: none"> <li>AK?</li> <li>Immunkomplexe?</li> <li>ADCC</li> <li>langsame zelluläre Abstoßung</li> </ul> | ?       | ?        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Aktuell ???</li> <li>Zukünftig: neue Medikamente</li> </ul>              |

- 28 -

- Folie 512 -



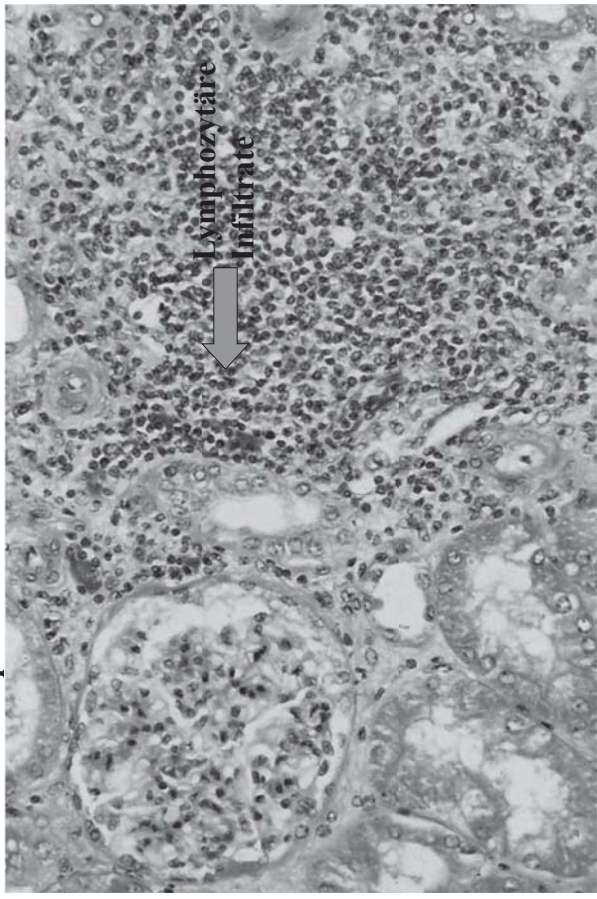
Hyperakute Abstoßung: Humoral  
durch präformierte Antikörper



- 29 -

- Folie 513 -

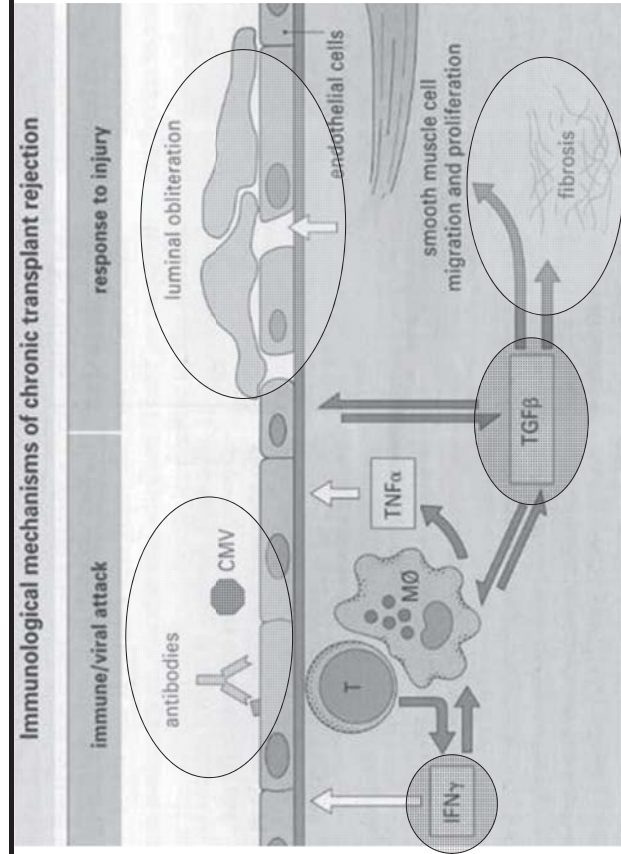
Akute Abstoßung: Zellulär  
durch primär aktivierte T-Zellen



- 30 -

- Folie 514 -

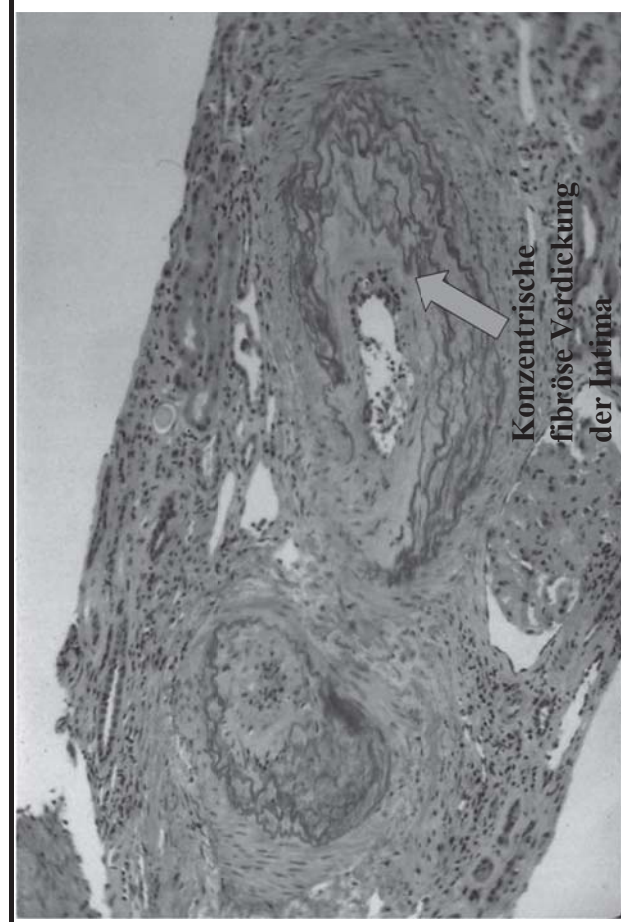
Chronische Abstoßung: Transplantat-Vaskulopathie



- 31 -

- Folie 515 -

Chronische Abstoßung: Zellulär/Vaskulär?

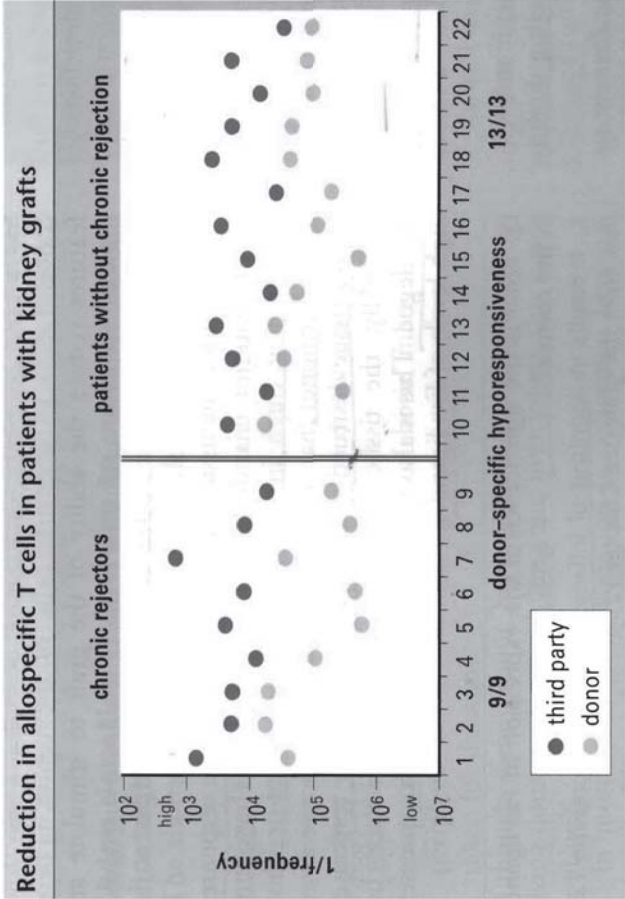


- 32 -

- Folie 516 -



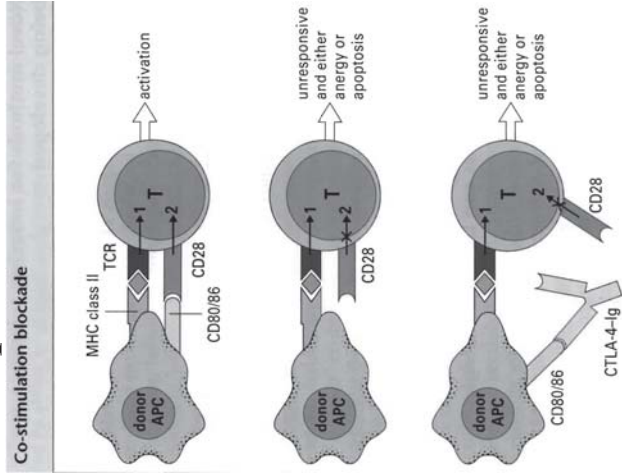
# Entwicklung von Toleranz



- 33 -

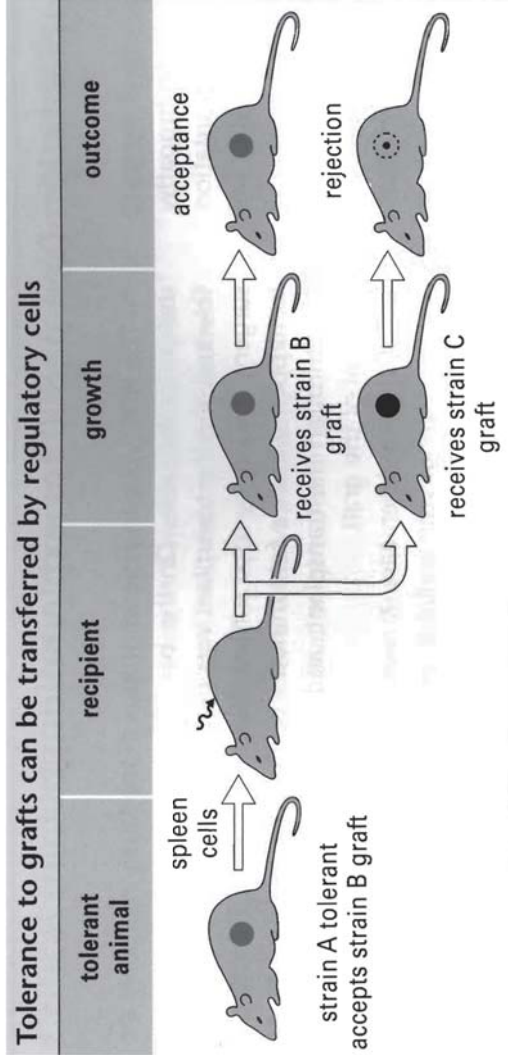
- Folie 517 -

# Periphere Toleranz



- Folie 519 -

# Zentrale Toleranz



- 34 -

- Folie 518 -

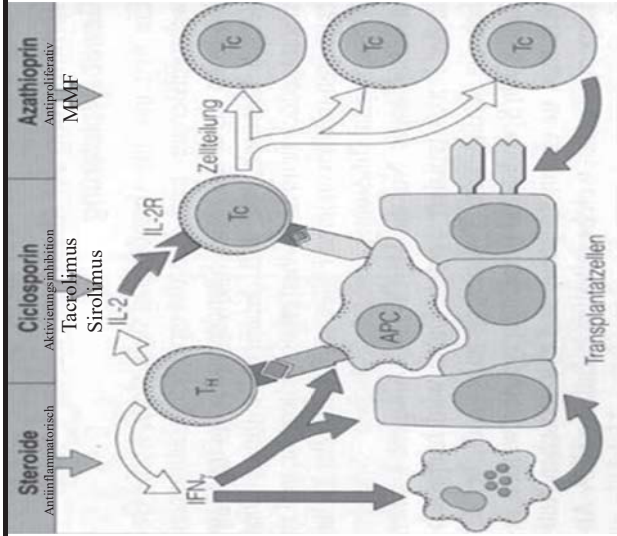
# Ignoranz

- immunprivilegiert Orte und Gewebe (Kornea, Hoden, Hirn)
- Plazenta (histoinkompabiler Fetus)
- - TGF- $\beta$
- -  $\alpha$ -Melanozyten-stimulierendes Hormon
- - Fas Ligand
- => Xenotransplantation

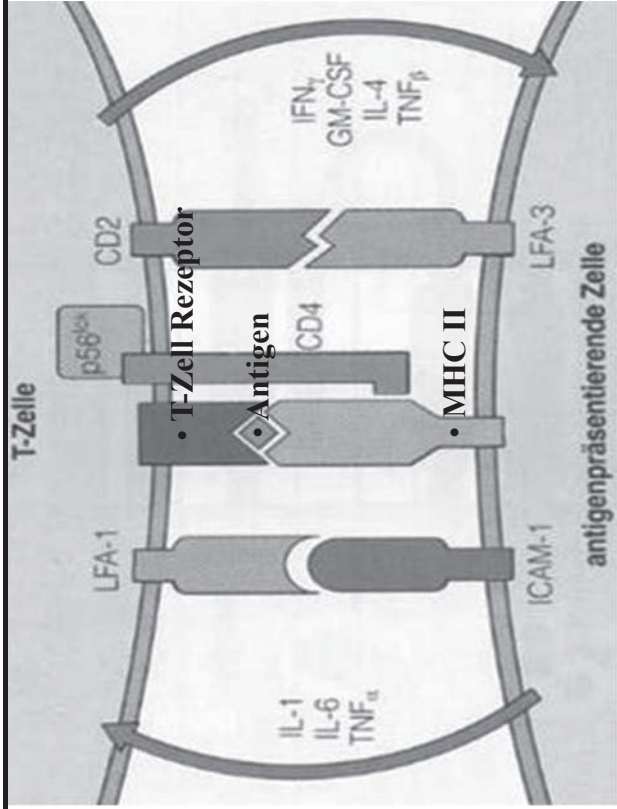
- Folie 520 -

- 35 -

Immunsuppressiva: Wirkungsmechanismen



Schlüsselmoleküle APC-/T-Zell-Interaktion



Immunsuppressiva: Zielstrukturen

| Basis Therapie: oral, keine Sensibilisierung |              |
|----------------------------------------------|--------------|
| Medikament                                   | Zielstruktur |
| Azathioprin (Imurek®)                        | T > (B)      |
| Cyclosporin (Sandimmun®)                     | T            |
| Tacrolimus (Prograf®)                        | T            |
| Sirolimus (Rapamune®)                        | T            |
| Everolimus (Certican®)                       | T = B        |
| Mycophenolat (Myfortic®)                     | Ts > T > B   |
| Cyclophosphatamid                            | B > T        |
| Methotrexat                                  | M > T >> B   |
| Steroide                                     | AK           |
| (Plasmapherese)                              |              |

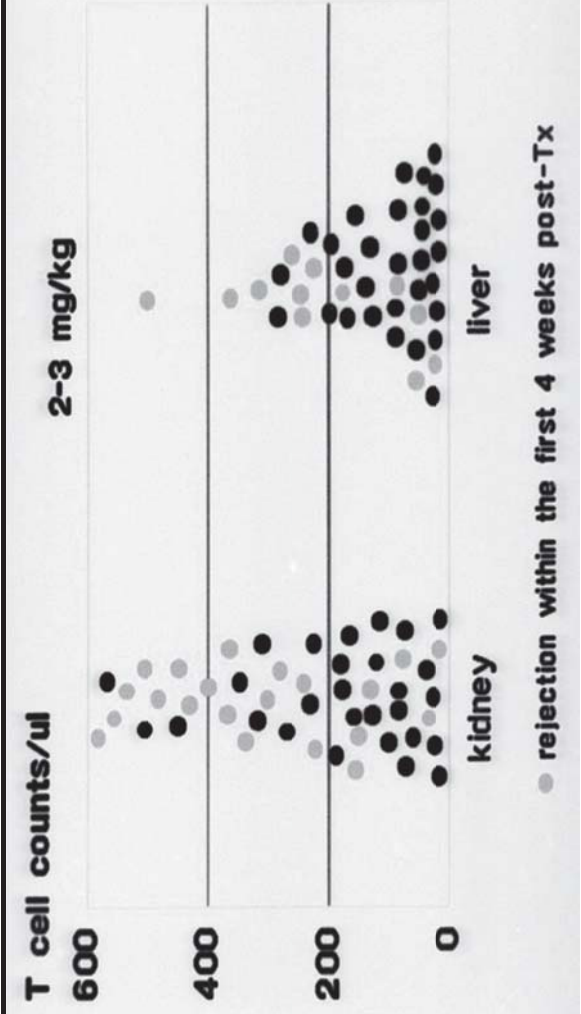
B = B-Lymphozyten, T = T-Lymphozyten, Ts = T Suppressor Lymphozyten, M = Monozyten, AK = Antikörper

- toxisch

| Induktion/Abstossungstherapie: parenteral, Sensibilisierung |                   |
|-------------------------------------------------------------|-------------------|
| Medikament                                                  | Zielstruktur      |
| ALG                                                         | Lymphozyten       |
| ATG (ATGAM®)                                                | T-Lymphozyten     |
| Anti-CD3 (OKT3®)                                            | T-Lymphozyten     |
| Anti-CD20 (Rituximab®)                                      | B-Lymphozyten     |
| Anti-CD25 (Simulect®)                                       | IL2R+ Lymphozyten |
| Anti-ICAM (Enlimomab®)                                      | Adhäsionsmoleküle |

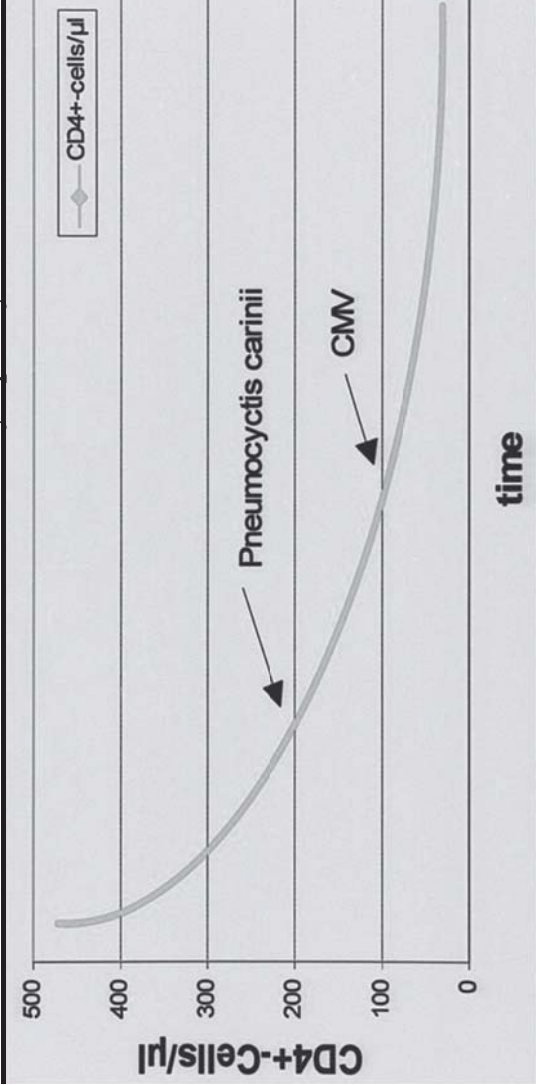
- Anaphylaktischer Schock  
- Wirkungsverlust

Abstoßungstherapie mit Anti-Thymozyten-Globulin (ATG):  
interindividuelle Variabilität





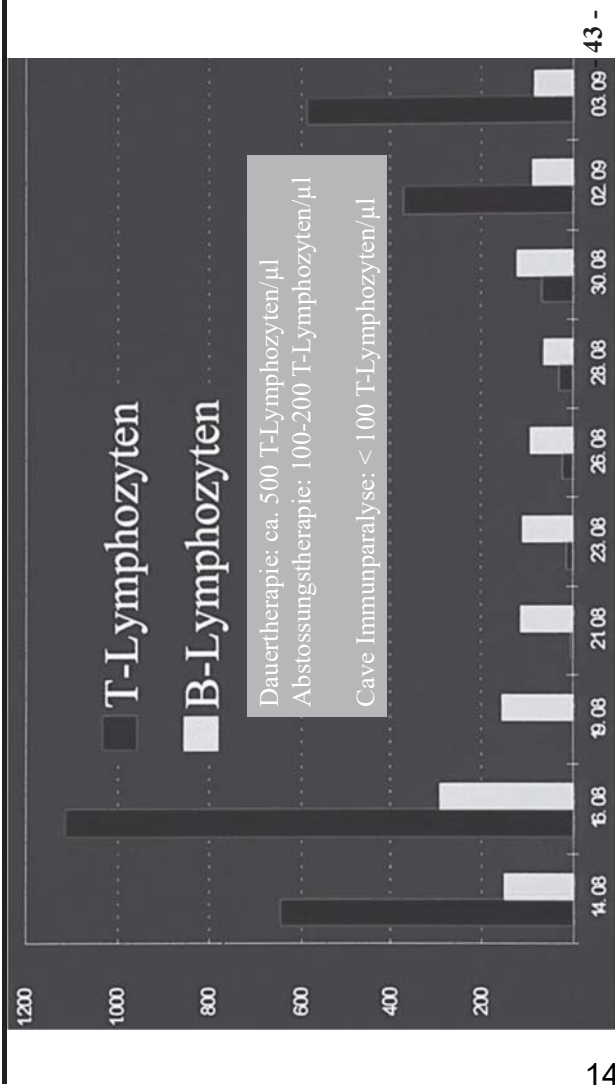
# Anfälligkeit für Infektionen: Korrelation mit T-Helfer-Lymphozyten



- 41 -

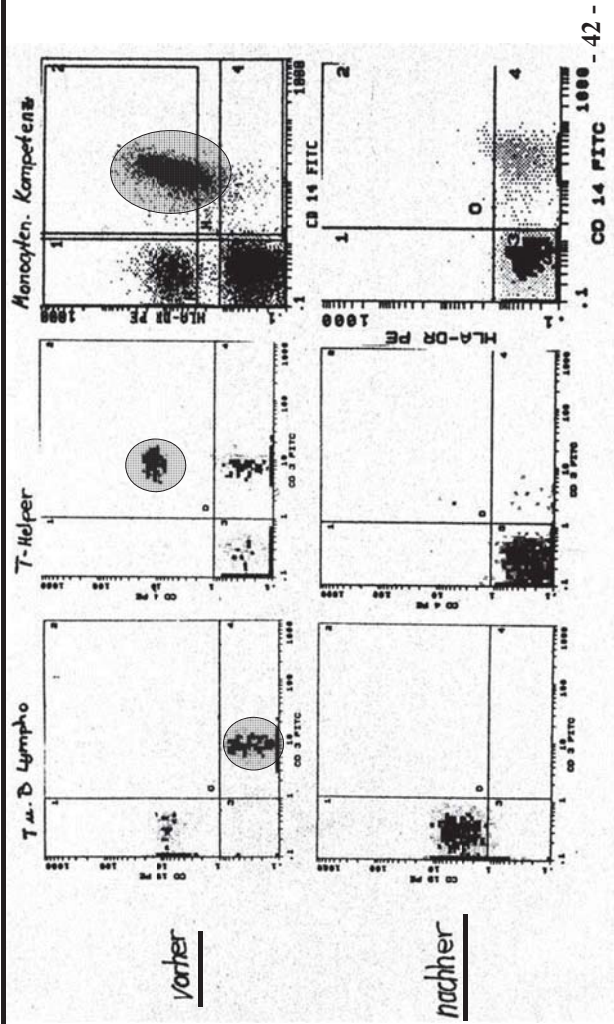
- Folie 525 -

## OKT3-Therapie: Immunparalyse



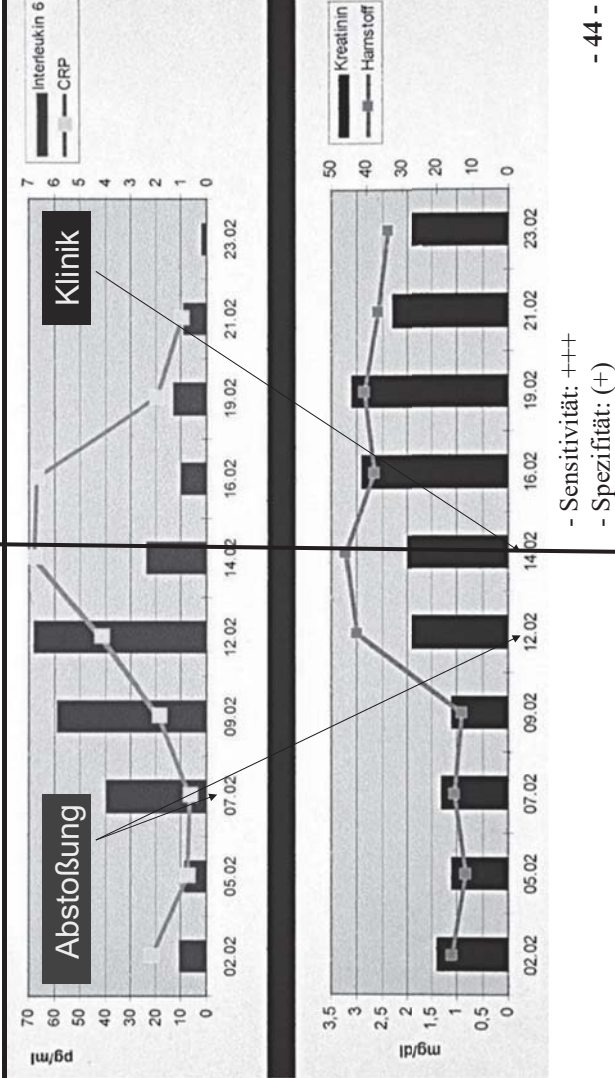
- Folie 527 -

# ATG-Therapie: Durchflußzytometrie



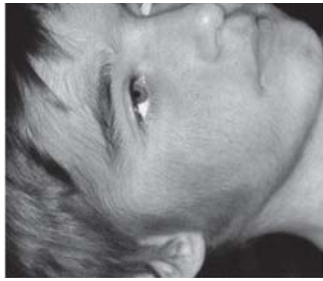
- Folie 526 -

## Abstoßung nach Nierentransplantation: Immunologische Parameter als Frühindikatoren

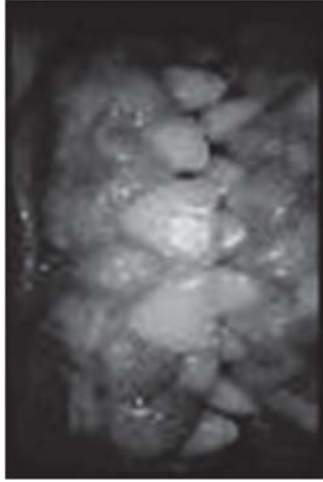


- Folie 528 -

# Cyclosporin A (CsA): Nebenwirkungen



Hypertrichosis



Gingivitis hypertrophicans



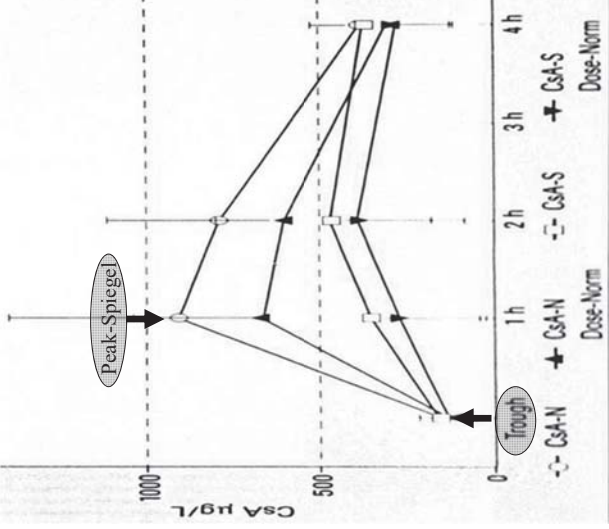
Gastrointestinale Beschwerden

- Unterdosierung:
- Compliance
- Überdosierung:
- Nephrotoxisch
  - Hepatotoxisch
  - Neurotoxisch

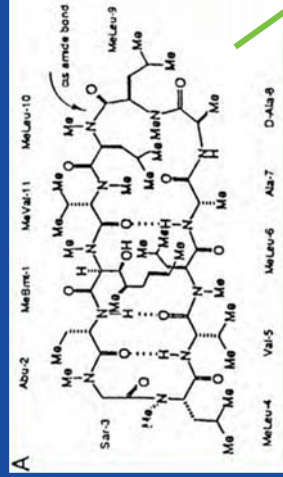


Tremor

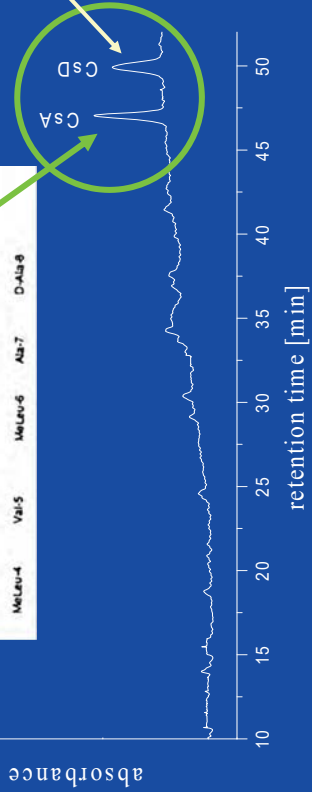
# Cyclosporin A (CsA): Pharmakokinetik



# Cyclosporin A: HPLC-Analyse



„Modifiziertes“ CsA  
als interner Standard



Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik  
Vorlesung: Therapeutisches Drugmonitoring (TDM)



Dr. med. Michael Erren

Centrum für Laboratoriumsmedizin

– Zentrallaboratorium –

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Campus 1

D-48149 Münster

Tel.: 0251 83-47233

Fax: 0251 83-47229

[erren@uni-muenster.de](mailto:erren@uni-muenster.de)

[www.klchi.uni-muenster.de](http://www.klchi.uni-muenster.de)



## Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

- Bestimmung der Blutkonzentration von Medikamenten im Rahmen ihres therapeutischen Einsatzes
- Therapiesteuerung mittels TDM ist besser, als die Steuerung über die verabreichte Medikamentendosis, da die Beziehung zwischen der Blutkonzentration und der Wirkung eines Medikamentes enger ist, als die zwischen der verabreichten Arzneimitteldosis und der Wirkung
- Steuerung der Arzneimitteltherapie anhand von „Therapeutischen Bereichen“ in Analogie zu „Referenzbereichen“ in der sonstigen Laboratoriumsdiagnostik
- Ziele:
  - Gewünschte Wirkung möglichst schnell erreichen
  - Überdosierungen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) oder toxischen Wirkungen (TW) vermeiden
  - Unterdosierungen vermeiden
  - Überprüfung Compliance
  - Erkennen von geänderter Pharmakokinetik

- 2 -

- Folie 533 -

- Grobe Korrelation zwischen verabreichter Dosis und pharmakologischer Wirkung

- Bessere Korrelation mit Plasmaspiegel, da nicht beeinflusst durch:

- Dosierungszuverlässigkeit
- Compliance
- Absorption
- Verteilung
- Ausscheidung



- 4 -

- Folie 535 -

Verordnete Dosis



Arzneimittelwirkung

- 3 -

- Folie 534 -

Mögliche Ursachen für individuelle Differenzen in der Reaktion auf Medikamente

- Alter
- Geschlecht
- Ernährung (Milch, Graphefrucht), Nikotin- und Alkoholkonsum
- Erkrankungen (Leber, Niere, Lunge)
- Komedikation
- Ethnik
- genetische Faktoren (Pharmakogenetik)

➔ Gleiche Dosierungen können bei verschiedenen Patienten unterschiedliche Plasmaspiegel und somit auch unterschiedliche Wirkungen bzw. Nebenwirkungen/Toxizität hervorrufen

- 5 -

- Folie 536 -

## Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

- Pharmakokinetik ( $\Rightarrow$  TDM)
  - Absorption, Verteilung und Elimination
- Pharmakodynamik ( $\Rightarrow$  biologische Antwort)
  - Wirkung

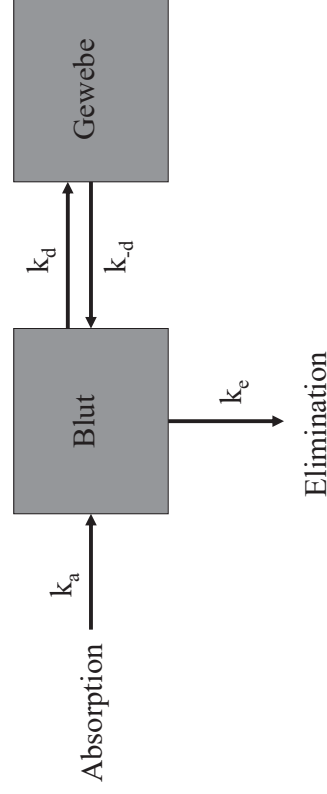
### Hinweis

Die meisten Medikamente vermitteln Ihre Wirkung über Geweberezeptoren, gemessen werden bei TDM jedoch lediglich die Konzentrationen im Blut

- 6 -

- Folie 537 -

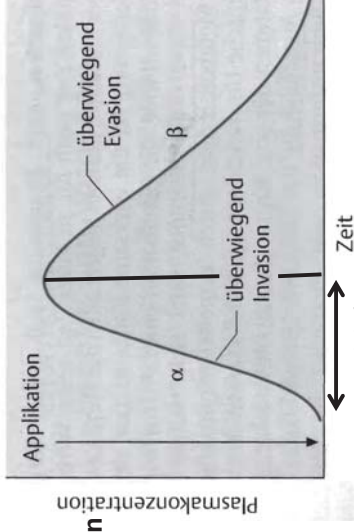
## Zweikompartment Modell



- 8 -

- Folie 539 -

## Zeitverlauf der Medikamenten-Plasmakonzentration



- $\alpha$ -Phase: Resorption (schnell), noch kein Gleichgewicht zwischen Blut und Gewebe  $\Rightarrow$  falscher Zeitpunkt für TDM (falsch hohe Konzentrationen)
- $\beta$ -Phase: Elimination (langsam)  $\Rightarrow$  richtiger Zeitpunkt für TDM

- 7 -

- Folie 538 -

## Verteilungs ( $\alpha$ ) phase

- Nach Aufnahme eines Medikaments ins Blut, wird es in das Gewebe verteilt
- Ausmaß der Verteilung ins Gewebe abhängig von
  - Fettlöslichkeit
  - Proteinbindung
- Verteilungsvolumen ( $V_d$ ): quantitative Beschreibung der Verteilung eines Medikamentes zwischen Blut und Gewebe

- 9 -

- Folie 540 -

## Verteilungsvolumen ( $V_d$ )

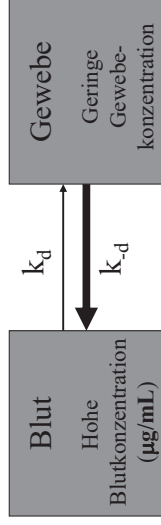
- Das Verteilungsvolumen ( $V_d$ ) ist das fiktive Volumen eines Körpers, in das sich ein Arzneistoff verteilen müsste, um die beobachtete Konzentration im Blut im Gleichgewichtszustand zu erklären (Rechengröße, Einheit: Liter / kg).

- 10 -

- Folie 541 -

## Niedriges Verteilungsvolumen (hydrophile Substanzen)

**TDM: ja**  
Soll-Gewicht



$$k_d \ll k_{-d}$$

$V_d$  = gering

$$V_d = 0,07 \text{ L/Kg}$$

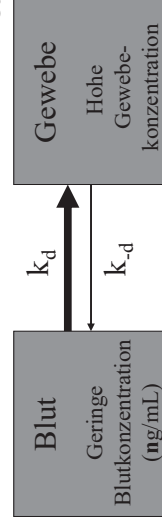
(untere Grenze)

- 11 -

- Folie 542 -

## Hohes Verteilungsvolumen (lipophile Substanzen)

**TDM: nein**  
Ist-Gewicht



$$k_d \gg k_{-d}$$

$V_d$  = hoch

$$V_d \geq 100 \text{ L/Kg}$$

(obere Grenze)

- 12 -

- Folie 543 -

## Interpretation des Verteilungsvolumens ( $V_d$ )

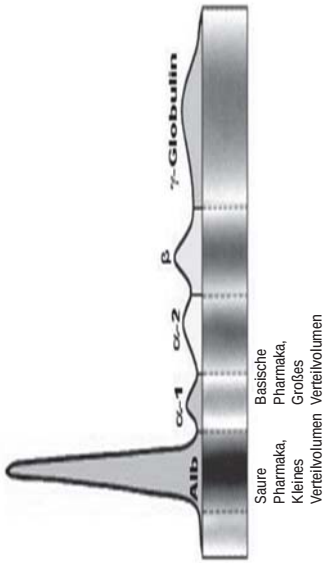
- Niedriges  $V_d$ :  
Arzneimittel befinden sich vorwiegend im Plasma, da
  - Stark wasserlöslich (Plasmakonzentration > Gewebe),
  - Stark proteingebunden (verhindert freie Diffusion ins Gewebe)
- Hohes  $V_d$ :  
Arzneimittel befinden sich vorwiegend im Gewebe und die Blutspiegel reflektieren nur schlecht die Körperbelastung

- 13 -

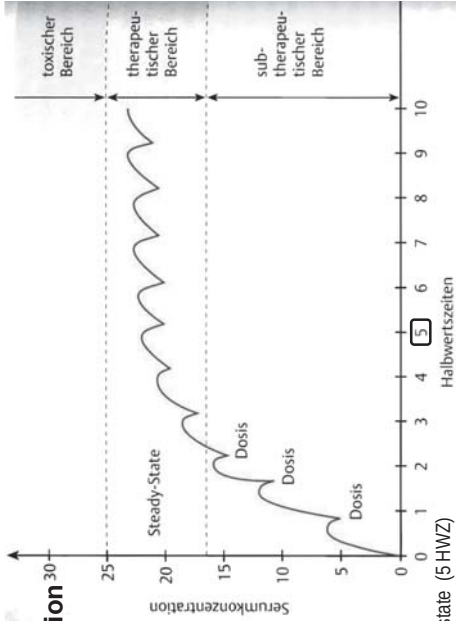
- Folie 544 -

### Was beeinflusst das Verteilungsvolumen (V<sub>d</sub>)?

- Körperfett Index (Männer vs. Frauen)
- Gewebedurchblutung (Herzinsuffizienz, Ödeme)
- Proteinkonzentration und -Konstellation im Plasma, Urämie

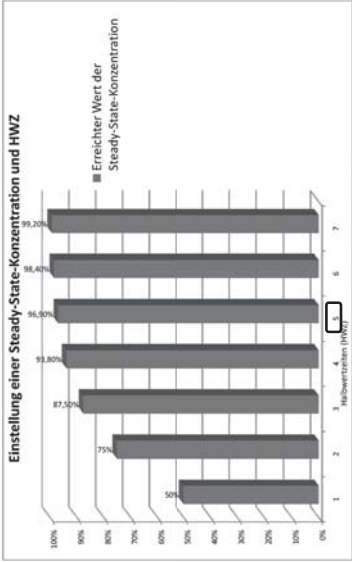


### Zeitverlauf der Medikamenten-Plasmakonzentration



TDM: - erst im steady-state (5 HWZ)  
- und nach Abschluss der letzten Verteilungsphase (häufig 1-2 Std., teilweise 10 Std.)

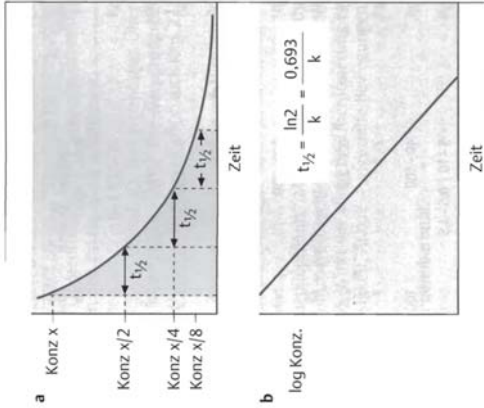
### Zeitverlauf der Medikamenten-Plasmakonzentration



- Konstante Dosierung: 5 HWZ => steady state (ca. 97% Akkumulation)

### Elimination

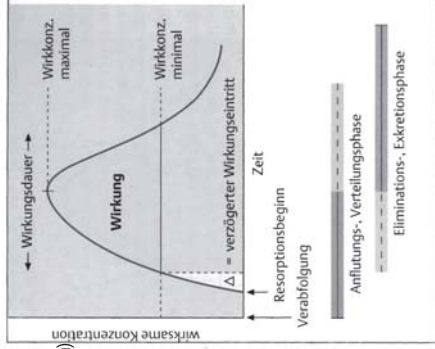
- Einkompartiment-Modell (wasserlöslich):
  - Kinetik 1. Ordnung (Ausscheidung ohne Modifikation): nach 5 HWZ ist ca. 97% eliminiert
  - Kinetik 0. Ordnung:
    - Ethanol: Abbau durch Leber begrenzt
    - Phenytoin: Eliminationshalbwertszeit verlängert sich deutlich mit steigender Dosis
- Mehrkompartiment-Modell (fettlöslich):
  - Thiopental: Diffusion ins ZNS, dann Diffusion ins Gewebe geringer Affinität (Rückverteilungsphase), Klinik: zunächst Pat. schnell wach, bei erneuter Gabe deutliche Verlängerung der Rückverteilungsphase und tiefe Narkose





# Pharmakodynamik

- Bestimmt durch Dosis bzw. Plasmakonzentration (Resultat der Pharmakinetik) und Ansprechbarkeit des Zielgewebes (Rezeptorverhalten)
- Auslösung physiologischer Vorgänge (Agonisten) oder Hemmung (Antagonisten)
- keine eigenständige Wirkung, sondern Modulation körperegener Funktionen  
Ausnahmen: z.B. Inhalationsnarkotika, salinische Abführmittel
- Teilweise unterschiedliche Wirkungen:  
z.B. Aspirin: analgetisch und Thrombozytenaggregationshemmung (konzentrationsabhängig)
- Cave: Toleranzentwicklung verursacht durch Rezeptorunempfindlichkeit
- Wirkungsstärke: abhängig von Dosis bzw. Plasmakonzentration, „Alles-oder-Nichts-Reaktion“ (NW), häufig linear, noch häufiger nicht linear
- Korrelation mit Plasmakonzentration besser als mit Dosis (Compliance, Dosierungszuverlässigkeit, Adsorption und Verteilung)



**Abb. 21.5** Zusammenhang von Plasmakonzentration Wirkungsstärke.

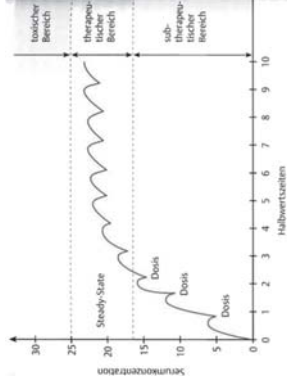
# Pharmakodynamik

### Sicherheit der Arzneimittelanwendung (Therapeutische Breite)

- Abstand therapeutischer Dosisbereich von Bereich mit Nebenwirkung / toxischer Wirkung
  - Tagesstress auf mehrere Einzeldosen verteilen
- Kombinationswirkung von Arzneistoffen**
- Stoffkombinationen beabsichtigt oder unbeabsichtigt
  - Synergismus: additiv, überadditiv
  - Rationale: Addition der Wirkungen, Reduktion der Nebenwirkungen
  - Verdrängung aus Proteinbindung

Pharmakodynamische Messungen (biologische Antwort auf Arzneistoff)

- CSA: Inosinmonophosphat-Dehydrogenase
- Azathioprin (Imurek): Thiopurin-Methyltransferase-Aktivität
- Cylex-Text®: intrazelluläre ATP Synthese in T-Helfer Lymphozyten



## Therapeutisches Drug Monitoring (TDM): Voraussetzungen

- Arzneimittel, deren Dosierung nicht am biologischen Effekt messbar ist: Blutdruckmessung, Glucosespiegel, Gerinnungstests
  - Konzentration im Plasma und Konzentration am Wirkort korrelieren
  - Nicht durchführbar bei lipophile Substanzen (hohes Verteilungsvolumen:  $> 10 \text{ Liter / kg}$ )
  - Nicht durchführbar bei Toleranzentwicklung oder Auftreten irreversibler Effekte
  - Therapieutischer Bereich definierbar
- Grundvoraussetzung: verlässliche Analysemethoden

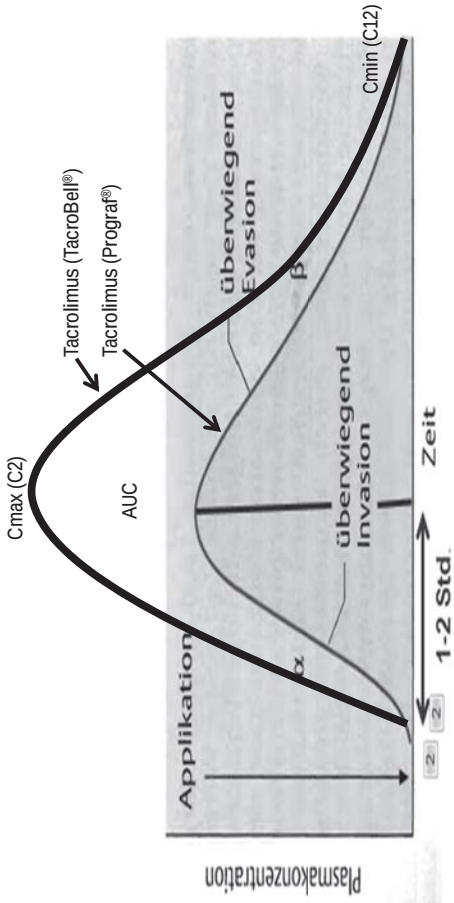
| Medikament         | therapeutischer Bereich                                                                | toxischer Bereich                       | Faktor                         |      |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|------|
| Narkotikumgarnelle | 150–300 µg/l                                                                           | (477–954 nmol/l)                        | > 500 µg/l (> 1590 nmol/l)     | 3,18 |
| Nordoxipren        | 50–300 µg/l                                                                            | (189–1131 nmol/l)                       | > 500 µg/l (> 1885 nmol/l)     | 3,77 |
| Nortriptylin       | 50–250 µg/l                                                                            | (190–950 nmol/l)                        | > 500 µg/l (> 1900 nmol/l)     | 3,80 |
| Paracetamol        | 2,5–25 mg/l                                                                            | (17–166 µmol/l)                         | 150–300 mg/l (993–1986 µmol/l) | 6,36 |
| Phenobarbital      | 15–40 mg/l                                                                             | (65–172 µmol/l)                         | > 60 mg/l (> 258 µmol/l)       | 4,31 |
| Phenylethanol      | 10–20 mg/l                                                                             | (40–79 µmol/l)                          | > 20 mg/l (> 79 µmol/l)        | 3,96 |
| Primidon           | 5–12 mg/l                                                                              | (23–55 µmol/l)                          | > 15 mg/l (> 69 µmol/l)        | 4,58 |
| Salicylat          | 150–300 mg/l                                                                           | (1,1–2,2 mmol/l)                        | > 400 mg/l (> 2,9 mmol/l)      | 7,24 |
| Sildenafil         | 4–12 µg/l<br>(10–30 nmol/l)<br>(Dauertherapie)                                         | (64–13 nmol/l)<br>(13–22 nmol/l)        | > 12 µg/l                      | 1,09 |
| Tacrolimus         | 10–15 µg/l<br>(10–15 nmol/l)<br>5–10 µg/l<br>(6,2–12,4 nmol/l)<br>(Erhaltungstherapie) | (12,4–18,6 nmol/l)<br>(6,2–12,4 nmol/l) | > 15 µg/l (> 111 µmol/l)       | 5,55 |
| Theophyllin        | 6–20 mg/l                                                                              | (33–111 µmol/l)                         | > 20 mg/l (> 111 µmol/l)       | 5,55 |
| Tolazamin          | 5–10 mg/l                                                                              | (347–693 µmol/l)                        | > 200 mg/l (> 1386 µmol/l)     | 6,93 |
| Vagrinäure         | 20–40 mg/l                                                                             | (14–28 µmol/l)                          | > 40 mg/l (> 28 µmol/l)        | 0,69 |
| Spitzenwert        |                                                                                        |                                         |                                |      |
| Valerian           |                                                                                        |                                         |                                |      |

- Umrechnungsfaktor Massenkonzentration  $\rightarrow$  Stoffmengenkonzentration

Therapeutisches Drug Monitoring: Indikationen

- Wirkung nicht messbar bei prophylaktischer Gabe: Antiepileptika, Theopyllin, Lithium, CsA
- Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite, bei denen eine Über-/Unterdosierung schwerwiegende Konsequenzen hat (Zytostatika, Aminoglycoside, Amiodaron).
- Nicht-lineare Kinetik (Phenytoin)
- Deutliche inter- und intraindividuellen Unterschieden in der Pharmakokinetik (Absorption, first-pass-Effekt, Proteinbindung, Metabolisierung, Ausscheidung)
- Anwendung lebensbedrohlicher Erkrankungen (z.B. Methotrexat, Antidot Tetracydolphosphorsäure)
- Compliance Kontrolle
  - Medikament eingenommen?!
  - Nur zum Arztbesuch (Metaboliten-Quotienten)?
    - Dauertherapie: Primidon / Phenobarbital => 1 / 3
    - Kurztherapie: Primidon / Phenobarbital => 1 / 1

Therapeutisches Drug Monitoring: Galenik (Bioäquivalenzdosis)



Therapeutisches Drug Monitoring: Zeitpunkt der Probennahme

- Zeitpunkt abhängig von (i) klinischer Fragestellung und (ii) Pharmakokinetik
- Nicht während der Verteilungsphase (α-Phase) (i.v. Aminoglykoside: 30 Minuten, peroral Digoxin: 10 Stunden)
- Zur Therapiekontrolle (häufig):
  - im steady-state (> 5 HWZ), aber erst nach der Verteilungsphase (α-Phase)
- Zur schnellen und optimalen Dosisfindung (selten):
  - während der initialen Dosisintervalle (vor steady state, 1 HWZ)
- Minimale Plasmakonzentration (Talspiegel, häufig):
  - ausreichende Konzentration für gesamte Dauer des Dosierungsintervalls
- Maximale Plasmakonzentration (Bergspiegel, selten):
  - Maß für toxische Gefährdung
- Antibiotika:
  - Bergspiegel: Maß für maximale Hemmkonzentration (bakterizid), Talspiegel: Toxizität im Gewebe
- Zu beliebiger Zeit: bei langer Halbwertszeit (z.B. Phenobarbital)
- bei Verlaufskontrolle zeitlichen Abstand zur letzten Einnahme, jedoch gleich halten
- Area Under Curve (AUC): Forschung, selten Krankenversorgung

Therapeutisches Drug Monitoring: Interpretation

- Grundvoraussetzung:
  - Abnahme im steady-state (> 5 HWZ) + nach der Verteilungsphase (α-Phase), Zeitintervall nach Verabreichung der letzte Dosis und Blutentnahme muss bekannt sein
- Beurteilung anhand „Therapeutischer Bereiche“;
  - bei unterschiedliche Zielsetzungen teilweise verschiedene Bereiche (z.B. Digoxin: Herzinsuffizienz niedrig, Vorhofflimmern hoch)
- Therapeutischer Bereich: nur grobe Rahmenempfehlung. Jenseits der oberen Grenze gehäuftes Auftreten von toxischen Nebenwirkungen und kaum noch Zuwachs an Wirkung
- Starke interindividuelle Varianz: Wirkung teilweise schon im subtherapeutischen Bereich oder aber auch erst im potentiell toxischen Bereich (Toleranz), maßgeblich klinisches Bild!!!
- Cave: Ähnliche Symptomatik von Grundkrankheit und toxischen Nebenwirkungen
- Cave: selbst bei unauffälligen Plasmaspiegel können am Wirkort relativ zu hohe Konzentrationen vorliegen (z.B. Digoxinempfindlichkeit erhöht bei Hypokaliämie, Hypercalciämie, Hypothyreose, myokardiale Ischämie)
- Unerwartet niedrige/hohe Konzentrationen: Grunderkrankung oder Pharmakogenetik (Phänotypisch: Testsubstanzen, Genotypisch: molekulare Diagnostik)

## Therapeutisches Drug Monitoring: Dosisanpassung / -Vorbereitung

- individuelle Dosisanpassung: interindividuell erforderliche Dosen können sich um das 10-fache unterscheiden
- Einkompartment-Modell (lineare Kinetik): Dreisatzmethode  
optimale Dosis = bisherige Dosis x Sollwert-Konzentration / Istwert-Konzentration
- Mehrkompartiment-Modell: Komplexere Berechnungen bzw. pharmakokinetische Berechnungsprogramme. Eingabe und Validierung durch Experten
- Einpunktmethode: empirische Formel oder Nomogramm (z.B. nach Oellerich) zur schnellen Berechnung der Erhaltungsdosis

- 26 -

- Folie 557 -

- 28 -

- Folie 559 -

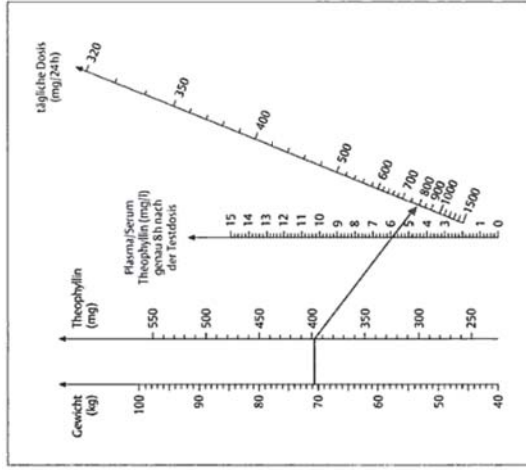


Abb. 21.7 Nomogramm für die Dosisfindung beim Theophyllin. In Abhängigkeit vom Körpergewicht wird die Testdosis (10 mg/kg) gegeben und 8 Stunden später die Plasmakonzentration gemessen. Verbinden wir die Punkte auf der Dosisengröße und der Konzentrationsskala, dann können wir in fortgesetzter Weise auf der rechten Skala die entsprechende Erhaltungsdosis ablesen.

- 27 -

- Folie 558 -

## Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz: Digoxin

Qo \*

0.3

HWZ \*\*

36 h

Allgemeines

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfkt. ist das Verteil

\* Qo = Extrarenal ausgeschiedener bioverfügbarer Dosisanteil bei normaler Nierenfunktion

\*\* HWZ = Dominante Eliminationshalbwertszeit bei normaler Nierenfunktion

## Aktuelle Nierenfunktion

Bitte Alter, Körpergewicht, Geschlecht und Serumkreatinin Ihres Patienten eingeben:

Kreatinin-Schätz clearance

(150 - Alter

50 Jahre) x Gewicht

70 kg x k

Mann 1.1

=

mg/100ml

=

ml/min

Serumkreatinin

2

mg/100ml

=

ml/min

- Folie 560 -

- 29 -

Individuelle Digoxin-Elimination

Der Berechnung liegt eine Kreatinin-Schätzclearance von  ml/min zugrunde.

Die geschätzte Ausscheidungskapazität Ihres Patienten beträgt  % der Ausscheidungskapazität eines Nierengesunden.

Damit beträgt diegeschätzte Eliminations-Halbwertszeitetwa  h.

Dosisoptimierung

- 1) Erniedrigung der Erhaltungsdosis auf  % der Dosis eines Nierengesunden (Dosierungsintervall unverändert) oder
- 2) Verlängerung des Dosierungsintervalls um den Faktor  (Erhaltungsdosis unverändert) oder 3) Kombination von 1) und 2).

### Funktionsteste

- Klinisch-chemischer Funktionstest für Organfunktion
- Leberfunktionsprüfung durch Lidocain-Metabolit-Bestimmung (MEGX-Test).
- Lidocain wird durch das Cytochrom P450-System zu Monoethyl-Glycinxyliid (MEGX) metabolisiert (Maß für Leberfunktion)

Tab. 21.2 MEGX-Test.

| MEGX-Konz. (µg/l) nach exakt 15 Minuten | Beurteilung der Leberfunktion |
|-----------------------------------------|-------------------------------|
| > 90                                    | gut                           |
| 50 – 90                                 | mäßig                         |
| 10 – 50                                 | schlecht                      |
| < 10                                    | sehr schlecht                 |

### Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)“: erfasste Medikamente

Wichtig: Angabe von Applikationsart und Abnahmezeitintervall

- Analgetika
- Antiarrhythmika
- Antibiotika
- Antidepressiva
- Antiepileptika
- Immunsuppressiva
- Zytostatika

| Blut/Serum (7,5-ml-Monovette) |                          | Appl.-Art                | Zeitintervall in St. zwischen Med.-Gabe und nachfolgender Blutentnahme |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Parameter                     | Ver                      | per os i.v.              | 0,5 1 2 4 8 12 24 48 72 untk.                                          |
| Ambucan                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                               |
| Barbiturat                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                               |
| Benzodiazepine*               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                               |
| Carbamazepin                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                               |
| Digoxin                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                               |
| Ethanol                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                               |
| Gentamicin                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                               |
| Lithium                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                               |
| Methotrexat                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                               |
| Paracetamol                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                               |
| Phenobarbital                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                               |
| Phenytoin                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                               |
| Salicylat                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                               |
| Theophyllin                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                               |
| Tobramycin                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                               |
| Trazol. Antidepress*          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                               |
| Valproinsäure                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                               |
| Vancomycin                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                               |

### Therapeutisches Drugmonitoring: Beispiel Immunsuppressiva

Zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantation werden Immunsuppressiva eingesetzt, die die körpereigene Immunabwehr unterdrücken .

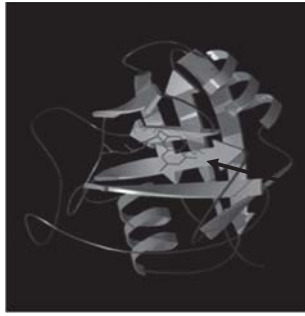
Zur Therapie werden eingesetzt:

| EDTA-Blut: (2,7-ml-Monovette)    |                          | Appl.-Art                | Zeitintervall in St. zwischen Med.-Gabe und nachfolgender Blutentnahme |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Parameter                        | Ver                      | per os i.v.              | 0,5 1 2 4 8 12 24 48 72 untk.                                          |
| Cyclosporin A* (CsA, Sandimmun®) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                               |
| Everolimus (Certican®)           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                               |
| FK506 (Tacrolimus, Prograf®)     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                               |
| Mycophenolat (MPA, Cellcept®)    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                               |
| Sirolimus (Rapamycin®)           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                               |





## Immunsuppressivum Cyclosporin A (CsA)



**Cyclosporin A-Molekül**  
(gebunden an Calcineurin)

- Cyclisches Polypeptid mit 11 Aminosäuren
- Isoliert 1976 (*Tolypocladium inflatum gams*) für Arzneizwecke synthetisch hergestellt
- Tripeltherapie: CsA + Steroide + Azathioprin
- niedrige Bioverfügbarkeit
- mehr als 30 Metabolite
- zahlreiche Arzneimittelwechselwirkungen
- Pharmakokinetik zeigt erhebliche intra- und interindividuelle Unterschiede

- 34 -

- Folie 565 -

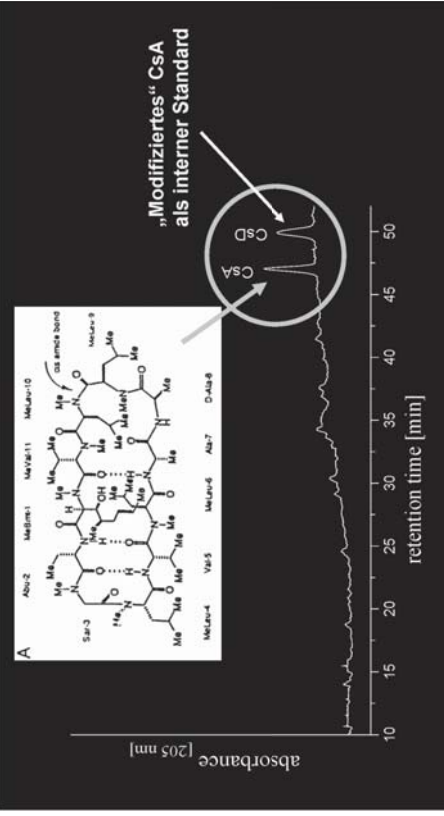
## Bestimmungsmethoden

- Forderung: Messung empfindlich, richtig (Muttersubstanz) und präzise
- Metabolite dürfen Messung der Muttersubstanz nicht stören
- Sind Metabolite wirksam und / oder toxisch müssen sie separat erfasst werden
- Immunoassays:
  - polyklonal
  - monoklonal
- Chromatographie
  - HPLC
- Massenspektrometrie (Referenz)
  - LC-MS
  - GC-MS
  - LC-MS/MS
- Bedside-Tests

- 35 -

- Folie 566 -

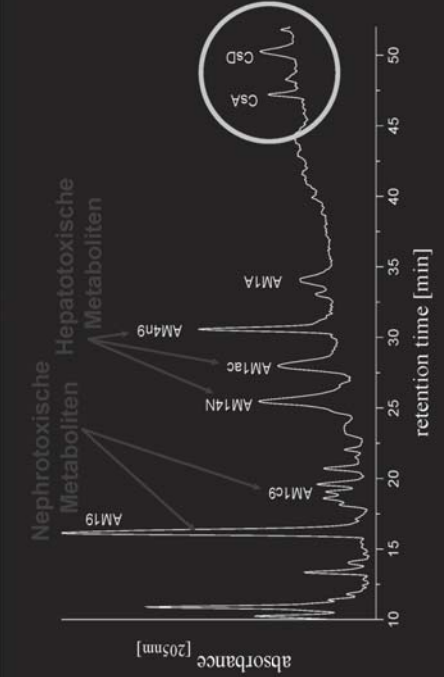
## Cyclosporin A: HPLC-Analyse



- 36 -

- Folie 567 -

## Cyclosporin A + Metabolite: HPLC-Analyse



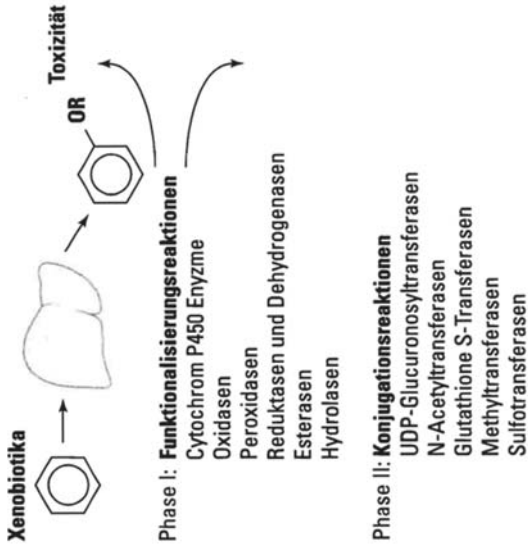
- 37 -

- Folie 568 -

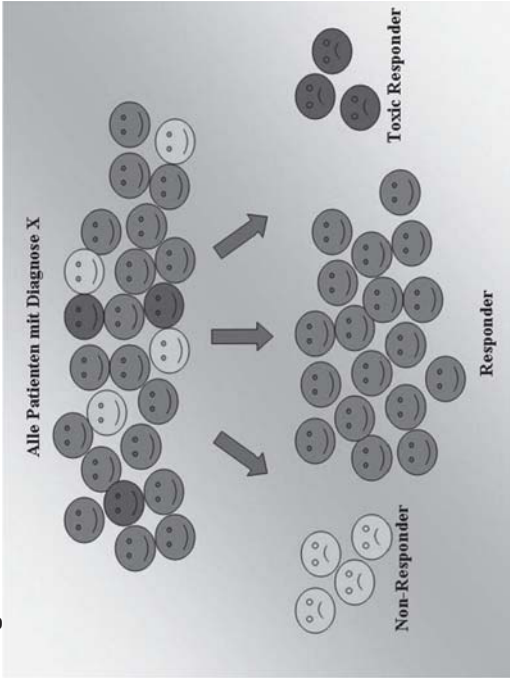
HPLC als „Referenzmethode“

Bestimmung von Cyclosporin A Muttersubstanz:

| Immunoassay               | Abweichung zur HPLC |
|---------------------------|---------------------|
|                           |                     |
| mRIA (Incstar)            | 22-30%              |
|                           |                     |
| EMIT (Syva-Behring)       | 8-31%               |
|                           |                     |
| CEDIA (Roche Diagnostics) | 21-34%              |
|                           |                     |
| mFPIA-AxSym (Abbott)      | 32-47%              |
|                           |                     |
| mFPIA-TDX (Abbott)        | 30-55%              |



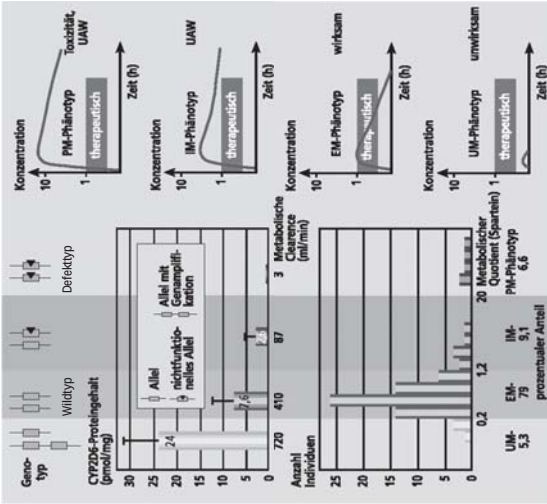
Pharmakogenetik:



Häufigkeit der CYP2D9-Allelvarianten bei verschiedenen ethnischen Gruppen

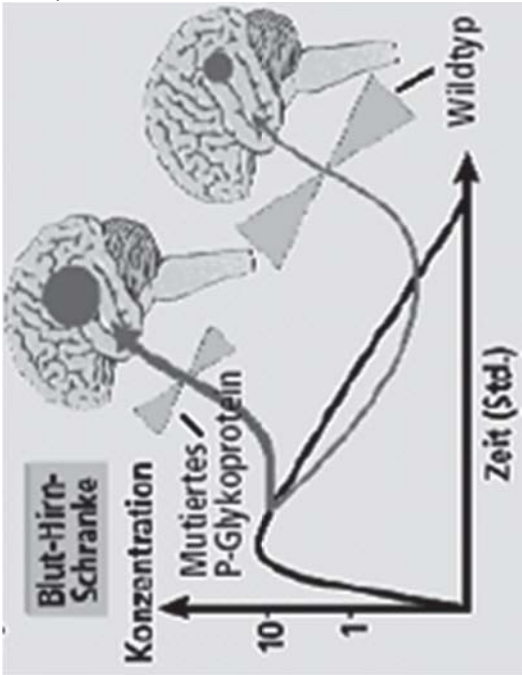
| Allele frequencies(%) of CYP2C9 polymorphism |                  |               |       |         |           |
|----------------------------------------------|------------------|---------------|-------|---------|-----------|
|                                              | African-American | Black-African | Pygmy | Asian   | Caucasian |
| CYP2C9*2                                     | 2.9              | 0-4.3         | 0     | 0-0.1   | 8-19      |
| CYP2C9*3                                     | 2.0              | 0-2.3         | 0     | 1.1-3.6 | 3.3-16.2  |
| CYP2C9*5                                     | 0-1.7            | 0.8-1.8       | ND    | 0       | 0         |
| CYP2C9*6                                     | 0.6              | 2.7           | ND    | 0       | 0         |
| CYP2C9*7                                     | 0                | 0             | 6     | 0       | 0         |
| CYP2C9*8                                     | 1.9              | 8.6           | 4     | 0       | 0         |
| CYP2C9*9                                     | 13               | 15.7          | 22    | 0       | 0.3       |
| CYP2C9*11                                    | 1.4-1.8          | 2.7           | 6     | 0       | 0.4-1.0   |
| CYP2C9*13 <sup>[7]</sup>                     | ND               | ND            | ND    | 0.5-0.6 | ND        |

# Cytochrom-P450-Enzym CYP2D6



- 42 -

- Folie 573 -



Mutation von  
Transportproteinen  
(Expression, Funktion)

- 44 -

- Folie 575 -

## Was ist Tamoxifen?

Tamoxifen gehört zur Standard-Therapie bei der Behandlung von Östrogen-Rezeptor-positiven Brustkrebskrankungen. Der Wirkstoff wird als sogenanntes "Pro-Drug" verabreicht, das erst im Körper durch eine metabolische Aktivierung in den wirksamen Metaboliten Endoxifen umgewandelt wird.

Verantwortlich für die Aktivierung von Tamoxifen ist das Enzym CYP2D6, von dem es in der Bevölkerung verschiedene Varianten mit teilweise stark unterschiedlicher Aktivität gibt. Die normale Variante mit voller Aktivität wird als CYP2D6\*1 bezeichnet, häufige Varianten mit fehlender Aktivität sind "-3", "-4", "-5 und "-6. Je nach Vorhandensein von defekten Allelen werden können die CYP2D6 Genotypen als "extensive metabolizer" (EM) oder "poor metabolizer" (PM) zusammengefasst werden.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass "poor metabolizer" (PM) schlechter auf eine Tamoxifen-Therapie ansprechen. Ein CYP2D6 Genetest ermöglicht es, die Wirkung einer Tamoxifen-Therapie besser abzuschätzen und bei Patientinnen mit reduzierter CYP2D6-Aktivität alternative Therapien wie z.B. Aromatase-Hemmer in Betracht zu ziehen.

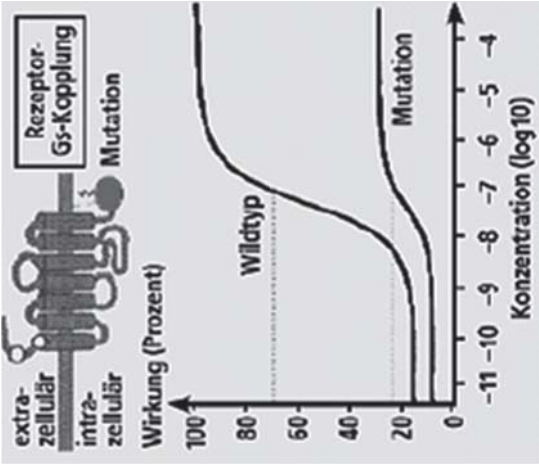
## Welche klinische Bedeutung haben CYP2D6 Genotypen?

| Klasse                     | Häufigkeit | Genotypen (Beispiele) | Bedeutung                                                                         |
|----------------------------|------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Extensive Metabolizer (EM) | ~ 92%      | *1*1, *1*4, *1*6      | Kein Hinweis auf stark reduzierte CYP2D6 Aktivität                                |
| Poor metabolizer (PM)      | ~ 8%       | *4*4, *4*6, *3*4      | Stark reduzierte CYP2D6 Aktivität, Schlechteres Ansprechen auf Tamoxifen-Therapie |

Der Test umfasst alle wichtigen CYP2D6 Allele mit fehlender Funktion (\*3, \*4, \*6). Allele, deren Bedeutung für die Tamoxifen-Therapie derzeit noch nicht eindeutig geklärt ist (intermediate metabolizer, ultra-rapid metabolizer) werden vom Test nicht umfasst.

- Folie 574 -

- 43 -



Mutation von  
Rezeptoren,  
Ionenkanälen  
(Expression, Funktion)

- 45 -

- Folie 576 -

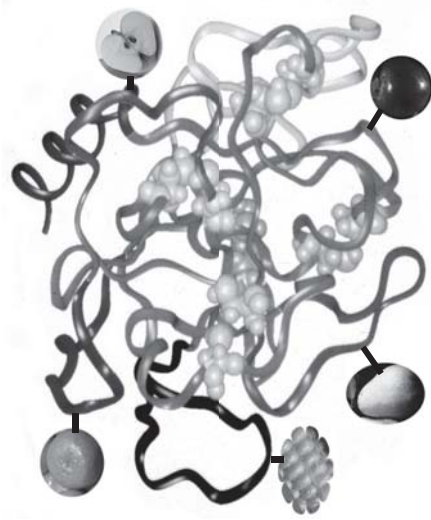


**Dr. rer. nat. Manfred Fobker**  
 Centrum für Laboratoriumsmedizin  
 – Zentrallaboratorium –  
 Universitätsklinikum Münster  
 Albert-Schweitzer-Campus 1  
 D-48149 Münster  
 Tel.: 0251 83-48701  
 Fax: 0251 83-47225  
[fobker@uni-muenster.de](mailto:fobker@uni-muenster.de)  
[zlab-lehre.uni-muenster.de](http://zlab-lehre.uni-muenster.de)

- Folie 577 -

- 1 -

## Spezifität von Antikörpern

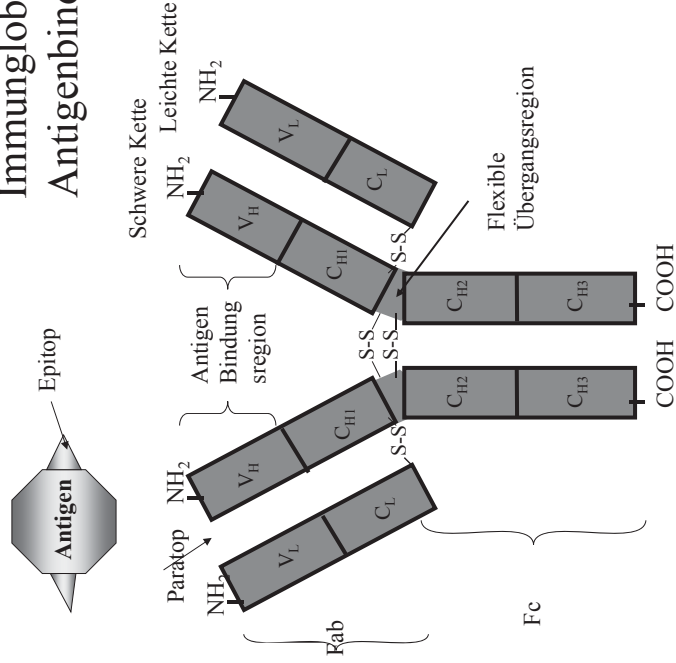


Antigen: Stoffe (z.B. Proteine), die „Antikörper-generierend“ sind  
 Analytische Spezifität: Fähigkeit nur den gesuchten Analyten nachzuweisen  
 Kreuzreaktivität: Antikörper erkennt ähnliche Antigene

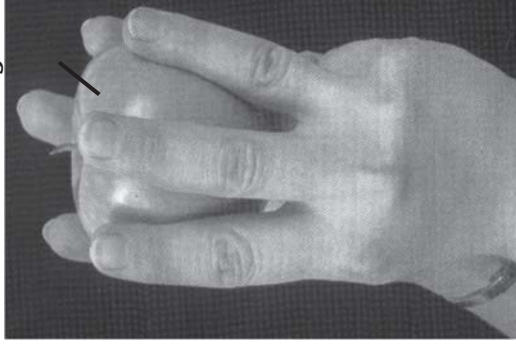
- Folie 579 -

- 3 -

## Immunglobulin-Antigenbindung



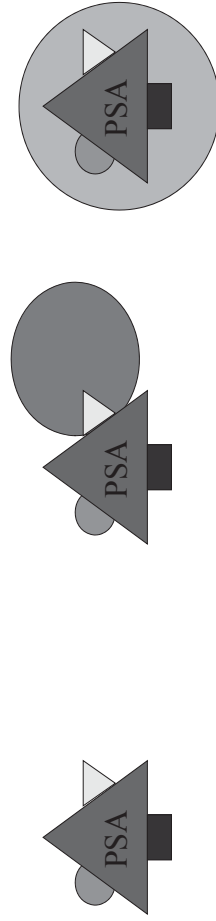
**Antigen**



- 2 -

- Folie 578 -

## Was möchte ich messen? Beispiel: PSA-Fraktionen



**Freies PSA**

10-15%

**PSA-ACT**

85-90%

**PSA-α<sub>2</sub>M**

nicht detektierbar

ACT=α<sub>1</sub>-antichymotrypsin

α<sub>2</sub>M=α<sub>2</sub>-Makroglobulin

- 4 -

- Folie 580 -



# Verbotene Dopingsubstanzen



Narkotika



Stimulanzien



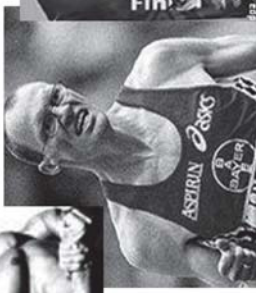
Anabolika



Diuretika

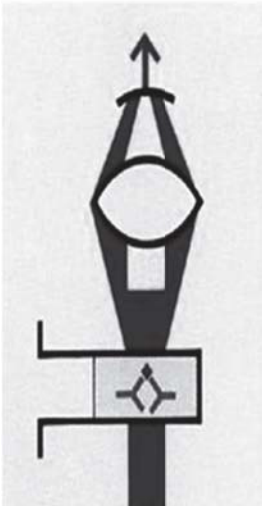


Peptidhormone

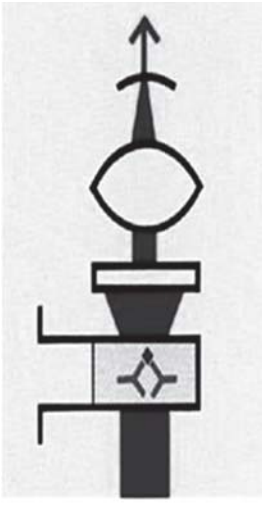




- Folie 581 -

## Quantitative immunchemische Verfahren: Nephelo- und Turbidimetrie



**Nephelometrie**  
Meßgröße ist das an Antigen-Antikörper-Aggregaten in einer Lösung gestreute Licht, das photometrisch erfaßt wird. Damit sind sehr empfindliche Messungen möglich.

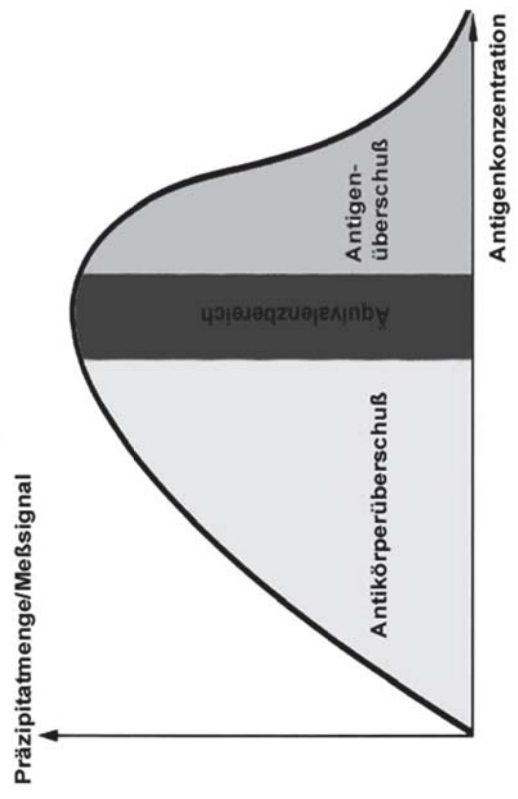


**Turbidimetrie**  
Gemessen wird die durch Antigen-Antikörper-Aggregate in einer Lösung verursachte Abschwächung der Lichtintensität.

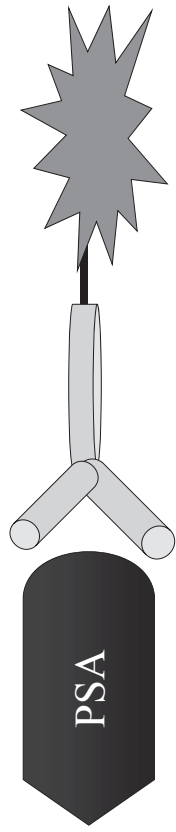
- Folie 583 -

# Antikörper-Reaktionen

Kurve nach Heidelberger und Kendall



- Folie 582 -



Antigen      Antikörper      Markierung

Spezifität:

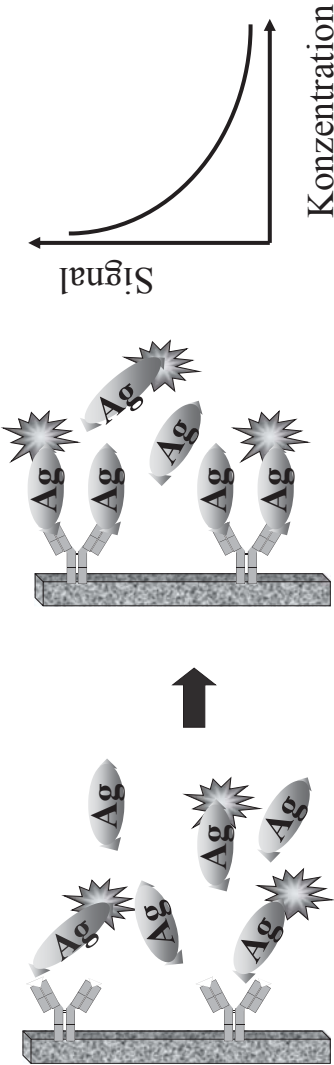
- radioaktive Isotope
- polyklonal
- monoklonal
- fluorogene Moleküle
- Enzym

Herkunft:

- Mensch/Tier
- luminogene Moleküle

- Folie 584 -

Immunoassay-Testformen (heterogen)

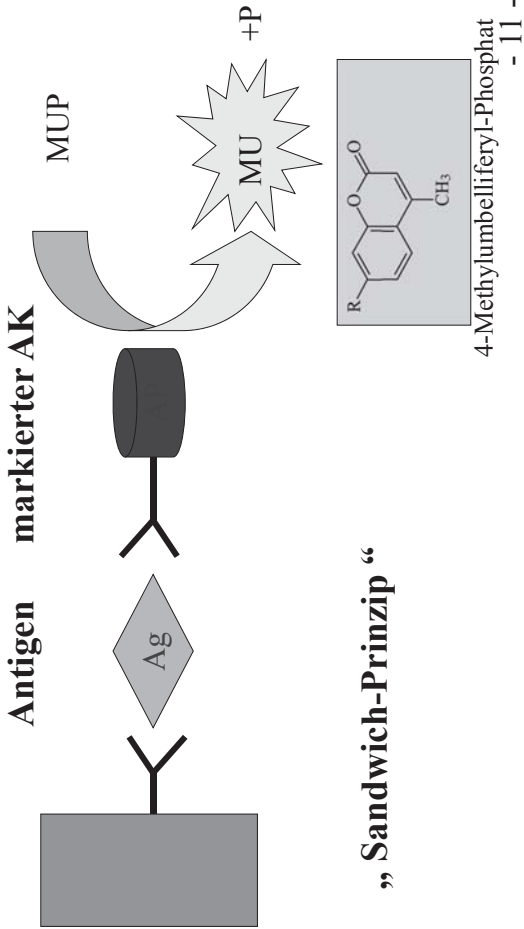


A. Kompetitive Testform

- 9 -

- Folie 585 -

Enzyme Linked Fluorescent Assay (ELFA)

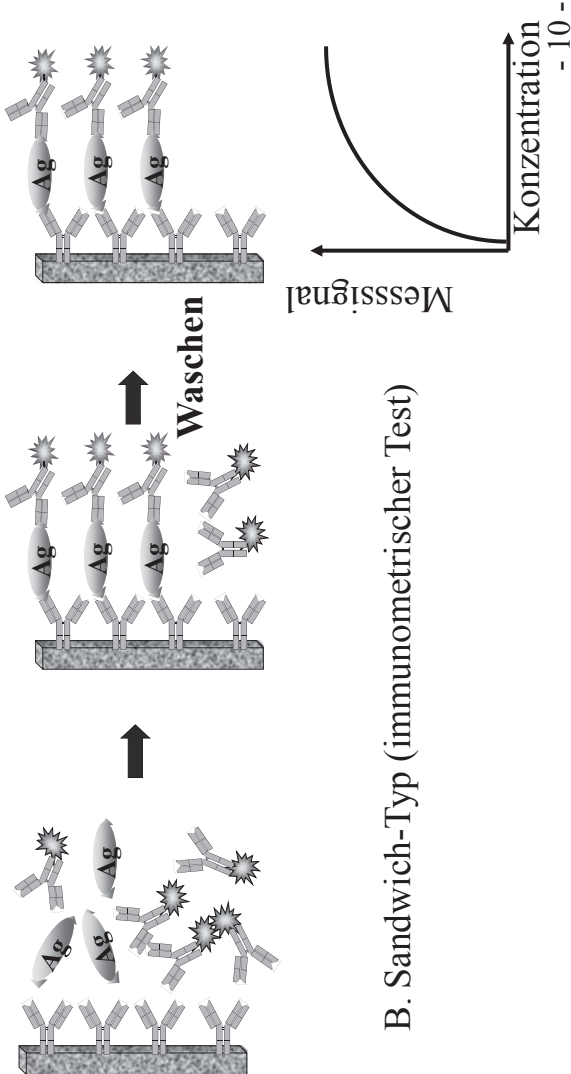


„Sandwich-Prinzip“

- 11 -

- Folie 587 -

Immunoassay-Testformen (heterogen)

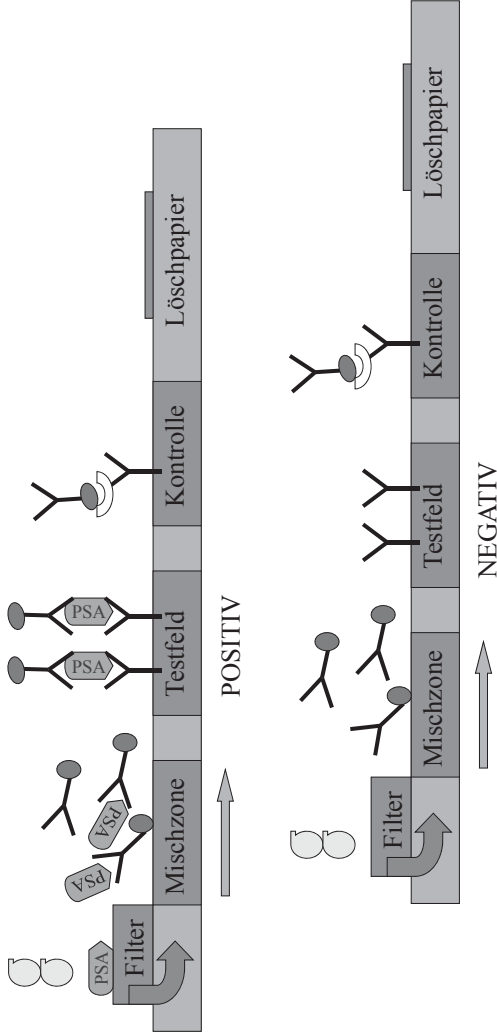


B. Sandwich-Typ (immunometrischer Test)

- Folie 586 -

Teststreifen

GLORIA-Technik (Gold Labelled Optical-read Rapid Immuno Assay)

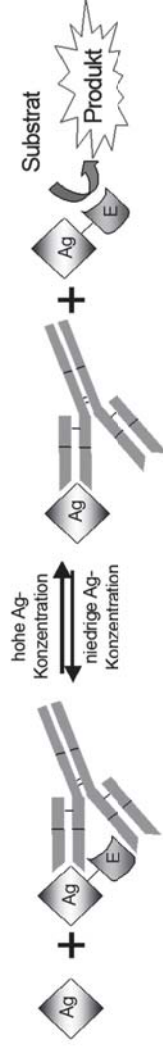


- Folie 588 -

- 12 -

# Homogene Immunoassays

(„Eintopfverfahren“)



a) EMIT (Enzyme-Multiplied Immunoassay Technique)

- 13 -

- Folie 589 -

## Immunoassays -Anwendungen-

- Hormonbestimmungen (Schilddrüsen- und Fertilitätshormone, Insulin)
- Tumormarker (z.B. CEA, PSA, CA 15-3)
- Medikamentenspiegel (z.B. Digoxin, Antibiotika)
- Herzmarker (z.B. Troponin I)
- Virusdiagnostik (z.B. HBsAg)

- 15 -

- Folie 591 -

# Test-Spezifikationen



Probenmaterial: Serum

Haltbarkeit: wenige Stunden- mehrere Wochen (Peptide !)

Probenvolumen: 10-50 µl

Kalibratoren: WHO-Standard (methodenabhängige Werte)

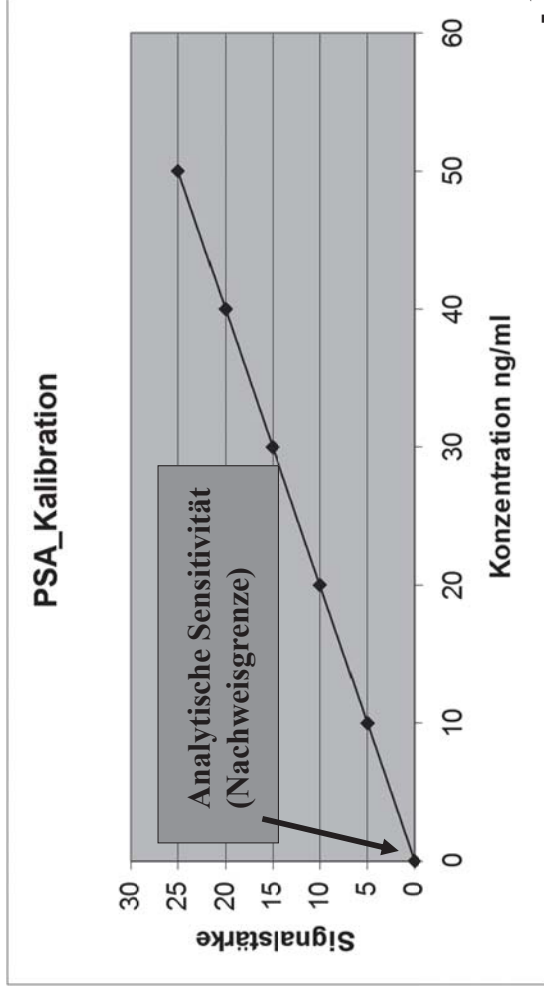
Inkubationszeit: 10 min-60 min



- 14 -

- Folie 590 -

## Wie sensitiv ist mein Verfahren?



- 16 -

- Folie 592 -

| Nachweisgrenzen verschiedener Meßmethoden |                                                     |                                        |  |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------|--|
| Nachweisgrenze/ml                         | Methode                                             | Parameter                              |  |
| mg (10g <sup>-3</sup> )                   | Spektro-photometrie                                 | Glucose,                               |  |
| µg (10g <sup>-6</sup> )                   | Chromatographie (HPLC)                              | Catecholamine, Medikamenten-metabolite |  |
| ng (10g <sup>-9</sup> )                   | Massenfragmento-metrie (GC/MS)                      | Drogen, Gifte                          |  |
| pg (10g <sup>-12</sup> )                  | Radioimmunoassay                                    | Hormone, Tumormarker                   |  |
| fg (10g <sup>-15</sup> )                  | Bio-, Chemo-lumineszenz Supramolekulare Photochemie | Hormone, Tumormarker                   |  |

Immunologische Messmethoden sind die sensitivsten Verfahren zum Nachweis von Substanzen in menschlichen Körperflüssigkeiten.

## Nachweisgrenzen

Analytisch: „0-Kalibrator“

☒ ≥ 20 Messungen + 2-3 SD

Biologisch: „Analyt-freies“ Serum

☒ ≥ 20 Messungen + 2-3 SD

Funktionell: „Analyt-freies“ Serum

Konzentration, bei der VK > 20% oder aufgehobene Verdünnungslinearität

## Die Nachweisgrenze



- Folie 594 -

Aasee

Fläche: 40 Hektar

Tiefe: Ø 2 m

= 8 x 10<sup>8</sup> Liter

Immunologischer

Test: z.B. PSA

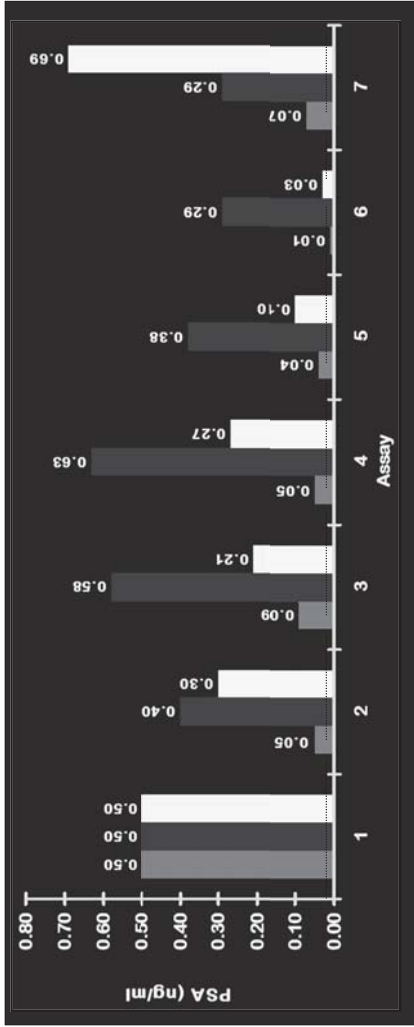
Nachweisgrenze

≤ 0,01 ng/ml = 10<sup>-8</sup> g/l

Zuckerwürfel 2 g:



## Untere Nachweisgrenze - Ergebnisse

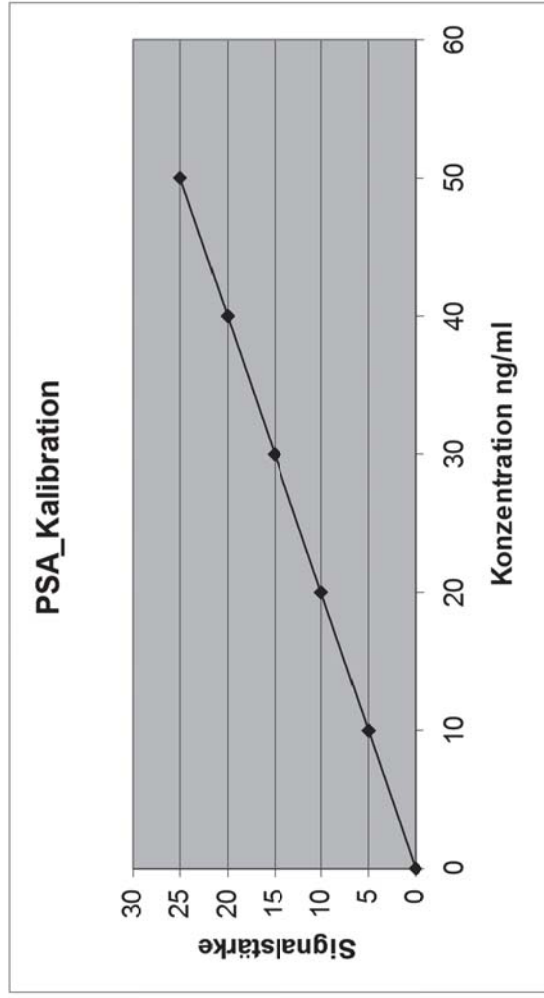


- Analytische untere Nachweisgrenze
- Biologische untere Nachweisgrenze (Männer nach Zystoprostatektomie)
- Biologische untere Nachweisgrenze (Frauen ohne Grunderkrankung)

(Junker R et al.: Measurement of prostate-specific antigen: No advantage to ultrasensitive assays? J Natl Cancer Inst 1996;88:1594)



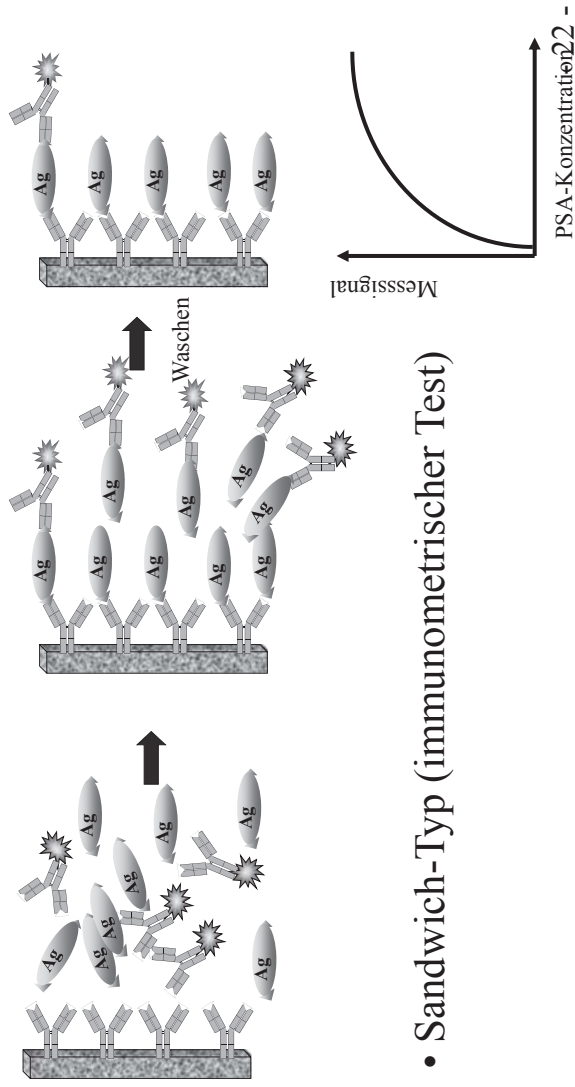
## Kalibration (Standardkurve)



- Folie 597 -

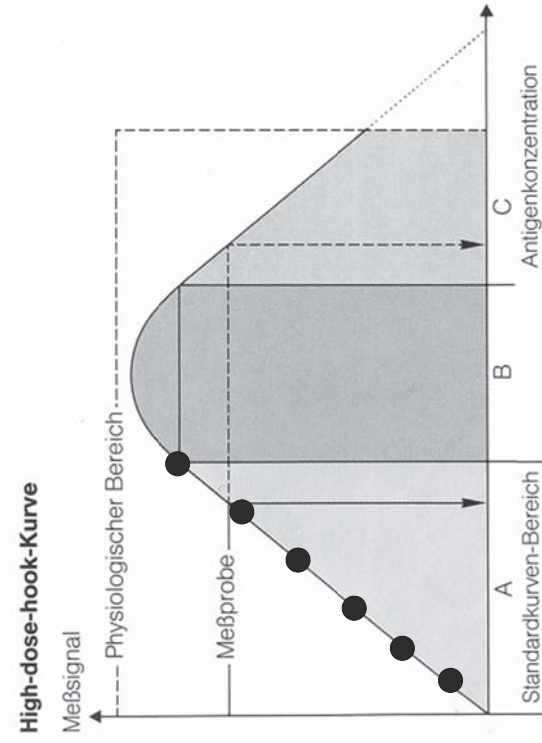
- 21 -

## „High-dose-hook-Effekt“



- Folie 598 -

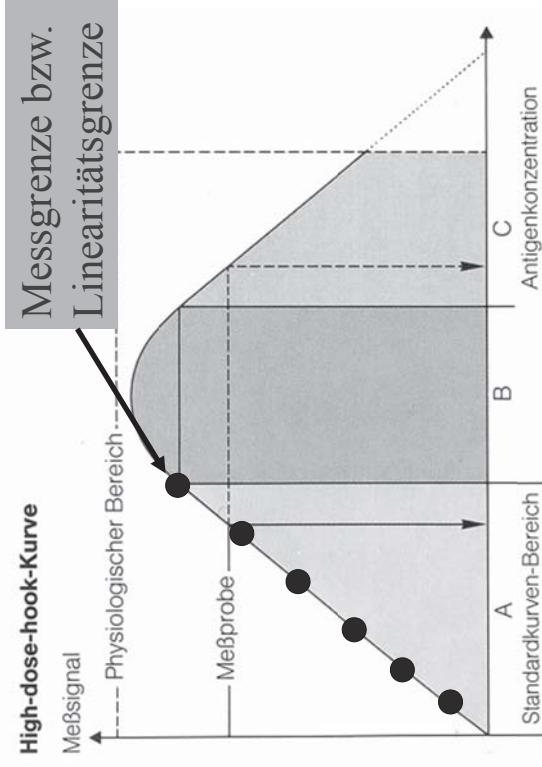
- Sandwich-Typ (immunometrischer Test)



A = Arbeitsbereich des Assays,  
B = Signal oberhalb des höchsten Standards  
C = Signal im Standardkurven-Bereich mit uneindeutiger Konzentrationszuordnung

- Folie 599 -

- 23 -

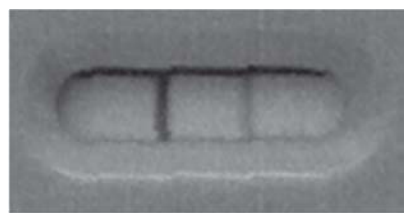


A = Arbeitsbereich des Assays,  
B = Signal oberhalb des höchsten Standards  
C = Signal im Standardkurven-Bereich mit uneindeutiger Konzentrationszuordnung

- Folie 600 -

-24-

Schwanger?



Kontrolle

Testfeld

- 1. Positiv
- 2. Negativ
- 3. Schwach schwanger

Auch schwache Signale sind positiv!

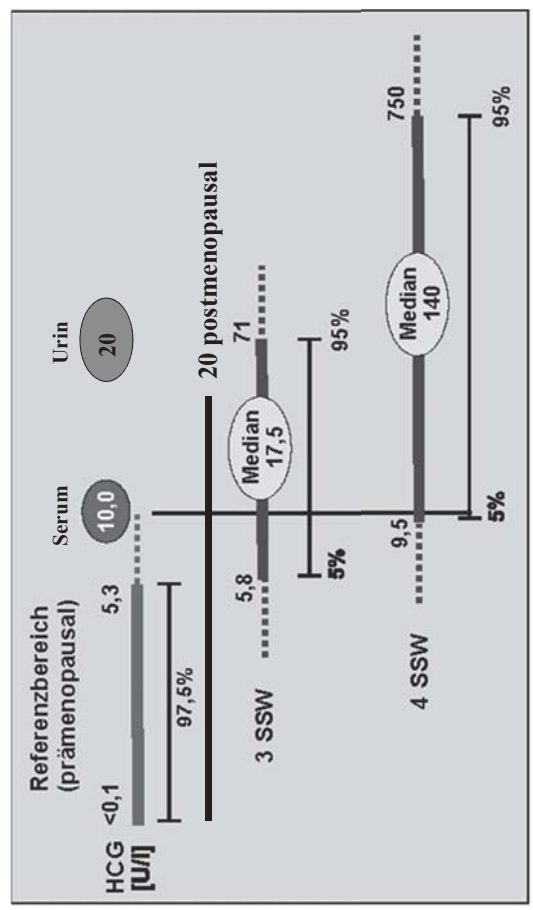
OK!



Vorsicht !!!

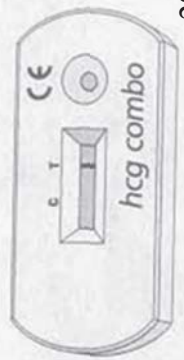


Entscheidungsgrenzen im Serum/Urin



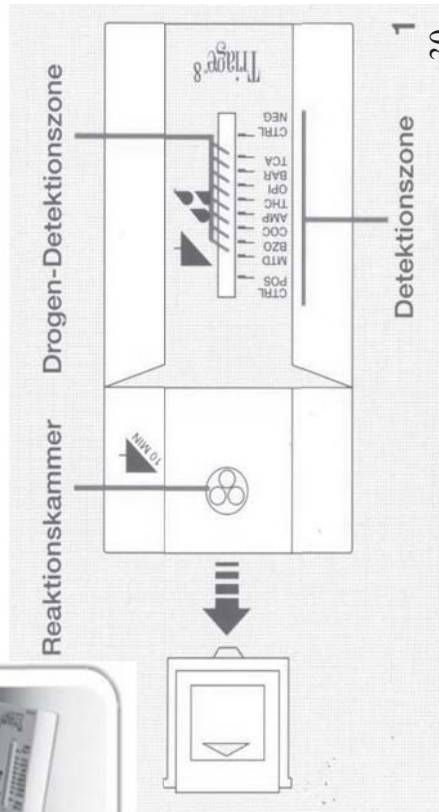
AUSWERTUNG

**Negativ - nicht schwanger:**  
In der Kontrollzone wird ein Farbstreifen und in der Testzone gar kein Streifen sichtbar.  
Die Probe enthält entweder kein hCG oder in so geringen Konzentrationen, dass diese noch nicht nachgewiesen werden können.





## Drogenschnelltest im Urin:



- Folie 606 -

- 30 -

## Störungen bei Immunoassays

Serumproteine (z.B. Rheumafaktoren, Bindungsproteine)

kreuzreagierende Substanzen

Anti-Tier-Antikörper

Störfaktoren

heterophile Antikörper

Medikamente

Niereninsuffizienz,  
nephrotisches Syndrom,  
Schwangerschaft,  
Transfusionen

Hämolyse, Lipämie,  
Hyperbilirubinämie

- Folie 608 -

- 32 -

### Home Drug Testing Works

Drug testing gives them a reason not to experiment.

Drug testing gives you a way to protect them from dangerous, illegal substance abuse.

Drug testing really works. I have a fifteen year old and we have a No Drug Policy in our house. He knows that he is going to be subject to a drug test and for the past two years he has been negative. It's scary every time I drug test him, but it's working, he's drug free.

"I tell my friends I can't even try it, my mom drug tests and I'll get caught. They say okay."

NO MORE PEER PRESSURE!

Know It

"At 13 we just could not tell our parents that my friends and I were experimenting with drugs. We just could not, they had no idea of how close we were to danger."

Corporations, professional athletes, Olympians, politicians, etc., they have to Prove they are drug-free. The world your child lives in has drug testing. Make it your policy - No Drugs - and let them prove it. It's a better way than sniffing their breath, checking their eyes, wondering about their clothes, listening in on their phone conversations. Be honest! Tell them you are scared and you want to drug test. Give them a reason to talk to you about drugs, and give them a reason to say "NO" to drugs.

Ich wünschte, meine Eltern hätten auf andere Weise erfahren, dass ich trinke und fahre.

"I wish my parents would have found out a different way I was drinking and driving."

- Folie 605 -

- 29 -

### HIV

Wird die Virus der AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) verursacht. Die meisten Menschen, die sich mit HIV infizieren, wissen es nicht. Die meisten Menschen, die sich mit HIV infizieren, wissen es nicht. Die meisten Menschen, die sich mit HIV infizieren, wissen es nicht.

Der MiraTes SelbstTest zeigt ob sich Antikörper gegen HIV in ihrem Blut befinden. Wenn keine Testlinie im Testfenster erscheint, können Sie erleichtert Luft holen.

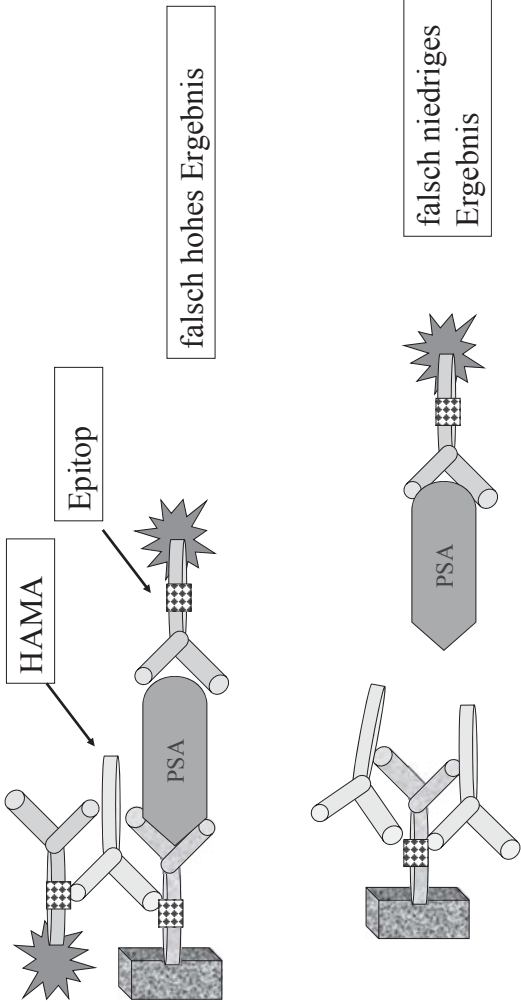
Mit Hilfe von dem dazu gelieferten Fingerstecher, stechen Sie nahezu schmerzlos in ihren Finger. Daraufhin bringen Sie einen Tropfen Blut auf den Test an. Das Ergebnis wird nach 15 Minuten sichtbar.

Leider gibt es (noch) keine deutschsprachigen Gebrauchsanleitung. Wir hoffen das die einbegriffen englischsprachigen Gebrauchsanleitung hinreichend ist.

- Folie 607 -

- 31 -

Human-Anti-Maus-Antikörper (HAMA)



T-PSA-Assays

|             |                    |
|-------------|--------------------|
| Abbott      | PSA AxSym          |
| Abbott      | PSA IMx            |
| Baxter/Dade | Stratus-PSA        |
| Bayer       | Technicon Immuno 1 |
| Behring     | Berilux PSA        |
| Behring     | N Latex PSA        |
| Behring     | Opus PSA           |
| Biochem     | Immunosystems      |
|             | MAIAclone          |
| Biochem     | Immunosystems      |
|             | SR1 PSA            |
| Biomar      | PSA ELISA          |
| Biomar      | psaQuick stick     |
| BioMedTech  | BioSign PSA        |
| bioMerieux  | Vidas PSA          |
| Boehringer  | Elecsys PSA        |

|               |                      |
|---------------|----------------------|
| Boehringer    | Enzymun PSA          |
| Byk-Sangtec   | IRMA-mat             |
| Byk-Sangtec   | Liaison              |
| Byk-Sangtec   | LIA-mat              |
| CanAg         | Equi-molar EIA       |
| Chembio       | PSA Membrane T.      |
| Chimica       | PSA ELISA            |
| Chiron        | ACS2 PSA             |
| CIS           | ELSA2 PSA            |
| CIS           | Kryptor PSA          |
| CIS           | RIACT PSA            |
| Diag. Systems | Active PSA           |
| Diag. Systems | Active Ultrasens PSA |
| Dianova       | PSA DIA 0301 E       |
| Dianova       | PSA ELISA TM 10      |
| DiaSorin      | ETI-PSAK             |
| DiaSorin      | PSACTK               |
| DPC Biermann  | Coat-A-Count         |
| DPC Biermann  | Immulite 3. Gen.     |

| Probierarten (Blut) |                 |                                                             |
|---------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------|
| Zusatz              | Blutbestandteil | Einsatzgebiet                                               |
| Plastik-kügelchen   | Serum           | Serologie, Kreuzprobe, Elektrophorese, klin. Chemie         |
| Na-Citrat           | Plasma          | Gerinnungstests                                             |
| Li-Heparin          | Plasma          | klin. Chemie, bes. vorteilhaft b. heparinisierten Patienten |
| Na-Fluorid          | Plasma          | Laktat, Glucose                                             |
| EDTA                | Vollblut        | Hämatologie                                                 |

|                   |                 |
|-------------------|-----------------|
| DPC Biermann      | Immulite PSA    |
| DPC Biermann      | IRMA-count      |
| DPC Biermann      | Milenia PSA     |
| DRG Instruments   | PSA EIA         |
| Eiken             | PSA             |
| Eurogen./Tosoh    | AIA-Pack PA     |
| FF Diagnost.      | PSA Oncoquant   |
| FF Diagnost.      | PSA Oncoscreen  |
| Hybritech         | Tandem-E        |
| Hybritech         | Tandem-R        |
| Immunocorp        | PSA IRMA        |
| Immunotech        | Liana PSA       |
| Int. Immunodiagn. | PSA IEMA        |
| Jant Pharmacal    | Accustrip PSA   |
| Medpro            | PSA EIA         |
| Medpro            | PSA Membrane T. |
| Melotec SA        | Melotest PSA    |
| Merk              | PSA-US Magia    |
| Mitsui Pharm.     | High-Sens-MP    |
| Mitsui Pharm.     | PSA-MP Quartus  |

|                   |                 |
|-------------------|-----------------|
| Nichols           | PSA CELIA       |
| Nobis             | Nobi-Well TMB   |
| Ortho-Clin.-Diag. | Vitros PSA      |
| Princeton         | BioSign PSA     |
| Roche             | Cobas Core PSA  |
| Seratec           | PSA ELISA 270   |
| Seratec           | PSA Semiquant   |
| Serono            | PSA MAIAclone   |
| Serono            | SR1 PSA         |
| Sorin/Yang        | Pros-Check      |
| Syntron           | QuikPac 2       |
| Syntron           | QuikStrip 1     |
| United Biotech    | Ubi Magwel      |
| Veda Lab          | PSA EIA         |
| Veda Lab          | PSA Membrane T. |
| Wallac            | Delfia PSA EQM  |
| Wallac            | Dual Label      |

= 70 Assays



# Analytische Beurteilung und Wertigkeit einer Bestimmungsmethode

- Präzision
- Richtigkeit
- Stabilität (Drift)
- Verschleppung
- Robustheit
- Analytische Sensitivität und Spezifität
- Diagnostische Sensitivität und Spezifität



## Definitionen: Sensitivität, Spezifität, Vorhersagewert, Effizienz, Prävalenz

| Begriff             | Definition                | Beispiel                            |
|---------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| Sensitivität        | $RP / (RP + FN)$          | $33 / (33 + 37) \cdot 100\% = 47\%$ |
| <b>Spezifität</b>   |                           |                                     |
| pos. Vorhersagewert | $RP / (RP + FP)$          | $39 / (39 + 4) \cdot 100\% =$       |
| neg. Vorhersagewert | $RP / (RP + FN)$          | $33 / (33 + 4) \cdot 100\% =$       |
| Prävalenz           | $RP + FN / \text{alle}$   | $39 / (39 + 37) \cdot 100\% =$      |
| Effizienz           | $(RP + RN) / \text{alle}$ | $(33 + 37) / 113 \cdot 100\% =$     |
|                     | $(RP + RN) / \text{alle}$ | $33 / (33 + 37) \cdot 100\% =$      |
|                     |                           | 64%                                 |

## Diagnostische Sensitivität:

Wahrscheinlichkeit mit der Kranke richtig erkannt werden (alle richtig positiven Ergebnisse/ alle Kranken)

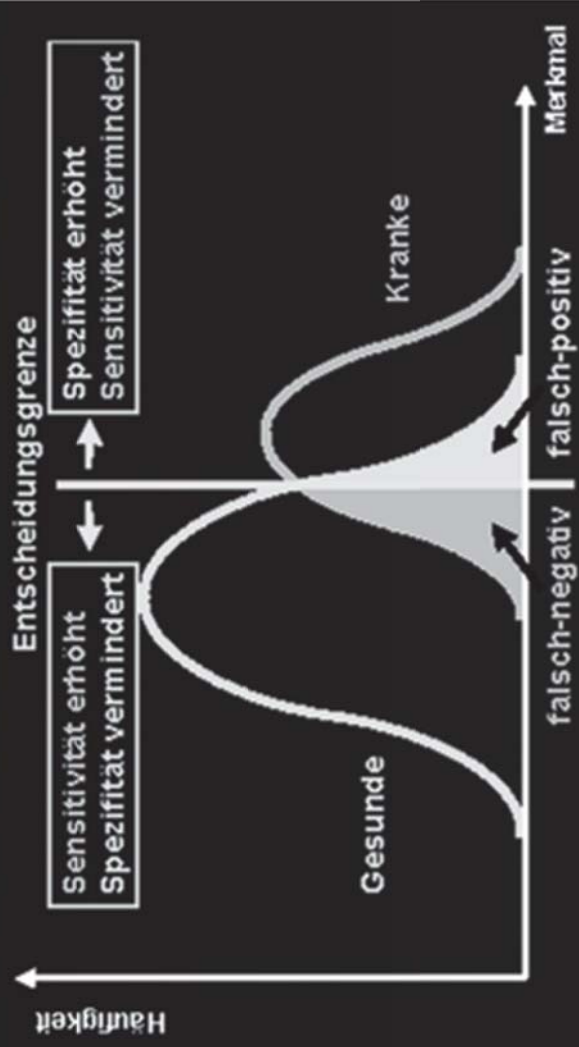
## Diagnostische Spezifität:

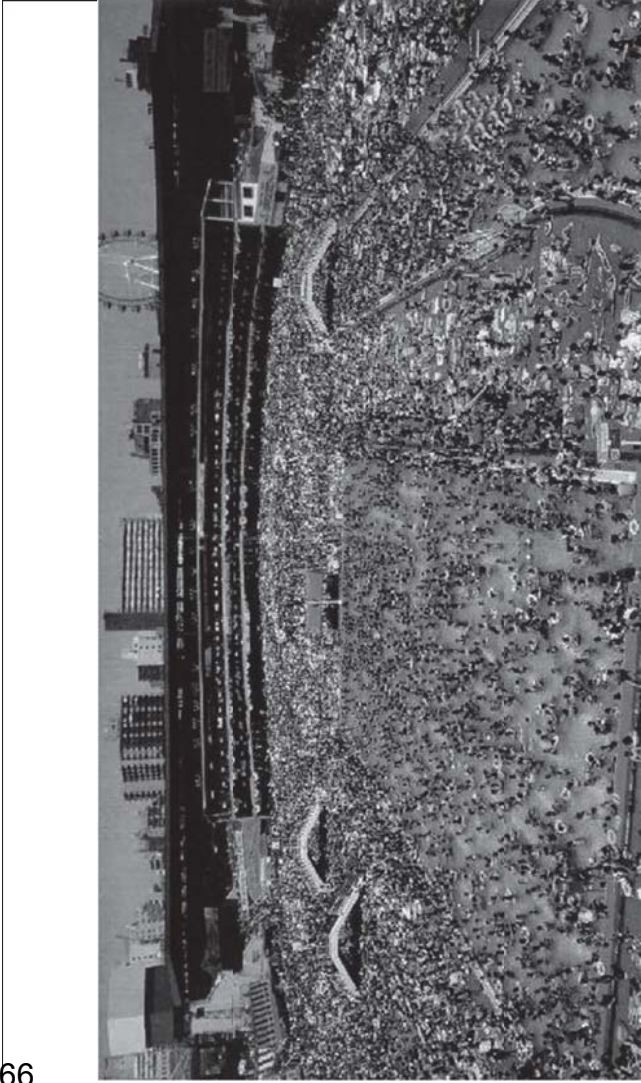
Wahrscheinlichkeit mit der Nicht-Kranke richtig erkannt werden (alle richtig negativen Ergebnisse/ alle Gesunden)

## Positiver prädiktiver Wert:

Wahrscheinlichkeit bei positivem Testergebnis, das der Patient krank ist (alle richtig positiven Ergebnisse/ alle positiven Ergebnisse) abhängig von der Prävalenz

## Sensitivität und Spezifität





### Screeninguntersuchung

- Assay “Y” ergibt ein positives Testergebnis in Ihrer Probe
- Wie hoch schätzen Sie Ihr Risiko ein, an Krankheit “Y” zu leiden ?

### Screeninguntersuchung

Krankheit “Y” ist asymptomatisch (Inzidenz: 1 / 1000)

Krankheit “Y” ist im Serum nachweisbar

Sensitivität: “Y”-Assay = 99 % (1 von 100 Kranken wird übersehen)

Spezifität “Y”-Assay = 98 % ( 2 von 100 Gesunden fälschlich im Verdacht)

### Screeninguntersuchung

Bei einem positiven Testergebnis im Assay “Y” würde ich schätzen, daß ich mit dieser Wahrscheinlichkeit tatsächlich an Krankheit “Y” leide:

- ☐ ~ 99 %
- ☐ ~ 98 %
- ☐ ~ 95 %
- ☐ ~ 50 %
- ☐ ~ 5 %
- ☐ ~ 1 %

## Screeninguntersuchung

Bei einem positiven Testergebnis im Assay "Y" würde ich schätzen, daß ich mit dieser Wahrscheinlichkeit tatsächlich an Krankheit "Y" leide:

- ☐ ~ 99 %
- ☐ ~ 98 %
- ☐ ~ 95 %
- ☐ ~ 50 %
- ☒ ~ 5 %
- ☐ ~ 1 %

- Folie 621 -

- 45 -

## Screeninguntersuchung

100.100 getestet  
100 Kranke, 100 000 Gesunde  
99 der 100 Kranken erkannt, 1 übersehen  
98.000 der Gesunden als gesund erkannt  
2.000 der Gesunden falsch-positives Testergebnis  
99 + 2000 haben positives Testergebnis

Wahrscheinlichkeit, daß Sie bei negativem Testergebnis nicht an Krankheit "Y" leiden:  
richtig negativ / alle negativen Ergebnisse

$$98000 / 98001 = 0,99 \times 100 = 99,9999 \%$$

- Folie 623 -

- 47 -

## Screeninguntersuchung

100.100 getestet  
100 Kranke, 100 000 Gesunde  
99 der 100 Kranken erkannt, 1 übersehen  
98.000 der Gesunden als gesund erkannt  
2.000 der Gesunden falsch-positives Testergebnis  
99 + 2000 haben positives Testergebnis

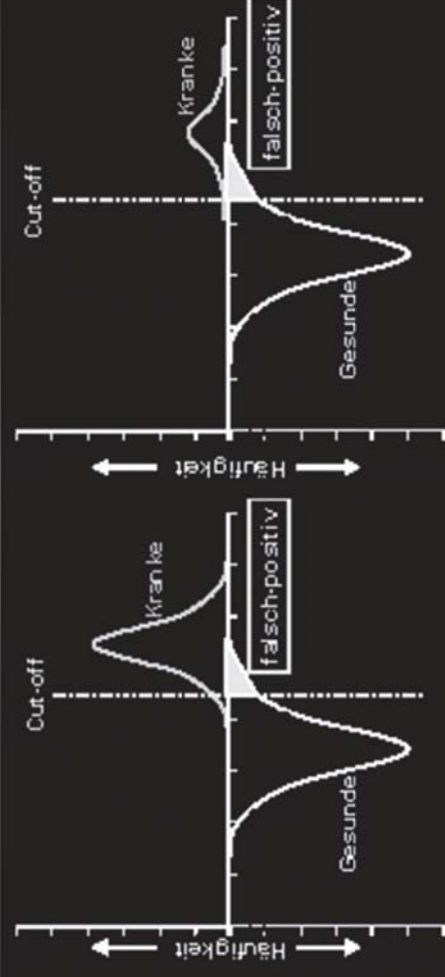
Wahrscheinlichkeit, daß Sie bei positivem Testergebnis an Krankheit "Y" leiden:  
richtig positiv / alle positiven Ergebnisse

$$99 / 2099 = 0,047 \times 100 = 4,7 \%$$

- Folie 622 -

- 46 -

## Abhängigkeit falsch-positiver Befunde von der Prävalenz



- Folie 624 -

- 48 -

# Ausgangspunkt



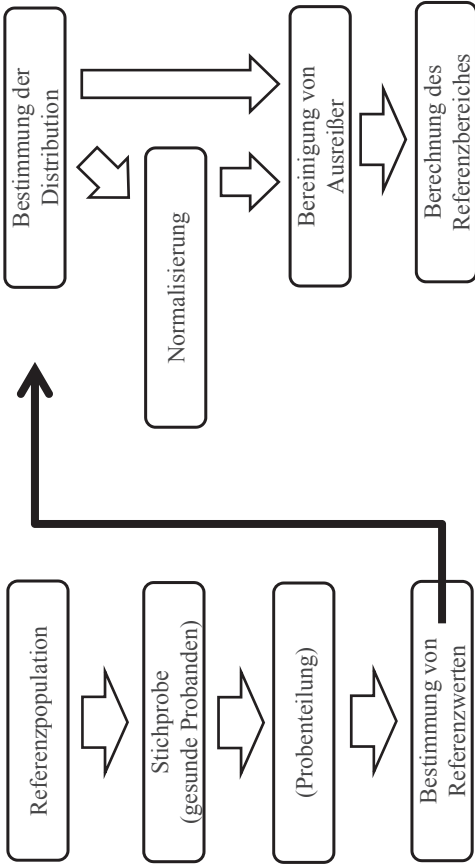
TSH – Alter Bereich: 0.35 – 4.5 mIU/L  
TSH – Neuer Bereich: 0.55 – 4.78 mIU/L

Patient: Ergebnis zwischen 4.5 und 4.78  
Frage: War er krank und ist jetzt gesund?

- 49 -

- Folie 625 -

## Referenzbereich

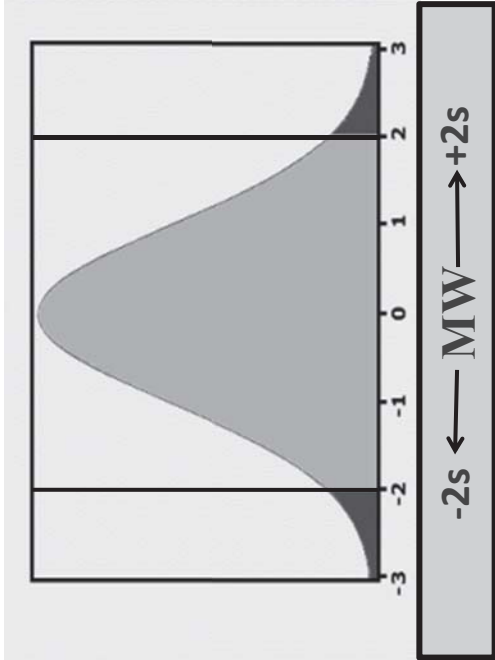


- mindestens 120 Probanden
- optimal 200 Probanden
- bei der Verteilung, die von normaler sehr abweicht, bis 700 Probanden

- 51 -

- Folie 627 -

# Referenzbereich

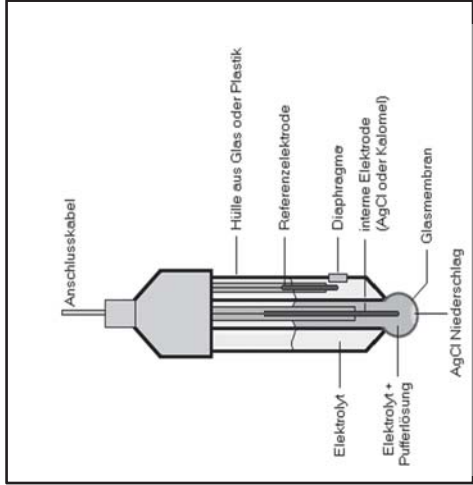


Die Wahrscheinlichkeit in einer gesunden Population, einen Wert, außerhalb des Referenzbereiches zu finden, beträgt 5% (1 in 20)

- 50 -

- Folie 626 -

## Bestimmung von Referenzwerten Beispiel: Natrium



| Charakteristika der Methode      |         |
|----------------------------------|---------|
| • Homogenität des Analyts        | gut     |
| • Matrixeffekte                  | niedrig |
| • Präzision                      | gut     |
| • Standardisierung               | gut     |
| • Intraindividuelle Variabilität | niedrig |
| • Interindividuelle Variabilität | niedrig |

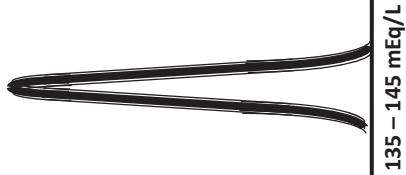
- 52 -

- Folie 628 -



# Bestimmung des Referenzbereichs

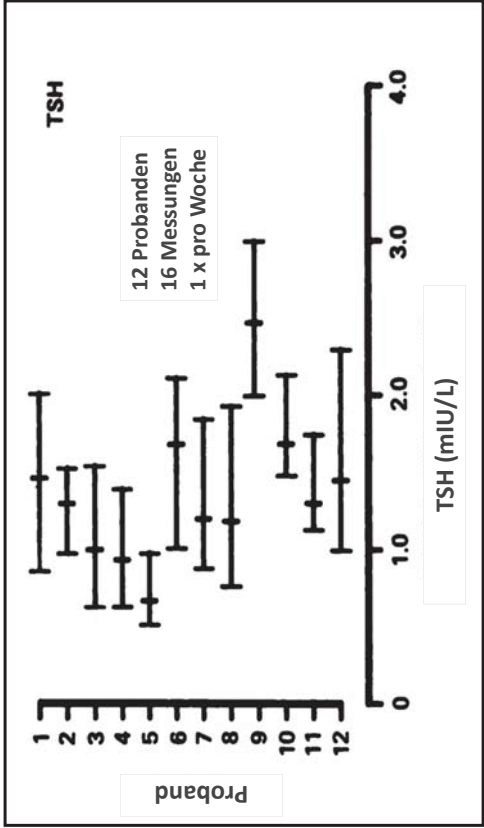
## Beispiel: Natrium



Konzentration des Analyts im Plasma

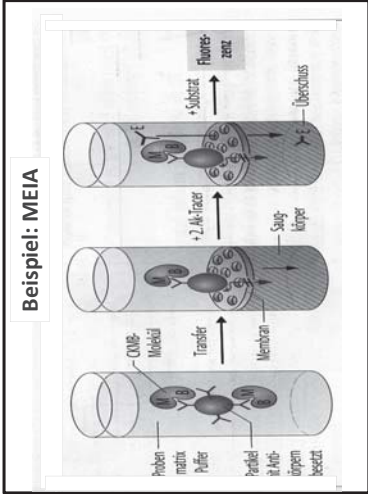
# TSH

## Interindividuelle Variabilität



# Bestimmung von Referenzwerten

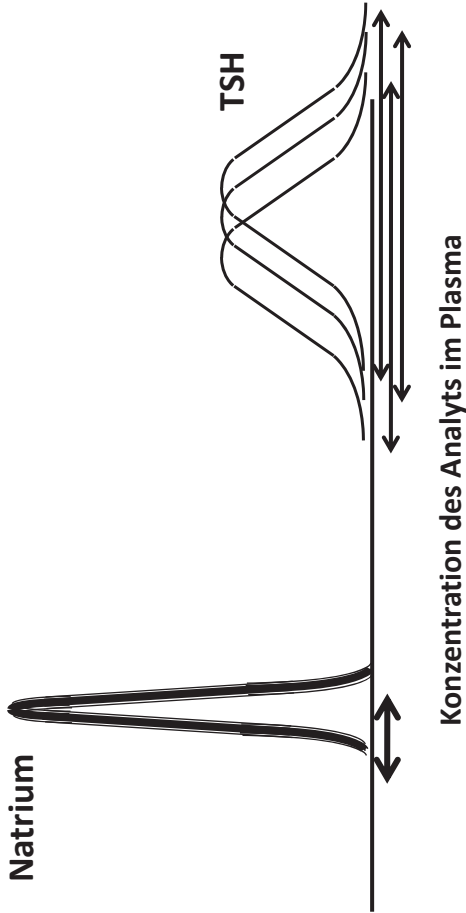
## Beispiel: TSH



| Charakteristika der Methode      |          |
|----------------------------------|----------|
| • Homogenität des Analyts        | schlecht |
| • Matrixeffekte                  | mittel   |
| • Präzision                      | mittel   |
| • Standardisierung               | mittel   |
| • Intraindividuelle Variabilität | hoch     |
| • Interindividuelle Variabilität | hoch     |

# Bestimmung des Referenzbereichs

## Beispiel: TSH

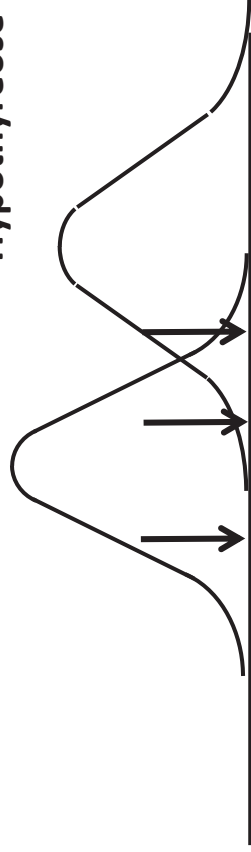


# Referenzbereich

vs.

## Medizinische Entscheidungsgrenze

Gesund  
Symptomatische  
Hypothyreose



Konzentration von TSH im Plasma

- 57 -

- Folie 633 -

## Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik Vorlesung: Doping

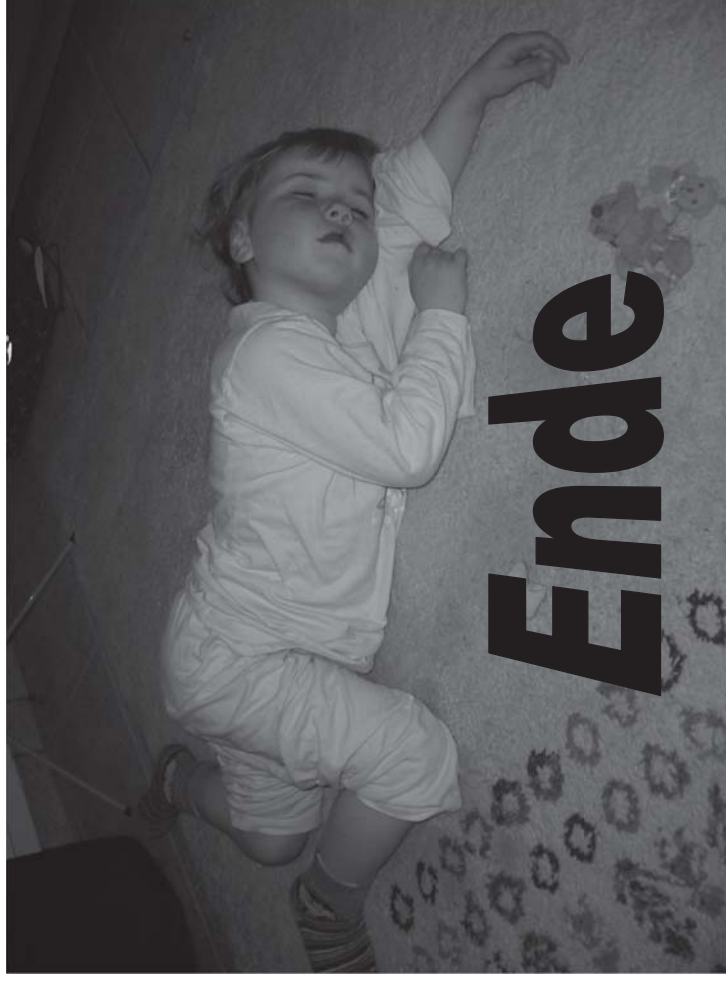


Dr. rer. nat. Manfred Fobker

Centrum für Laboratoriumsmedizin  
– Zentrallaboratorium –  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1  
D-48149 Münster  
Tel.: 0251 83-48701  
Fax: 0251 83-47225  
[fobker@uni-muenster.de](mailto:fobker@uni-muenster.de)  
[www.klchi.uni-muenster.de](http://www.klchi.uni-muenster.de)

- Folie 635 -

- 1 -



- Folie 634 -

- 58 -

## Schlagzeilen- Winterspiele 2002

Suspekter Müll im österreichischen Olympia-Quartier



Lazutina und Danilowa des Dopings überführt



Auch Mühleggs B-Probe positiv

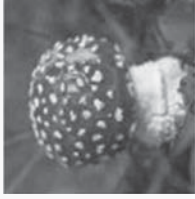


Schotte Baxter unter Dopingverdacht

- 2 -

- Folie 636 -

# Geschichte des Dopings



- nordische Mythologie (Berserker)
- antike olympische Spiele (Anfang der medizin. Diätwissenschaften)



- 3 -

- Folie 637 -

## Was ist Doping?

### Artikel 1 Definition von Doping

Doping ist definiert als ein Verstoß gegen die Anti-Doping-Regeln wie sie in Artikel 2.1 bis 2.8 ausgewiesen sind.

### Artikel 2 Verstöße gegen die Anti-Doping-Regeln

2.1 Die Anwesenheit einer verbotenen Substanz, deren Metaboliten oder eines Markers in einer dem Athleten entnommenen Probe

2.2 Die Anwendung bzw. der Versuch der Anwendung einer verbotenen Substanz oder einer verbotenen Methode

- 5 -

- Folie 639 -

# Geschichte des Dopings

- 400 v Chr. Hippokrates „Wettkampfsport ist eine Schule des Betrug“
- 17. Jahrh. Aufputschmittel bei Pferderennen
- 1886 Todesfall im Radsport
- 1889 „Doping“erste Erwähnung in einem englischen Lexikon als Aufputschmitteln (Mischung aus Opium und verschiedenen Narkotika) bei Pferderennen
- 1910 Nachweis von Alkaloiden im Pferdespeichel
- 1968 erste Dopingkontrollen bei Olympischen Spielen in Grenoble und Mexiko
- 1999 Zur Dopingbekämpfung wurde die World Anti-Doping Agency (WADA) gegründet

„Doping“ engl. *dope* (= Drogen verabreichen).

Ursprung: Schnaps (Dop) bei den Buren, dann als generelle Bezeichnung für Getränke mit stimulierender Wirkung.

- 4 -

- Folie 638 -

## Was ist Doping?

2.3 Verweigerung der Abgabe einer Probe nach Aufforderung zur Dopingkontrolle

2.4 Abwesenheit bei Kontrollen außerhalb des Wettkampfes einschließlich Verstöße gegen der Aufenthaltsmeldepflicht

2.5 Betrug oder der Versuch eines Betrug bei der Dopingkontrolle

2.6 Besitz von verbotenen Substanzen oder verbotenen Methoden

2.7 Weitergabe jeglicher verbotenen Substanz oder verbotenen Methode

2.8 Anstiftung, Mitbeteiligung, Unterstützung oder Ermutigung zur Anwendung oder zum Versuch einer Anwendung einer verbotenen Substanz oder verbotenen Methode

- 6 -

- Folie 640 -

# Verbotene Dopingsubstanzen

- Narkotika

Stimulanzien
- Diuretika

Anabolika
- Peptidhormone



# Dopingliste der WADA

## Verbotene Substanzen und Methoden außerhalb des Wettkampfes

- S1 Anabole Wirkstoffe

Anabol androgene Steroide  
Andere anabole Wirkstoffe

S2 Peptidhormone

S3  $\beta$ 2-Agonisten

S4 Hormonantagonisten und Modulatoren

S5 Diuretika u.a. maskierende Substanzen

S6 Stimulanzien

S7 Narkotika

S8 Cannabinoide

S9 Glucocorticosteroide

M1 Verbesserung des Sauerstofftransports

Blutdoping  
künstliche Sauerstoffträger

M2 Manipulationen

M3 Gendoping

## Verbotene Substanzen und Methoden während des Wettkampfes

- S1 Anabole Wirkstoffe

Anabol androgene Steroide  
Andere anabole Wirkstoffe

S2 Peptidhormone

S3  $\beta$ 2-Agonisten

S4 Substanzen mit anti-estrogener Wirkung

S5 Diuretika u.a. maskierende Substanzen

S6 Stimulanzien

S7 Narkotika

S8 Cannabinoide

S9 Glucocorticosteroide

M1 Verbesserung des Sauerstofftransports

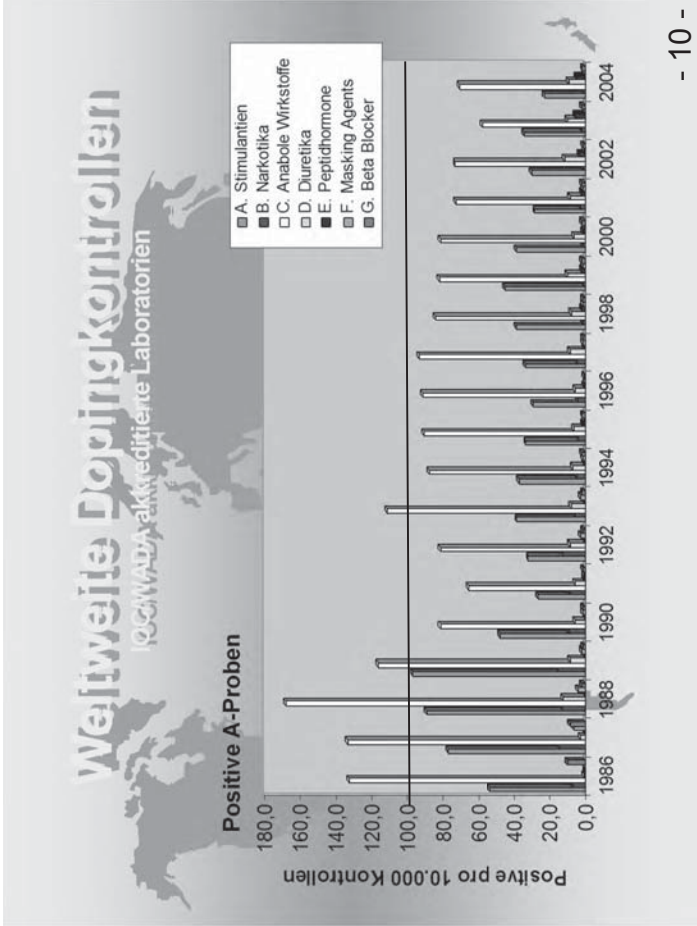
Blutdoping  
künstliche Sauerstoffträger

M2 Manipulationen

M3 Gendoping

## Verbotene Substanzen in bestimmten Sportarten

Alkohol, Beta-Blocker





# Doping

2004 Statistik WADA

169.187 Kontrollen



- 11 -

- Folie 645 -

## Anabolika

1960 Rom: Dianabol

- 13 -

- Folie 647 -



Laboratories for doping control analyses ACCREDITED  
BY THE WORLD ANTI-DOPING AGENCY



33 Laboratories, January 2008

- 12 -

- Folie 646 -

## Anabolika

- Hormon (z.B. Testosteron)
- Testosteron-Derivate: Stanozolol und Nandrolon

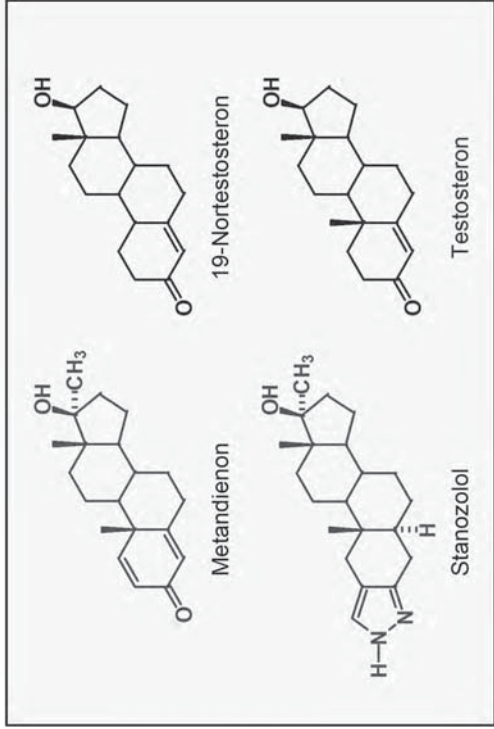


⇒ zur Kraftsteigerung (muskelaufbauende Wirkung)  
⇒ Die meisten nachgewiesenen Dopingtote bei Amateurbodybuildern

- 14 -

- Folie 648 -

Am meisten missbrauchte Anabolika



Verbotene Substanzen und Methoden während und außerhalb des Wettkampfes

S1 Anabole Wirkstoff Anabol androgene Steroide

- a. Exogenous \* AAS, including:
- bolasterone; boldenone; boldione; calusterone; clostebol; danazol; dehydrochloromethyl-testosterone; delta 1-androstene-3,17-dione; delta 1-androstenediol; delta 1-dihydro-testosterone;
  - desoxymethyltestosterone; drostanolone; ethylestrenol; fluoxymesterone; formebolone; furazabol; gestrinone;
  - 4-hydroxytestosterone; 4-hydroxy-19-nortestosterone; mestanolone; mestrolone; metenolone; methandienone; methandriol;
  - methylidienolone; methyl-1-testosterone; methylnortestosterone; methyltrienolone; methyltestosterone; mibolerone; nandrolone; 19-norandrostenediol; 19-norandrostenedione; norbolethone; norklostebol; norethandrolone; oxabolone; oxandrolone; oxymesterone; oxymetholone; quinbolone; stanozolol; stenbolone; tetrahydrogestrinone; trenbolone and other substances with a similar chemical structure or similar biological effect(s).
- b. Endogenous \*\* AAS:
- androstenediol (androst-5-ene-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol); androstenedione (androst-4-ene-3,17-dione); dehydroepiandrosterone (DHEA); dihydrotestosterone; testosterone.

Anabolika-Nebenwirkungen

- Akne, Ödeme
- Herzinfarkt, Schlaganfälle, Thrombose
- Leberschäden
- Herzhypertrophie und verminderte Kapillarisation
- Psychotrope Wirkungen: Euphorie, sexuelle Erregbarkeit, Energiebereitschaft, Gereiztheit, Gefühlsschwankungen, Gewaltbereitschaft, verminderte Gedächtnisleistung und Konzentrationsfähigkeit
- Krebsrisiko
- Erhöhte Sterblichkeit

beim Mann:                   ⇒ Impotenz, Gynäkomastie  
bei der Frau:               ⇒ Virilisierung  
beim Jugendlichen:       ⇒ Wachstumsstopp

Doping - „Literatur“

“Underground information” Stacking of Anabolic Agents

The following examples of stacking methods are for information only.

| Week | Anapolon | Sustanon  | Deca      | Dianabol | HCG        |
|------|----------|-----------|-----------|----------|------------|
| 1    | 50 mg/d  | 250 mg/wk | 400 mg/wk |          |            |
| 2    | 100 mg/d | 500 mg/wk | 400 mg/wk |          |            |
| 3    | 100 mg/d | 750 mg/wk | 400 mg/wk |          |            |
| 4    | 100 mg/d | 750 mg/wk | 400 mg/wk |          |            |
| 5    |          | 750 mg/wk | 200 mg/wk | 50 mg/d  | 5000 IU/wk |
| 6    |          | 500 mg/wk | 200 mg/wk | 45 mg/d  | 5000 IU/wk |
| 7    |          | 250 mg/wk | 200 mg/wk | 40 mg/d  |            |
| 8    |          | 50 mg/wk  | 100 mg/wk | 30 mg/d  |            |
| 9    |          |           |           | 20 mg/d  |            |
| 10   |          |           |           | 10 mg/d  | 5000 IU/wk |
| 11   |          |           |           |          | 5000 IU/wk |
| 12   |          |           |           |          | 5000 IU/wk |

20 - 40 mg Nolvadex should be taken from the start of the course up to end of week 10. Clomid 100 mg/day to be taken for three weeks from week 12. Clenbuterol 4 tablets per day for six weeks to be taken from week 12.

Doping im Freizeitbereich

Untersuchung von 24 kommerziellen Sportstudios in Schleswig-Holstein und Hamburg  
(Befragung von 204 Männer und 51 Frauen)

Angabe missbräuchlicher Anabolikaapplikation

Männer 24%  
Frauen 8%

Gründe für die Anabolikaeinnahme

Aufbau von Muskelmasse 69%  
Kraft- und Leistungssteigerung 43%  
Teilnahme an Wettkämpfen / Fettabbau 9%

Doping

im Freizeitbereich

Anabolikamissbrauch  
in der Gesellschaft –  
Datenlage Deutschland  
Boos, C. et al.:  
Medikamentenmissbrauch  
beim  
Freizeitsportler im  
Fitnessbereich.  
Dt. Ärztebl 1998; 95:A-  
953-957 [Heft 16]

| Tabelle 2<br>Eingenommene Substanzen |                      |           |                     |
|--------------------------------------|----------------------|-----------|---------------------|
| Wirkstoff                            | Handelsname          | Fälle (%) | mittl. Menge (mg)/d |
| Methandrostenolon                    | Dianabol; Metanabol  | 37,5      | 36,3                |
| Nandrolon                            | Deca-Durabolin       | 37,5      | 44,0                |
| Testosteron                          | Systanon; Testoviron | 37,5      | 58,5                |
| Oxandrolon                           | Anavar; Oxitosona    | 15,0      | 25,0                |
| Stanozolo                            | Winstrol; Stromba    | 39,0      | 37,4                |
| Methenolon                           | Primobolan           | 27,5      | 75,6                |
| HCG                                  | Clomifen             | 5,0       | 40,0                |
| STH                                  | Somatotropin         | 2,5       | 41, E.              |
| Clenbuterol                          | Spiropent            | 37,5      | 1,3                 |
| sonst. anabole Steroide              | Onnadren; Proviron   | 60,9      | 53,3                |
| Mehrfachnennungen möglich            |                      |           |                     |

Dopingfallen

Positive Nahrungsergänzungsmittel in Abhängigkeit vom Einkaufsland

| country     | no. of products | no. of positives | percentage of positives |
|-------------|-----------------|------------------|-------------------------|
| Netherlands | 31              | 8                | 25.8 %                  |
| Austria     | 22              | 5                | 22.7 %                  |
| UK          | 37              | 7                | 18.9 %                  |
| USA         | 240             | 45               | 18.8 %                  |
| Italy       | 35              | 5                | 14.3 %                  |
| Spain       | 29              | 4                | 13.8 %                  |
| Germany     | 129             | 15               | 11.6 %                  |
| Belgium     | 30              | 2                | 6.7 %                   |
| France      | 30              | 2                | 6.7 %                   |
| Norway      | 30              | 1                | 3.3 %                   |
| Switzerland | 13              | -                | -                       |



mit 19-Norsteroiden kontaminierte Nahrungsergänzungsmittel

- Deklarierter Inhalt : Kreatin + Dextrose

- Nicht deklarierte Prohormone:  
4-Norandrostendion 4,4 µg/Tablette  
4-Norandrostendiol 10,9 µg/Tablette

- 2 Stunden nach Anwendung von 2 Tabletten:  
im Urin Norandrosteron: 19,8 ng/ml

# Stimulanzien

„Aufputschmittel“

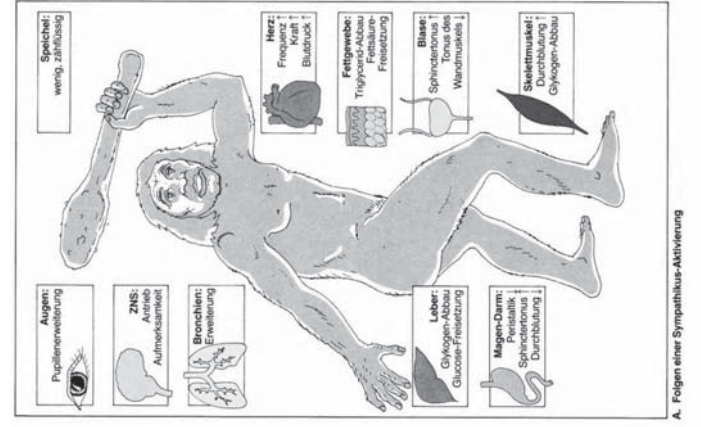
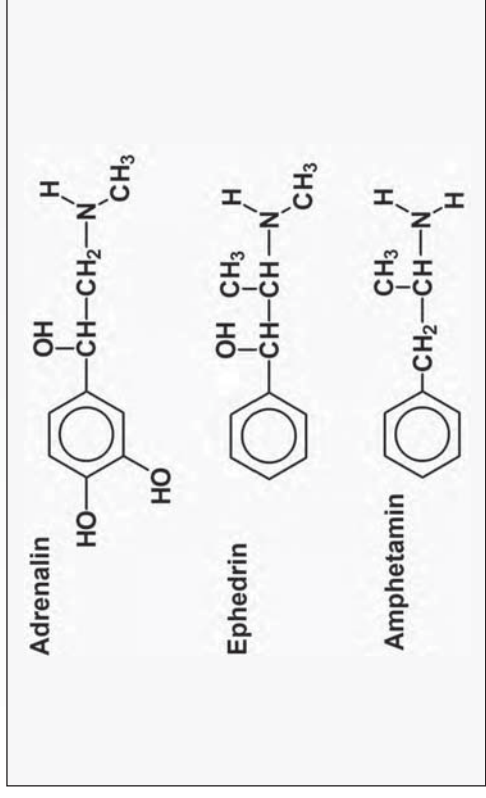
- Coffein
- Cocain
- Amphetamin



Koksnase



# Adrenalin und Stimulanzien vom Amphetamintyp



## Nebenwirkungen der Amphetamine

Nach hohen Dosen, vor allem von Amphetamin, können

- Psychosen, Halluzinationen und auch schwere psychische Abhängigkeit auftreten
- Verengung der Blutgefäße und Blutdruckanstieg bis hin zum Wärmestau. (Thermoregulation eingeschränkt)
- Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen

Unter sportlicher Leistung wird die Ermüdungsschwelle angehoben ⇒ völlige körperliche Erschöpfung

Radrennfahrer-Dopes (Amphetamin, Fenetylilin, Methylphenidat u.a.) führten zu zahlreichen Todesfällen



# Narkotika

- zur Schmerzlinderung

Heroin, Hydrocodon, Methadon, Morphin, Pethidin und andere verwandte Wirkstoffe.

- 27 -

- Folie 661 -

## Diuretika

Diuretika steigern Wasserausscheidung



⇒ Gewichtsverlust (Ringern, Pferdesport, Bodybuilding, Maskierungsmittel)

- 29 -

- Folie 663 -

# Narkotika-Nebenwirkungen



- ⇒akute Wirkung, z.B. Atemlähmung
- ⇒Langzeitwirkung (Opiatsucht)

Übelkeit, atemdepressiv und suchtauslösend, zerebralen Krampfanfällen, Stimmveränderungen (Euphorie, gelegentlich Dysphorie), Veränderungen der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit, Veränderungen der Aktiviertheit (meist Dämpfung, gelegentlich Steigerung), Abhängigkeit, Toleranzentwicklung, Entzugssyndrom, Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen, Spasmen der Gallengänge, Orthostatische Regulationsstörungen, Kreislaufkollaps durch Sauerstoffmangel, Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen, Koma und Atemlähmung.

- 28 -

- Folie 662 -

## Diuretika

### Mögliche Nebenwirkungen der Diuretika

- ⇒ Blutdruckabfall
- ⇒ Herzrhythmusstörungen
- ⇒ Störungen des Elektrolythaushaltes (z.B. Magnesium, Kalium)

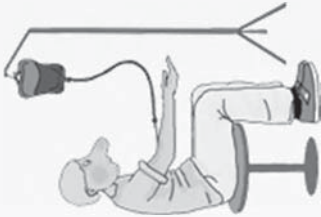
- 30 -

- Folie 664 -

# Peptidhormone



- 1. Erythropoietin (EPO)
- 2. Growth Hormone (hGH), Insulin-like Growth Factors (e.g. IGF-I),
- 3. Gonadotrophins (LH, hCG), (prohibited in males only)
- 4. Insulin
- 5. Corticotropins.



# Peptidhormone

## Mögliche Nebenwirkungen der Peptidhormone

- ⇒ Verdickung des Blutes
- ⇒ Durchblutungsstörungen (Thrombosen) bis hin zum Herzinfarkt führen.



# Peptidhormone

- EPO:
- mehr rote Blutkörperchen
- ⇒ bessere Sauerstoffversorgung
- ⇒ gesteigerte Leistungsfähigkeit



## Indirekte Nachweise von Blutdoping und EPO

Hämatologische Parameter  
Hämatokrit  
Hämoglobin  
% Retikulozyten

### Kein wissenschaftlich eindeutiger Nachweis

Folgende Blutparameter und Grenzwerte werden von den Verbänden aktuell verwendet, um eine Schutzsperre für den Athleten von 5-14 Tagen auszusprechen

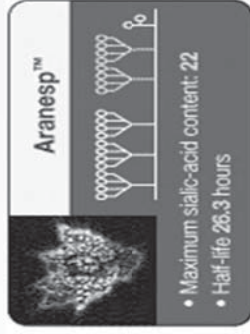
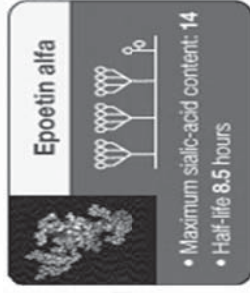
| Verband                                 | Blutparameter | Männer                                  | Frauen                                  |
|-----------------------------------------|---------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| UCI (Union Cycling International)       | Hämatokrit    | 50 %                                    | 47 %                                    |
| FIS (Internationaler Skiing Federation) | Hämoglobin    | 17,0 g/100 ml Blut                      | 16,0 g/100 ml Blut                      |
| ISU (International Skating Union)       | Hämoglobin    | 18,0 g/100 ml Blut in der Höhe (> 600m) | 16,5 g/100 ml Blut in der Höhe (> 600m) |
| IBU (International Biathlon Union)      | Hämoglobin    | 18,5 g/100 ml Blut                      | 17,0 g/100 ml Blut                      |
|                                         |               | 17,5 g/100 ml Blut                      | 16,0 g/100 ml Blut                      |

## Dopinganalytik

### Peptidhormon Erythropoietin (EPO) Nachweis

**Olympische Winterspiele 2002 Salt Lake City**

3 Athleten werden der Anwendung eines neuen EPO-Präparates - Darbepoetin (NESP) überführt



- 35 -

- Folie 669 -

Darbepoetin:

Eierstockzellen von chinesisch-mongolischen Hamstern  
Aranesp (Kurzform NESP)  
verstärkte Aggressivität  
Fälle von Thrombosen und Herzbeschwerden

Professor Conconi. Leiter des Bio-medizinischen Zentrums von Ferrara,

Selbsttest mit EPO.“ Am 3. September 1994 nahm der damals 59-jährige Hobbyradler an einem Bergrennen am Stilfser Joch in Südtirol teil und war dem Giro-Gewinner Francesco Moser nahezu ebenbürtig. Conconi verlor auf Moser lediglich zwei Minuten.“

- 36 -

- Folie 670 -

Gruppe von Wirkstoffen, die bestimmten Einschränkungen unterliegen

1. Alkohol
2. Marihuana
3. Lokalanästhetika
4. Kortikosteroide
5. Beta-Blocker



- 37 -

- Folie 671 -

## Methoden zur Verbesserung der Sauerstoffversorgung

Blutdoping

Eigenbluttransfusion  
Fremdbluttransfusion

Peptidhormone

EPO (Erythropoietin) und Analoge

Künstliche Sauerstoffträger

Quervernetzte Hämoglobine  
Perfluorkohlenwasserstoffe

Verbesserung der Sauerstoffabgabe ins Gewebe  
RSR 13

- 38 -

- Folie 672 -

Gendoping

1. Injektion des Epo-Gens Repoxigen in eine Muskelfaser

2. Einbau des Epo-Gens in das Erbgut der Muskelfaser

3. Weiterer Einbau eines sauerstoffsensitiven Faktors der bei ausreichender Sauerstoffkonzentration im Blut, das EPO-Gen abschaltet

Genföhre (Virus)

Muskelfaser

Teilkern

DNA

Synthetisches Epo-Gen

Knochenmark

Knochen

Epo

Epo aus der Muskelfaser regt das Knochenmark zu Produktion von roten Blutkörperchen an

Rote Blutkörperchen

Blutgefäß

Doping

| Kann zu Doping führen:        | Kann Doping verhindern:        |
|-------------------------------|--------------------------------|
| - unkritisches Wertsystem     | - innere Werte des Sportes     |
| - übersteigerte Ziele         | - realistische Ziele setzen    |
| - Übertraining, Unfälle       | - optimales Training           |
| - Wettkampfplan (zu dicht)    | - vernünftige Wettkampfplan    |
| - Überbewertung Erfolg        | - lernen mit Misserfolg/Erfolg |
| - wenig reglementierter Sport | - sinnvolle Sportregeln        |
| - Risikosport                 | - angepasster Sport            |

IOC-Empfehlungen für Sanktionen

Der Medizinische Code des IOC empfiehlt bei nachgewiesenem Doping folgende Zulassungssperren für den Sportler/die Sportlerin:

- a) im ersten Fall: Wettkampfsperre bis zu 12 Monaten
- b) im ersten Rückfall: Wettkampfsperre für 18 Monate
- c) im zweiten Rückfall: Wettkampfsperre zwischen 30 Monaten bis auf Lebenszeit



GC/MS: Dopingkontrolle

Urin

Isolierung

GC/MS-Analyse

Labor Analyse

GC/MS-Gerät

1. Dopingkontrolle Urinprobe

2. Urinprobe

3. An das GC/MS-Gerät

4. Zur Untersuchung

5. Zur Untersuchung

Amphetamin

Interne Standard

Coffein

Positiver Dopingbefund

Time -> 1.00 2.00 3.00 4.00 5.00 6.00 7.00 8.00 9.00

x 10<sup>6</sup>

2.43

2.42

2.41

2.40

2.39

2.38

Quelle: „Doping im Sport“; W. Schänzer; Institut für Biochemie, DSHS Köln, 2000



## Gehirndoping

**nature** International weekly journal of science

Journal home > Archive > Commentary > Full Text

**Commentary**

*Nature* 450, 1157-1159 (20 December 2007) | doi:10.1038/4501157a | Published online 19 December 2007

**Professor's little helper**

Barbara Sahakian<sup>1</sup> & Sharon Morein-Zamir<sup>1</sup>

1. Barbara Sahakian and Sharon Morein-Zamir are at the University of Cambridge, Department of Psychiatry and the MRC/Wellcome Trust Behavioural and Clinical Neuroscience Institute, Cambridge CB2 2QQ, UK.

Full text available by University of Cambridge

Search | The journal

Journal home  
Advance online publication  
Current issue  
Nature News  
Archive  
Supplements

Nature-Studie: 1400 Menschen aus 60 Länder

- Folie 677 -

- 43 -

## Gehirndoping

**sueddeutsche.de**

Home | E-Paper | Immobilienmarkt | Stellenmarkt | Adressen | SZ-SH | Politik | Wirtschaft | Geld | Kultur | Sport | Leben | Karriere | München | Bayern | P

**JOB & KARRIERE**

• Jugendarbeitslosigkeit - In der Hartz-IV-Falle

**Zwei Millionen Deutsche dopen**

12.02.2009, 11:09

Leistungsdruck, Stress, Müdigkeit: Um im Job mithalten zu können, haben zwei Millionen Deutsche Beschäftigte schon einmal leistungssteigernde Pillen genommen, so das Ergebnis einer aktuellen Studie.

**Pillen trinken Menschen**

Wie Psychopharmaka, Drogen und Biotechnologie den Menschen der Zukunft formen

**GEHIRN DOPING**

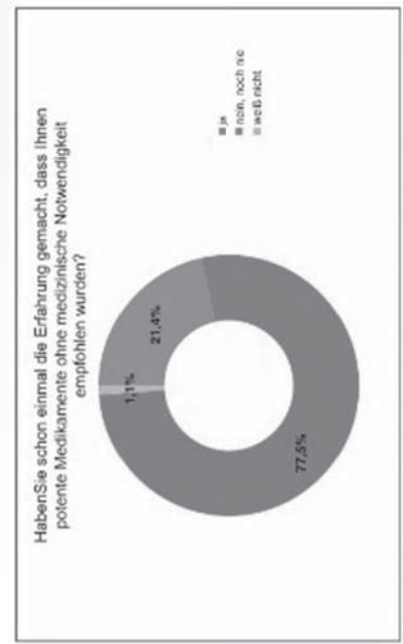
Die Pillen, die das Gehirn schneller machen sollen, sind längst im Einsatz. Sie helfen, die Leistung zu steigern, aber auch die Gesundheit zu gefährden.

- Folie 678 -

- 44 -

## Doping am Arbeitsplatz

3000 Erwerbstätige zwischen 20-50 Jahren (Studie Krankenkasse DAK)



Quelle: DAK-Bevölkerungsbefragung 2008

- Folie 679 -

- 45 -

**stern**

Janis ist eines von Hundert-tausenden Kindern, die mit **Ritalin** ruhiggestellt werden. Der stern zeigt: Es geht auch anders

**Alles auf Pump**  
Wie viel Geld haben die Bundesländer für die Integration von Flüchtlingen in den Arbeitsmarkt?

**Stieg Linsen**  
Warum sind die Preise für Linsen so hoch?

**Es wird der Job**  
Wie wird der Job der Zukunft aussehen?

- Folie 680 -

- 46 -

## Ritalin

1944 Chemiker Panizzon entdeckt zufällig Methylphenidat (Amphetaminderivat)- "belebende Wirkung"

Test mit verwandter Substanz an 2 Schulklassen mit farbigen Unterschichtkindern in Baltimore- Sozialverhalten chemisch anpassen

Suche nach offizieller Krankheit: "funktionelle Verhaltensstörung"

Für FDA zu unspezifisch; Umbenennung in "minimale zerebrale Dysfunktion (MCD)"

Syndrom der „Hyperkinetischen Störung“

2003 ADHS Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung

- 47 -

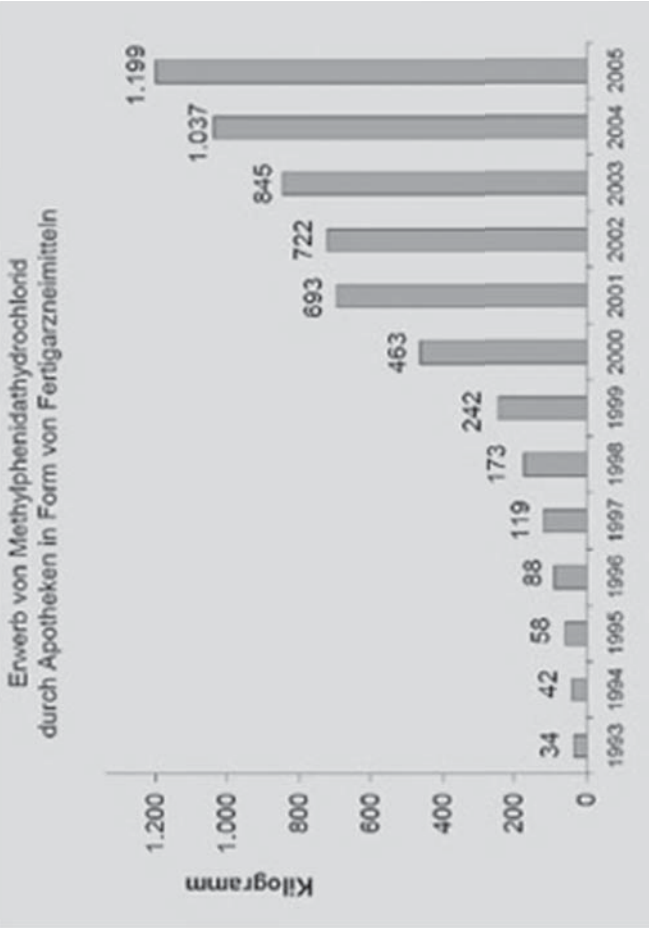
- Folie 681 -

## Ritalin

- stimmungsaufhellend und euphorisierend
- vermittelt ein Gefühl erhöhter Energie
- steigert die Aufmerksamkeit, Wachheitsgrad und Leistungsfähigkeit
- senkt den Appetit
- vertreibt Müdigkeit
- Blutdruck und Puls steigen
- die Pupillen erweitern sich
- die Muskulatur wird stärker durchblutet
- Sauerstoff- und Glucosekonzentration im Blut steigen an
- Zum Teil können auch empathogene und halluzinogene Effekte auftreten.

- 48 -

- Folie 682 -



- 49 -

- Folie 683 -

## Ritalin-Nebenwirkung

Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und Magenbeschwerden.  
Geschicklichkeit und Feinmotorik können sich verschlechtern.  
Übererregbarkeit, Müdigkeit, Traurigkeit, Ängstlichkeit,  
Weinerlichkeit, Kopfschmerzen Schwindel, Gewichtsverlust,  
Mundtrockenheit, Durchfall und Verstopfung. Stimulierung der  
Atmung, leichtem Zittern, Unruhe, weitere Steigerung der  
motorischen Aktivität, Schlafstörungen und ausgeprägteren  
Erregungszuständen.

**Überdosierung** führt z.B. zu Krämpfen, Fieber, Zittern bis hin zu Kreislaufkollaps und Atemlähmung.

**beim plötzlichen Absetzen** ausgeprägte Depressionen und Müdigkeit als Entzugssyndrom auftreten. Die vollständige Normalisierung des Schlafmusters kann einige Wochen dauern.

- 50 -

- Folie 684 -



## Gehirndoping

### Ritalin

Hyperaktivität und dem ADH-Syndrom, Freisetzung von Dopamin

### Donepezil

Alzheimer-Medikament.  
Verbesserung der Gedächtnisleistung.  
Acetylcholinesterase-Hemmer,

### Modafinil

Behandlung der Schlafstörung Narkolepsie  
Wirkmechanismen unbekannt

### Ampakine CX717

in der Entwicklung,

Weiterhin: Antidepressiva,  $\beta$ -Blocker, weitere Alzheimer-Medikamente

- Folie 685 -

- 51 -

## Modafinil (Vigil)

1992 Frank Baldino, nachtaktiven Mäuse blieben den ganzen Tag wach.

Substanz, die gegen Depressionen helfen sollte

vermindert Zahl der plötzlichen Schlafepisoden um ungefähr eine Attacke am Tag

Zulassung für Narkolepsie, Schlafapnoe, Schichtarbeit-Syndrom

Keine Zulassung für: Chronische Müdigkeit, Schläfrigkeit, Herzfehler, Jet-Lag.

Nebenwirkungen: Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel und Durchfall, Nervosität, Reizbarkeit, Zittern, Mundtrockenheit

Langzeitwirkung unklar

- Folie 686 -

- 52 -

## Lernen

### Caloric restriction improves memory in elderly humans

A. V. Witte\*, M. Collier\*, S. Galloway\*, S. Kessler\*, and A. R. Hargrave\*

Department of Psychology and Neuroscience Center, Virginia Polytechnic Institute, Blacksburg, VA 24061-0440, USA, and \*Department of Psychology, University of Virginia, Charlottesville, VA 22904-4137, USA

Animal studies suggest that diets low in calories and rich in antioxidants and polyphenols can enhance cognitive function and delay age-related decline in memory. However, whether these same effects can be realized in humans with healthy, aging brains remains unknown. To address this question, we conducted a randomized, controlled trial in which 20 healthy, elderly subjects (mean age 70.5 years, range 65–75 years) were randomly assigned to a low-calorie diet (LCD) or a control diet (CD) for 12 weeks. LCD subjects received a diet consisting of 1,200 kcal/day (50% of their estimated energy requirement), while CD subjects received a diet consisting of 2,400 kcal/day (100% of their estimated energy requirement). All subjects underwent a battery of cognitive tests at baseline and at 12 weeks. LCD subjects showed significant improvements in memory performance compared to CD subjects, particularly in tests of episodic memory and working memory. These findings suggest that caloric restriction may improve memory in elderly humans, potentially through mechanisms involving oxidative stress and mitochondrial function.

Neurobiology of Learning and Memory 87 (2007) 597–609

www.elsevier.com/locate/ynlme

### High impact running improves learning

Bernward Winter<sup>a,\*,1</sup>, Caterina Breitenstein<sup>a,b,1</sup>, Frank C. Mooren<sup>c</sup>, Klaus Voelker<sup>d</sup>, Manfred Fobker<sup>e</sup>, Anja Leichter<sup>a</sup>, Karsten Krueger<sup>e</sup>, Albert Fromme<sup>d</sup>, Catharina Korsukewitz<sup>a</sup>, Agnes Floel<sup>a</sup>, Stefan Knecht<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Department of Neurology, University of Münster, Münster, Germany

<sup>b</sup> Institute of Sports Medicine, University of Münster, Münster, Germany

<sup>c</sup> Institute of Sports Medicine, University of Münster, Münster, Germany

<sup>d</sup> Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Hospital of Münster, Münster, Germany

<sup>e</sup> Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Hospital of Münster, Münster, Germany

Received 12 September 2006; revised 30 October 2006; accepted 6 November 2006  
Available online 20 December 2006

- Folie 687 -

- 53 -

### “Motivation”

-Prof. Dr. G. Hüther

## Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

### Vorlesung: Allgemeine Hämatologie



PD Dr. med. Torsten Kessler

Medizinische Klinik und Poliklinik

- Innere Medizin A -

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Campus 1

48149 Münster

Tel.: 0251 83-47602

Fax: 0251 83-48745

thorsten.kessler@ukmuenster.de

medweb.uni-muenster.de/institute/meda/

- Folie 688 -

- 1 -



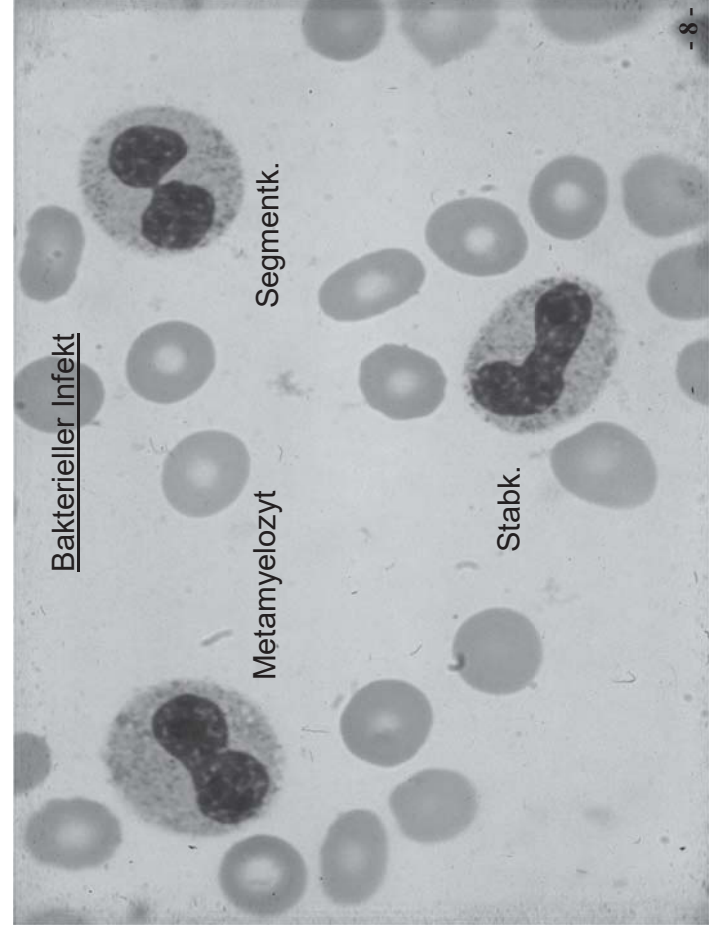


- Folie 691 -

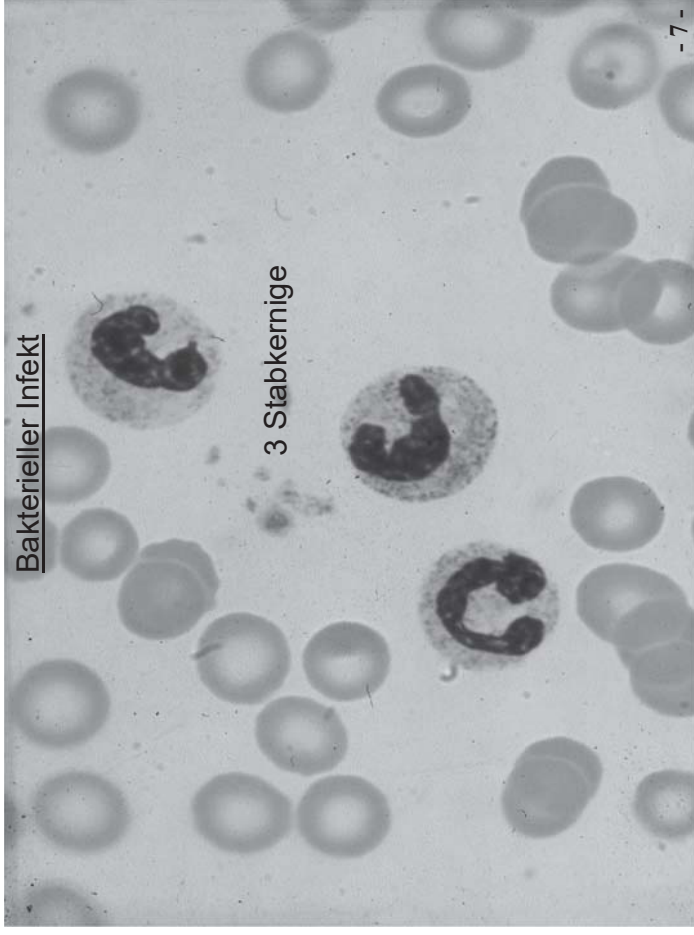
- Folie 692 -



## Differential-Blutbild: normal

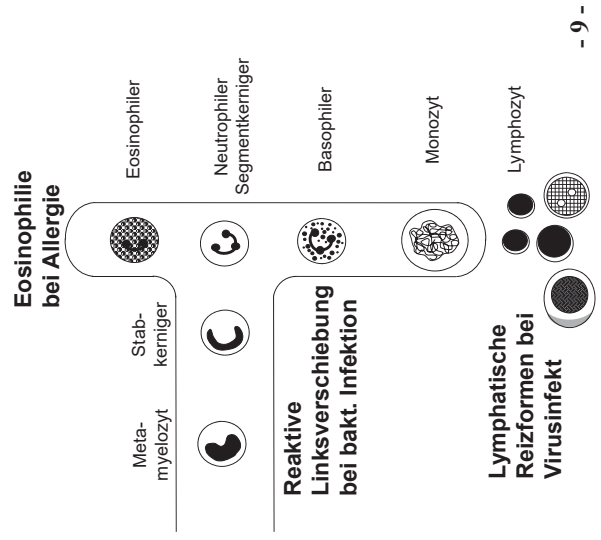
[illegible]

- Folie 695 -



- Folie 694 -

## Reaktive Veränderungen der Leukozyten



- Folie 696 -

Differential-Blutbild: Bakterielle Infektion

|              |                             |             |
|--------------|-----------------------------|-------------|
| Myeloblast   |                             |             |
| Promyelozyt  |                             |             |
| Myelozyt     |                             |             |
| Metamyelozyt | ###                         | 5 %         |
| Stabk.       | ### ### ### ### ### ### ### | 40 %        |
| Segmentk.    | ### ### ### ### ### ### ### | 34 %        |
| Eosinoph.    |                             | 2 %         |
| Basoph.      |                             | 1 %         |
| Monozyt      | ###                         | 8 %         |
| Lymphozyt    | ### ###                     | 10 %        |
|              |                             | <hr/> 100 % |
|              |                             | - 10 -      |

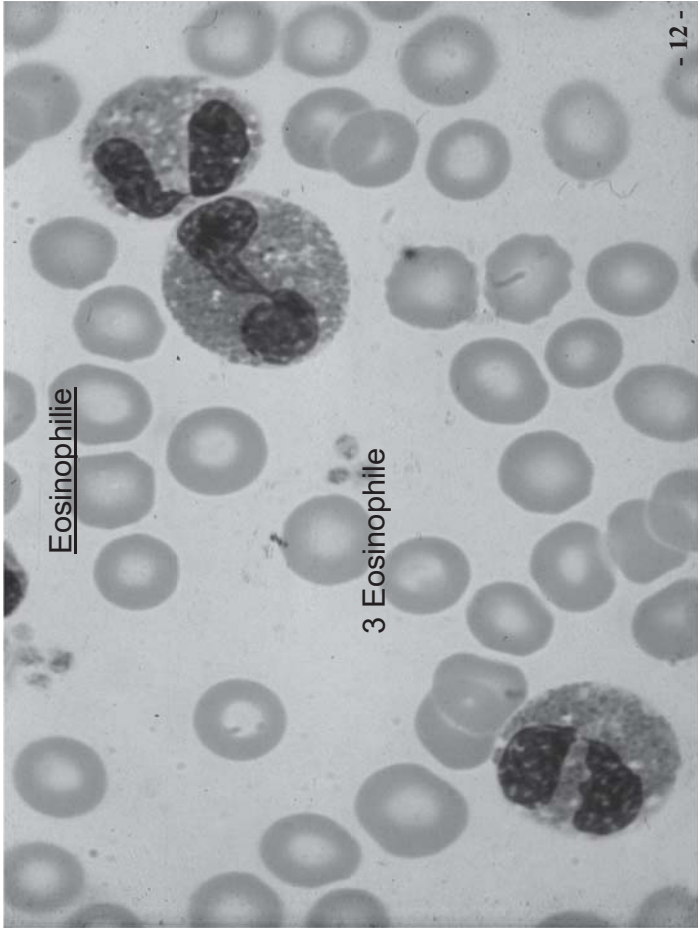
- Folie 697 -

Bakterielle Infektion:

Das Blutbild zeigt eine Leukozytose (z.B. 20.000/ $\mu$ l) und reaktive Linksverschiebung mit Vermehrung von Stabkernigen und Metamyelozyten.

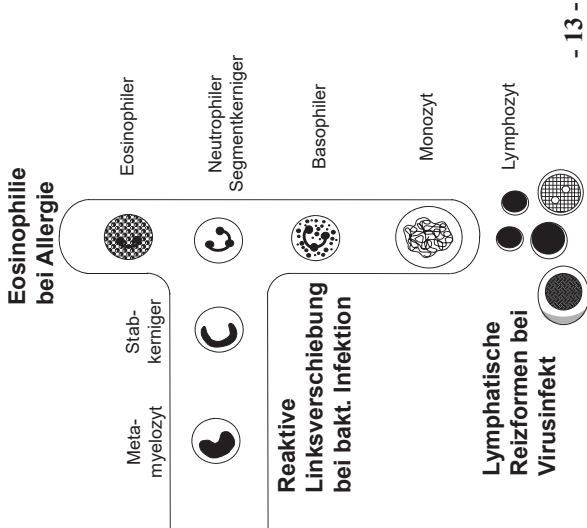
Der dazugehörige Patient ist ein Kind mit akuter, operationswürdigler Appendizitis.

- Folie 698 -



- Folie 699 -

Reaktive Veränderungen der Leukozyten



- Folie 700 -

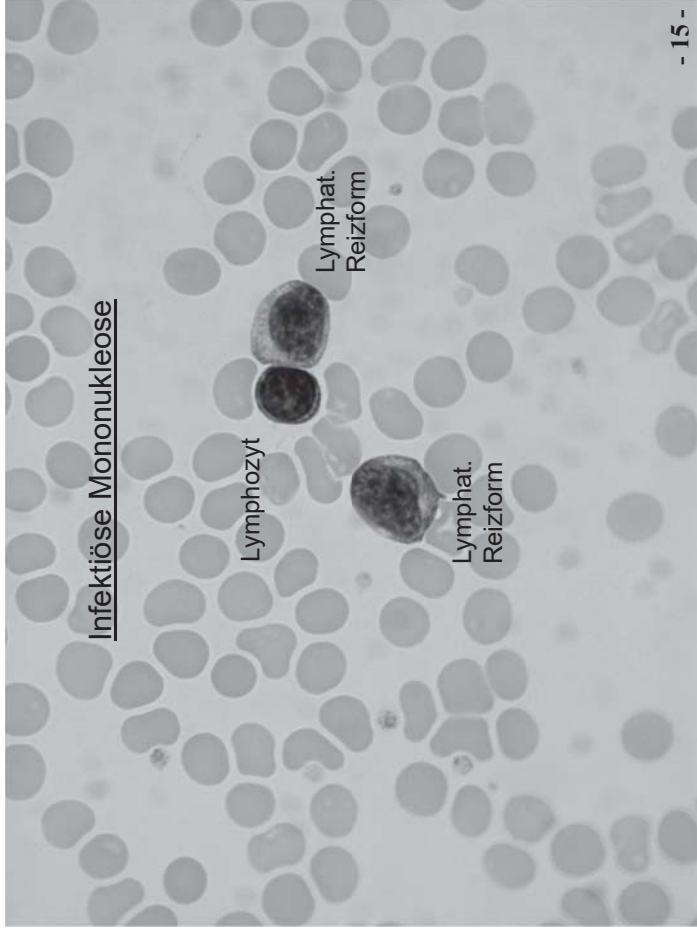
### Eosinophilie

Der Anteil der Eosinophilen (normal bis 5%) ist auf 20%, 30% oder mehr erhöht.

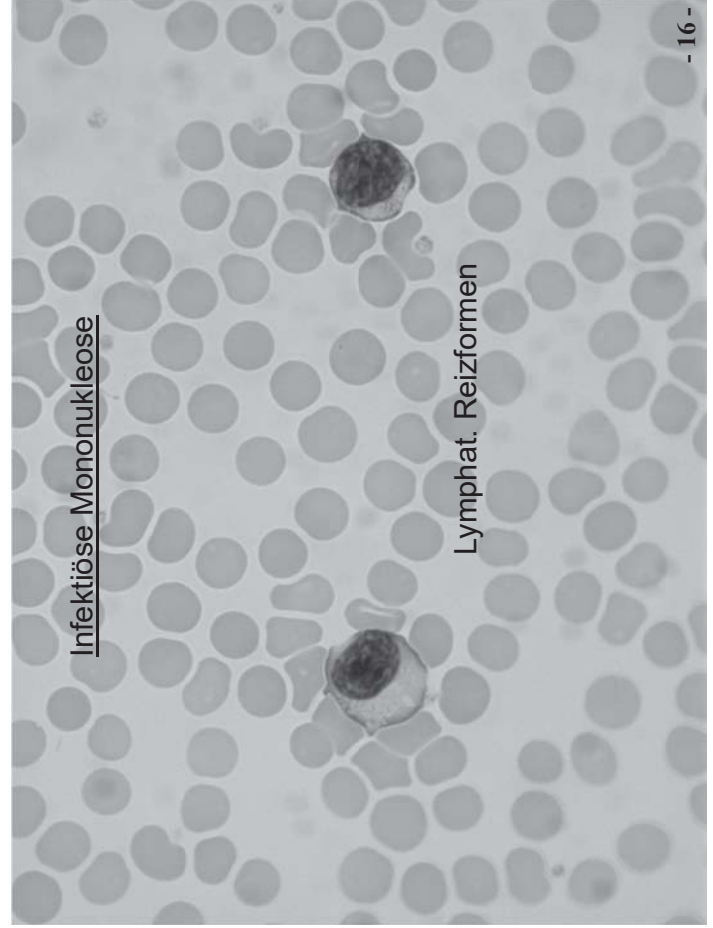
Der dazugehörige Patient hat eine Allergie z.B. Heuschnupfen, allergisches Asthma, oder Parasitenbefall (häufig bei Kindern)

- 14 -

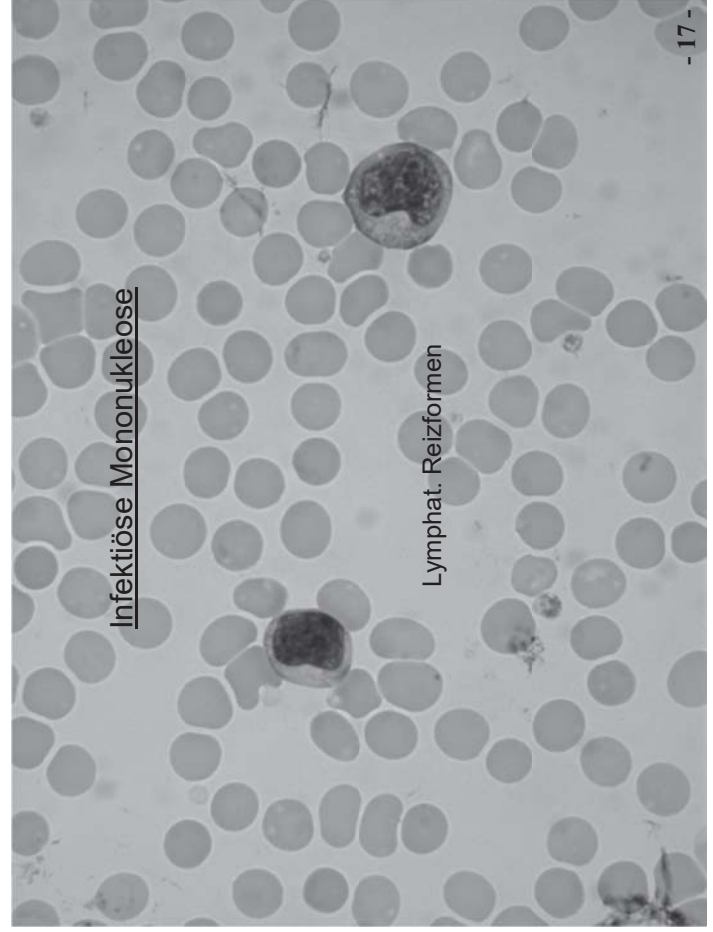
- Folie 701 -



- Folie 702 -

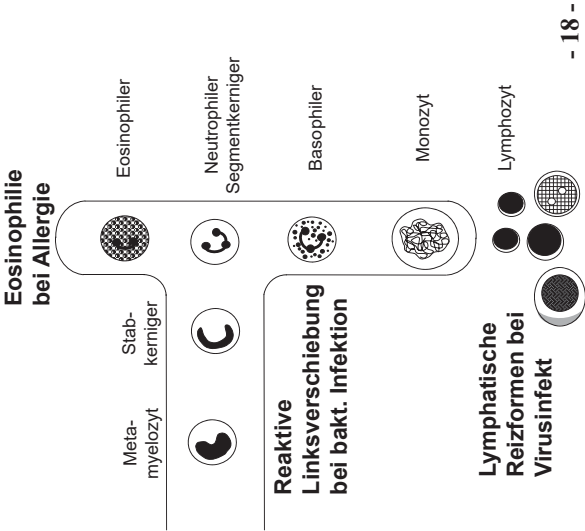


- Folie 703 -



- Folie 704 -

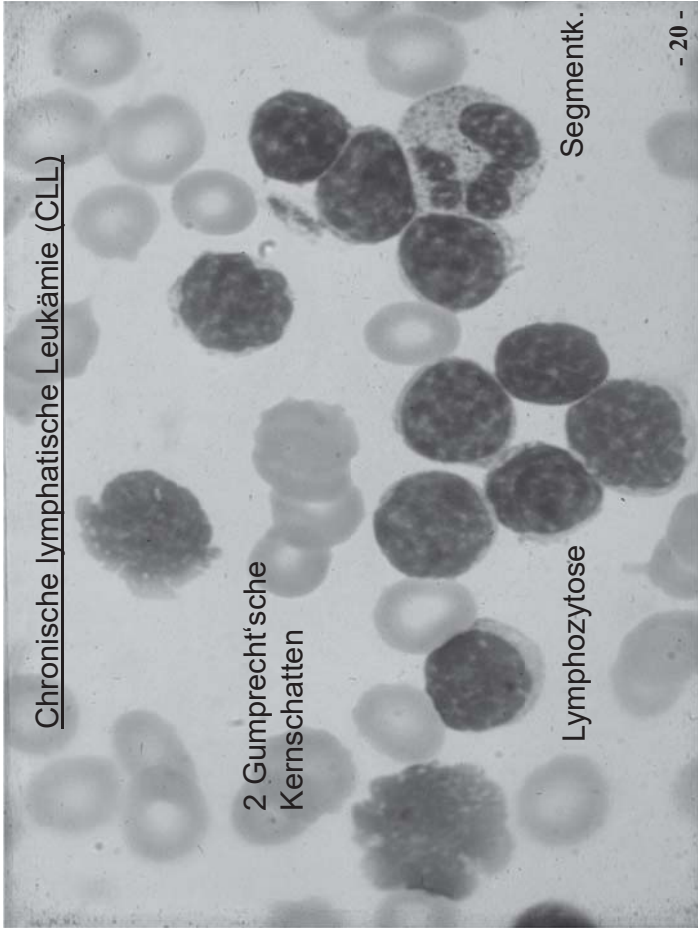
Reaktive Veränderungen der Leukozyten



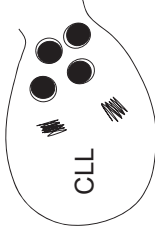
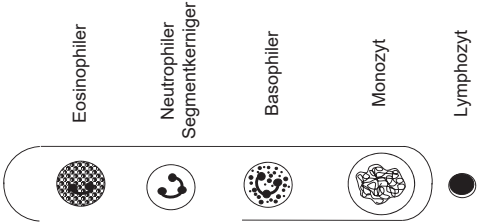
Infektiöse Mononukleose

Lymphozytose mit lymphatischen Reizformen.

Das Blutbild stammt von einem 25 Jahre alten Studenten mit Fieber, schmerzhaften Lymphomen und Angina, außerdem Nachweis von EBV-Antigen und -Antikörpern.



**Blutbild bei CLL:  
Lymphozytose  
mit Gumprecht'schen Kernschatten**





## Differential-Blutbild: CLL

## Myeloblast

## Promyelozyt

# Myelozyt

# Metamyelozyt

Stabk.

Segmentk.

Eosinoph.

Basoph.

## Monozyt

## Lymphozyt

10 %

$$\frac{90\%}{100\% - 22\%}$$

- Folie 709 -

## Chronische lymphatische Leukämie (CLL):

Deutliche Leukozytose (50.000/ $\mu$ l) durch Lymphozytose.  
Neben zahlreichen Lymphozyten finden sich Gumprecht'sche  
Kernschatten.

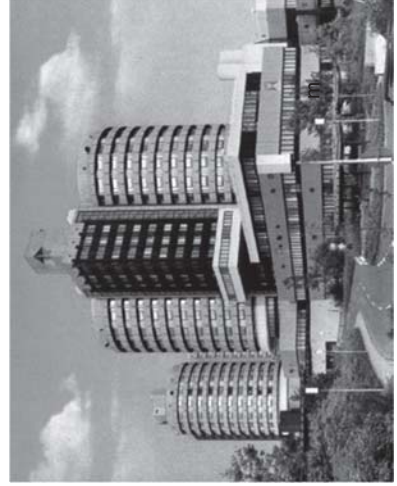
Die dazugehörige Patientin ist 70 Jahre alt und bemerkte allmählich zunehmende Lymphknotenschwellungen am Hals. Sie tasten Lymphome zervikal, supraclaviculär, axillär und inguinal sowie eine Splenomegalie von 4 cm unter dem Rippenrand.

- 23 -

- Folie 710 -

# Klinische Chemie und Laboriumdiagnostik

# Vorlesung: Spezielle Hämatologie



PD Dr. med. Torsten Kessler

Medizinische Klinik und Poliklinik

- Innere Medizin A -

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Campus 1

48149 Münster

Tel.: 0251 83-47602

Fax: 0251 83-48745

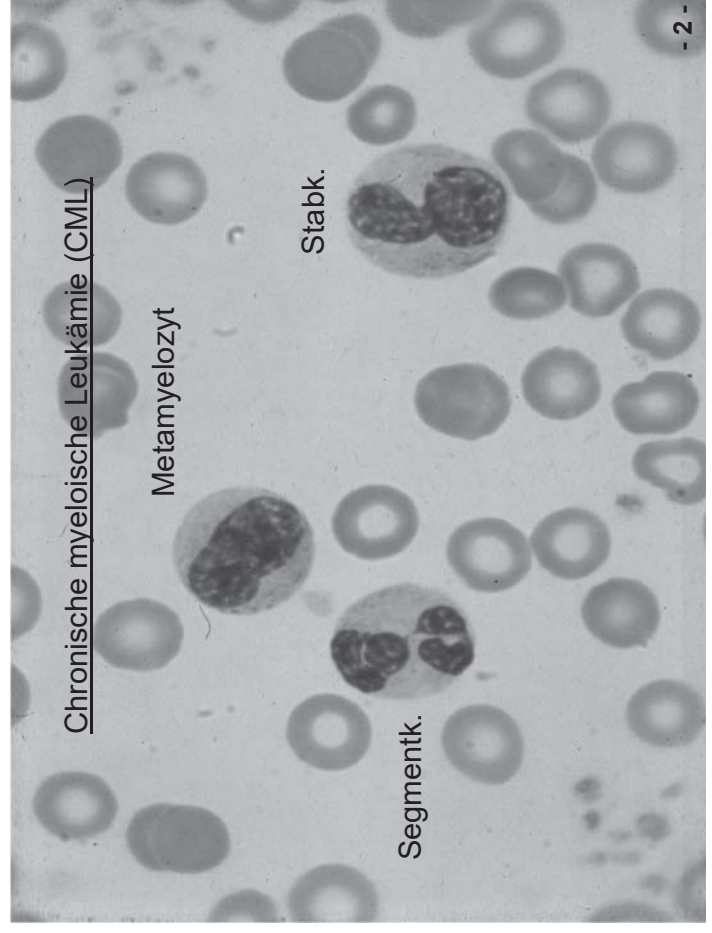
thorsten.kessler@ukmuenster.de

[medweb.uni-muenster.de/institute/meda/](http://medweb.uni-muenster.de/institute/meda/)

189

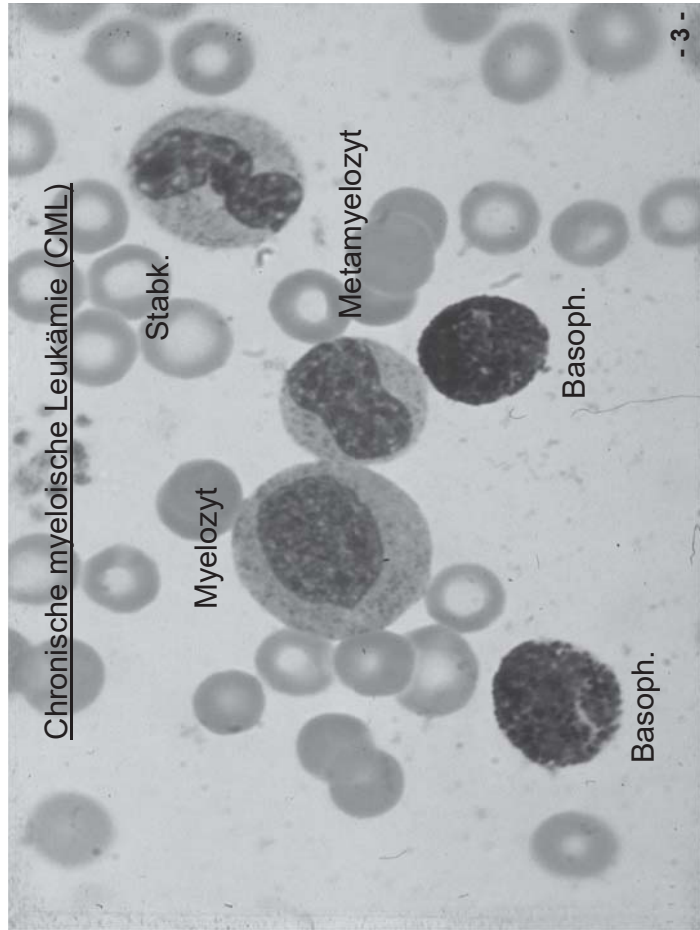
1

- Folie 711 -

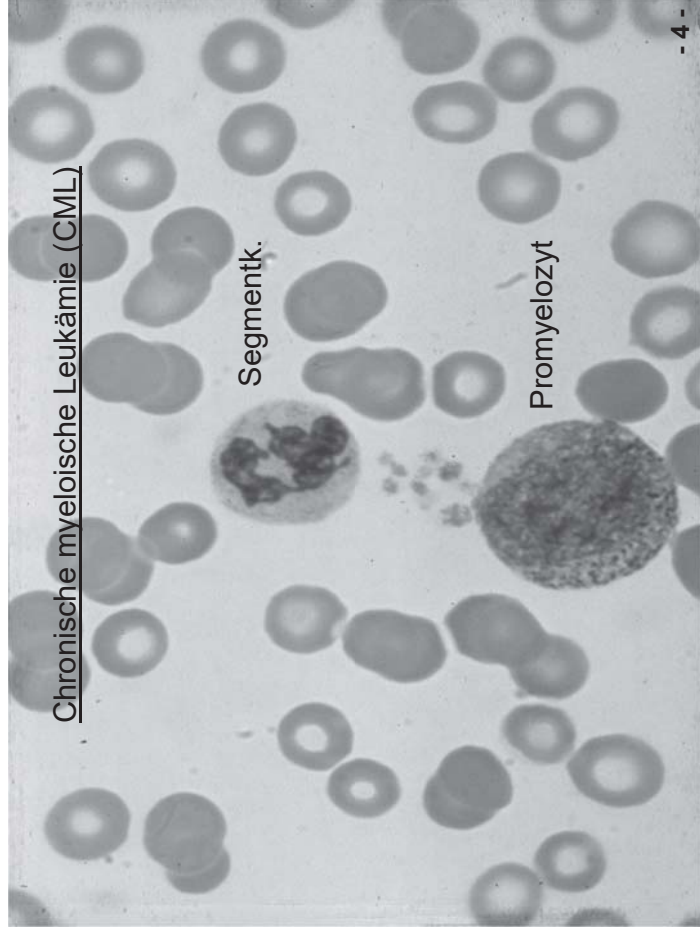


-2-

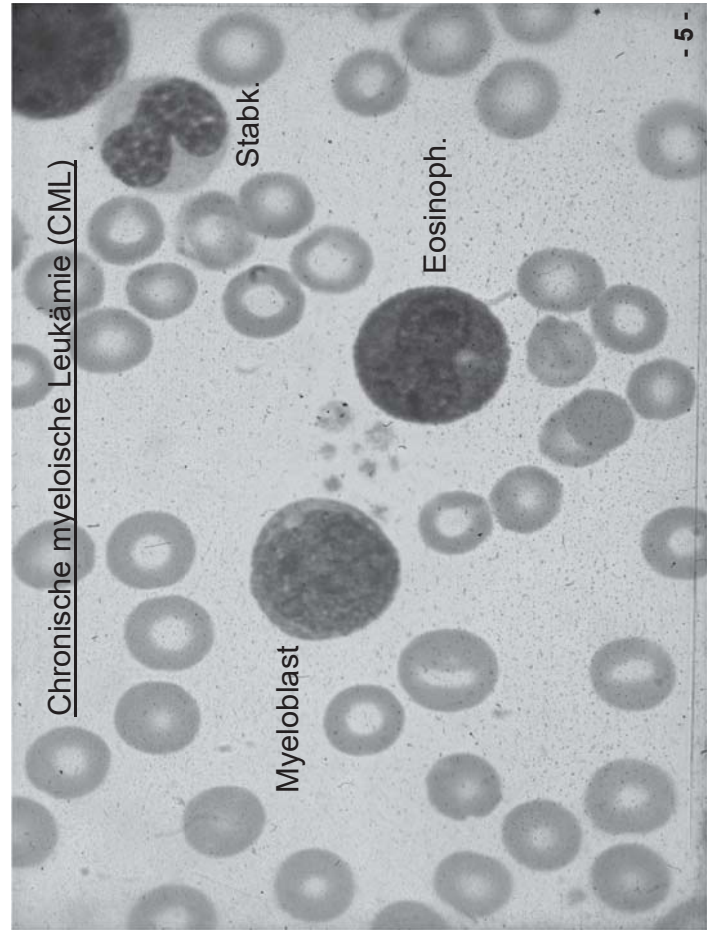
- Folie 712 -



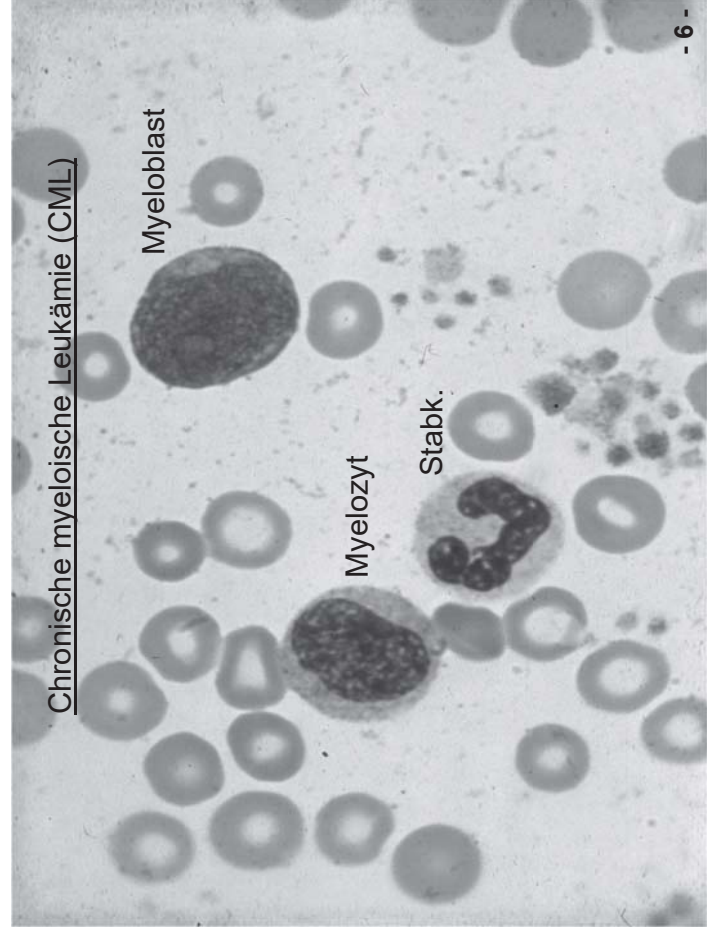
- Folie 713 -



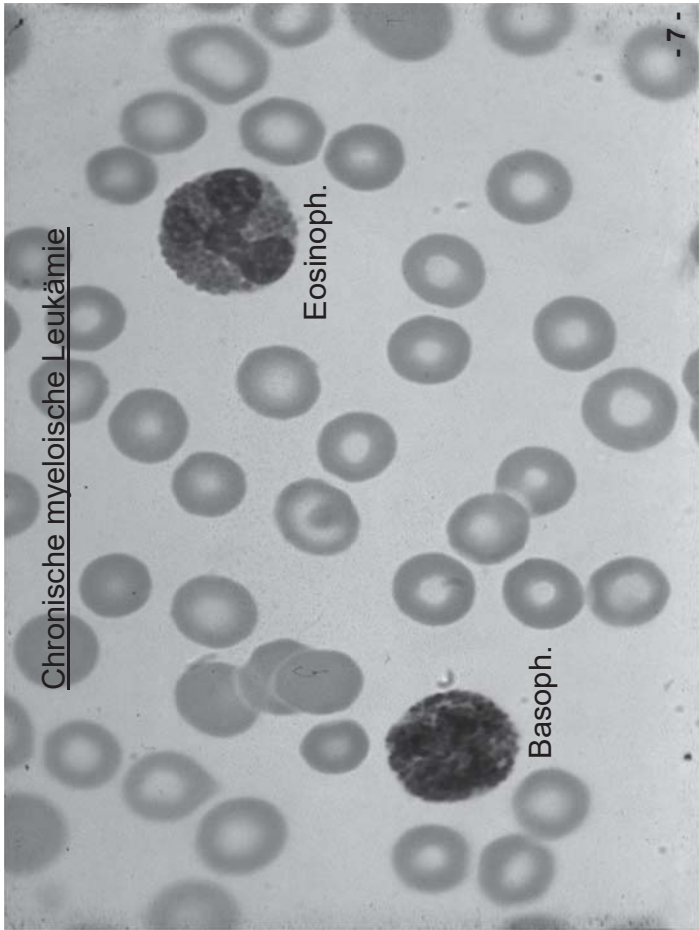
- Folie 714 -



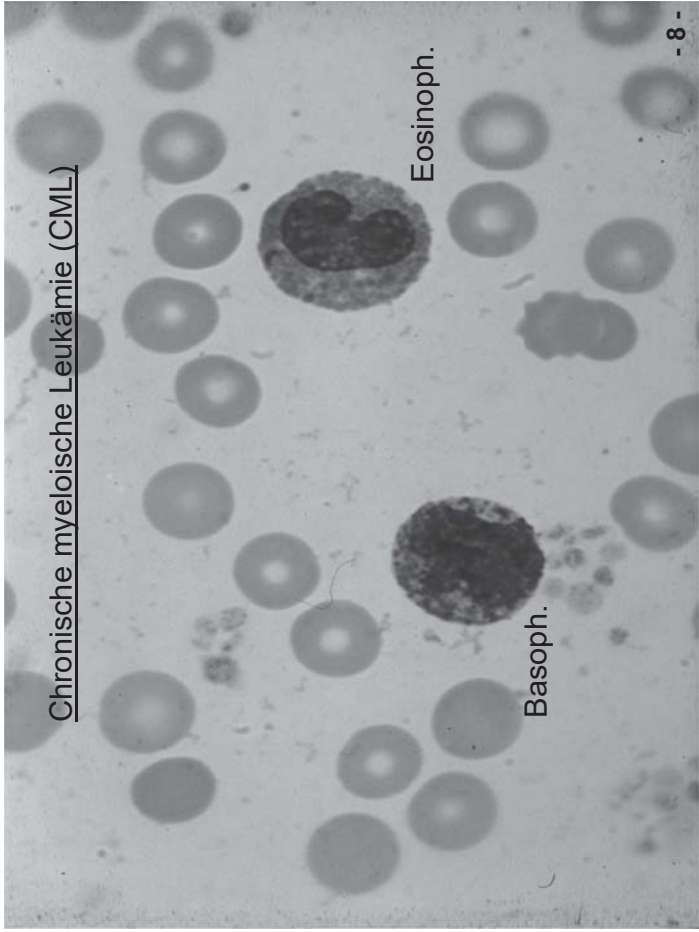
- Folie 715 -



- Folie 716 -

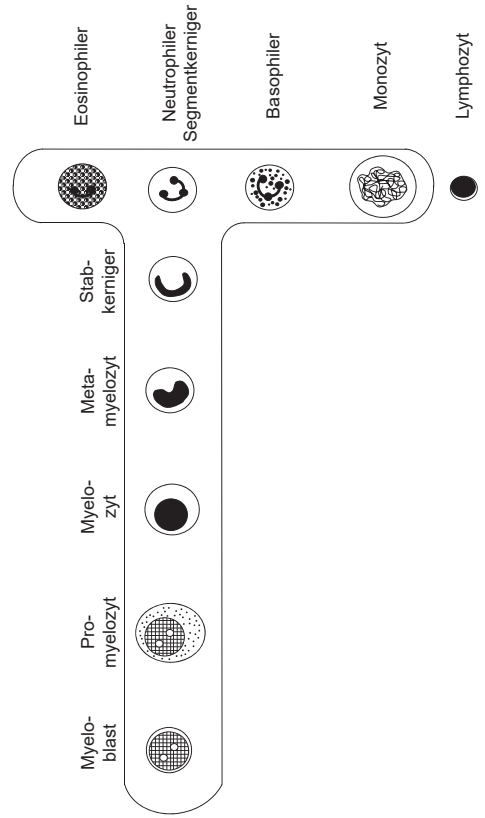


- Folie 717 -



- Folie 718 -

## Blutbild bei CML: pathologische Linksverschiebung



- 9 -

- Folie 719 -

## Differential-Blutbild: CML

|              |  |             |
|--------------|--|-------------|
| Myeloblast   |  | 3 %         |
| Promyelozyt  |  | 8 %         |
| Myelozyt     |  | 10 %        |
| Metamyelozyt |  | 20 %        |
| Stabk.       |  | 24 %        |
| Segmentk.    |  | 10 %        |
| Eosinoph.    |  | 10 %        |
| Basoph.      |  | 5 %         |
| Monozyt      |  | 5 %         |
| Lymphozyt    |  | 5 %         |
|              |  | <hr/> 100 % |
|              |  | - 10 -      |

- Folie 720 -



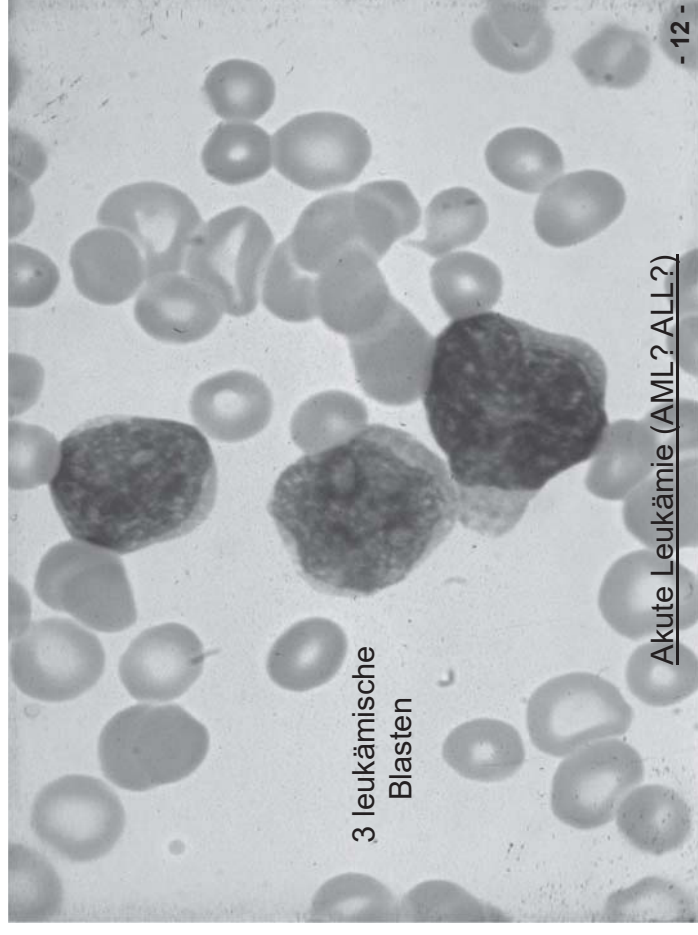
### Chronische myeloische Leukämie (CML):

Deutliche Leukozytose (50.000/ $\mu$ l) mit pathologischer Linksverschiebung bis hin zu Myeloblasten, sowie Eosinophilie und Basophilie.

Der dazugehörige Patient ist 35 Jahre alt, leidet unter Druckgefühl im linken Oberbauch sowie Knochenschmerzen. Sie tasteten eine Splenomegalie von 15 cm unter dem Rippenrand.

- 11 -

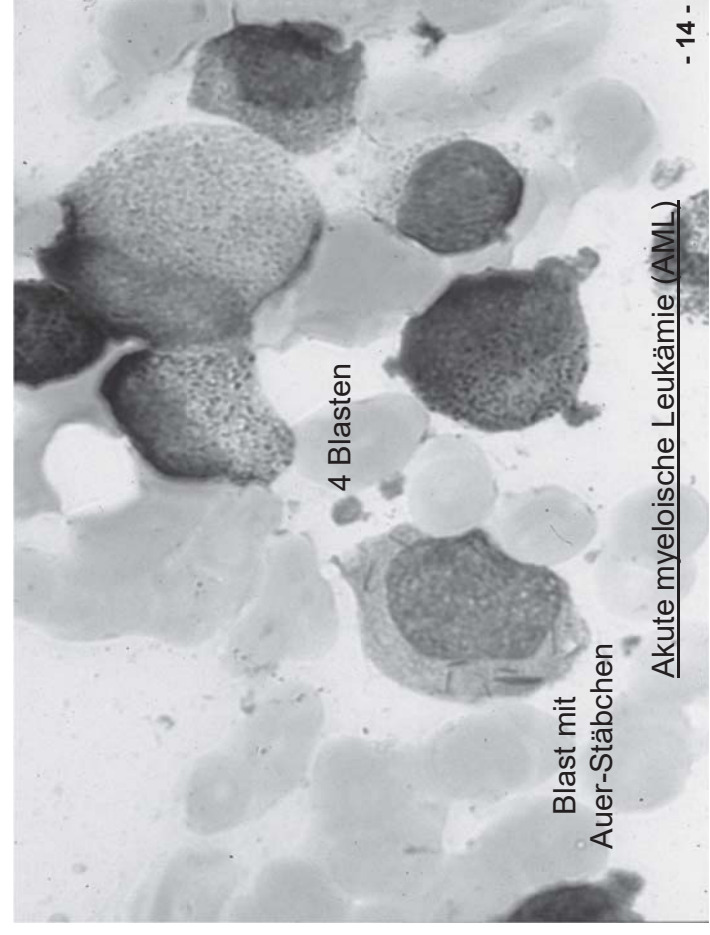
- Folie 721 -



- Folie 722 -



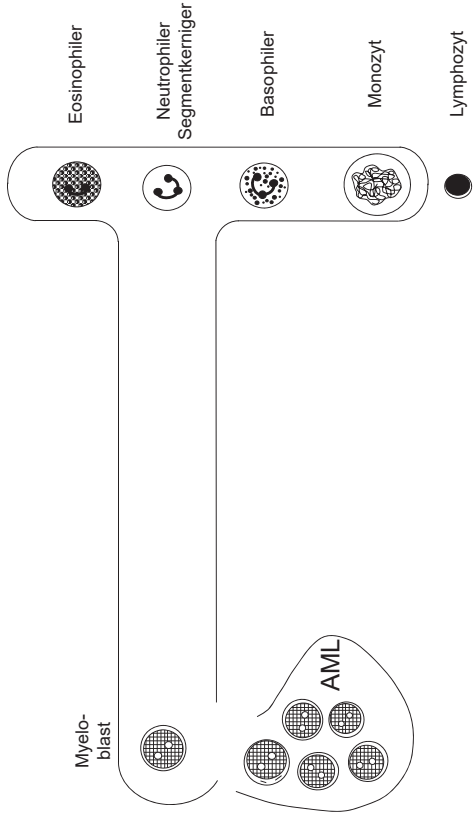
- Folie 723 -



- Folie 724 -



## Blutbild bei AML: Leukämische Blasten und Hiatus Leukaemicus



- 15 -

- Folie 725 -

## Akute myeloische Leukämie (AML):

Die Leukozytenzahl ist erhöht, normal oder erniedrigt. Im Blutausstrich finden sich in jedem Fall leukämische Blasten mit einer Morphologie von Myeloblasten, die jedoch variiert. Bei einem Teil der Patienten sieht man typische und AML-spezifische Auerstäbchen. Es besteht eine Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie.

AML ist die typische akute Leukämie bei Erwachsenen. Sie erkranken akut mit Schwäche, Blutungen und Infektionen.

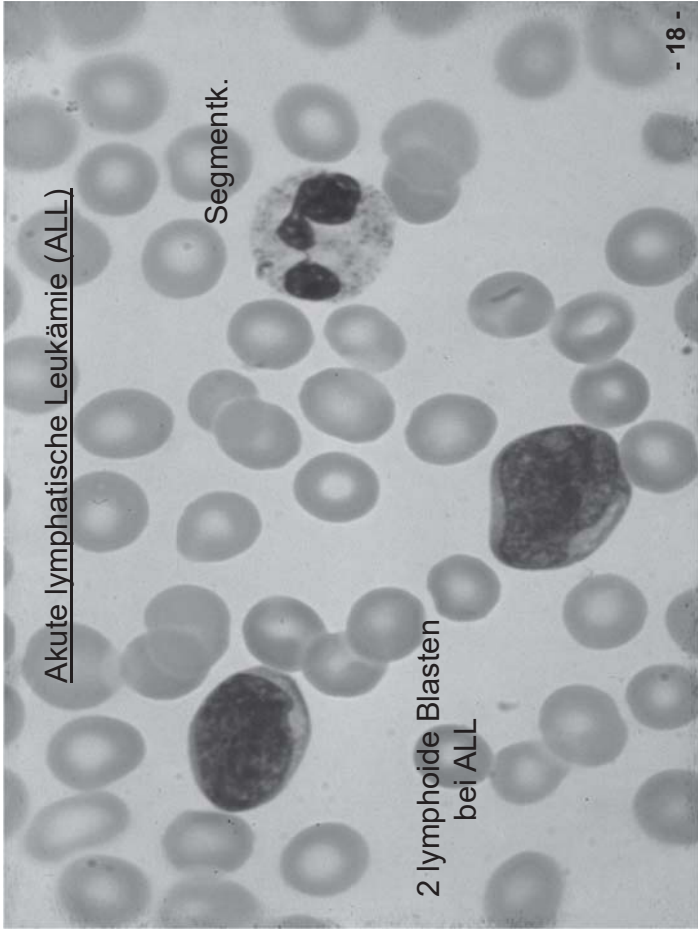
- 17 -

- Folie 727 -

## Differential-Blutbild: AML

|                 |                                             |              |
|-----------------|---------------------------------------------|--------------|
| Leukäm. Blasten | +++ +++ +++ +++ +++ +++ +++ +++ +++ +++ +++ | 85 %         |
| Myeloblast      |                                             |              |
| Promyelozyt     |                                             |              |
| Myelozyt        |                                             |              |
| Metamyelozyt    |                                             |              |
| Stabk.          |                                             |              |
| Segmentk.       | +++ +++                                     | 10 %         |
| Eosinoph.       |                                             |              |
| Basoph.         |                                             |              |
| Monozyt         |                                             |              |
| Lymphozyt       | +++                                         | 5 %          |
|                 |                                             | 100 % - 16 - |

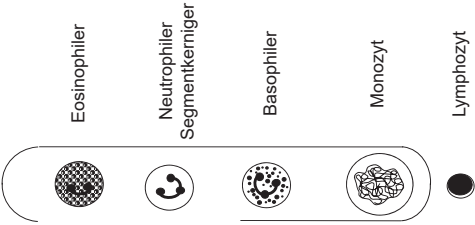
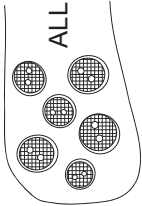
- Folie 726 -



- 18 -

- Folie 728 -

Blutbild bei ALL:  
Überwiegen von  
(lymphoiden) Blasten



- 19 -

Differential-Blutbild: ALL

|                 |                                         |              |
|-----------------|-----------------------------------------|--------------|
| Leukäm. Blasten | +++ +++ +++ +++ +++ +++ +++ +++ +++ +++ | 85 %         |
| Myeloblast      |                                         |              |
| Promyelozyt     |                                         |              |
| Myelozyt        |                                         |              |
| Metamyelozyt    |                                         |              |
| Stabk.          |                                         |              |
| Segmentk.       | +++ +++                                 | 10 %         |
| Eosinoph.       |                                         |              |
| Basoph.         |                                         |              |
| Monozyt         |                                         |              |
| Lymphozyt       | +++                                     | 5 %          |
|                 |                                         | 100 % - 20 - |

Akute lymphatische Leukämie (ALL):

Die Beschreibung des Blutbilds entspricht der bei AML. Auerstäbchen kommen jedoch nicht vor.

ALL ist die typische akute Leukämie bei Kindern. Sie zeigen gleiche Symptome wie Patienten mit AML. Dazu kommen nicht selten Lymphome und eine Splenomegalie.

- 21 -

Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik  
Vorlesung: Anämie und Eisenstoffwechsel



Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Jürgen Heinrich

Stadt: Klinikum Solingen GmbH  
Zentrallabor  
Gotenstraße 1  
D-42653 Solingen  
Tel.: 0212 5472461  
Fax: 0212 5472588  
[heinrich@klinikumsolingen.de](mailto:heinrich@klinikumsolingen.de)  
[www.klinikumsolingen.de](http://www.klinikumsolingen.de)

- 1 -

Anämien

Anämie ist durch Verringerung der Erythrozytenmasse des Organismus gekennzeichnet.

Routine-Diagnostik: Bestimmung von Erythrozytenzahl, Hb-Konzentration und Hämatokrit (Voraussetzung für die Diagnose Anämie: normales Blutvolumen).

| Anämie (nach WHO): |     |             |         |
|--------------------|-----|-------------|---------|
|                    | m   | w (Gravide) |         |
| Hb (g/dl)          | <13 | <12         | ( <11 ) |
| HK (%)             | <40 | <36         |         |

- 2 -

- Folie 733 -

Anämien

| Häufigkeit der Anämien: | m (%) | w (%) |
|-------------------------|-------|-------|
| Europa u. USA           | 1     | 14    |
| Afrika                  | 27    | 48    |
| Südostasien             | 40    | 57    |

Die Hälfte sind Eisenmangel-Anämien (weltweit ca. 500 Mio).

- 3 -

- Folie 734 -

Klassifizierung der Anämien

Hyporegenerative Anämien

Es liegt eine inadäquate bzw. ineffektive Erythropoese vor.

Hypergenerative Anämien

Es liegt eine dem Ausmaß der Anämie adäquate Erythropoese vor. Die Anämie hat also andere Ursachen.

- 4 -

- Folie 735 -

Klassifizierung der Anämien

Hyporegenerative Anämien

Mikrozytär:

- Eisenmangel-Anämie
- Anämie der chron. Erkrankungen ( = ACD; in 1/3 der Fälle; meistens normozytär und normochrom)
- Thalassämien

- HbE (nach HbS zweithäufigste Hb-Variante)

- Sideroblastische Anämie (angeb. oder erworben, z.B. Pb-Vergiftung; Fe-Einlag. in Erythroblasten)

Normozytär: - ACD (u.a. Tumoranämie)

- Aplastische Anämie (Gruppe pathophysiologisch unterschiedl. Knochenmarksinsuffizienzen)
- AIDS

- 5 -

- Folie 736 -

Klassifizierung der Anämien

Hyporegenerative Anämien

Makrozytär, nicht megaloblastär:  
hämolytische Anämie, Alkoholismus, Lebererkrankungen, Hypothyreoidismus

Megaloblastär:  
Vitamin B<sub>12</sub>- und Folsäure-Mangel, Chemotherapie maligner Tumoren, Behandlung mit Anti-Folaten

- 6 -

- Folie 737 -

Klassifizierung der Anämien

Hyperregenerative Anämien

Charakteristische Laborbefunde sind Retikulozytose und Polychromasie der Erythrozyten im Ausstrich.

Mikrozytär: korpuskulär bedingte hämolytische Anämien (z.B. hereditäre Sphärozytose), nur leichte oder keine klin. Anzeichen einer Hämolyse; Coombs-Test ist negativ.

- 7 -

- Folie 738 -

Klassifizierung der Anämien

Hyperregenerative Anämien

Normozytär: Hämolytische Anämien

- AK-vermittelt (Transfusionsreaktion, Immunisierung, Infektionen, lymphoproliferative Erkrankungen, rheumatische Erkrankungen)
- Mechanische Zerstörung (Herzklappen, Vaskulitis, arterio-venöse Fehlbildungen)
- Störungen in Hb-Synthese und Hb-Struktur
- Defekte in Ery-Membran und -Enzymen
- Verschiedenes (Marschhämoglobinurie, Parasiten, Schlangengifte)

Hämorrhagische Anämien (innere und externe Blutungen; Ery-, Hb- u. HK-Abfall, Retikulozytose)

- 8 -

- Folie 739 -

Klassifizierung der Anämien

Hyperregenerative Anämien

Normozytär: Hämolytische Anämien

- AK-vermittelt (Transfusionsreaktion, Immunisierung, Infektionen, lymphoproliferative Erkrankungen, rheumatische Erkrankungen)
- Mechanische Zerstörung (Herzklappen, Vaskulitis, arterio-venöse Fehlbildungen)
- Störungen in Hb-Synthese und Hb-Struktur
- Defekte in Ery-Membran und -Enzymen
- Verschiedenes (Marschhämoglobinurie, Parasiten, Schlangengifte)

Hämorrhagische Anämien (innere und externe Blutungen; Ery-, Hb- u. HK-Abfall, Retikulozytose)

- 9 -

- Folie 740 -



# Anemia and Mortality in Heart Failure Patients

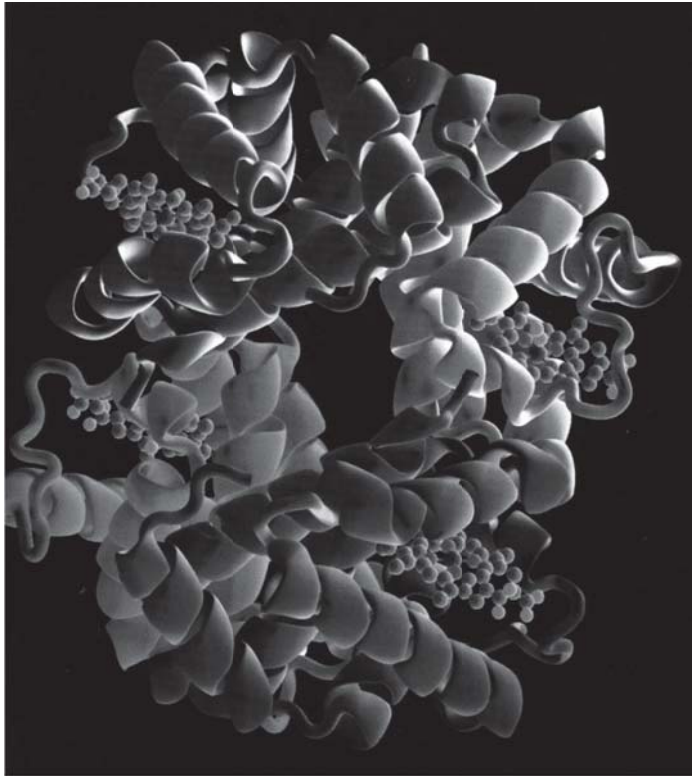
A Systematic Review and Meta-Analysis

Hessel F. Groeneweld, MD,\* James L. Januzzi, MD, FACC,† Kevin Damman, MD,\* Jan van Wijngaarden, MD, PhD ‡ Hans L. Hillege, MD, PhD,\* Dirk J. van Veldhuisen, MD, PhD, FACC,\* Peter van der Meer, MD, PhD† Groningen and Deventer, the Netherlands; and Boston, Massachusetts

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Objectives  | The aim of this study was to assess the effect of anemia on mortality in chronic heart failure (CHF).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Background  | Anemia is frequently observed in patients with CHF, and evidence suggests that anemia might be associated with an increased mortality.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Methods     | A systematic literature search in MEDLINE (through November 2007) for English language articles was performed. In addition, a manual search was performed. We included cohort studies and retrospective secondary analyses of randomized controlled trials whose primary objective was to analyze the association between anemia and mortality in CHF. Of a total of 1,327 initial studies, we included 34 studies, comprising 153,180 patients. Information on study design, patient characteristics, outcome, and potential confounders were extracted.                                                                                                                                                                        |
| Results     | Anemia was defined by criteria used in the original articles. Of the 153,180 CHF patients, 37.2% were anemic. After a minimal follow-up of 6 months, 46.8% of anemic patients died compared with 29.5% of nonanemic patients. Crude mortality risk of anemia was odds ratio 1.96 (95% confidence interval: 1.74 to 2.21, $p < 0.0001$ ). Lower baseline hemoglobin values were associated with increased crude mortality rates ( $r = -0.396$ , $p = 0.025$ ). Adjusted hazard ratios showed an increased adjusted risk for anemia (hazard ratio 1.46 [95% confidence interval: 1.26 to 1.69, $p < 0.0001$ ]). Subgroup analysis showed no significant difference between mortality risk of anemia in diastolic or systolic CHF. |
| Conclusions | Anemia is associated with an increased risk of mortality in both systolic and diastolic CHF. Anemia should, therefore, be considered as a useful prognosticator, and therapeutic strategies aimed to increase hemoglobin levels in CHF should be investigated. (J Am Coll Cardiol 2008;52:818-27) © 2008 by the American College of Cardiology Foundation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

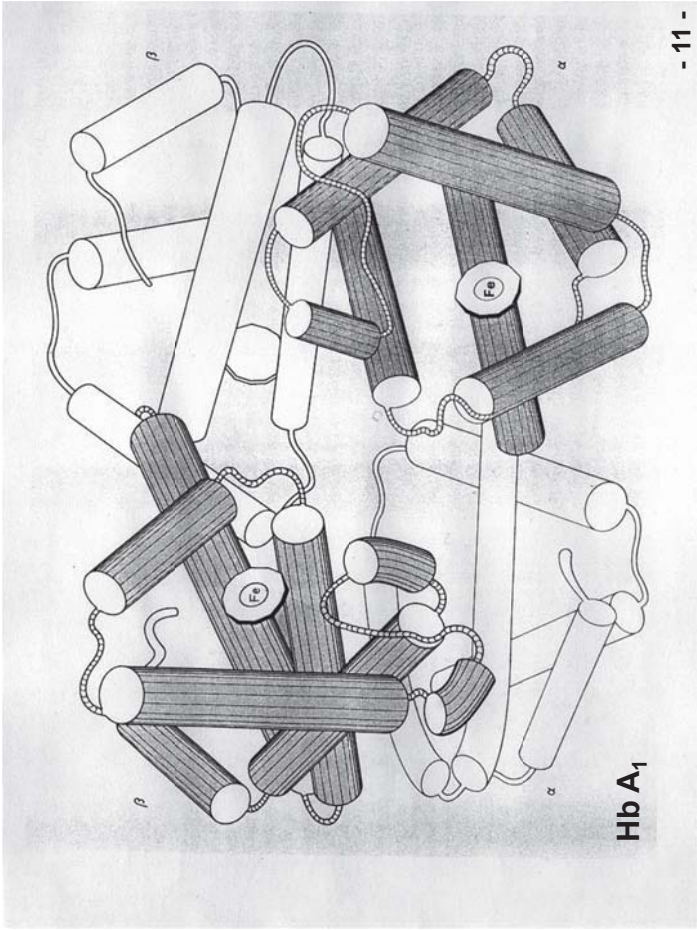
- 10 -

- Folie 741 -



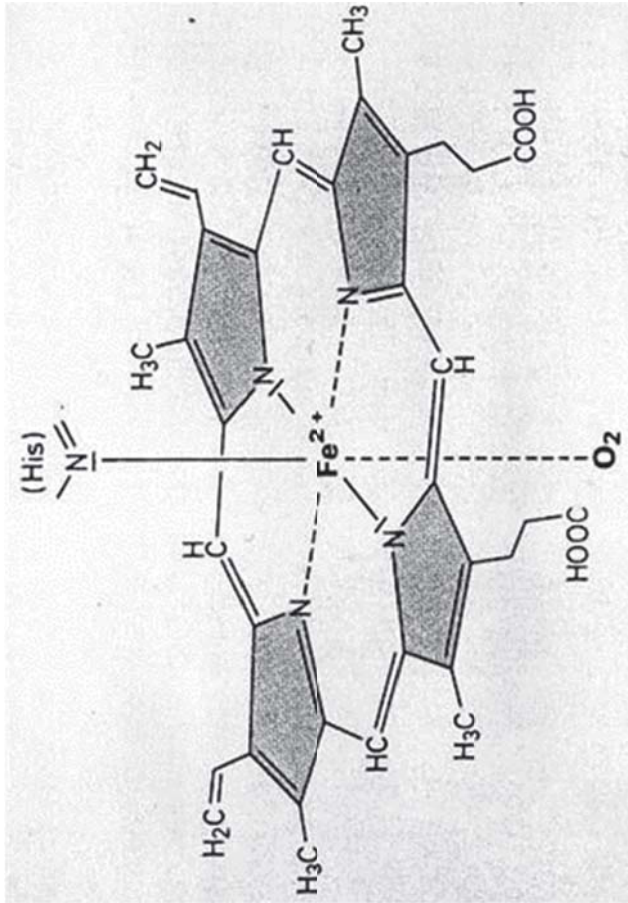
- 12 -

- Folie 743 -



- 11 -

- Folie 742 -



- 13 -

- Folie 744 -

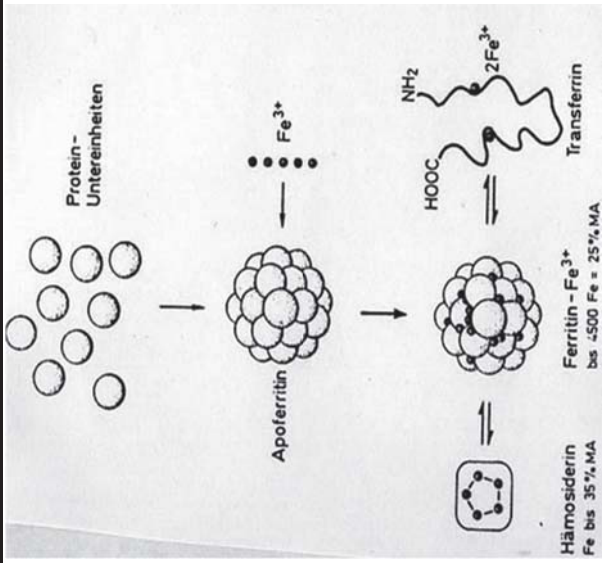
## Eisenverteilung im menschlichen Körper und stöchiometrische Beziehungen zwischen Hämoglobin und Eisen

|             | Männl. |      | 70 kg |      | Weibl. |      | 60 kg |  |
|-------------|--------|------|-------|------|--------|------|-------|--|
|             | mmol   | =mg  | =%    | Mmol | =mg    | =%   |       |  |
| Eisen in    |        |      |       |      |        |      |       |  |
| Hämoglobin  | 50     | 2800 | 66,3  | 39   | 2180   | 62,0 |       |  |
| Myoglobin   | 3,4    | 190  | 4,5   | 2,9  | 160    | 4,4  |       |  |
| Enzymen     | 7,7    | 430  | 10,0  | 6,6  | 370    | 10,4 |       |  |
| Transferrin | 0,1    | 6    | 0,2   | 0,09 | 5      | 0,1  |       |  |
| Depots      | 14,3   | 800  | 19,0  | 14,3 | 800    | 23,0 |       |  |
| Σ =         | 75,1   | 4220 | 100   | 62,9 | 3515   | 100  |       |  |

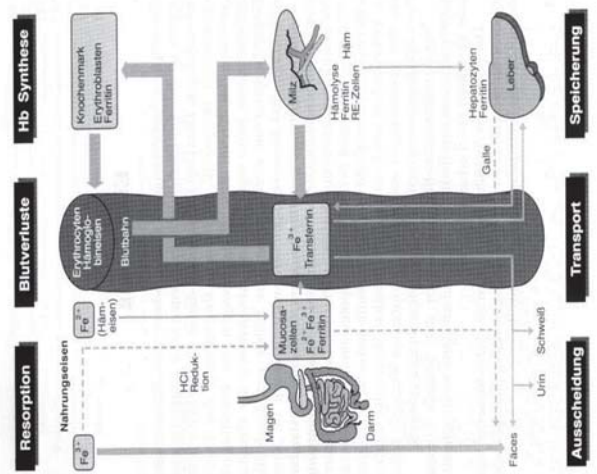
1 mol Hb enthält 4 mol  $\text{Fe}^{2+} = 0,346\%$  (Massengehalt)  
Entsprechend 64500 g Hb 223,4 g  $\text{Fe}^{2+}$

1 l Blut enthält z. B. 2,5 mmol Hb  $\rightarrow$  10 mmol  $\text{Fe}^{2+}$   
Entsprechend 161,25 g Hb 558,5 mg  $\text{Fe}^{2+}$

## Eisen-Speicherung

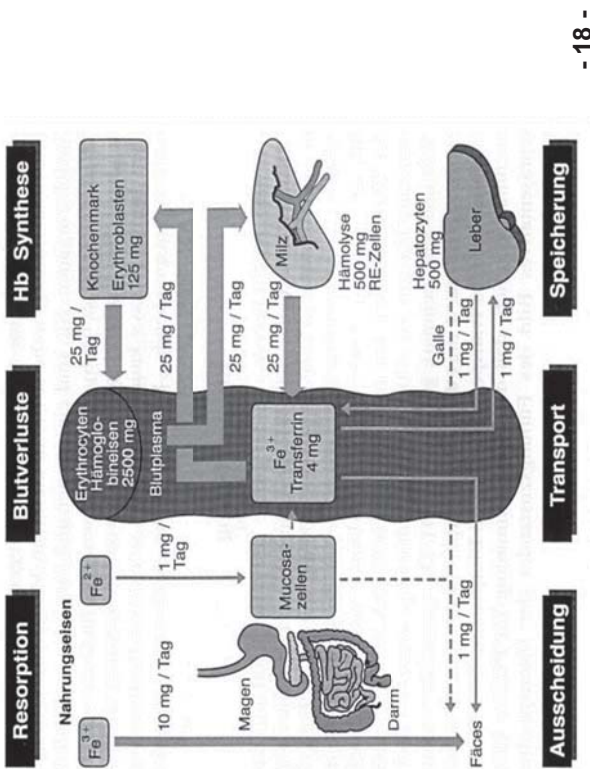


## Eisen-Stoffwechsel



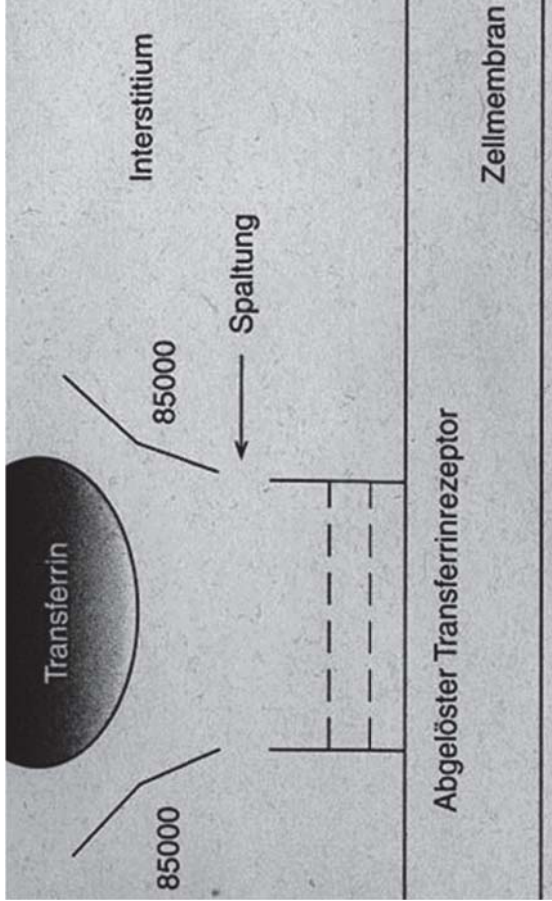


# Eisen-Stoffwechsel



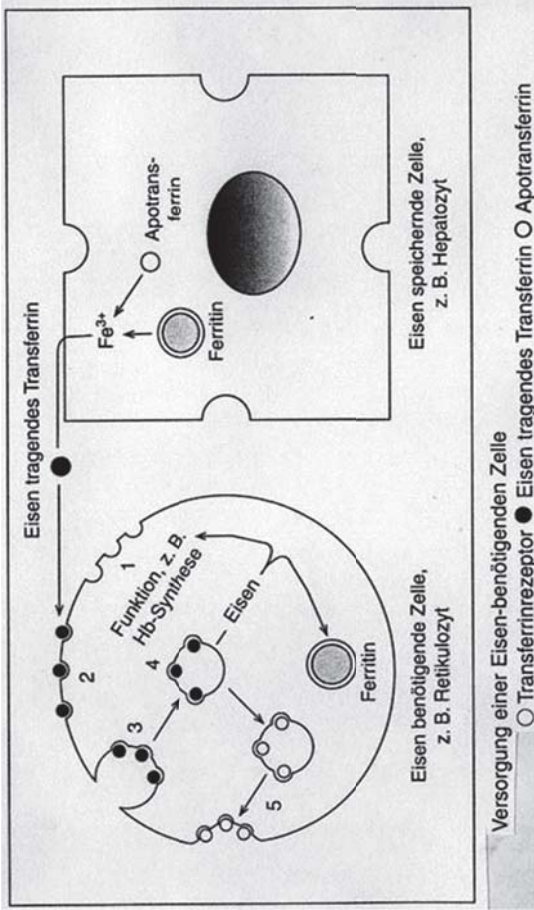
- Folie 749 -

- 18 -



- Folie 751 -

- 20 -



- Folie 750 -

- 19 -

## Eisen-Bestimmung

|                                                       |                                                              |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Im Serum in 2 Hauptfraktionen:                        | Fe – Hb<br>Fe – Transferrin                                  |
| Normalerweise zu vernachlässigen:                     | komplexiertes Fe<br>Ferritin – Fe<br>Fe aus Nadeln, Spritzen |
| Transferrin-Fe <sup>3+</sup>                          | → Säure oder Detergens → Transferrin + Fe <sup>3+</sup>      |
| Fe <sup>3+</sup> + Reduktans                          | → Fe <sup>2+</sup>                                           |
| Fe <sup>2+</sup> + Bathophenantrolin (oder Ferrozine) | → Farb-Komplex                                               |

- Folie 752 -

- 21 -

Wichtig: Im 1. Schritt quantitative Freisetzung von Fe aus Transferrin-Fe ohne Häm-Fe-Spaltung!

Referenzbereich:    w        45 – 145 µg/dl  
                                  m        55 – 155 µg/dl

Störungen:    Hämolyse  
                     Lipämie (Trigl. > 1000 mg/dl)  
                     Medikamente (Desferral macht farblose Komplexe)

- 22 -

- Folie 753 -

**Transferrin im Serum**

Turbidimetrische oder nephelometrische Bestimmung

mittels spezifischer AK.

Referenzbereich:    210 – 360 mg/dl

- 23 -

- Folie 754 -

**Transferrinsättigung**

$$\text{Transferrinsättigung} = \frac{\text{Serum-Fe (}\mu\text{g/dl)} \times 70,9}{\text{Transferrin (mg/dl)}}$$

Referenzbereich:    16 – 45 %  
                              (Ref.bereiche für Kinder niedriger)

- 24 -

- Folie 755 -

**Ferritin im Serum**

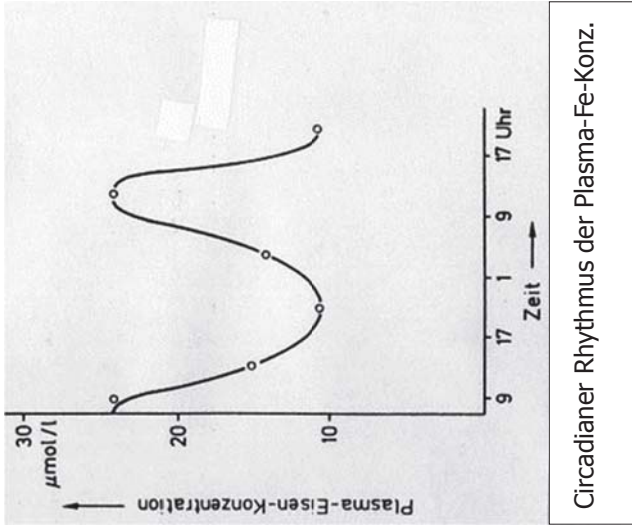
Bestimmung mit Immuno-Assay

Referenzbereich:    m:            20 – 320 ng/ml  
                              w, vor Menopause:    7 – 280 ng/ml  
                              w, nach Menopause: 14 – 230 ng/ml

- 25 -

- Folie 756 -





- 26 -

- Folie 757 -

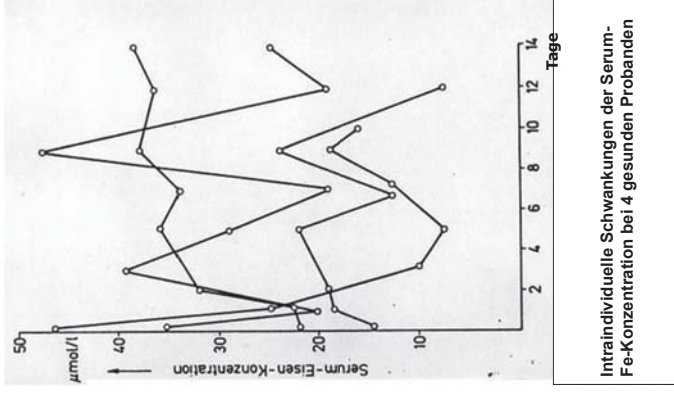
## Hyposiderinämie

Verschiedene Stufen bei chronisch negativer Fe-Bilanz:

- |                             |   |   |                            |
|-----------------------------|---|---|----------------------------|
| 1. Depot-Fe                 | ↓ | = | prälatenter Fe-Mangel      |
| 2. (wie 1. und) Transferrin | ↑ | = | latenter Fe-Mangel         |
| 3. (wie 2. und) Serum-Fe    | ↓ | = | manifeste Fe-Mangel        |
| 4. (wie 3. und) MCV         | ↓ | = | Ery-Bildung beeinträchtigt |
| 5. (wie 4. und) MCH         | ↓ | = | Eisenmangel-Anämie         |

- 28 -

- Folie 759 -



- 27 -

- Folie 758 -

## Ursachen der Hyposiderinämie

- a) Fe-Mangel durch:
- Fe-arme Nahrung
  - Resorptionsstörung (Magen-Darm-OP, (Malabsorption))
  - Erhöhter Bedarf (Schwangerschaft, Stillen)
- b) Blutverluste
- Blutspenden
  - Blutungsneigung
  - Magen-Darm-Blutung
  - Gynäkologische Ursachen (Menorrhagie)
- c) Gestörte Wechselwirkung mit Transferrin + Ferritin:
- Hypotransferrinämie
  - chron. Erkrankung, Entzündung, Tumor

- 29 -

- Folie 760 -

Ursachen der Hypersiderinämie

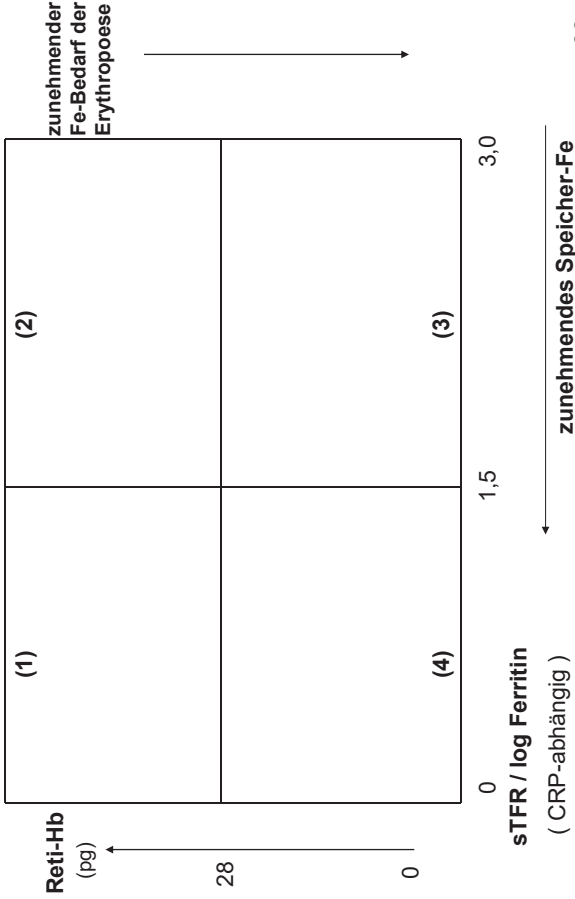
- a) Hämatogen:
  - Gestörte Ery-Bildung (Aplastische Anämie z.B. durch Strahlen oder Medikamente
  - Vitamin B<sub>12</sub> + Folsäure-Mangel (Perniciöse Anämie)
  - Eisenüberladung (Hämolyt. Anämie z.B. Thalassämie)
  - Leukämien, Porphyrien u.a. hämatologische Erkrankungen
- b) Hepatogen:
  - akute Hepatitis

Transferrinsättigung

- Erniedrigt: Eisen-Mangel  
Normal: ACD  
Erhöht: Eisenüberladung (Hämochromatose >50 Transfusionen, ineffektive Erythropoese)
- Störeinflüsse (Blutabnahme etc.) und Schwankungen bei Transferrinsättigung wesentlich geringer als bei Fe

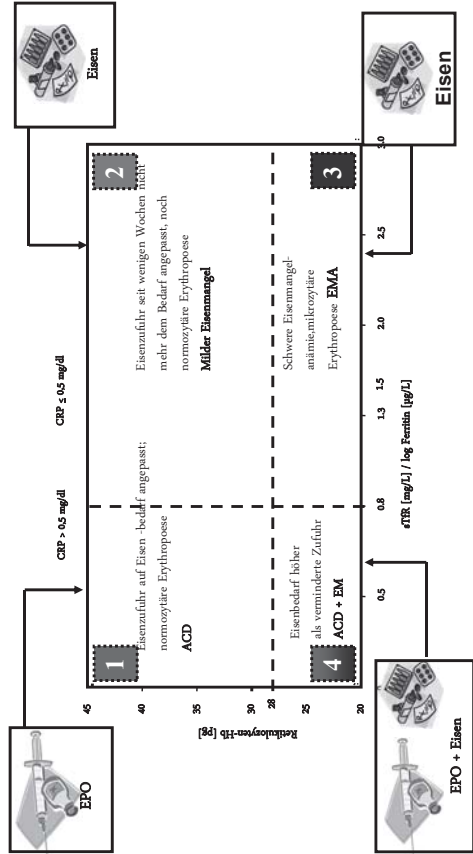
|                            | ACD           | Eisenmangel-Anämie |
|----------------------------|---------------|--------------------|
| Hb                         | ↓             | ↓                  |
| MCV und MCH                | ↓             | ↓                  |
| Eisen                      | normal oder ↓ | ↓                  |
| Transferrin                | ↓             | ↑                  |
| Transferrin-Sättigung      | normal oder ↓ | ↓                  |
| Lösl. Transferrin-Rezeptor | normal oder ↓ | ↑                  |
| Ferritin                   | ↑ oder ↑↑     | ↓                  |

Komplexe Eisenstoffwechselstörungen



## Diagnostischer Plot

Einteilung des Eisenstatus in 4 Zustände



L. Thomas, DÄB 4.3.2005

- 34 -

- Folie 765 -

## Hämochromatose

Eisenablagerung führt zu Organschädigung durch Bildung freier Sauerstoff-Radikale. Folgen sind u.a. Leberzirrhose, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und Gelenkschädigung.

Klin. Manifestationsalter bei Männern ca. 45 Jahre, bei Frauen ca. 55 Jahre.  
Prävalenz der manifesten Erkrankung: 1 : 4.000 bis 10.000

Die Hereditäre Hämochromatose ist die häufigste autosomal-rezessive Erkrankung.

85% der Hämochromatose-Patienten haben homozygote Mutation C282Y (Cys => Tyr) im HFE-Gen.  
Häufigkeit: heterozygot 1:20, homozygot 1: 400.

- Folie 767 -

- 36 -

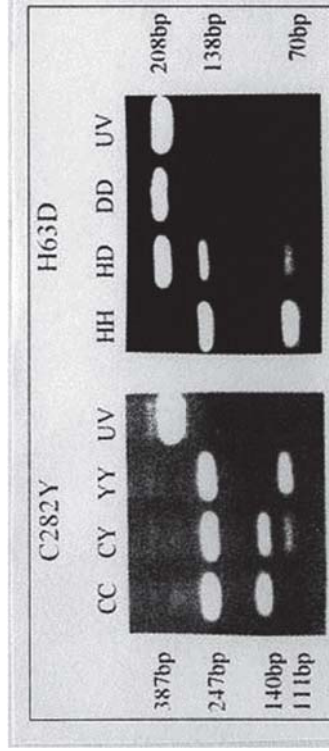
## Eisenüberladung

|                          | Fe | Transferrin | Transferrin-sättigung | Ferritin |
|--------------------------|----|-------------|-----------------------|----------|
| Hämolytische Anämie      | n↑ | n↓          | n/↑                   | ↑        |
| Ineffektive Erythropoese | n↑ | n↓          | n/↑                   | ↑        |
| latogene Fe-Überladung   | ↑  | ↓           | ↑                     | ↑        |
| Hämochromatose           | ↑  | ↓           | ↑                     | ↑↑       |

- 35 -

- Folie 766 -

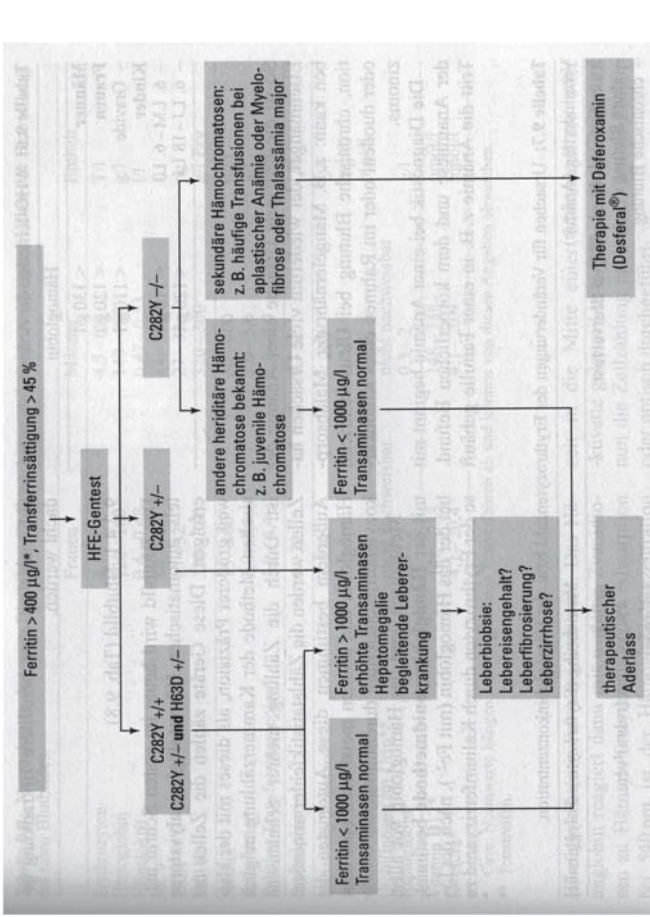
## Molekularbiologische Diagnostik



Nachweis der Mutationen C282Y (links) und H63D (rechts) mittels PCR, Restriktionsverdau und Agarosegelelektrophorese. An den Seitenrändern der Abbildung ist die Größe der jeweiligen mit den Restriktionsenzymen *RsaI* (C282Y), bzw. *MboI* (H63D) verdauten und unverdauten (UV) PCR-Fragmente in Basenpaaren (bp) angegeben. CC, HH: Homozygotie für Wildtyp; CY, HD: Heterozygotie; YY, DD: Homozygotie für die jeweilige Mutation.

- Folie 768 -

- 37 -



TRANSFUSIONSBEDINGTE EISENÜBERLAUDUNG

# Chelatgabe senkt Mortalität

Eisenchelatoren können bei Patienten mit myelodysplastischem Syndrom auch die Hämatopoese günstig beeinflussen und zu hämatologischen Remissionen führen.

Deutsches Ärzteblatt 2012;109:A1447

## Sekundäre Hämochromatose

# Beispielrechnung für die Eisenbilanz bei Transfusionstherapie

- Spenderblut enthält circa 0,5 mg Eisen pro mL Erythrozytenkonzentrat.
- Eine Erythrozytenspende von 400 mL enthält circa 200 mg Eisen.
- Mit der Transfusion von 100 EK werden etwa 20 g Eisen zugeführt.
- Das Gesamtkörpereisen beträgt normalerweise 3 bis 4 g.

N. Gattermann, Dtsch Arztebl Int 2009;106:499-504

Clin. Biochem. 2013 Jan;46(1-2):89-93. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.10.023. Epub 2012 Oct 24.  
**Possible relationship between Alfferritin complex and Alzheimer's disease.**  
De Sole P, Rossi C, Chiarotto M, Ciasca G, Bocca B, Alimonti A, Bizzarro A, Rossi C, Masullo C.  
Laboratory of Clinical Biochemistry - Policlinico Agostino Gemelli, Catholic University, Rome, Italy. p.desole@rm.unicatt.it

**Abstract**  
**OBJECTIVES:** Ferritin is the main iron-storage protein capable of containing thousands of iron atoms. However, ferritin can bind in vitro other atoms such as aluminum and it has been shown that also in vivo atoms other than iron, as aluminum and zinc, are present in large amounts in ferritin. Since aluminum appears to be involved in the development of Alzheimer's disease, in the present study the specific content of aluminum in ferritin of Alzheimer's patients was analyzed and compared with other control groups.  
**DESIGN AND METHODS:** The content of Fe, Al and Zn of blood ferritin was measured by mass spectrometry in patients with Alzheimer's disease and compared with other clinical and control groups.  
**RESULTS:** The results obtained confirm the hypothesis of a functional role of ferritin as a regulatory protein of toxic metals and clearly indicate that ferritin from Alzheimer's patients has a content of aluminum higher than that of controls.  
**CONCLUSIONS:** The specific aluminum content of ferritin seems to be related to different disease stages of Alzheimer's disease. This result confirms the hypothesis of aluminum as a possible factor inducing the Alzheimer's disease and opens the ways to possible new diagnostic tests.

**21 Alzheimer-Patienten:**  
durchschnittl 62% Al-Anteil  
im Ferritin

**200 Kontrollen:**  
bis zu 75 % Fe-Anteil  
im Ferritin



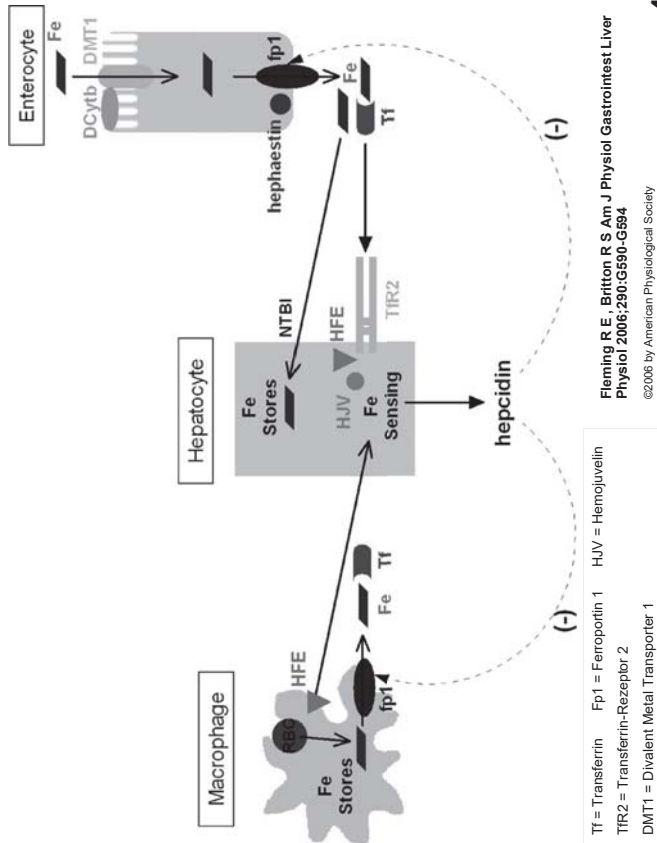
# Regulation der Eisen-Homeostase

- Hepcidin ist ein Peptid aus 25 AS; wird für das entscheidende Hormon der Fe-Regulation gehalten
- Hepcidin bindet an Ferroportin und inhibiert dessen Funktion (Fe-Freisetzung aus der Zelle)
- Hepcidin-Konz. ist erhöht bei Patienten mit ACD (induziert durch IL-6) => verstärkte Fe-Retention in Makrophagen, verminderte intestinale Fe-Absorption => Funktionseisen-Mangel

Fleming RE, N Engl J Med 2005

- 43 -

- Folie 774 -



- 42 -

- Folie 773 -

# Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

# Vorlesung: Chromatographie und Massenspektrometrie



Dr. rer. nat. Frank Kannenberg

Centrum für Laboriumsmedizin

– Zentrallaboratorium –  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1

D-48149 Münster

Tel.: 0251 83-47227

Fax: 0251 83-47225

kannenbergl@uni-muenster.de

[www.klichi.uni-muenster.de](http://www.klichi.uni-muenster.de)

205

- Folie 775 -

1.

# Gliederung

1. **Chromatographie, Geschichte, Prinzip**
2. DC (Dünnschicht-Chromatographie)
3. HPLC (Flüssig-Chromatographie)
4. GC (Gas-Chromatographie)
5. Massenspektrometrie und MS-Kopplungen

- Folie 776 -

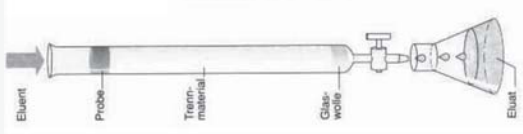
2.

# M. Tswett 1903



M. Tswett (Cvet; Uaer) schlug die Methode vor und prägte den Begriff Chromatographie. Seine Arbeiten wurden viele Jahre nicht beachtet.

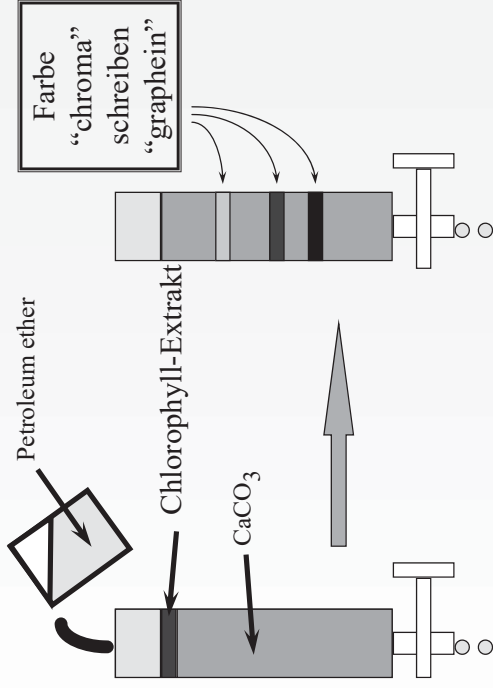
- Chromatographie: „mit Farbe schreiben“
- Tswett 1903: Auftrennung von Chlorophyll



- 3 -

- Folie 777 -

# Säulenchromatographie



- 4 -

- Folie 778 -

# Was ist Chromatographie?

Trennung ähnlicher Moleküle aus komplexen Gemischen

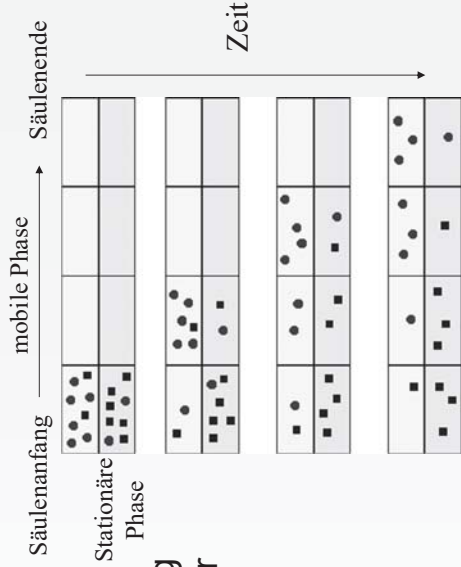
- Die Analyte werden in einer mobilen Phase gelöst und darin durch eine stationäre Phase transportiert.
- Die Phasen werden so gewählt, dass sich die Analyte unterschiedlich in ihnen verteilen.
- Durch die dadurch entstehenden Mobilitätsunterschiede trennen sich die Probe-Komponenten in Banden auf.

- 5 -

- Folie 779 -

# Trennprinzip

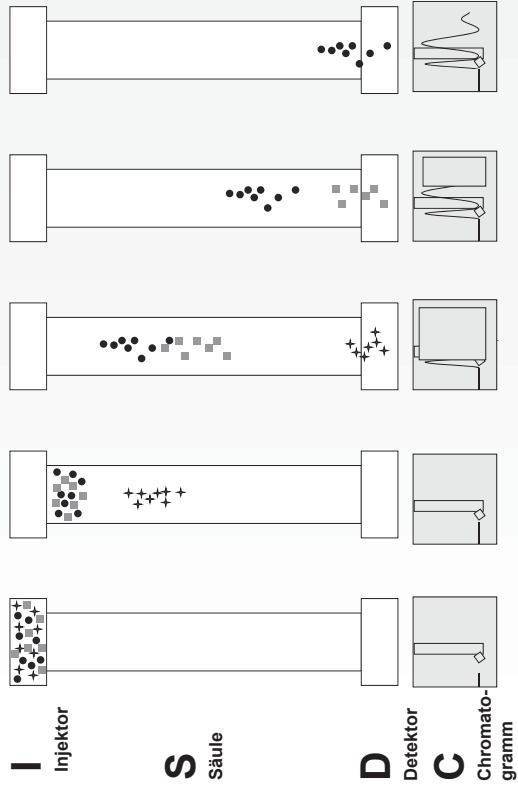
- Stoffgemisch
- Komponenten wechseln ständig zwischen mobiler und stationärer Phase
- Gleichgewicht (Verteilung, Adsorption)
- Trennung



- 6 -

- Folie 780 -

## Trennprinzip

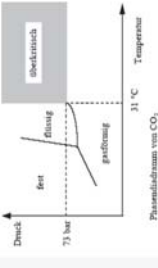
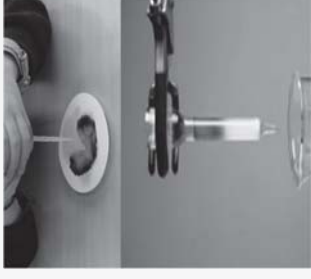


- Folie 781 -

- 7 -

## Klassifikation der Chromatographie

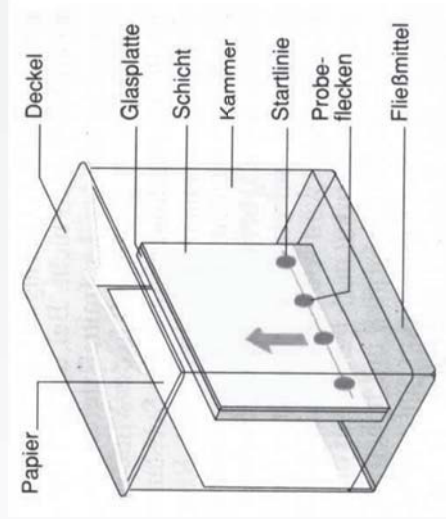
- Planare Chromatographie:
  - Papierchromatographie
  - Dünnschichtchromatographie (DC)
- Säulenchromatographie:
  - gepackte Säulen
  - Flüssigchromatographie (LC, HPLC, IEC, GPC)
  - Gaschromatographie (GC, GLC, GSC)
  - Chromatographie mit überkrit. Fluiden (SFC), z.B. CO<sub>2</sub>



- 8 -

## Dünnschichtchromatographie (DC)

- stationäre Phase:
  - z.B. Kieselgel (polar) auf Glasplatte oder Alufolie
- mobile Phase:
  - Laufmittel, z.B. Ethanol
- DC-Chromatogramm:
  - Auftragen (man./autom.)
  - Entwickeln („DC-Lauf“)
  - Trocknen, Detektieren (ggf. Anfärben)
- Polaritäten beachten!
  - polare (hydrophile) Analyten „laufen“ auf Kieselgel nicht



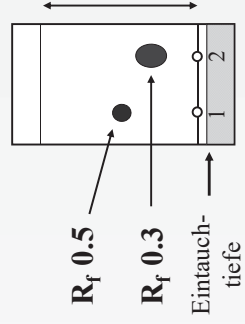
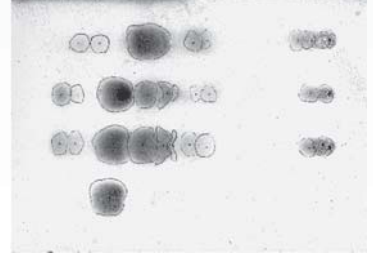
- Folie 783 -

- 9 -

## Retentionsfaktor (R<sub>f</sub>-Wert)

- Substanzspezifisch (bei gleichen chromat. Bedingungen)

$$R_f = \frac{\text{Laufstrecke Substanz}}{\text{Laufstrecke Lösungsmittel}}$$



- 10 -

- Folie 784 -

# Normal-/Umkehrphasen-Chomatographie

- „Normalphase“:
  - Kieselgel ( $\text{SiO}_2$ )
  - polar (hydrophil)
  - für hydrophobe Analyten
  - Laufmittel unpolar (z.B. Heptan)
- RP-Phase („reversed phase“):
  - Kieselgel ( $\text{SiO}_2$ ) mit unpolaren Gruppen
  - unpolar (hydrophob)
  - Trennung hydrophiler Analyten möglich
  - Laufmittel polarer (z.B. Acetonitril/Wasser)

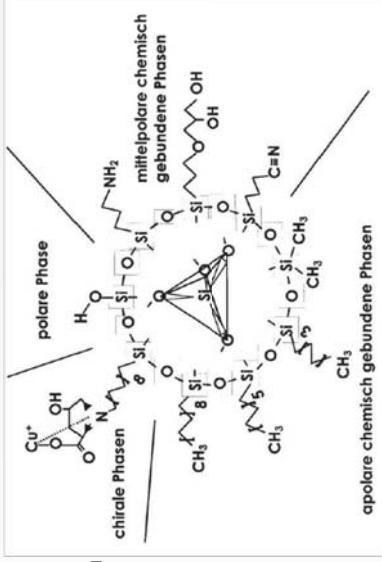
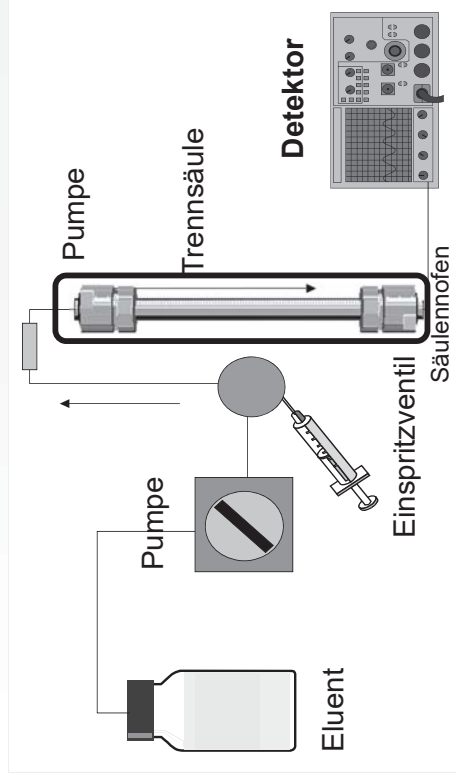


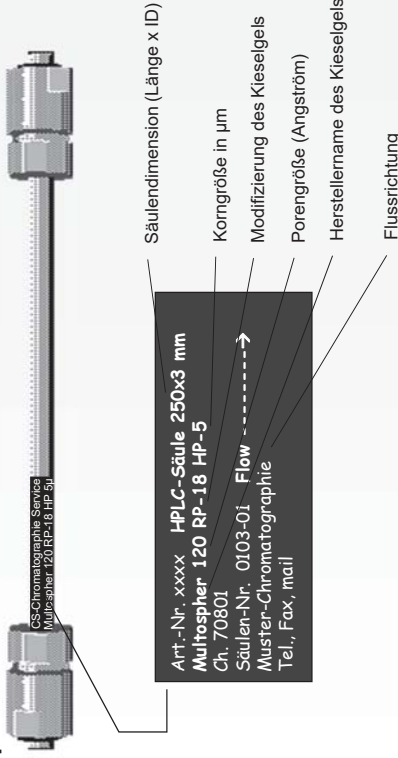
Abb. 6: Schematische Übersicht über oberflächenmodifizierte Kieselgele [nach Morlock 97]

# HPLC (High Performance Liquid Chromatography)



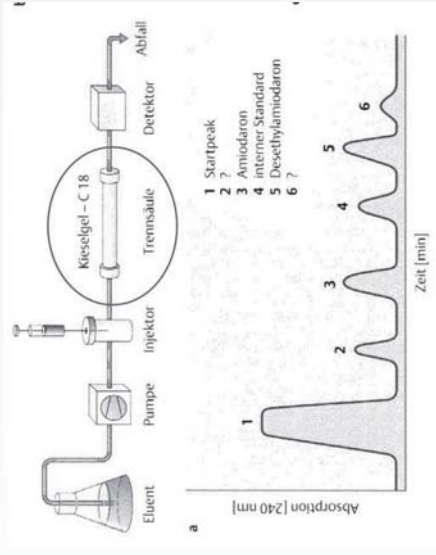
# HPLC-Säule

- Spezifikationen



# RP-HPLC: Medikamentenanalyse

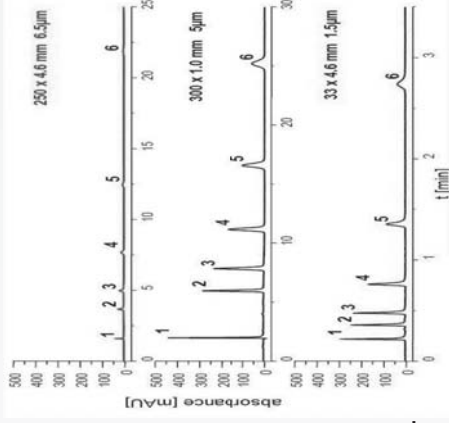
- Detektion + Quantifizierung
  - Photometrie („UV-Vis Detektor“)
  - auch andere Detektoren
- Peak
  - Retentionszeit substanzspezifisch
  - Höhe, Fläche proportional zur Konzentration
  - Kalibration
  - Quantifizierung





## Schnelle HPLC (FAST- HPLC)

- kurze Säulen
  - ca. 3 cm (statt 30 cm)
- sehr kleine Partikel
  - ca. 1,5  $\mu\text{m}$  (statt 5  $\mu\text{m}$ )
- Vorteile:
  - erheblich kürzere Analysendauer
  - weniger Lösungsmittel
- Nachteile:
  - schneller Detektor notw.
  - nicht alle Trennungen mögl.
  - höhere Drucke



- 15 -

- Folie 789 -

## HPLC: „Sensorische Verkostung“

- menschl. Geschmack als Detektor
- Eluat wird „verkostet“
- Aroma-Analytik
- „LC-Taste®“ (Abb. Fa. Symrise)



- 16 -

- Folie 790 -

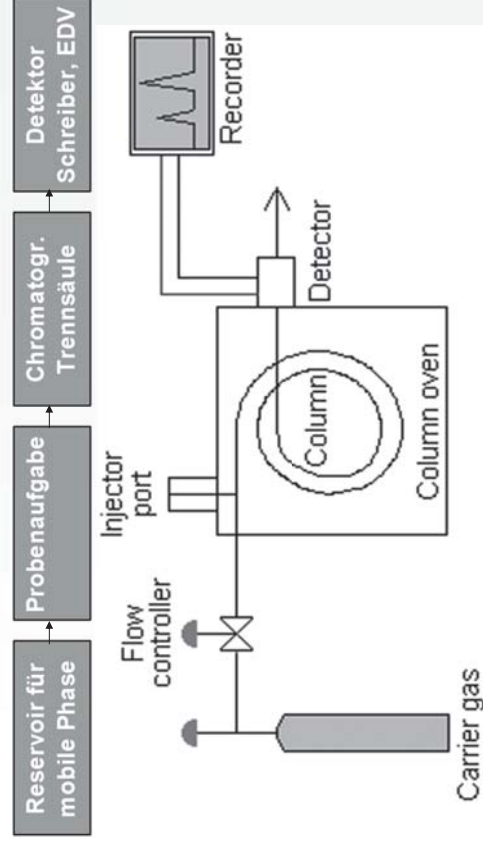
## Gaschromatographie: Vgl. HPLC

- HPLC: Mobile Phase flüssig (Laufmittel)
  - z.B. Methanol/Wasser, Acetonitril/Wasser
- GC: Mobile Phase gasförmig (Trägergas)
  - Stickstoff, Wasserstoff, Helium
- Vorteile GC:
  - Trennleistung (v.a. kleine, unpolare Moleküle)
  - Empfindlichkeit
- Nachteile GC:
  - Verbindungen müssen flüchtig oder leicht verdampfbar sein (ggf. Derivatisierung)
  - Apparativer Aufwand (Gasleitungen)

- 17 -

- Folie 791 -

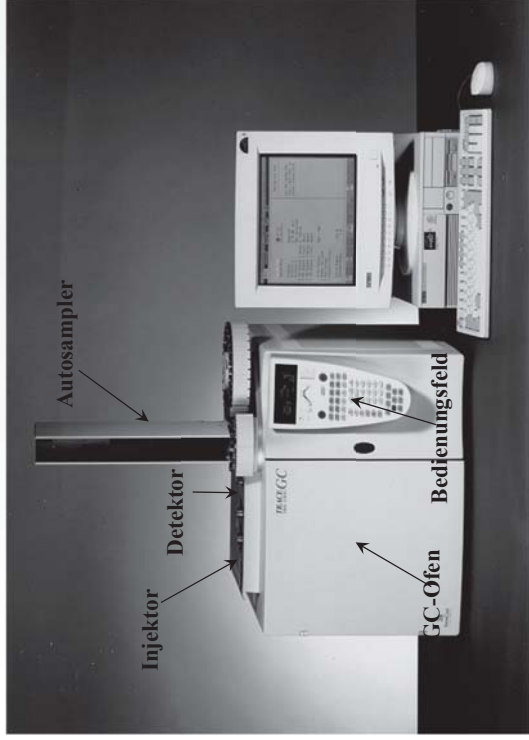
## GC: Schematischer Aufbau



- 18 -

- Folie 792 -

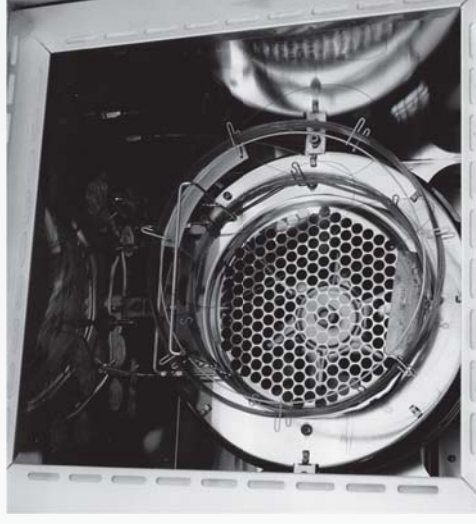
# Gaschromatograph



- 19 -

- Folie 793 -

# Quarzglas-Kapillaren im GC-Ofen

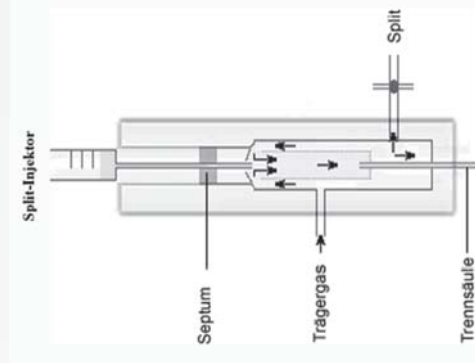


- 20 -

- Folie 794 -

- GC-Säule aus Glas
- Polyimidbeschichtung (Flexibilität)
- 10-100 m Länge
- 0,1-0,5 mm Innendurchmesser
- 0,1-1,2  $\mu\text{m}$  Beschichtung stationäre Phase
- dreidimensional vernetzt
- verschiedene Polaritäten

# Split-/Splitless-Injektor



- 21 -

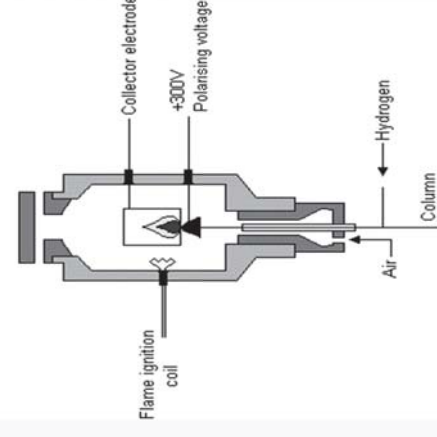
- Folie 795 -

- Injektion mit Spritze durch Septum (etwa 1  $\mu\text{l}$ )
- Heißes Rohr (Liner) Verbindung zur Trennsäule
- Probe verdampft
- Splitventil auf oder zu
- Trägergas nimmt Probe mit auf die Säule

# Flammenionisationsdetektor (FID)

- GC-Detektor universell für org. Verbindungen
- Pyrolyse in der Luft/Wasserstoff-Flamme
- $\rightarrow$  Ionen + Elektronen
- Spannung zwischen Brennerende und Sammelelektrode:
- $\rightarrow$  Strom
- $\rightarrow$  analoges Signal
- $\rightarrow$  digitales Signal (PC)

The Flame Ionisation Detector



- 22 -

- Folie 796 -

## GC: Olfaktometrische Detektion („Sniffer“)

### Olfaktometrische Detektion

⇒ Nutzung der menschlichen Nase als Detektor



Nachteile: für die meisten Substanzen sehr unempfindlich, nicht quantitativ, schlecht reproduzierbar  
Vorteil: selektiv für geruchsintensive Verbindungen

⇒ Einsatzgebiete: Parfüm- und Nahrungsmittelindustrie

Quelle: <http://www.ak-hofmann.chemie.uni-mainz.de/pdf/script/script2.pdf>

- Folie 797 -

- 23 -

## Methanol-Vergiftung, Behandlung

Ethanol = ADH ⇒ Acetaldehyd = langsam ⇒ Essigsäure (⇒ Citratzyklus  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ )  
Methanol = ADH ⇒ Formaldehyd = schnell ⇒ Ameisensäure (metabolische Acidose)  
Isopropanol = ADH ⇒ Aceton

Therapie:

- Ethanol oder anderer ADH-Inhibitor (z.B. 4-Methylpyrazol; kompetitive Hemmung von ADH)
- Hämodialyse (Gifte eliminieren)
- Folsäure (Abbau Ameisensäure)
- Na-Hydrogencarbonat (Azidose)

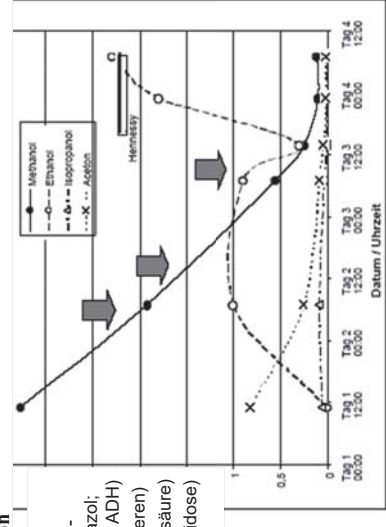


Abb. 2: Zeitlicher Verlauf der Serumkonzentrationen von Methanol, Ethanol, Isopropanol und Aceton  
Hämodialyse ☐ Ethanolzufuhr durch orale Gabe von Cognac (Hemmesy)

- Folie 799 -

- 25 -

## GC-Anwendung: Toxikologie Blutalkohol, Methanol-Vergiftung

27. Januar 2011 13:29:13 Aktualisiert: 28. Januar 2011 14:21:13

Haiti: 15 Personen an Methanolvergiftung gestorben

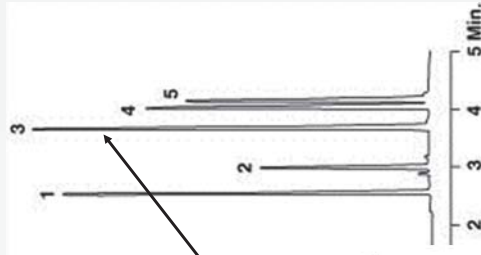
PANSCHER-PROZESS 26.01.2010  
Tödlicher Schnaps im Urlaubshotel

... auch den Schnaps für ihre private Party gekauft. Nach der Feier starb ein 21-Jähriger an einer **Methanolvergiftung**. Seine 17 und 19 Jahre alten Klassenkameraden wurden nach Deutschland gebracht und starben nach tagelangem Koma in der Lübecker mehr...

18.09.12 Gesundheitsgefährdung

Bundesamt warnt vor Pansch-Alkohol aus Tschechien

In Tschechien sind bereits 20 Menschen an gepanschem Alkohol gestorben, jetzt warnt das Bundesamt für Verbraucherschutz vor Spirituosen ohne Herkunftsnachweis: Sie können giftiges Methanol enthalten.



- Folie 798 -

- 24 -

## Smith-Lemli-Opitz Syndrom (SLO-S) Häufige Missbildungen



- Folie 800 -

- 26 -

GC-Anwendung: Stoffwechseldiagnostik  
Smith-Lemli-Opitz Syndrom

- SLO-Syndrom

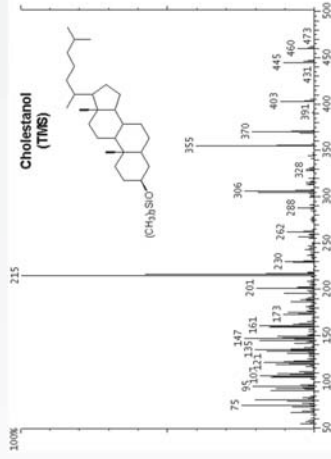
- vererbbarer Defekt in der Cholesterolsynthese
- schwere Missbildungen
- Cholesterin stark erniedrigt
- 7-Dehydrocholesterin (7-DHC) und 8-DHC stark erhöht (Marker)



## GC/MS-Kopplung

- GC
  - Chromatographische Gemisch-Trennung
- MS
  - Detektor
  - Ionisation durch Elektronenstoß (EI)
  - Massenspezifische Trennung
  - Massenspektrum substanzspezifisch

Quelle der Animation: Trace GC, Thermo-Finnigan, 2002

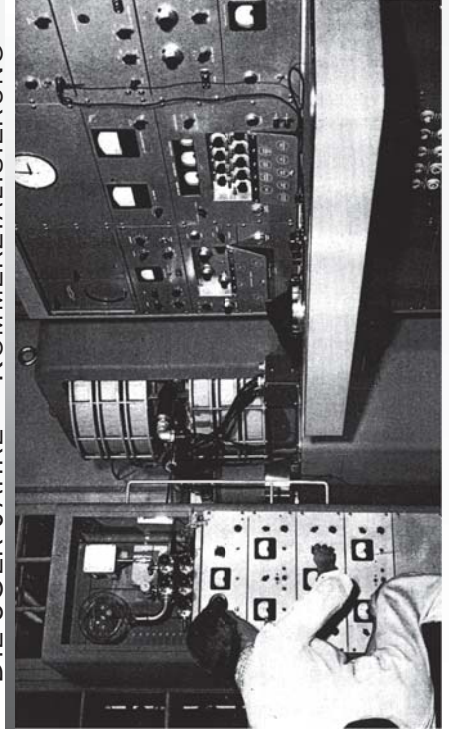


- 31 -

- Folie 805 -

## GC/MS 50er Jahre

DIE 50ER JAHRE - KOMMERZIALISIERUNG



CEC Model 21-103 Sector Field Mass Spectrometer (1950)

- Folie 807 -

- 33 -

## Warum GC (oder HPLC) + MS?

- alle GC-Methoden (FID) auch GC/MS tauglich
  - vielfältige Anwendungsbereiche
  - Medizin, Lebensmittel, Umwelt, Industrie, Gericht
- höhere Empfindlichkeit
  - mind. Faktor 100 im Vergleich zu GC (FID)
    - NWG Dioxin: 1967 GC-FID 500 pg; 1992 GC/HRMS 0,005 pg
    - z.B. Drogennachweis in Haaren („Drogenkarriere“ über Jahre)
- qualitativ besseres Messergebnis
  - mehr Informationen (Massenspektrum)
  - höhere Sicherheit bei der Substanzidentifizierung (z.B. Doping-Kontrolle)
  - Analyse unbekannter Verbindungen (Spektren-Bibliotheken)

- 32 -

- Folie 806 -

## DIE 70ER JAHRE - EXTRATERRESTISCHE MASSENSPEKTROMETRIE

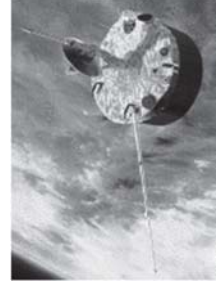


1969-1972: SECHS MISSIONEN ZUM MOND MIT GC/MS KEINE BEWEISE FÜR LEBEN

MINIATURISIERTE MASSENSPEKTROMETER AN BORD VON SATELLITEN ZUR UNTERSUCHUNG DER ÄUSSEREN ERDATMOSPHÄRE (SEIT 1961!)



VIKING MISSION ZUM MARS: VIKING LANDER MIT GC/MS ZUR UNTERSUCHUNG DER MARS-ATMOSPHÄRE (NASA 1975)



PIONEER 13 MISSION ZUR VENUS MIT GC/MS (NASA 1979)



- 34 -

- Folie 808 -

# GC/MS heute



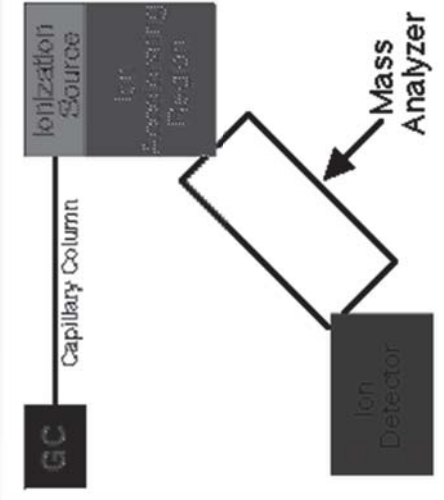
GCMS-System „QP2010Ultra“; Abb.: Fa. Shinadzu, 2010

# Grundprizip der MS

- geladene Teilchen (Ionen) können unter Vakuum in einem Magnetfeld von ihrer Flugbahn abgelenkt werden
- Abhängig von
  - Masse (m)
  - Ladung (z)
  - Geschwindigkeit
  - Magnetfeldstärke
- → **massenabhängige Selektion von Ionen m/z**

# GC/MS: schematischer Geräteaufbau

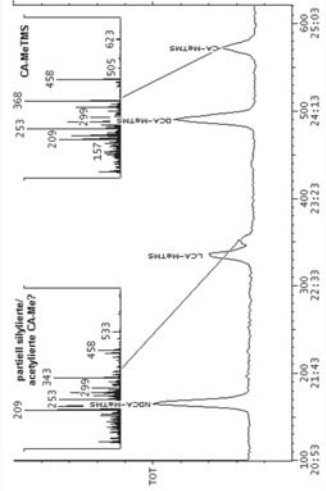
- Verbindung zum GC: Interface, Transfer Line
- Ionenerzeugung: Quelle, Ionisierungskammer
- massenspezifische Trennung der Ionen: MS-Analysator, Magnetfeld
- Detektion der Ionen: Detektor, Multiplier
- Datenaufnahme und Auswertung: PC, EDV



Quelle der Animation: T.G. Chasteen 1996 (www.shsu.edu)

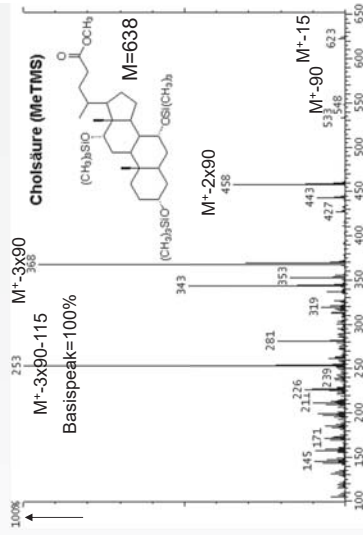
# Auswertung: „Chromatogramm“

- Totalionenstrom
  - Entspricht GC-Chromatogramm
- „Summe aller Massenspektren“



## Auswertung: Massenspektren

- Massenspektrum
- $M^+$  → Fragmentierung (EI-Ionisierung 70 eV)
- substanzspezifisch; „Fingerabdruck“
- bekannte Substanzen: eindeutige Identifizierung
- unbek. Substanzen:
  - Strukturmerkmale
  - Referenzspektren
  - Spektrenbibliotheken
  - $PMW > 6000$  Pharmaka, Drogen, Gifte
  - NIST > 190000 Substanzen

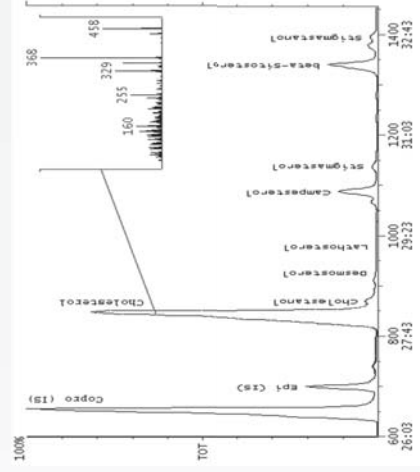


- 39 -

- Folie 813 -

## Sitosterolämie (Phytosterolämie)

- Klinik:
  - Xanthome, Xanthelasmen
  - Gelenkschmerzen, Arthritis
  - frühe Arteriosklerose + KHK
- Serum:
  - Cholesterin norm bis leicht ↑
  - Phytosterine ↑↑ (pflanzl. Kost) bes. Sitosterin, Campesterin
  - CAVE! Cholesterinsenkende Margarine u.ä. Produkte (falsch positives Ergebnis)
- Nachweis:
  - GC, GC/MS
  - Gen-Sequenzierung
- genetischer Defekt:
  - autosomal rezessiv
  - Mutation ABC G5, ABC G8

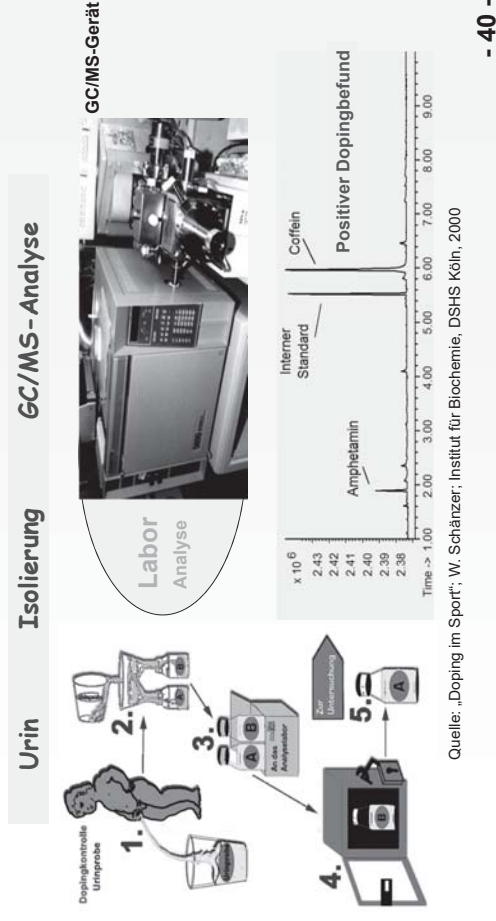


Quelle : [www.medet.uesd.edu](http://www.medet.uesd.edu)

- 41 -

- Folie 815 -

## GC/MS: Dopingkontrolle



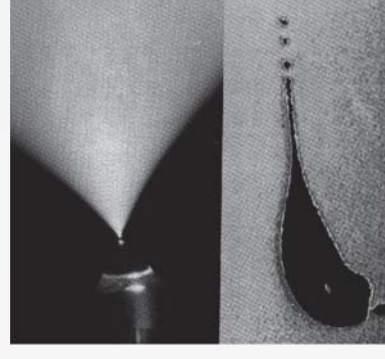
Quelle: „Doping im Sport“; W. Schänzer; Institut für Biochemie, DSHS Köln, 2000

- 40 -

- Folie 814 -

## LC/MS

- HPLC (LC)
  - Chromatographische Trennung
- MS
  - Problem: Lösungsmittel
  - Ionisation: Elektrospray (ESI)
  - Massenspezifische Trennung
  - „Sanfte Ionisierung“
    - Analyse großer Moleküle und Proteine

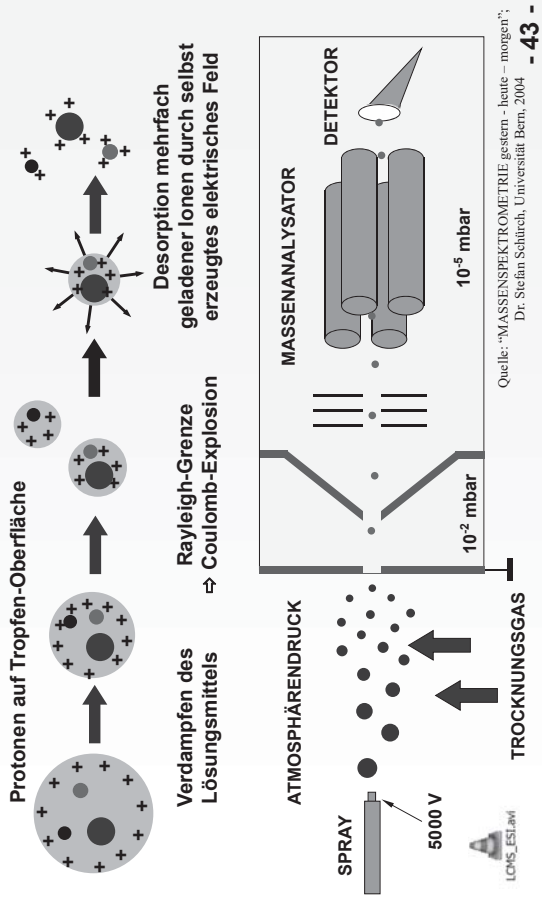


Quelle: „MASSENSPEKTROMETRIE gestern - heute - morgen“; Dr. Stefan Schürch, Universität Bern, 2004

- 42 -

- Folie 816 -

# LCMS:Elektrospray-Ionisierung (ESI)

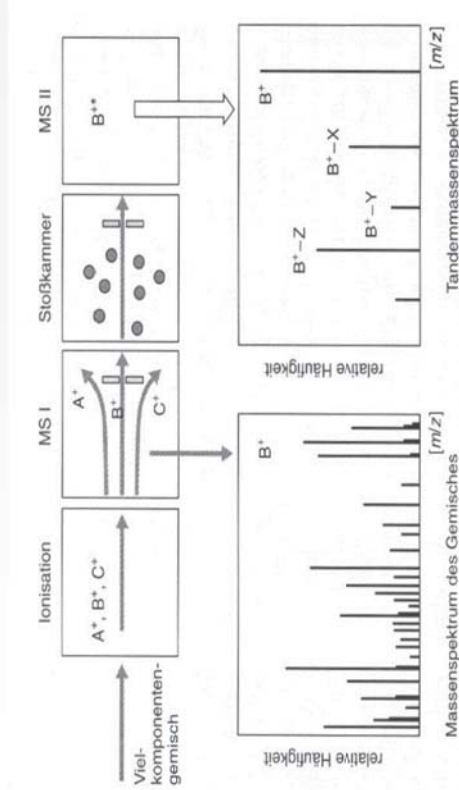


# Tandem-Massenspektrometrie

- Kopplung von Massenspektrometern (MS)
- „mehrdimensionale Massenspektrometrie“
- Tandem-Massenspektrometrie = MS/MS
- MS1: massenspezifisches „Clean up“
  - Substanzgemisch
  - Matrix (Blut, Serum, Urin)
- MS2: Detektion der Analyten



# MS/MS: Prinzip

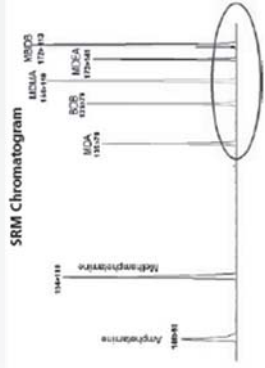


Prinzip der Tandem-Massenspektrometrie  
(aus Inst. Analytische Chemie, K. Cammann, Spektrum 2001)

# GCMS/MS: Drogen in Haaren

- Nachweis von Drogen in Haaren
  - GC/MS (SIM)
  - Signal: Analyt (Konzentration)
  - S/N durch „clean up“ besser
- höhere Empfindlichkeit
- qualitativ besseres Messergebnis
  - Informationsgehalt 1000x höher im Vergleich zu GC/MS
  - höhere Sicherheit bei der Substanzidentifizierung (z.B. Doping-Kontrolle)
  - Analyse unbekannter Verbindungen (Spektral-Bibliotheken)

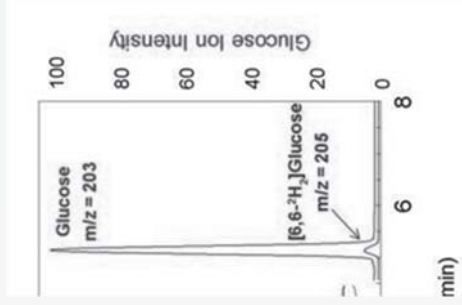
| Detection Limits        | MS/MS       |
|-------------------------|-------------|
| Detection Limit (ng/mg) | Competitor  |
| Amphetamine             | 0.04        |
| Methamphetamine         | 0.05        |
| MDA                     | 0.03        |
| MDMA                    | 0.13        |
| MDEA                    | 0.19        |
| BDP                     | 0.07        |
| MDP                     | 0.18        |
| MS/MS                   | Varian 1200 |
| Amphetamine             | 0.03        |
| Methamphetamine         | 0.03        |
| MDA                     | 0.01        |
| MDMA                    | 0.03        |
| MDEA                    | 0.04        |
| BDP                     | 0.02        |
| MDP                     | 0.03        |





## Isotopen-Verdünnungs-Analyse (ID/MS)

- Zugabe eines isotonenmarkierten Standards (gleiches Verhalten wie Analyt)
- Extrem hohe Richtigkeit/Präzision
- Referenzmethode für Kreatinin, Cholesterin, Testosteron, Glucose, Harnsäure, Harnstoff, Medikamente.....

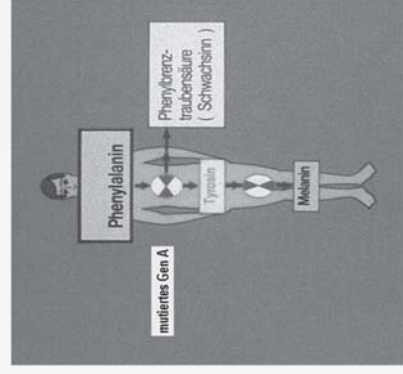


- 47 -

- Folie 821 -

## MS/MS: Neugeborenen-Screening

- Phenylketonurie (PKU)
- Ahornsirupkrankheit (Leu, Ile, Val)
- Homocystinurie
- Glutarsäure Acidämie
- Methylmalonsäure Acidämie
- Propionsäure Acidämie
- Tyrosinämie
- Nicht-ketotische Hyperglyzinämie
- Argininbernsteinsäure-Krankheit
- Hyperprolinämie
- Hypermethioninämie



- 49 -

- Folie 823 -

## LCMS/MS: Immunsuppressiva

- Kontrolle nach Organtransplantationen
  - Enges therapeutisches Fenster
  - Zu niedrig: Organ-Abstoßung
  - Zu hoch: Nebenwirkungen (z.B. Nierenversagen)
- hohe Empfindlichkeit
- qualitativ bessere Messergebnisse im Vergleich zu Immunoassays
  - Bestimmung der „Muttersubstanz“
  - Metaboliten: keine Kreuzreaktivität



(Abb. LCMS/MS, Fa. Shimadzu)

| Drug       | Range (µg/l) | Lower limit of quantification (µg/l) |
|------------|--------------|--------------------------------------|
| CsA        | 25-900       | 3.9                                  |
| Everolimus | 2-40         | 0.395                                |
| Tacrolimus | 2-40         | 1.003                                |
| Sirolimus  | 2-50         | 0.997                                |

| Analyt                     | Beimessformel                                                  | Exakte Masse (g/mol) | MM              |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------|
| Cyclosporin A              | C <sub>41</sub> H <sub>69</sub> N <sub>11</sub> O <sub>8</sub> | 1201.8               | 1219.9 → 1202.8 |
| Cyclosporin A <sub>2</sub> | C <sub>41</sub> H <sub>69</sub> N <sub>11</sub> O <sub>8</sub> | 1205.8               | 1223.9 → 1206.8 |
| Everolimus                 | C <sub>58</sub> H <sub>95</sub> O <sub>10</sub>                | 972.8                | 972.8 → 972.8   |
| Everolimus                 | C <sub>58</sub> H <sub>95</sub> O <sub>10</sub>                | 972.8                | 972.8 → 972.8   |
| Sirolimus                  | C <sub>58</sub> H <sub>95</sub> O <sub>10</sub>                | 972.8                | 972.8 → 972.8   |
| Tacrolimus                 | C <sub>41</sub> H <sub>69</sub> N <sub>11</sub> O <sub>8</sub> | 1201.8               | 1219.9 → 1202.8 |
| Tacrolimus                 | C <sub>41</sub> H <sub>69</sub> N <sub>11</sub> O <sub>8</sub> | 1201.8               | 1219.9 → 1202.8 |
| Tacrolimus                 | C <sub>41</sub> H <sub>69</sub> N <sub>11</sub> O <sub>8</sub> | 1201.8               | 1219.9 → 1202.8 |

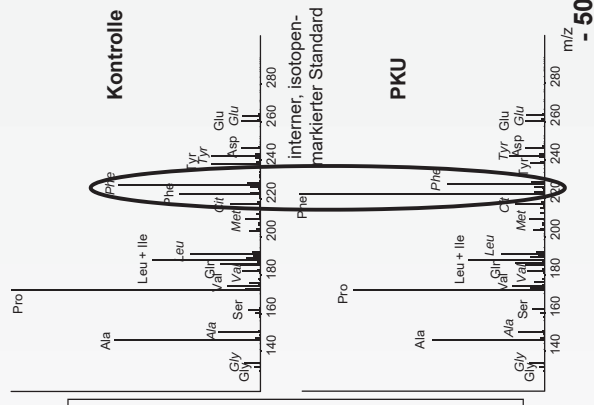
- 48 -

- Folie 822 -

## Neugeborenen-Screening: PKU

### Präparation und MS/MS-Analyse

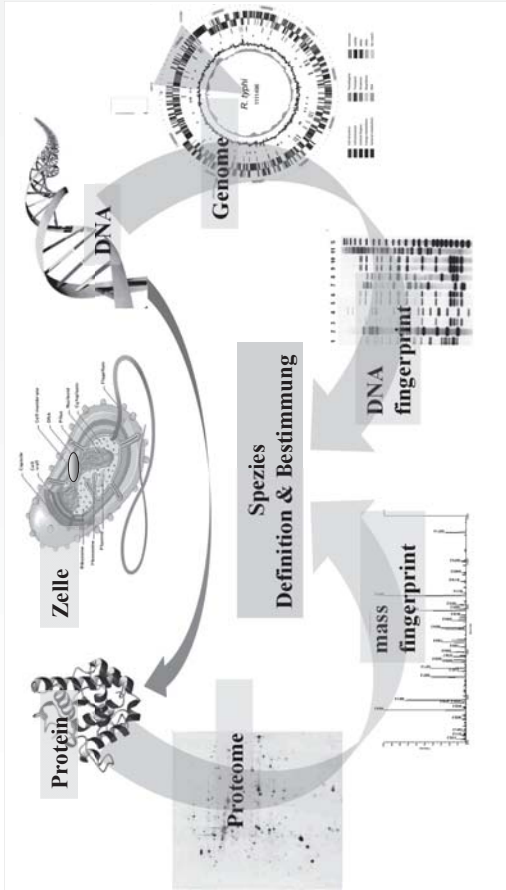
- **Blutspot auf Filterpapier** (3 mm Ø) Mikrotiterplatte
- Zugabe von Methanol plus **isotopenmarkierter interner Standard**
- **Butylierung aller Aminosäuren (AS)**
- Injektion und Ionisierung der Probe keine Chromatographie !
- **MS/MS-Analyse der AS-Produkte** (Neutralverlust-Analyse)
- **Quantifizierung** der AS durch Standard



- 50 -

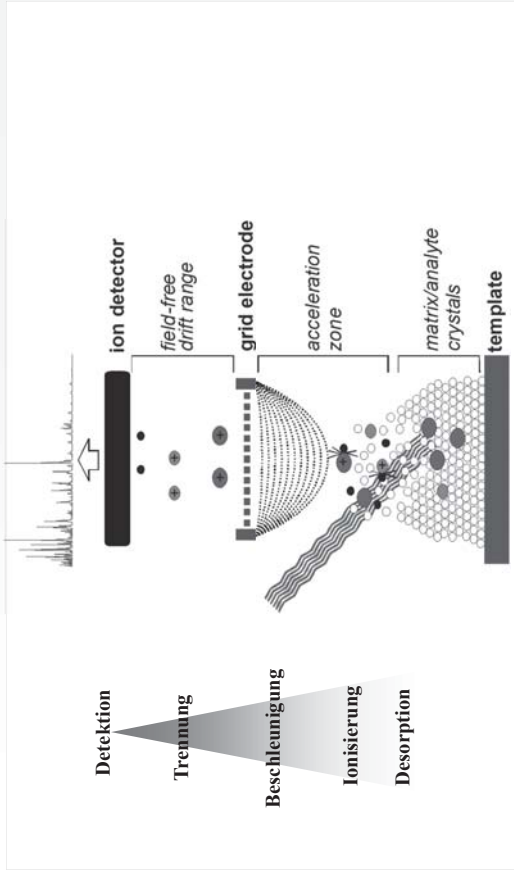
- Folie 824 -

# „Proteomics & Genomics“



## MALDI-TOF MS:

Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry



# Historisches: MALDI-TOF-MS, Münster & Nobelpreis

- Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry
- entwickelt in den 1980's von Karas & Hillenkamp und Tanaka *et al.*

**Michael Karas\***  
**Franz Hillenkamp**

**Anal. Chem. 1988, 60, 2301–2303**  
**Laser Desorption Ionization of Proteins with Molecular Masses Exceeding 10 000 Daltons**

**Protein and Polymer Analyses up to *m/z* 100 000 by Laser Ionization Time-of-flight Mass Spectrometry**  
**Koichi Tanaka\*, Hiroaki Waki, Yutaka Ido, Satoshi Akita, Yoshikazu Yoshida and Tambo Yoshida**  
Shimadzu Corporation, Nakagyo-ku, Kyoto 604, Japan  
RAPID COMMUNICATIONS IN MASS SPECTROMETRY, VOL. 2, NO. 8, 1988 151

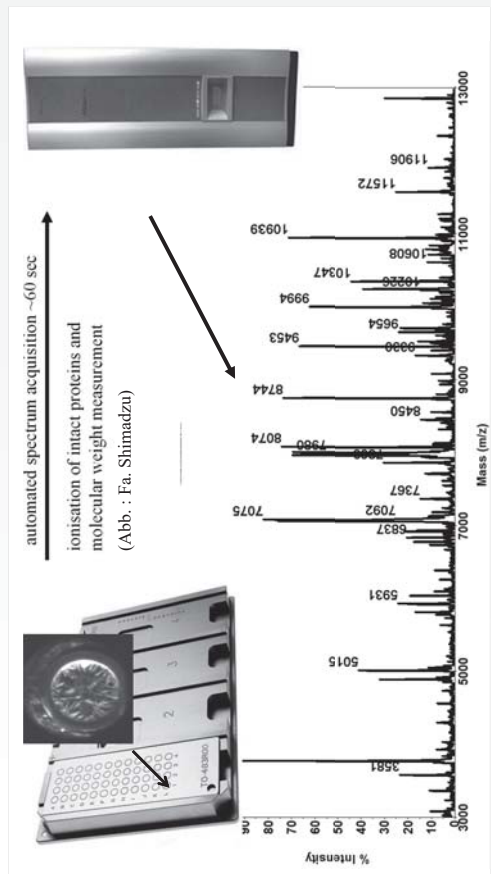
**Dr. Franz Hillenkamp (Prof.)**  
Institut für Medizinische Physik und Biophysik



Geschäftsführender Direktor  
Univ.-Prof. Dr. Rudolf Reichert  
Institutsleitung:  
Robert-Koch-Str. 31  
D-48149 Münster  
Tele: +49(0)25165-55100, -55104  
Fax: +49(0)25165-55111

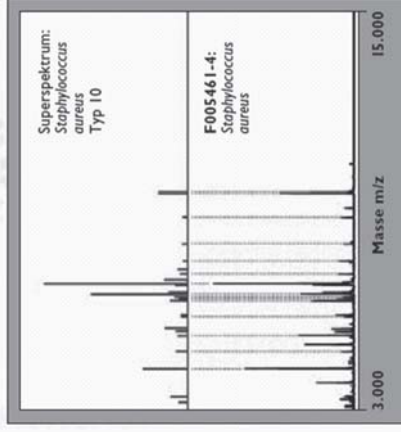
- Nobelpreis für Chemie an Koichi Tanaka im Jahr 2002 (Fa. Shimadzu, Japan)

## MALDI-TOF-MS Analyse



### Mikrobiologie: Identifizierung von Keimen

- Spektrenbibliotheken
- Identifizierung des Stammes und der Spezies
- z.B. auch „EHEC“ (enterohämorrhagische Escherichia coli)

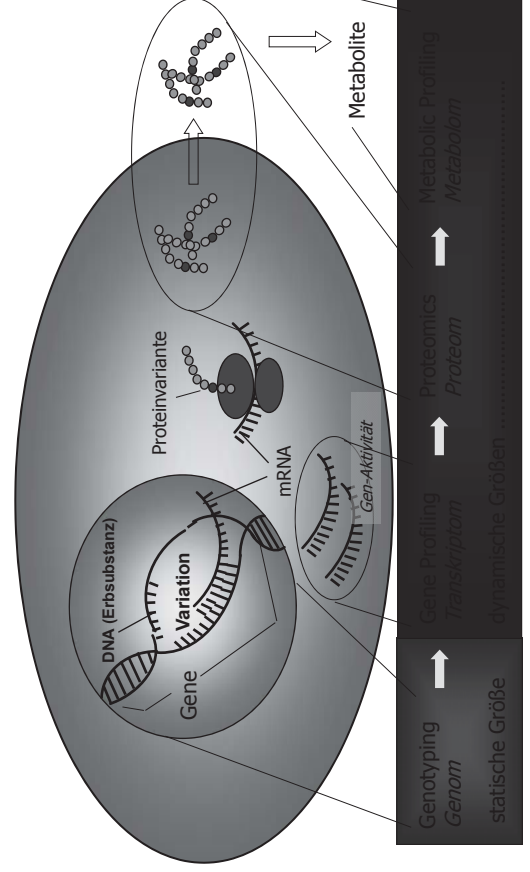


Superspektrum von *Staphylococcus aureus* (oberes Bild) und das Fingerprint-Massenspektrum einer klinischen Probe (unteres Bild). Die gepunkteten Linien zeigen übereinstimmende Massen im Fingerprint der Probe und dem Referenzspektrum.

- 55 -

- Folie 829 -

### "Omics"-Ansatz: die molekulare Biologie der Zelle



- 2 -

- Folie 831 -



Dr. rer. nat. Hartmut Schmidt

Centrum für Laboratoriumsmedizin

– Zentrallaboratorium –

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Campus 1

D-48149 Münster

Tel.: 0251 83-47226

Fax: 0251 83-47225

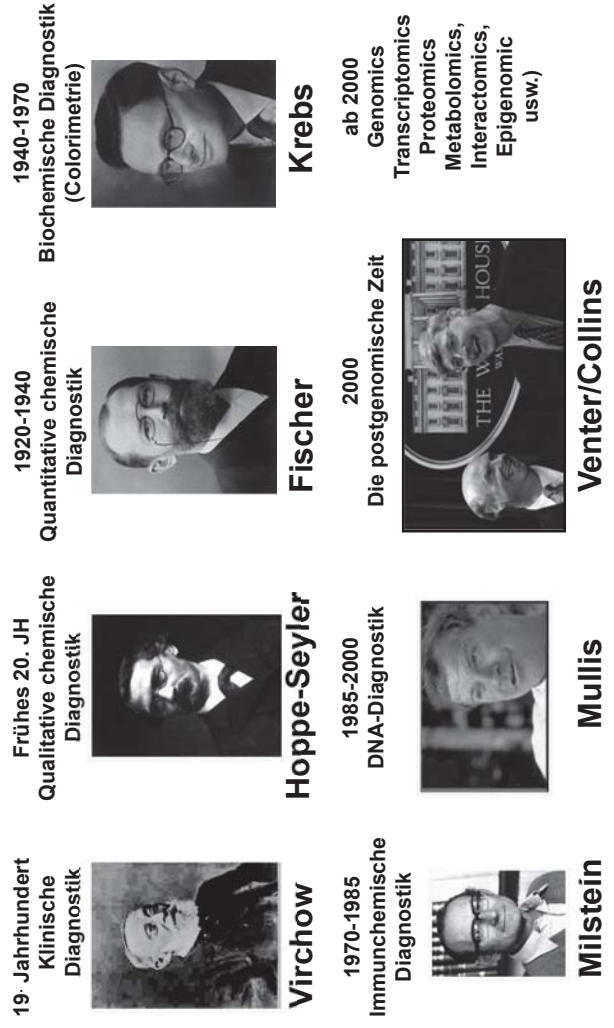
[schmidha@uni-muenster.de](mailto:schmidha@uni-muenster.de)

[www.klichii.uni-muenster.de](http://www.klichii.uni-muenster.de)

- 1 -

- Folie 830 -

### Entwicklung der Labordiagnostik

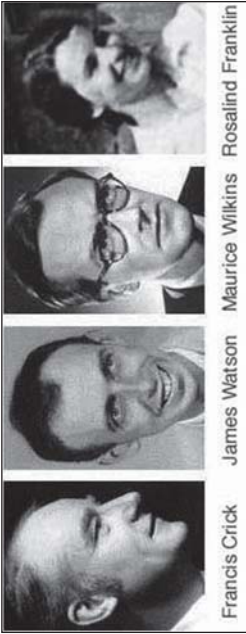


- 3 -

- Folie 832 -



Aufklärung der DNA-Doppelhelix Struktur 1953



Nobelpreis 1962



Ihr gemeinsam mit ihrem Doktoranden Gosling im April 1953 zu diesem Thema veröffentlichter Forschungsartikel erschien parallel zum Artikel von James Watson und Francis Crick zur Struktur der DNA und bestätigte deren theoretisches Modell. Die Röntgenbeugungsdiagramme durch Franklin und Wilkins der DNA und deren mathematische Analyse, trugen wesentlich zur Aufklärung der Doppelhelixstruktur der DNA bei.

- 4 -

- Folie 833 -

„Paradise lost“: nicht so unterschiedlich wie wir es gerne hätten



*Caenorhabditis elegans*  
46% Homologie  
des Proteoms



Gleichheit zum Schimpansen auf  
DNA-Ebene: etwa 99%



*Drosophila melanogaster*  
61% Homologie  
des Proteoms

- 6 -

- Folie 835 -

Die Rohdaten aus dem Humangenomprojekt  
sind frei verfügbar



THE WHITE HOUSE  
Office of the Press Secretary

For Immediate Release

REMARKS BY THE PRESIDENT  
AT NATIONAL MEDAL OF SCIENCE AWARD CEREMONY

The East Room

March 14, 2000

3:23 P.M. EST

“Today, we [pledge] to lead a global effort to make the raw data from DNA sequencing available to scientists everywhere, to benefit people everywhere.”

- 5 -

- Folie 834 -

Probenmaterial für die Molekular Diagnostik

**Geeignet**

- Vollblut
- Plasma
- Serum
- buffy coat
- Knochenmark
- Punkttaten
- Lymphozyten
- Zellkulturen
- Geweben
- forensische Proben
- Cerebrospinalflüssigkeit

**Bedingt geeignet**

Getrocknetes Material  
(Auflösung in PBS)

**Nicht geeignet**

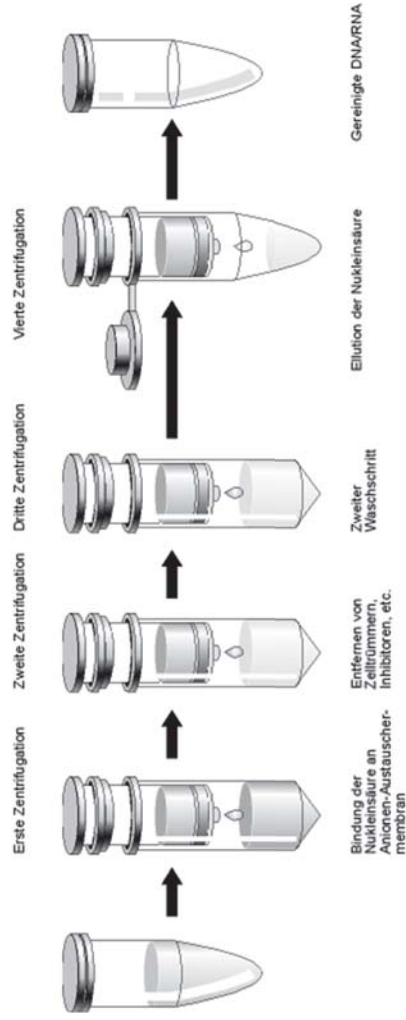
Heparin-Blut

- 7 -

- Folie 836 -



# DNA-Isolation Säulensystem



**Ausbeute: 200 µl Blut: 4-12 µg DNA**  
**= ~ 20 ng/µl**

## DNA-Isolation magnetic-beads Verfahren

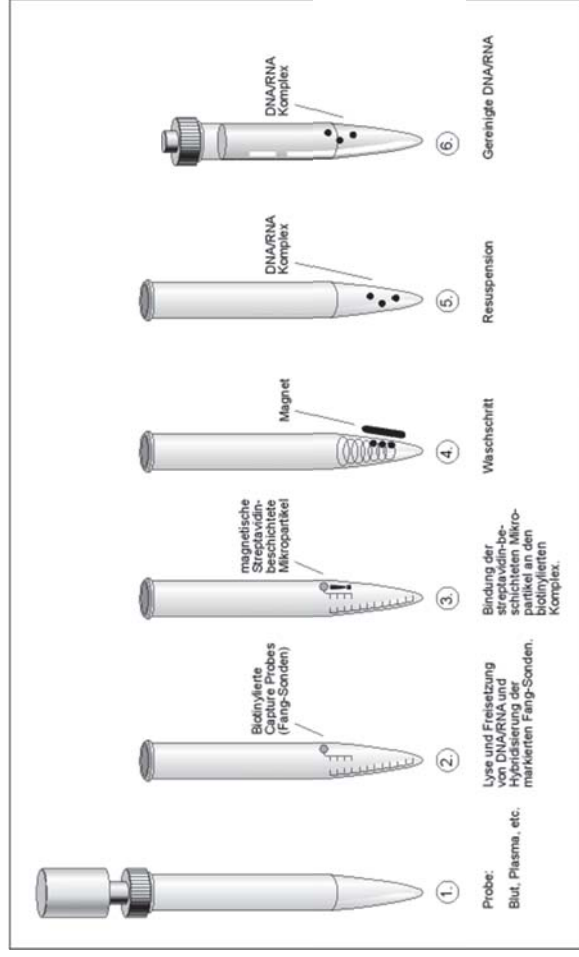
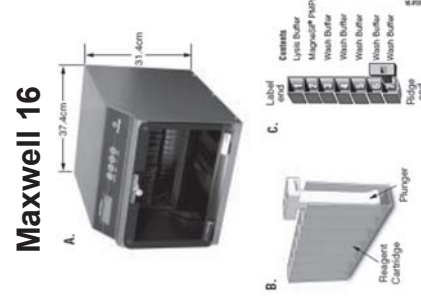
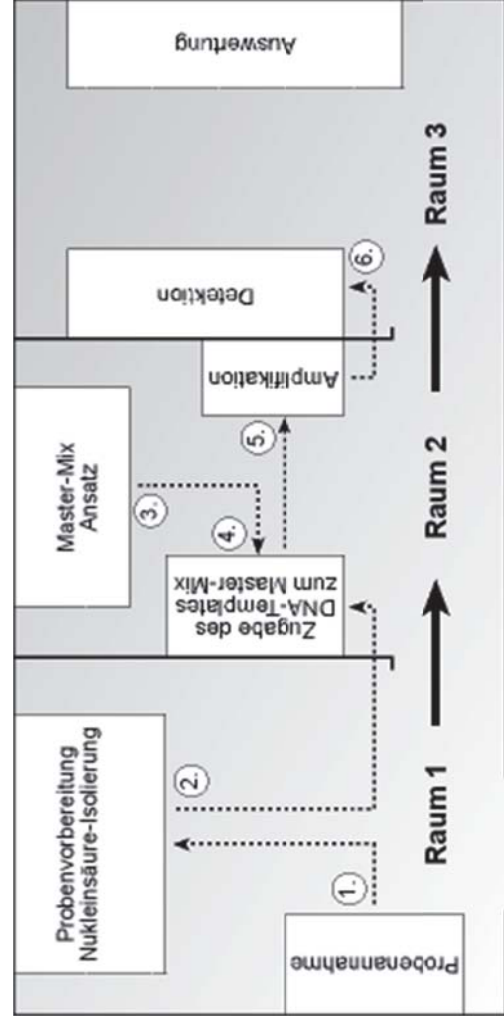


Abb. 1.3b: Beispiel für eine automatisierte Probenaufbereitung

# Automatisierte DNA-Isolierung

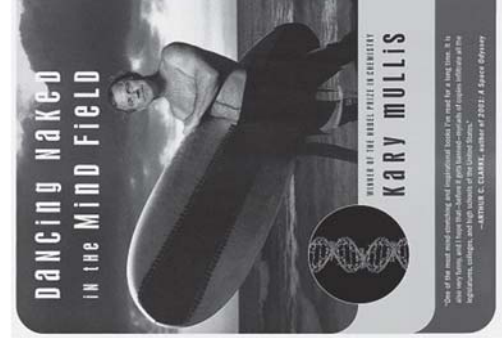


# Das PCR-Labor



Abh 12-PCR-Labor

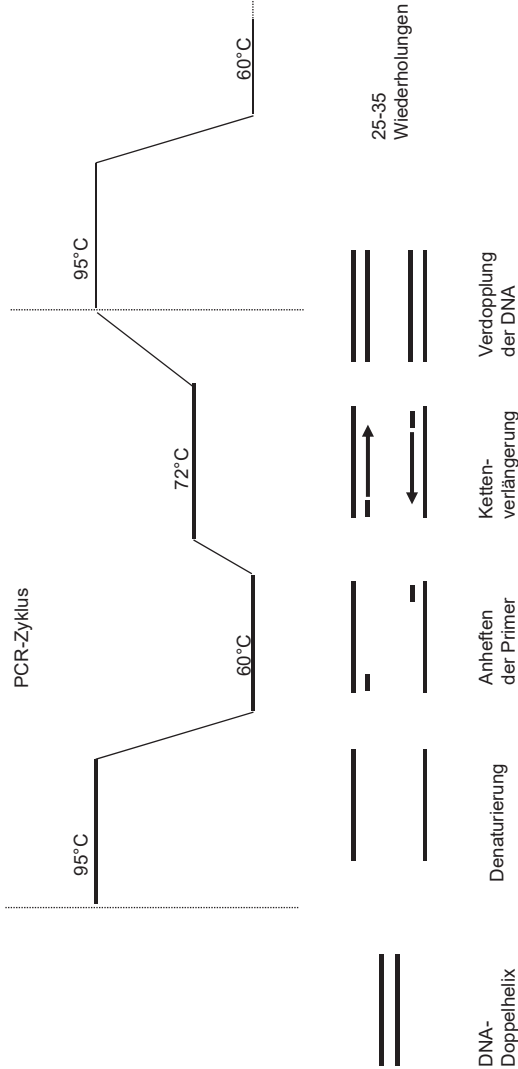
# Die Polymerase-Ketten-Reaktion: Zugpferd der Molekularbiologie



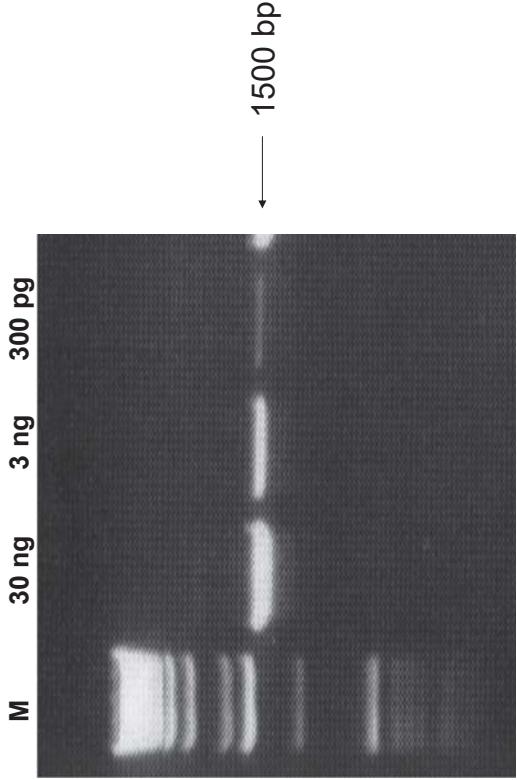
Nobelpreis für Chemie 1993



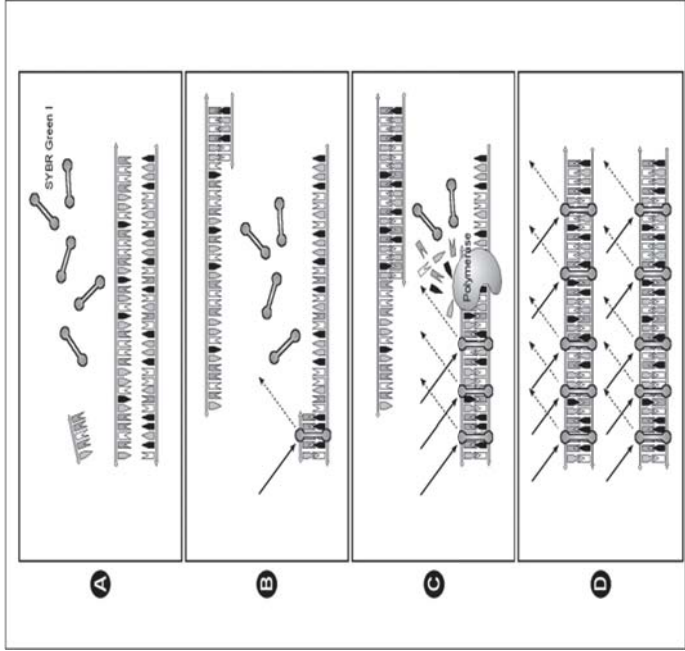
# Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR)



# Agarose-Gelelektrophorese

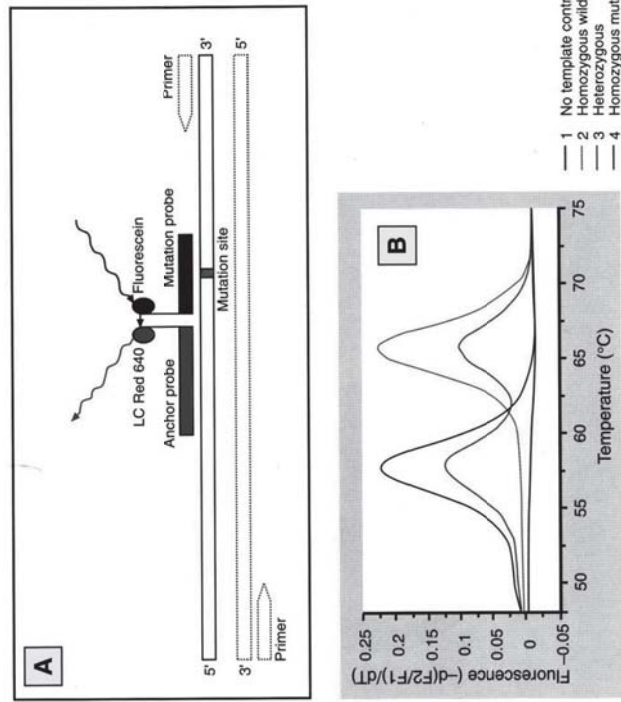


# Real-time PCR mit SYBR Green



# LightCycler: Mutationsanalyse

Figure 19. Single-color experiment to detect one-point mutation within the amplicon.  
A. Schematic presentation of the Factor V PCR fragment. B. Melting curve analysis of different genotypes of the analyzed sequence.



- 17 -

- Folie 846 -

## PCR – Vielzahl von Anwendungen

### Infektionsdiagnostik (Viren, Pilze, Bakterien)

- Virusdiagnostik, z.B. HIV, HBV, HCV, EBV, CMV (hohe Sensitivität, hohe Spezifität, Bestätigungsanalytik, Kontamination von Blutprodukten)
- Subtypen-Bestimmung – z.B. Influenza A/B für Impfstofftail,
- Erreger, die eine mehrfältige Anzucht auf Nährböden erfordern (z.B. Chlamydien) schnelle Abklärung durch PCR

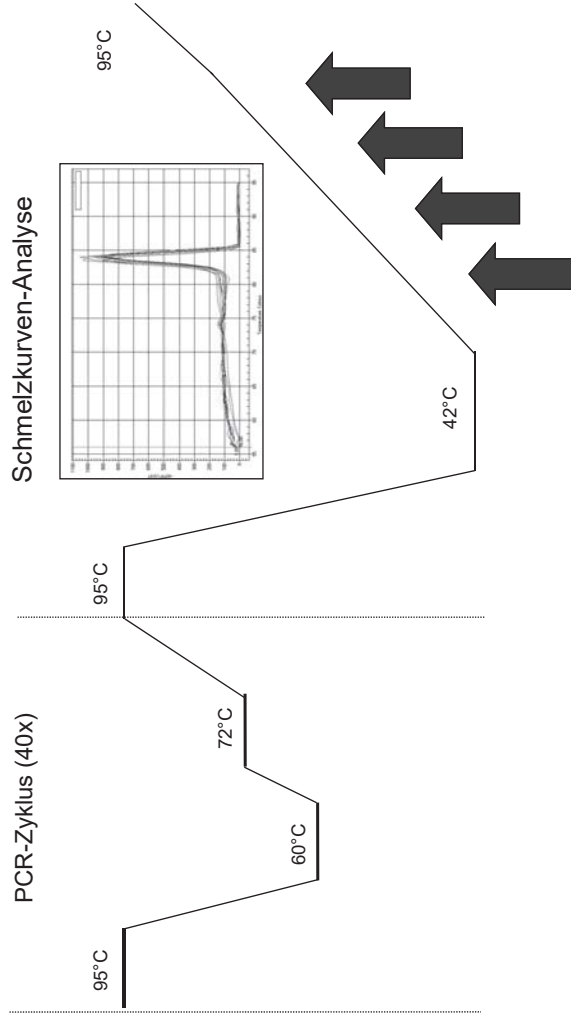
### Genetischer Fingerabdruck

- 10-150 Bp lange, polymorphe, repetitive DNA-Sequenzen, die tandemartig wiederholt werden, die Anzahl der Wiederholungen hat hohe individuelle Variabilität
- Variable number of tandem repeats (VTPR), 10-15 Loci werden untersucht
- Short tandem repeats (STR), Unterscheidung naher Verwandte
- Vater- oder Mutterschaft

- 19 -

- Folie 848 -

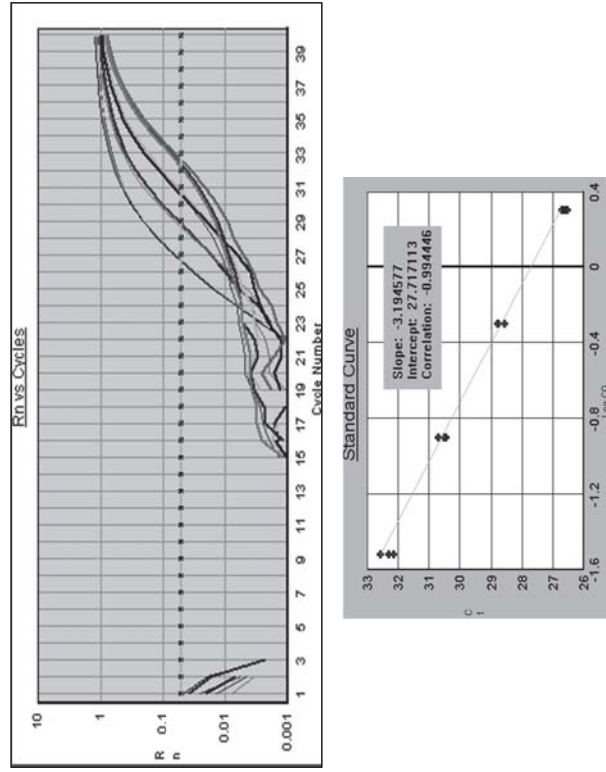
# Schmelzkurven-Analyse



- 16 -

- Folie 845 -

## Quantifizierung von Bakterien oder Viren

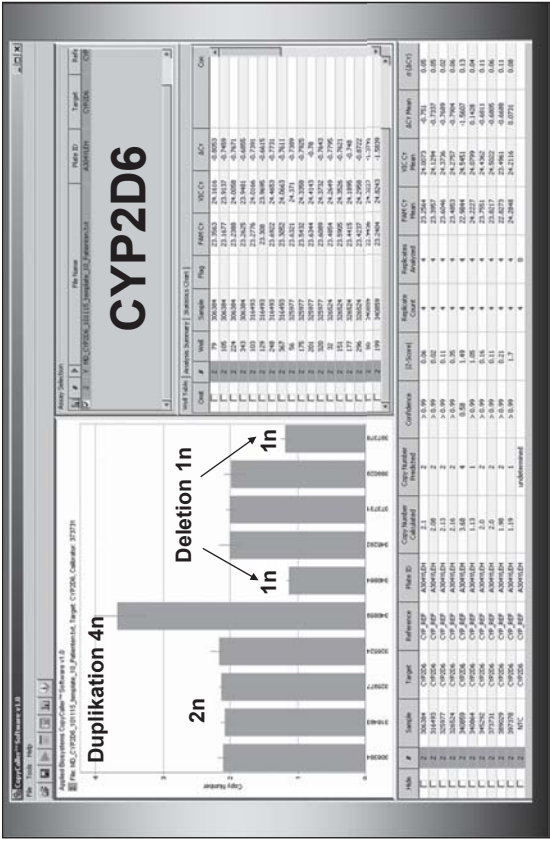


- 18 -

- Folie 847 -

# Absolute Quantifizierung – mittels Realtime-PCR

Ermittung der chromosomalen Genkopienzahl am Beispiel von CYP2D6 in der Pharmakogenetik



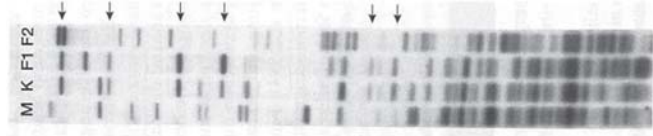
# PCR – Vielzahl von Anwendungen

- Genetische Störungen des Menschen
  - Humangenetik (Erbkrankheiten)
  - Zytogenetik
    - Tumozytogenetik
    - Immunogenetik
  - Immunogenetik
    - MHC-Komplex
    - HLA-System
  - Prädispositionsdiagnostik (Thrombose-, KHK-Risiko)
  - Pharmakogenetik

## Lebensmittelüberwachung

- (Allergene, pathogene Keime, gentechn. veränderte Organismen (GVO), Beimengungen von anderen Spezies

# PCR – Vielzahl von Anwendungen



M= Mutter  
K= Kind  
F = Vater

# Vorgefertigte Kits

| Gram (-) Bakterien                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Gram (+) Bakterien                                                                                                                                                                                                                          | Pilze                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>Escherichia coli</li><li>Klebsiella (pneumoniae/ oxytoca)</li><li>Serratia marcescens</li><li>Enterobacter (cloacae/ aerogenes)</li><li>Proteus mirabilis</li><li>Pseudomonas aeruginosa</li><li>Acinetobacter baumannii</li><li>Stenotrophomonas maltophilia</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>Staphylococcus aureus</li><li>CoNS (Coagulase negative Staphylococci)</li><li>Streptococcus pneumoniae</li><li>Streptococcus spp</li><li>Enterococcus faecium</li><li>Enterococcus faecalis</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>Candida albicans</li><li>Candida tropicalis</li><li>Candida parapsilosis</li><li>Candida krusei</li><li>Candida glabrata</li><li>Aspergillus fumigatus</li></ul> |

90 Keime in 6h aus 1,5 ml Blut



# Geräte und Methoden in der Molekularen Diagnostik

Sonden-spezifische  
Echtzeit-PCR mit  
Schmelzkurvenanalyse

Quantitative  
Echtzeit-PCR  
(5'-Nuclease-Assay)

DNA-Sequenzierung



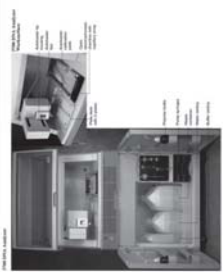
LightCycler



TaqMan  
ABI Prism 7900



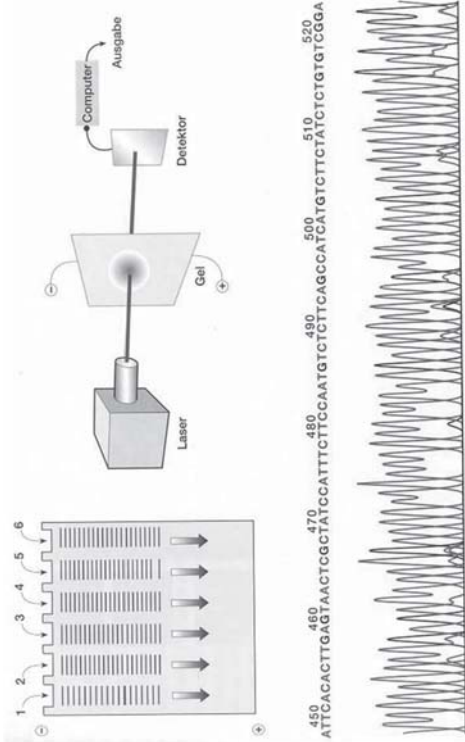
Kapillarsequenzierer  
ABI Prism 3700



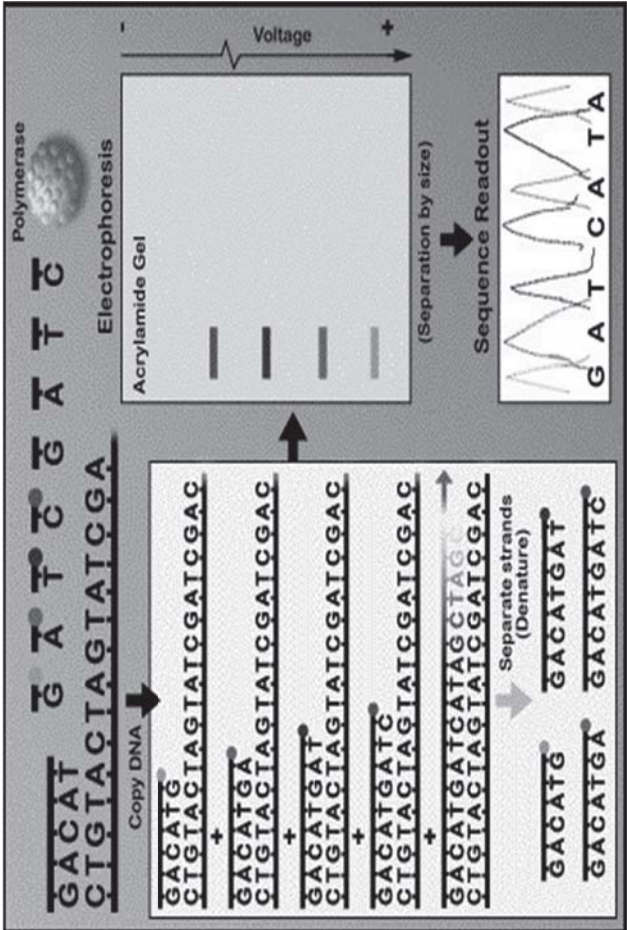
## DNA-Sequenzierung

Kapillarelektrophorese + Bioinformatik: Heute Goldstandard

- Hohe Zuverlässigkeit
- Lange Sequenzabfolgen lesbar
- Automatisierbar



# Prinzip der Sequenzierung nach dem Kettenabbruchprinzip nach Sanger



## Das Nicht-Kleinzellige Lungenkarzinoms und die Iressa Therapie

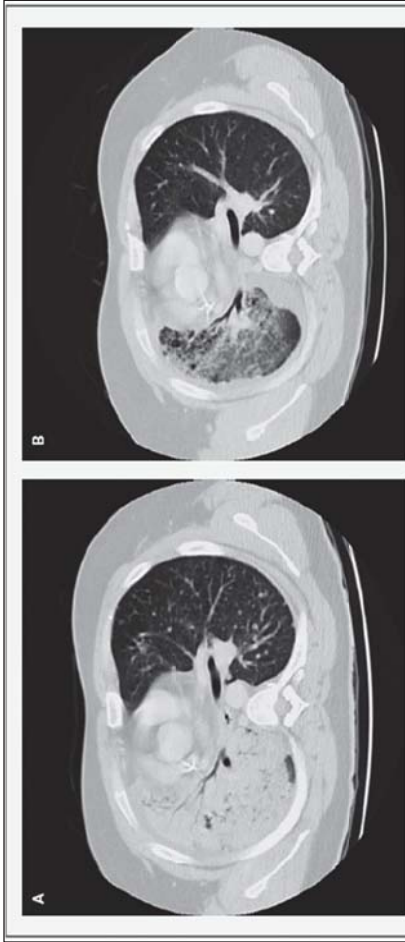
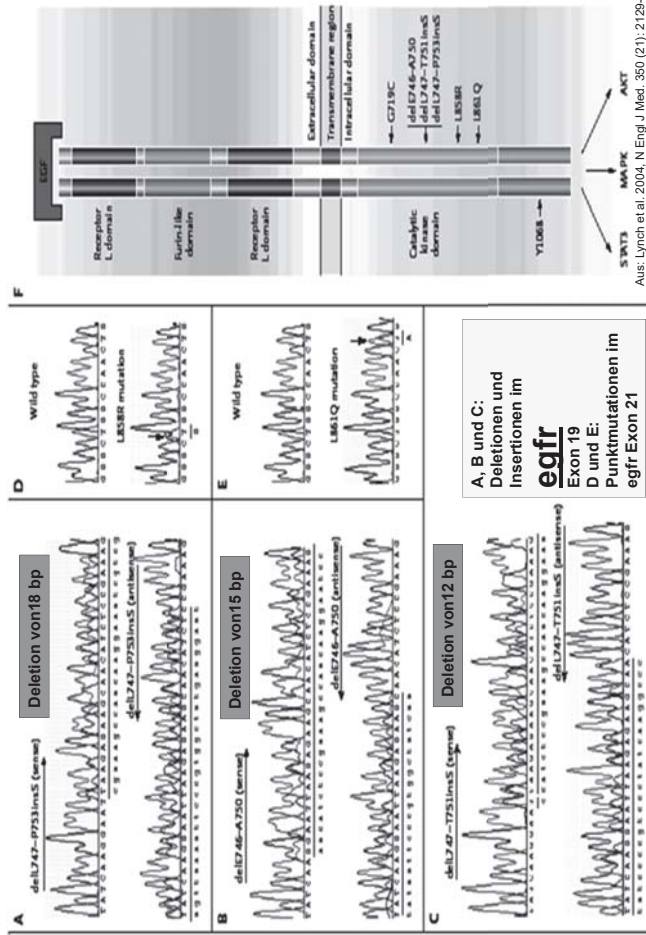


Figure 1. Example of the Response to Gefitinib in a Patient with Refractory Non-Small-Cell Lung Cancer. A computed tomographic scan of the chest in Patient 6 shows a large mass in the right lung before treatment with gefitinib was begun (Panel A) and marked improvement six weeks after gefitinib was initiated (Panel B).

32 Jahre alter männlicher Patient, lebenslang Nichtraucher mit bronchoalveolären Tumor ohne Response auf verschiedenste Chemotherapien.  
Aus: Lynch et al. 2004, N Engl J Med. 350 (21): 2129-39

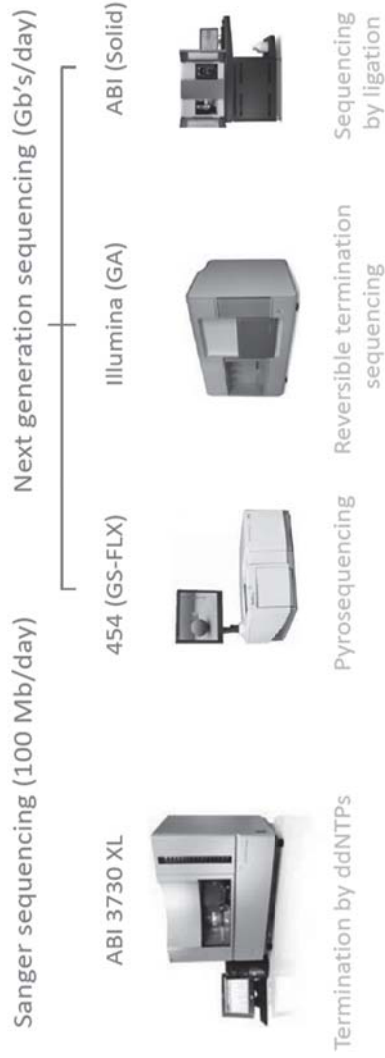
## Mutationsanalysen im Gen der Rezeptortyrosinkinase egfr



- Folie 857 -

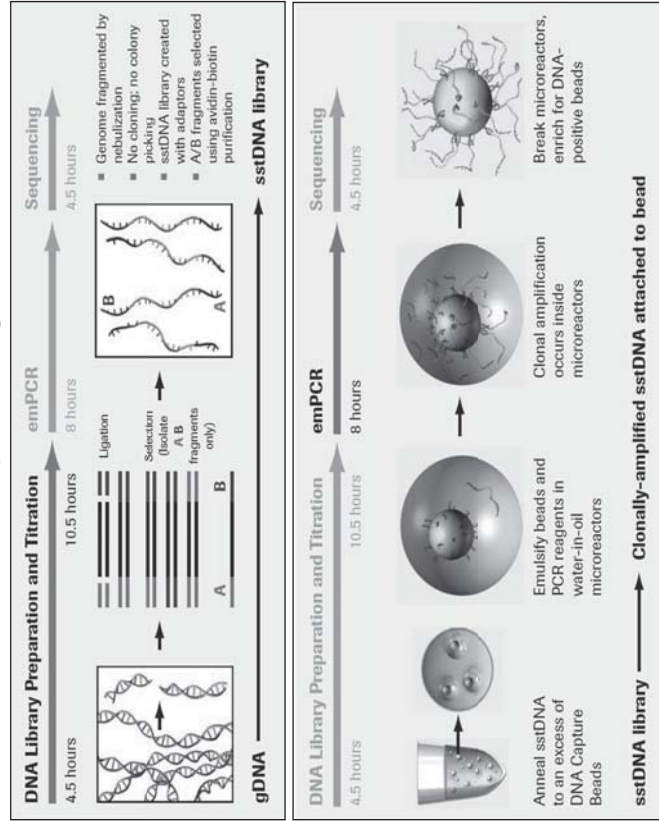
- 28 -

## Sequenzierer verschiedener Hersteller



- 29 -

## Genome Sequenzierung



- Folie 859 -

- 30 -

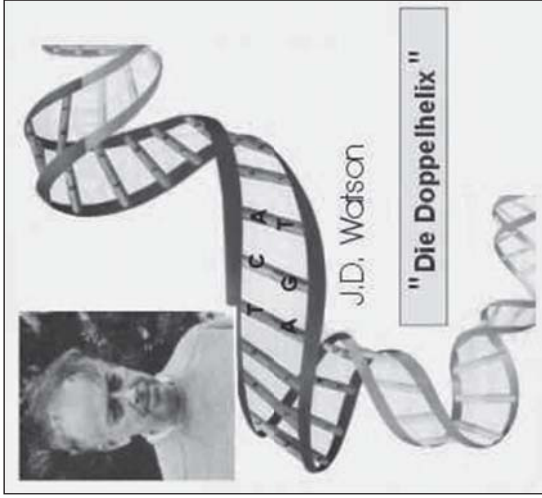
3. Schritt

4. Schritt

- Folie 860 -

- 31 -



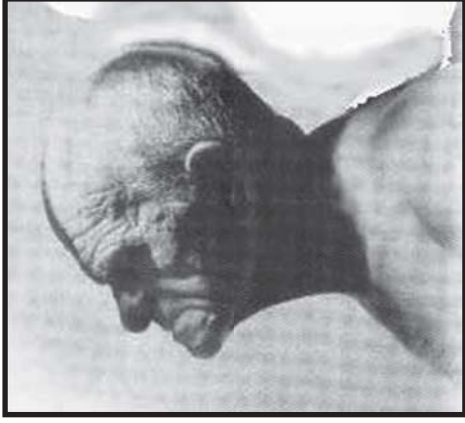


- 2 Monate für die Analyse des Watson Genoms
- Derzeit läuft das 1000 x humane Gennomprojekt

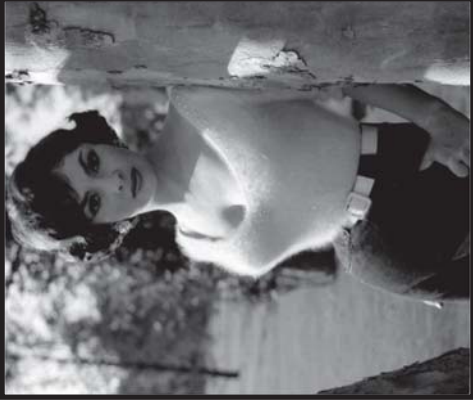
- 32 -

- Folie 861 -

## Alle Menschen sind eng miteinander verwandt



Unterschied  
zwischen  
diesen beiden  
Personen < 1  
von 1.000  
Basen

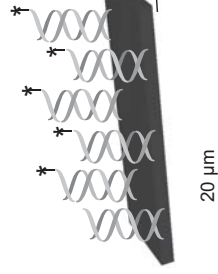
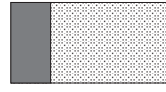


Ca. 90% der genetischen Unterschiede zwischen Menschen werden durch ca. 60,000 Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs) in kodierenden Regionen verursacht

- 33 -

- Folie 862 -

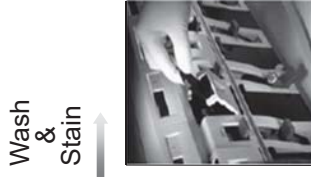
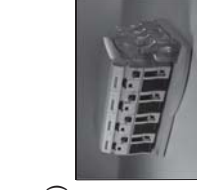
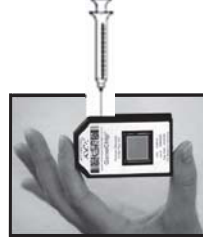
## Was ist ein Gen-Chip?



- 34 -

- Folie 863 -

## GeneChip® Process Flow



Hybridization Oven 640

Fluidics Station 450



Scanner 3000

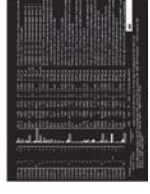
Scan



Data Analysis I  
and  
Quality Control

Analysis

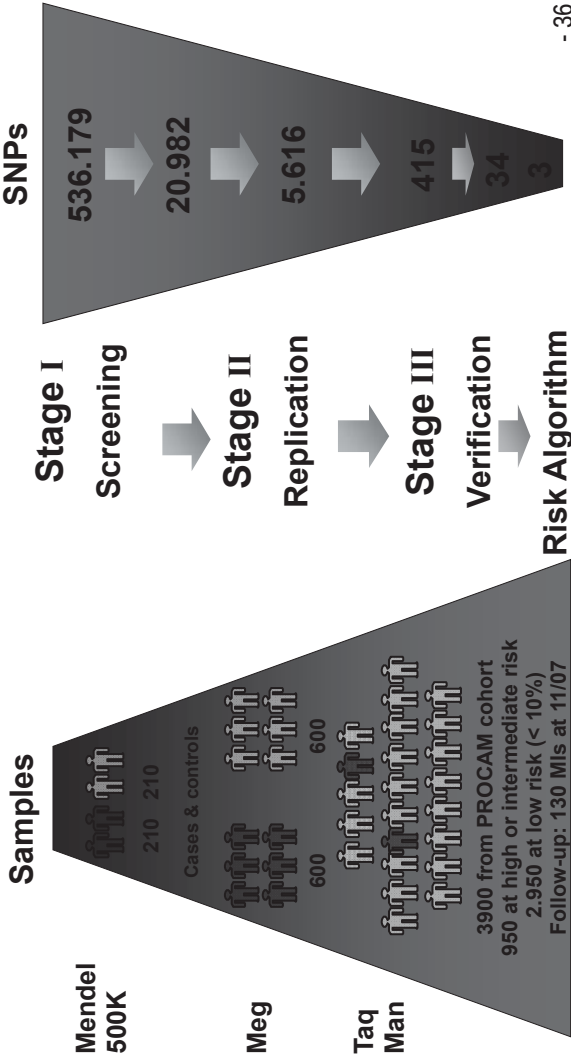
Data Analysis II



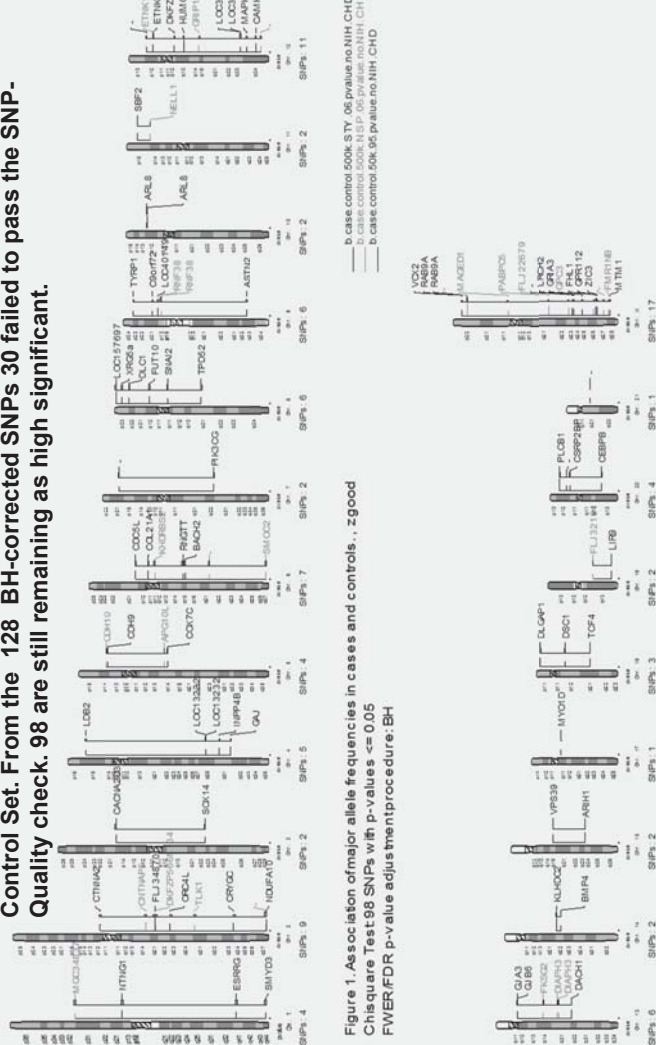
- 35 -

- Folie 864 -

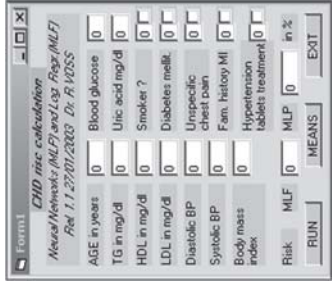
Multistage Design of the Whole Genome Association Study and SNP-Reduction



Significant SNPs from the combined 50K XBA and 500K Mendel NSP Case Control Set. From the 128 BH-corrected SNPs 30 failed to pass the SNP-Quality check. 98 are still remaining as high significant.

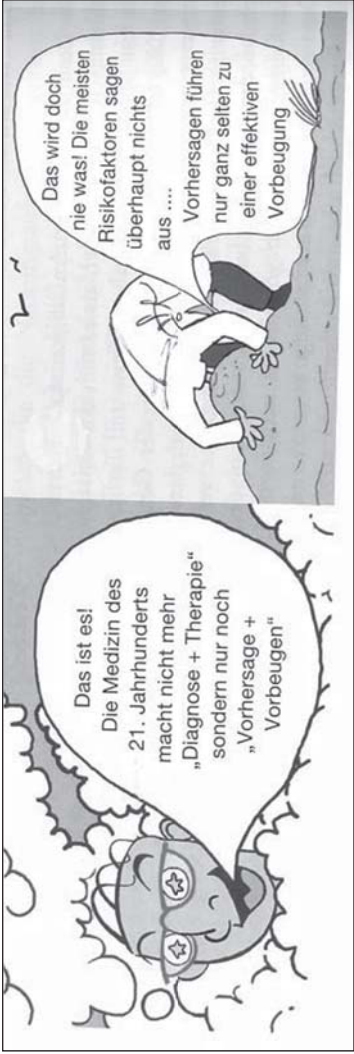


The risk calculator



Visual Basic 6.0 application

COMPAQ 3970 Handheld Application





## Indikation

## Gen

## Analyse

|                                    |              |                                |
|------------------------------------|--------------|--------------------------------|
| Hypercholesterinämie               | Apo B, Apo E | Sondenspezifische-Echtzeit-PCR |
| Hämochromatose                     | HFE          | Sequenzierung                  |
| M. Wilson                          | ATP7B        | Sequenzierung                  |
| Familiäre adenomatöse Polyposis    | APC          | Sequenzierung                  |
| p53-assoziierte-Tumor-Erkrankungen | p53          | Sequenzierung                  |
| Mamma-Ca                           | c-erbB2      | Quantitative Echtzeit-PCR      |
| MEN 2A, MEN 2B, FMTC               | RET          | Sequenzierung                  |
| Pharmakogenetik                    | NAT2         | Sondenspezifische-Echtzeit-PCR |
| Pharmakogenetik                    | TPMT         | Sequenzierung                  |
| HIV-Infektion                      | HIV-RNA      | Genotypisierung                |
| ...                                |              |                                |

-40-

- Folie 869 -

## Einverständniserklärung

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

auf Grund der bei Ihnen und/oder Ihren Angehörigen erhobenen Befunde ist es nach Einschätzung Ihrer behandelnden Ärzte möglich, dass eine Veränderung des Erbgutes besteht, die entweder bereits zu Krankheitszeichen geführt hat oder möglicherweise in Zukunft eine Erkrankung begünstigen kann. Einige Veränderungen des Erbgutes lassen sich durch die Untersuchung einer Blutprobe nachweisen. Hierbei ist es wichtig, dass Sie vor einer solchen Untersuchung über Aussagekraft und Konsequenzen des Untersuchungsergebnisses informiert werden. Dazu gehört sowohl die Kenntnis über den Verlauf einer möglichen Erkrankung wie auch das Risiko, eine möglicherweise bestehende Erbkrankung an Ihre Kinder weiterzugeben. Auch Ihre Eltern oder Geschwister können von dieser Erbkrankung betroffen sein. Mit Ihrer nachstehenden Untersuchung bestätigen Sie, dass Sie Gelegenheit hatten, mit Ihrem behandelnden Arzt ausführlich über Aussagekraft und mögliche Konsequenzen einer genetischen Untersuchung zu sprechen, dass Ihre Fragen zu Ihrer Zufriedenheit beantwortet wurden und dass Sie mit der Durchführung der Untersuchung sowie der Aufbewahrung des Untersuchungsmaterials für eine Überprüfung der Ergebnisse und Nachuntersuchungen einverstanden sind. Selbstverständlich unterliegen Ihre Angaben sowie die Untersuchungsergebnisse der ärztlichen Schweigepflicht. Auch eine Weitergabe der Untersuchungsergebnisse an Familienangehörige und deren behandelnde Ärzte erfolgt nur mit Ihrer Zustimmung. Diese Einverständniserklärung kann jederzeit widerrufen werden. Hiermit bestätige ich, dass ich über Aussagekraft und mögliche Konsequenzen einer genetischen Untersuchung zu meiner vollen Zufriedenheit informiert wurde und dass ich mit der Durchführung einer

(Untersuchung bitte einfügen) \_\_\_\_\_ einverstanden bin.

Ort, Datum

(Unterschrift des Patienten/der Patientin)

- Folie 871 -

-42-

**Molekulare Diagnostik**

Kritisch wichtigem Blutbild hinzufügen

13.1

47230 EDV

Verschiedenes Material kann folgen

**Stoffwechsel**

Fettstoffwechsel

Apo B3500 ☐

Apo E Genotyp ☐

LDL-Rezeptor ☐

Apo AI ☐

LPL ☐

LCAT ☐

LAL ☐

**Eisen- und Kupferstoffwechsel**

Hfe (C282Y, H63D) ☐

ATP7B-Gin ☐

**Osteoporose\***

COL1A1S1 ☐

VDR ☐

ESR ☐

**Onkologie**

cert-DNA Sequenzierung ☐

p53-DNA Sequenzierung ☐

APC-DNA Sequenzierung ☐

c-erbB-2-DNA-Genkopierzahl ☐

p53-DNA-LOH ☐

HER (FISH) ☐

egfr-DNA-Ca repeat ☐

PCNA mRNA ☐

c-erbB-2 mRNA ☐

c-erbB-2 ECD mRNA ☐

**Sonstiges**

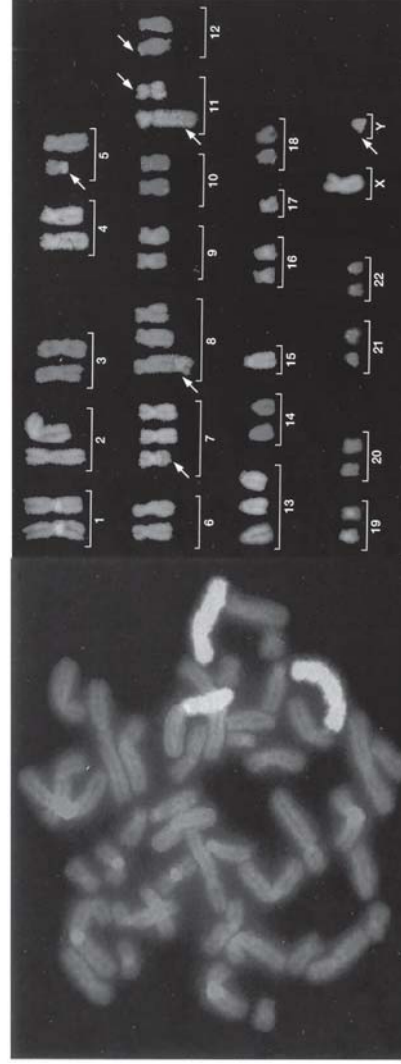
☐

EDTA-Vorlauf

- Folie 870 -

-41-

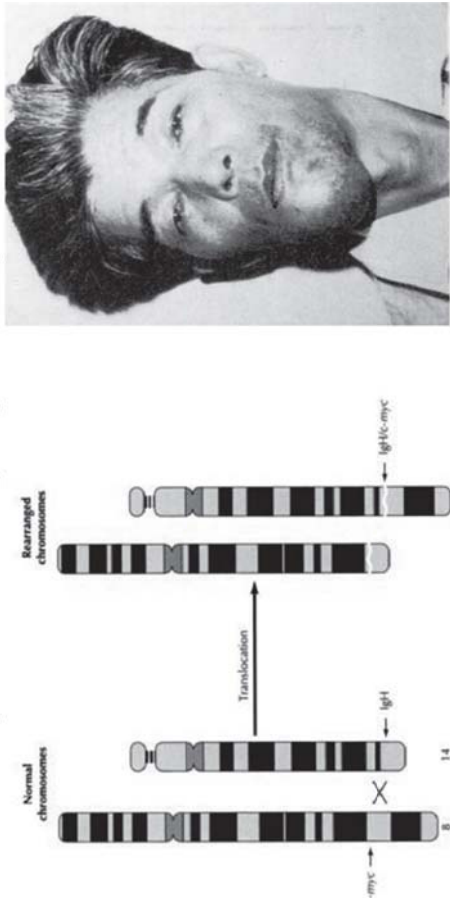
## FISH (Fluoreszenz-in situ Hybridisierung)



- Folie 872 -

-43-

# Chromosomale Translokation (Burkitt-Lymphom)



Transkriptionsfaktor Myc gerät unter die Kontrolle des IgH-Promotors: unkontrollierte Überexpression

## Gene, die für mehr als eine Krankheit verantwortlich sind

| Gen   | Position      | Krankheiten                                                               | Symbol                         |
|-------|---------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| PAX3  | 2q35          | Waardenburg-Syndrom Typ 1<br>Alveoläres Rhabdomyosarkom                   | WS1<br>RMS2                    |
| CFTR  | 7p31.2        | Cystische Fibrose                                                         | CF                             |
| RET   | 10q11.2       | Beidseitiges Fehlen des Samenleiters                                      | MEN2A<br>MEN2B<br>FMTC<br>HSCR |
|       |               | Multiple endokrine Neoplasie Typ 2A                                       |                                |
|       |               | Multiple endokrine Neoplasie Typ 2B                                       |                                |
|       |               | Medulläres Schilddrüsenkarzinom                                           |                                |
| PMP22 | 17q11.2       | Hirschsprung-Krankheit<br>Charcot-Marie-Tooth Hoffmann Krankheit          | CMT1A<br>HNPP                  |
| SCN4A | 17q23.1-q25.3 | Tomaculöse Neuropathie                                                    | PMC<br>HYPP                    |
|       |               | Paramyotonia congenita                                                    |                                |
|       |               | Hyperkalämische periodische Paralyse                                      |                                |
| PRNP  | 20q12-pter    | Acetazolamid-responsive Myotonia congenita<br>Creutzfeldt-Jacob-Krankheit | CJD                            |
| GNAS  | 20q13.2       | Tödliche familiäre Insomnie<br>Erbliche Albright-Osteodystrophie          |                                |
| AR    | Xcen-q22      | McCune-Albright-Syndrom                                                   | PFD                            |
|       |               | Testikuläres Feminisierungssyndrom<br>Spinobulbäre Muskelatrophie         | TFM<br>SBMA                    |

# Chimäre Gene

| Tumor                             | Umstrukturierung   | Chimäres Gen             | Art des chimären Produkts                 |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------------------------|
| CMV                               | t(9;22)(q34;q11)   | BCR-ABL                  | Tyrosinkinase                             |
| Ewing-Sarkom                      | t(11;22)(q24;q12)  | EWS-FL11                 | Transkriptionsfaktor                      |
| Ewing-Sarkom (Variante)           | t(21;22)(q22;q12)  | EWS-ERG                  | Transkriptionsfaktor                      |
| Bösartige Melanome der Weichteile | t(12;22)(q13;q12)  | EWS-ATF1                 | Transkriptionsfaktor                      |
| Desmoplastischer Tumor            | t(11;22)(p13;q12)  | EWS-WT1                  | Transkriptionsfaktor                      |
| Uposarkom                         | t(12;16)(q13;p11)  | FUS-CHOP                 | Transkriptionsfaktor                      |
| AML                               | t(16;21)(p11;q21)  | FUS-ERG                  | Transkriptionsfaktor                      |
| Papilläres Thyroidkarzinom        | inv(1)(q21Fq31)    | NTRK1-TPM3 (TRK-Onkogen) | Tyrosinkinase                             |
| Prä-B-Zell-ALL                    | t(1;19)(q23;p13.3) | E2A-PBX1                 | Transkriptionsfaktor                      |
| ALL                               | t(X;11)(q13;q23)   | MLL-AFX1                 | Transkriptionsfaktor                      |
| ALL                               | t(4;11)(q21;q23)   | MLL-AF4                  | Transkriptionsfaktor                      |
| ALL                               | t(9;11)(q21;q23)   | MLL-AF9                  | Transkriptionsfaktor                      |
| ALL                               | t(1;19)(q23;p13)   | MLL-ENL                  | Transkriptionsfaktor                      |
| Akute promyeloische Leukämie      | t(15;17)(q22;q12)  | PML-RARA                 | Transkriptionsfaktor + Retinsäurerezeptor |
| Alveoläres Rhabdomyosarkom        | t(2;13)(q35;q14)   | PAX3-FKHR                | Transkriptionsfaktor                      |

## Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik Vorlesung: Identifikation neuer Gene als Krankheitsursachen



Dr. rer. nat. Stephan Rust

Allgem. Pädiatrie, Klin. Kinder- u. Jug.-med.,  
Stoffwechsellabor Prof. Marquardt

48149 Münster

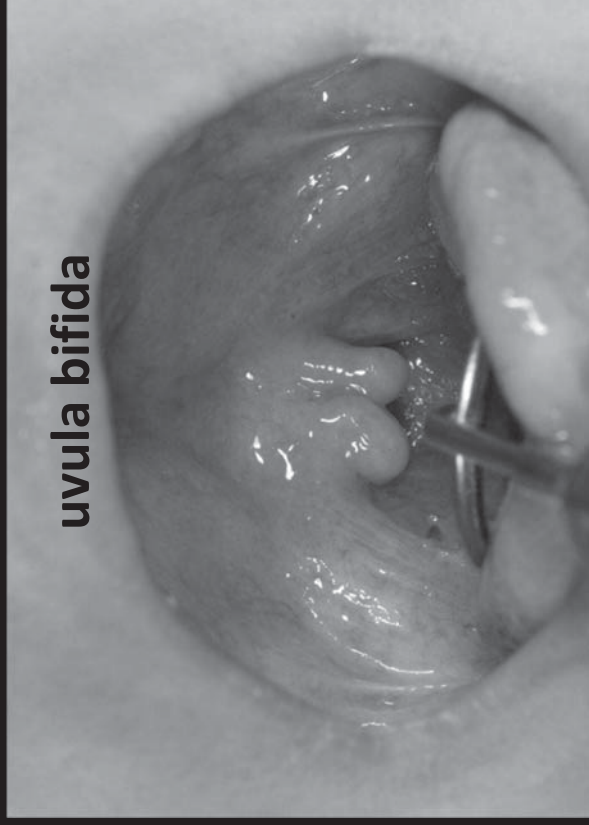
Tel.: 0251 83-55182

[rusts@uni-muenster.de](mailto:rusts@uni-muenster.de)

[Stephan.rust@ukmuenster.de](mailto:Stephan.rust@ukmuenster.de)

[www.klchi.uni-muenster.de](http://www.klchi.uni-muenster.de)

uvula bifida



- Folie 877 -

## Volkskrankheiten

Differenzierung von Ursachen und damit  
bessere Vorhersage und gezieltere Therapie

WER

soll überhaupt therapiert werden und

WIE

## seltenen Krankheiten

pränatale Diagnose, und evtl. auch Ideen für Therapie  
(klassisches Beispiel PKU)

- Folie 879 -

- 4 -

„Identifikation neuer Gene als Krankheitsursachen“

## Neue Gene - Warum?



Das menschliche Genom ist doch  
komplett bekannt?

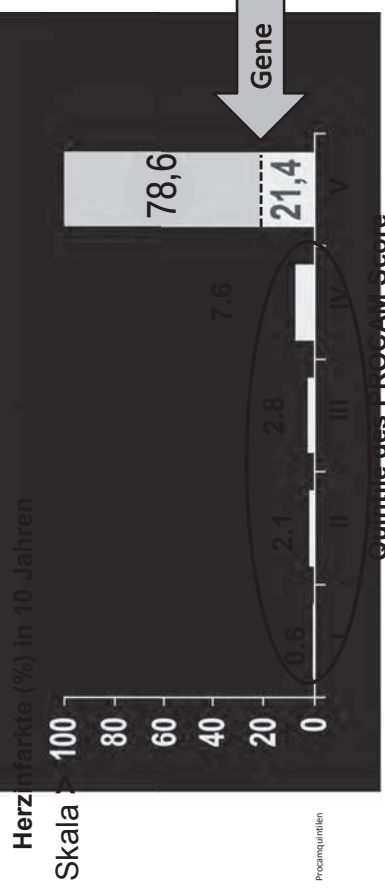
- Fast – aber seine Funktion  
noch lange nicht.
- Identifikation neuer Gene als  
Krankheitsursachen

- 3 -

- Folie 878 -



## Der PROCAM Algorithmus



Unabhängige Parameter: ~~Alte~~ systolischer Blutdruck, LDL-Cholesterin,  
HDL-Cholesterin, Triglyzeride, Diabetes, Rauchen, familiäre Belastung

325 tödliche und nicht-tödliche Herzinfarkte bei 4818 Männern im Alter von 35-65 Jahren

- 5 -

- Folie 880 -



# HDL / LDL -Cholesterin

Der HDL-Cholesterinspiegel ist teils

- **genetisch** bedingt (Geschlecht, Zwillingsstudien),
- durch Verhalten (Rauchen↓, Sport ↑) beeinflusst

Mittelwerte Deutschland

Frauen: 55 mg/dl

Männer: 45 mg/dl

Niedriges HDL



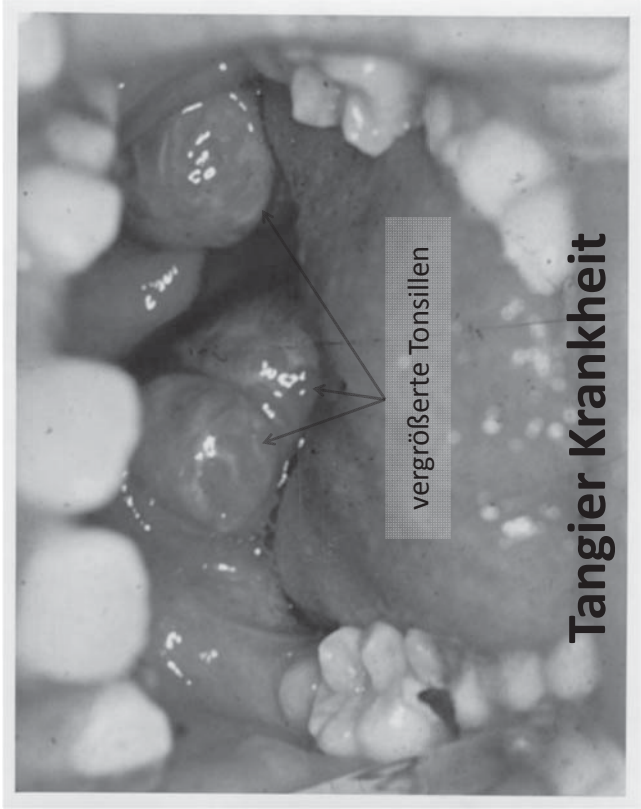
höheres Infarktrisiko

LDL im Überschuss wird von Makrophagen aufgenommen,  
... => Arteriosklerose

**HDL kann Cholesterin zur Leber zurückführen.**

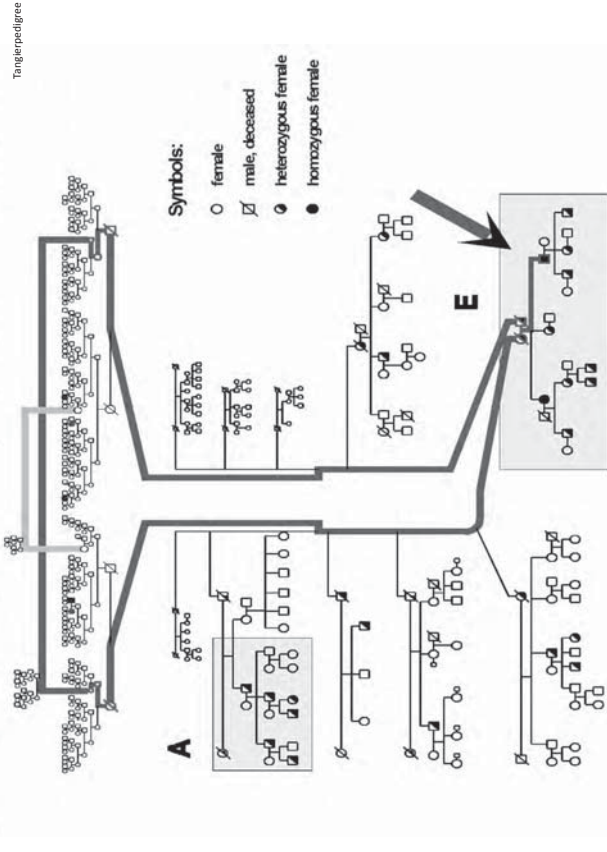
## Tangier Krankheit

- Tonsillen
- Schaumzellen auch bei Heterozygoten in Mukosa des Intestinums und Dickdarms
- Hepatosplenomegalie
- Periphere Neuropathie
- Thrombozytopenie
- Erhöhte Wahrscheinlichkeit für **koronare Herzkrankheit**
- **HDL-Defizienz**



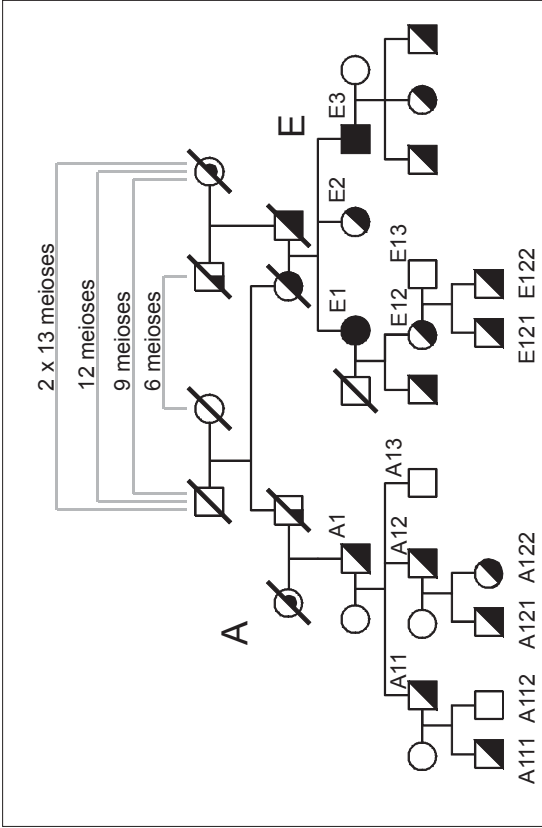
**Tangier Krankheit**

Pedigree of a Tangier disease family (1640 - today) G. Assmann et al. *J. Clin. Inv.* 60, 1025-35 ('77)





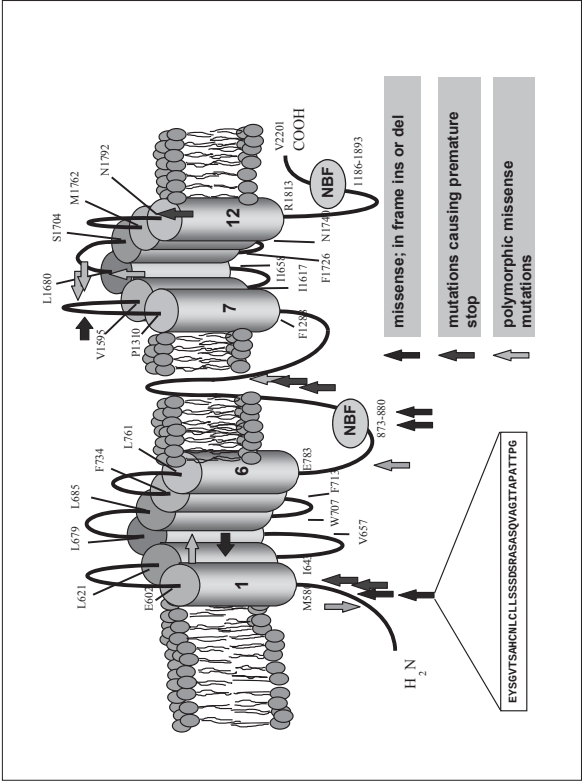
# Tangier-Krankheit: Stammbaum



- 10 -

- Folie 885 -

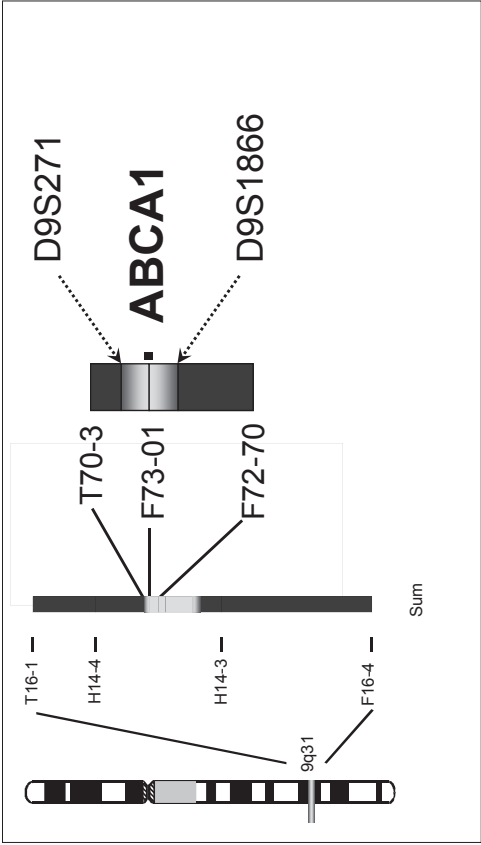
# Structure of ABCA1 - Mutations in Tangier Disease



- 12 -

- Folie 887 -

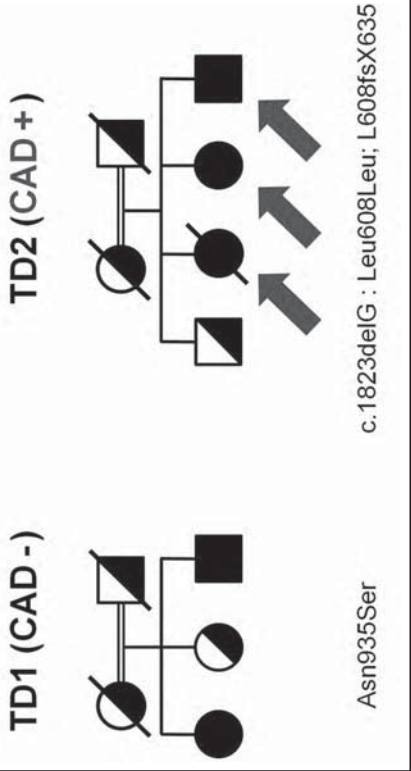
# Identifikation des Tangiergens ABCA1



- 11 -

- Folie 886 -

# Diverse ABCA1 defects different outcome?



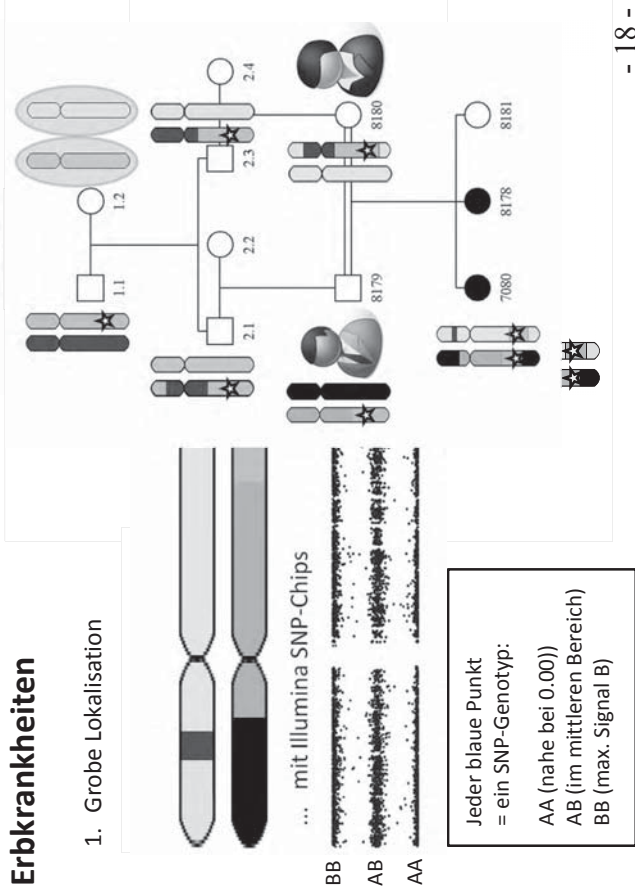
- 13 -

- Folie 888 -



## Identifikation der ursächlichen Gene bei rezessiven Erbkrankheiten

### 1. Grobe Lokalisation



- 18 -

- Folie 893 -

- 19 -

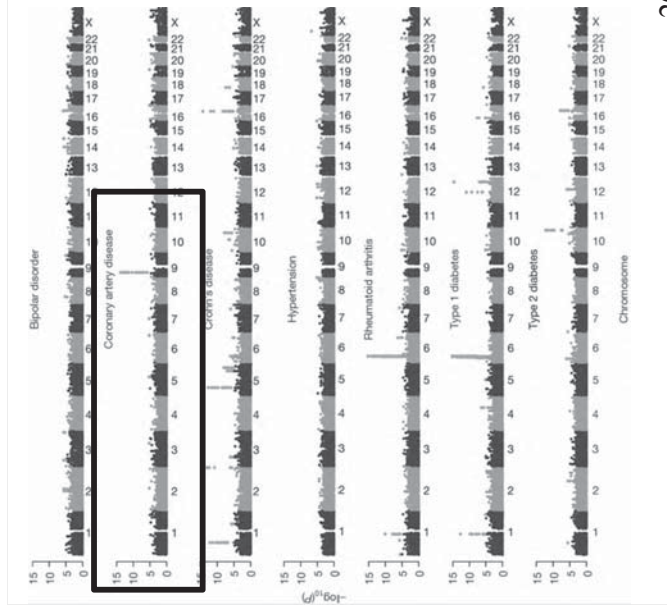
- Folie 894 -

SNPs – auch geeignet für große Case-Control Studien  
„GWAS“  
(genome wide association study)

- auch geeignet, wenn kein meßbarer Phänotyp außer Endpunktereignis;  
geeignet besonders für häufige Variante mit schwachem Effekt

Ergebnisse  
Mai-Juni  
2007:

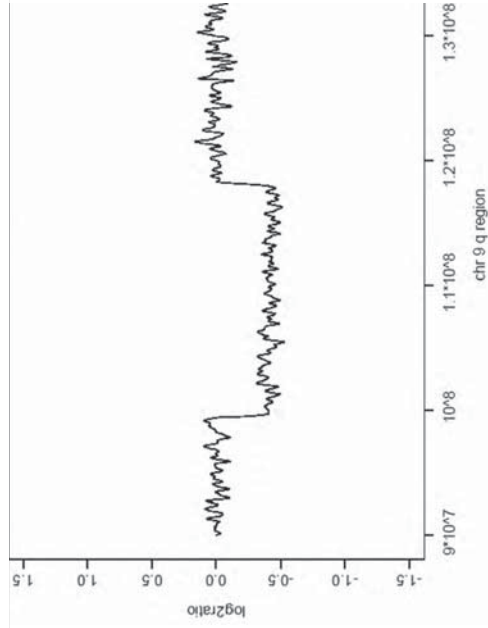
Wellcome Trust  
case control  
consortium:  
14 000 cases,  
3000 controls



- 20 -

- Folie 895 -

9q-Deletion in der Chip-Analyse:

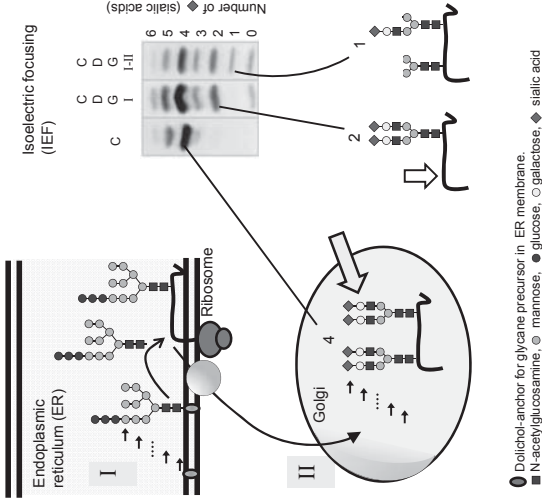
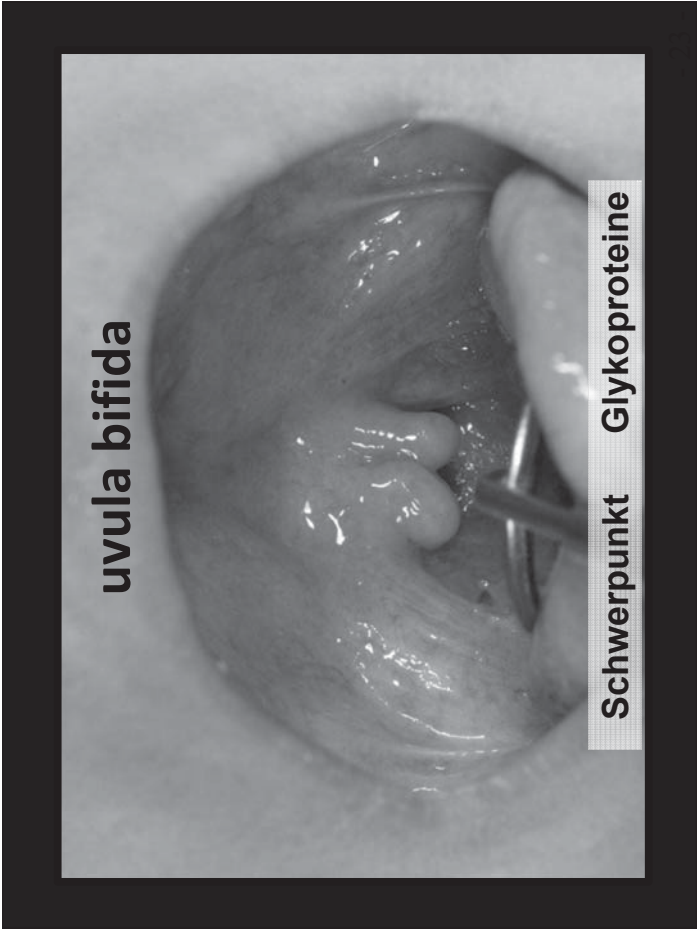
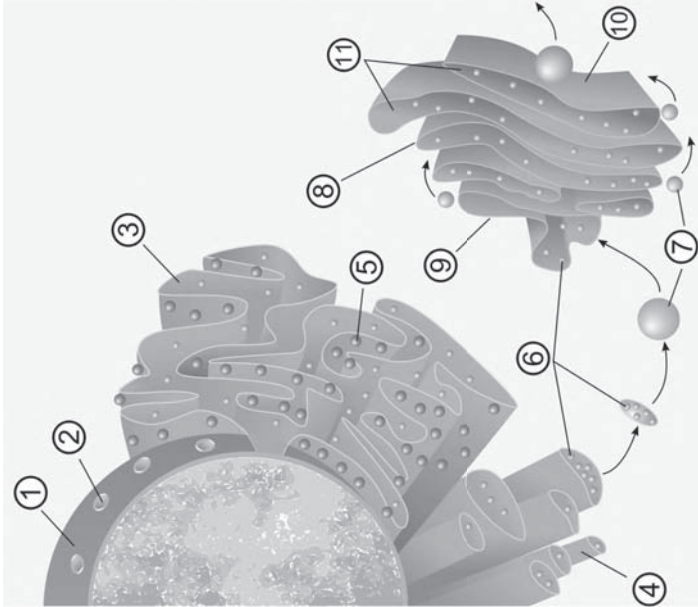


- 21 -

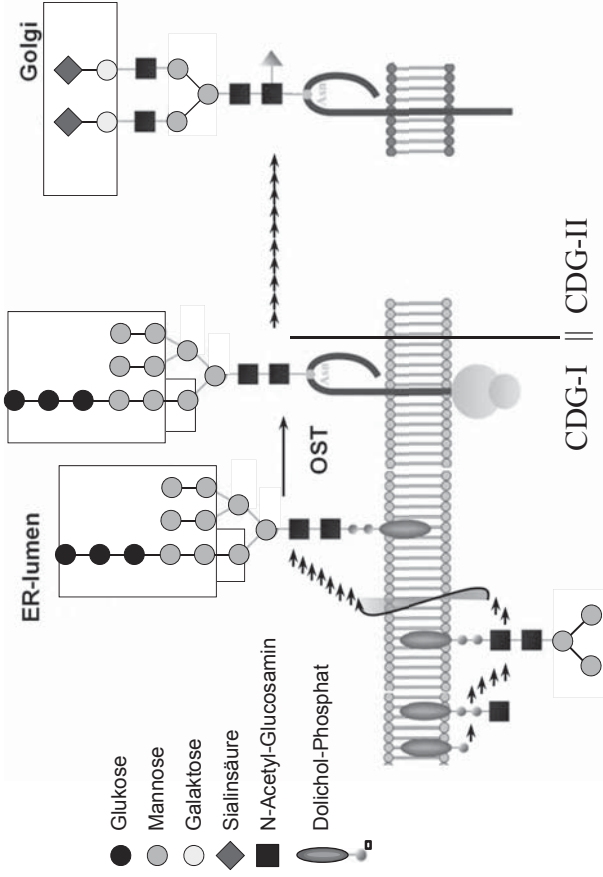
- Folie 896 -

Conrad DF et al. Nat Genet. 2006 Jan;38(1):75-81

... we estimate that typical individuals are hemizygous for roughly 30-50 deletions larger than 5 kb, totaling around 550-750 kb of euchromatic sequence across their genomes. The detected deletions span a total of 267 known and predicted genes.







- 26 -

- Folie 901 -

## Isolelektrische Fokussierung (IEF)

Die Ladung eines Proteins in Lösung wird durch den pH bestimmt

- im sauren Bereich:  $R-COOH$ ,  $R-NH_3^+$
  - im basischen Bereich:  $R-COO^-$ ,  $R-NH_2$
- Aminosäuren mit potentiell geladene Seitenketten:

Asparaginsäure, Glutaminsäure,  
Lysin, Arginin, Histidin  
Cystein, Tyrosin (geben bei basischen pH Proton ab)

Außerdem: Sialinsäuren am Ende der Glykane

- Folie 903 -

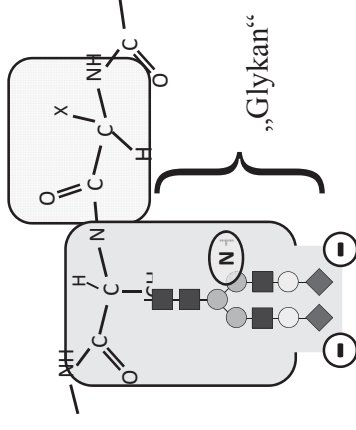
- 28 -

## Glykoproteine, N-Glykosylierung:

Serum Transferrin: 679 Aminosäuren, 2 Glykosylierungsstellen:

N-Glykosylierung am Asn in  
... - Asn - X - Thr - ...  
oder  
... - Asn - X - Thr - ...

X : nicht Pro



im Transferrin:

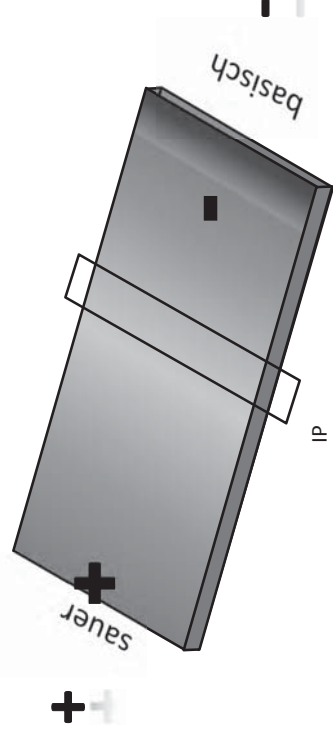
... Asn Tyr **Asn** Lys **Ser** Asp Asn ...

... Gly Ser **Asn** Val **Thr** Asp Cys ...

- 27 -

- Folie 902 -

## Prinzip isoelektrische Fokussierung in pH-Gradient



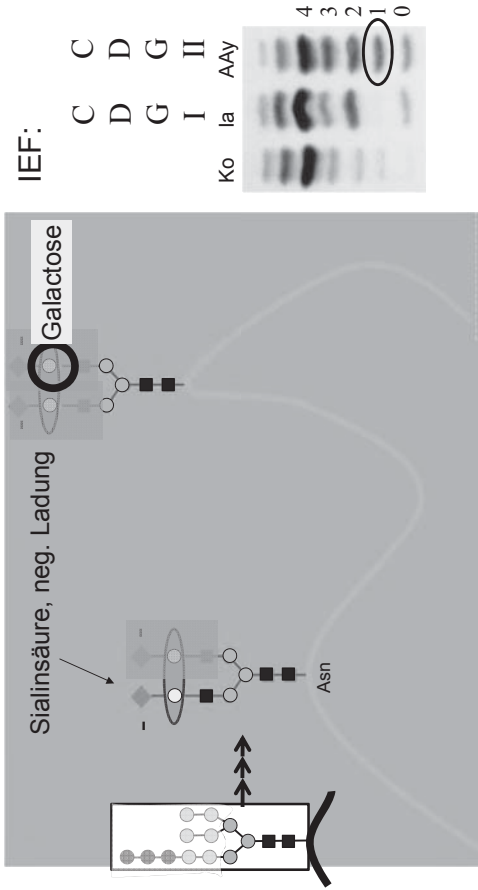
IP isoelektrischer Punkt

= pH bei dem Gesamtladung des Proteins = 0 ist

- Folie 904 -

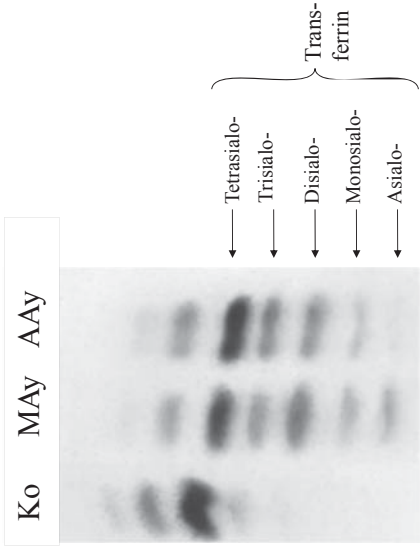
- 29 -

Transferrin-Glykosylierung

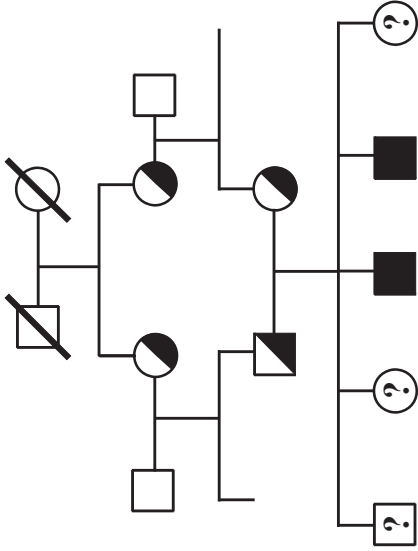


=> Isoelektrische Fokussierung des Transferrins wird genutzt zur Diagnose von Glykosylierungsstörungen

(PGM1-CDG:) In der Isoelektrischen Fokussierung (IEF) von Transferrin zeigte sich eine Mischform CDG-I / II

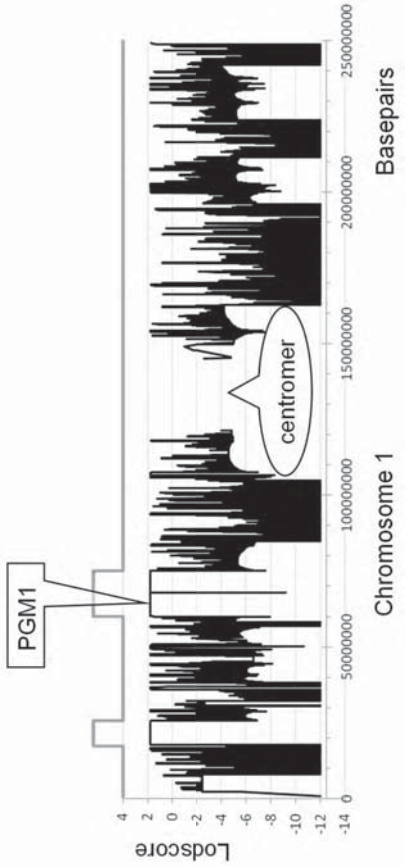


Stammbaum einer Familie mit CDGx



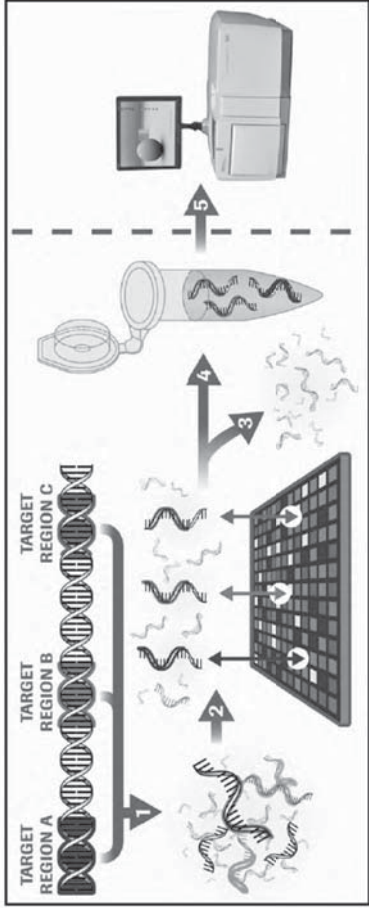
- 1. Homozygotiemapping
- 2. Next Generation Sequenzierung

Zusätzlich zu blaue-Punkt-Bildern: Linkage analysis mit „Merlin“, hier Chromosom 1



In total: 87.37 MB in 12 regions of the genome

# Anreicherung und Sequenzierung von interessanter Region oder Kompletsequenzierung von Patientengenom



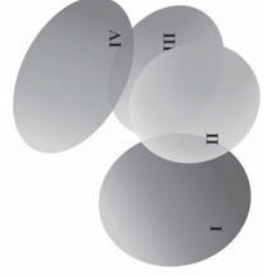
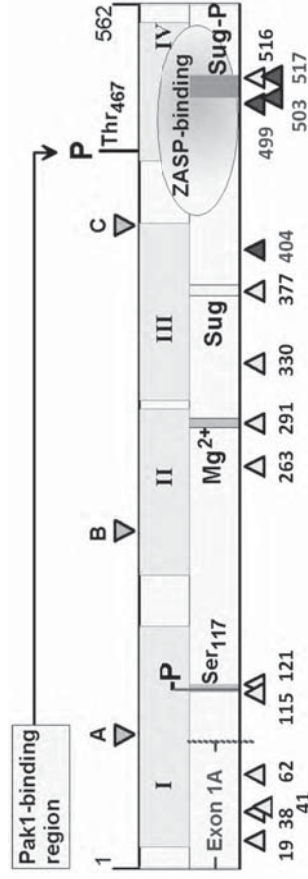
- Folie 909 -

Was können wir erwarten vom  
"whole EXONCODE" ?

- 35 -

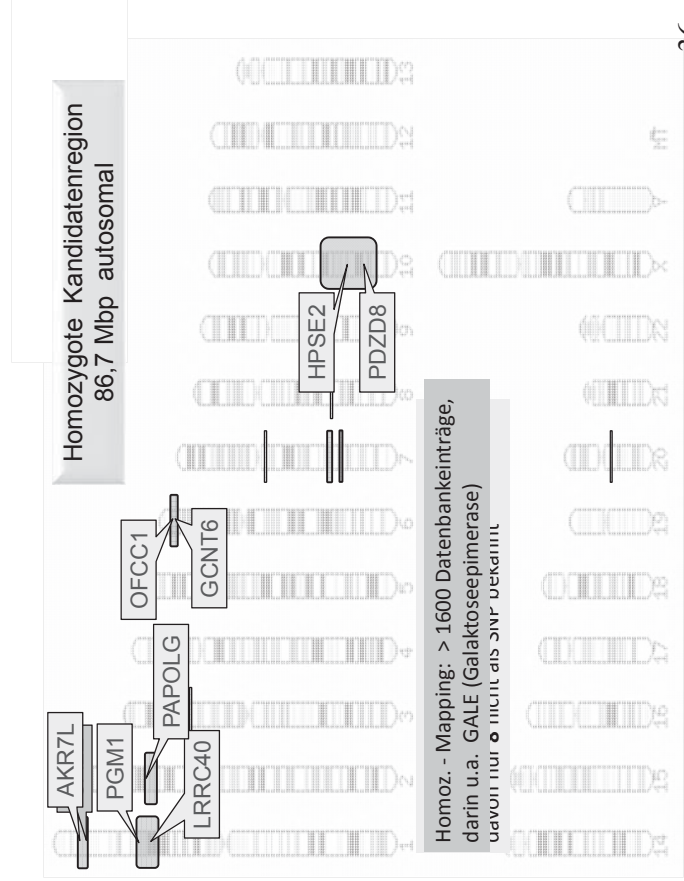
- Folie 910 -

## PGM1 – Struktur, Funktion, Mutationen



- 37 -

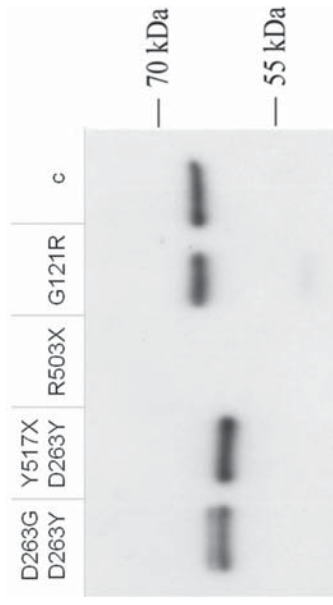
- Folie 912 -



- 36 -

- Folie 911 -

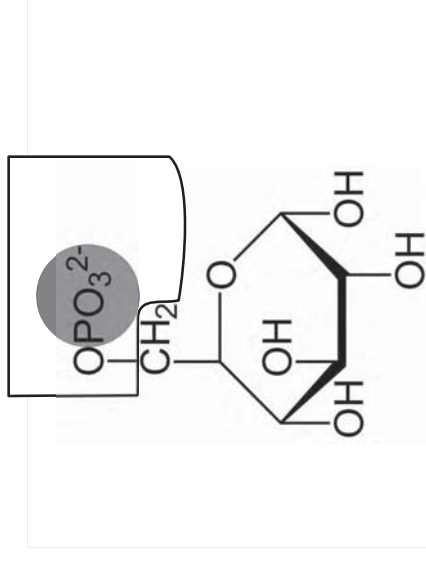
## Western Blot of PGM1 from PGM1 Deficient Fibroblasts



38

- Folie 913 -

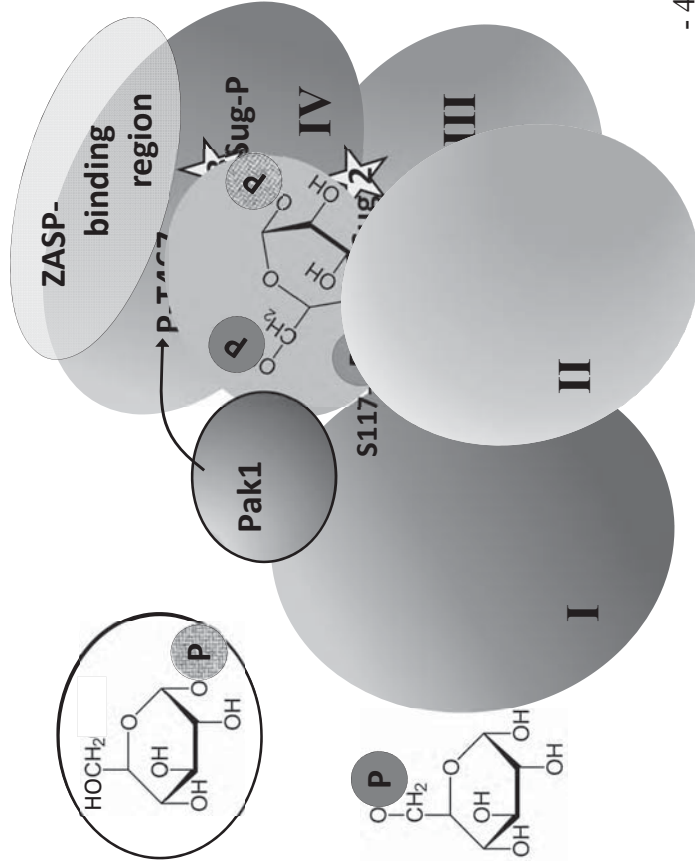
# Phosphoglucomutase 1



Gluc-6P6 BP

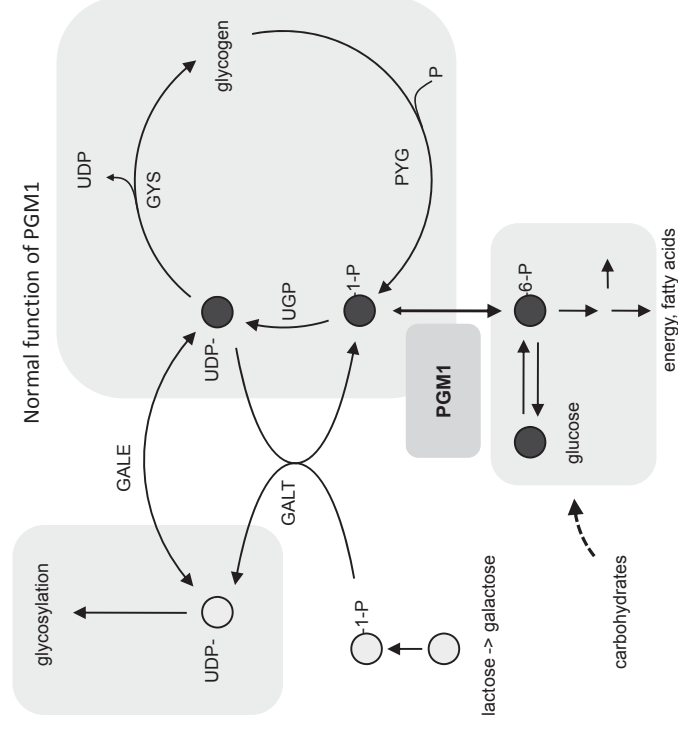
- 39 -

- Folie 914 -



- 40 -

- Folie 915 -



- 41 -

- Folie 916 -



# Congenital Disorders of Glycosylation (CDG)

## PGM1

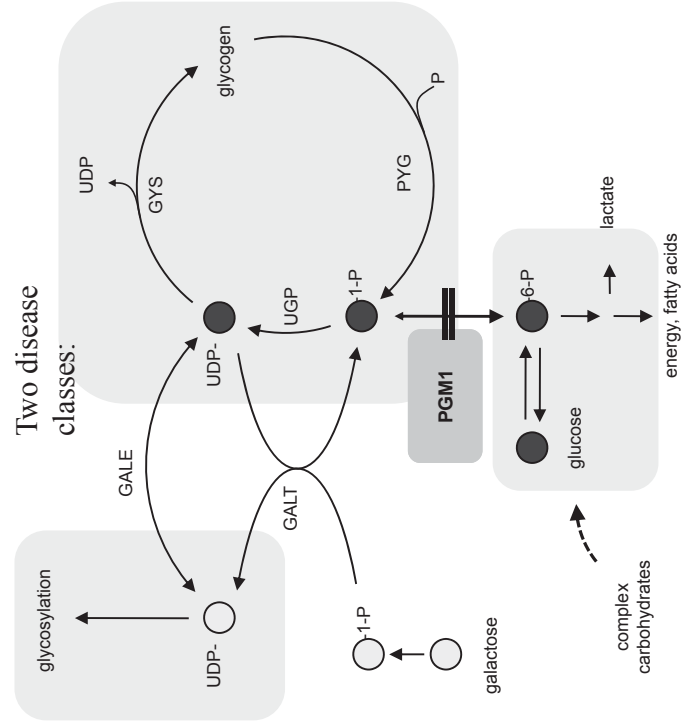
## Symptome & Effekte im Metabolismus

## Patienten Rekrutierung

## Therapeutische Optionen

- 42 -

- Folie 917 -



- 44 -

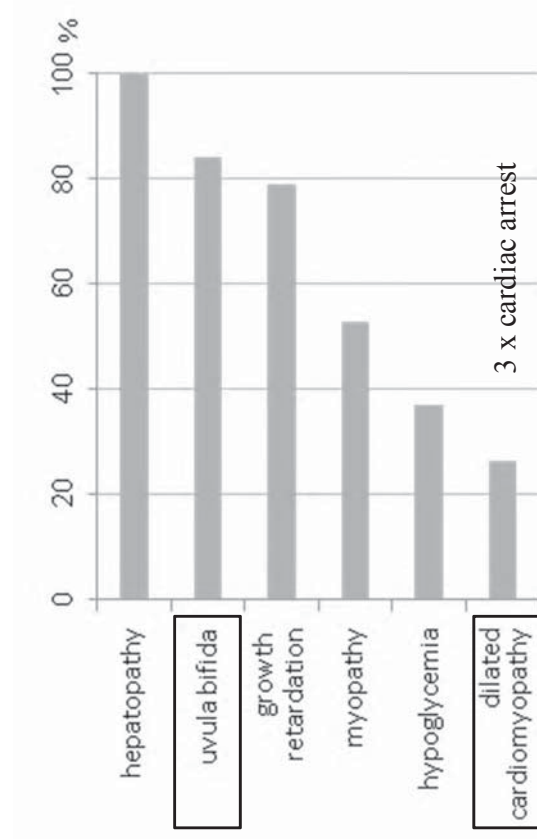
- Folie 919 -

Symtoms of PGM1-deficiency



- 43 -

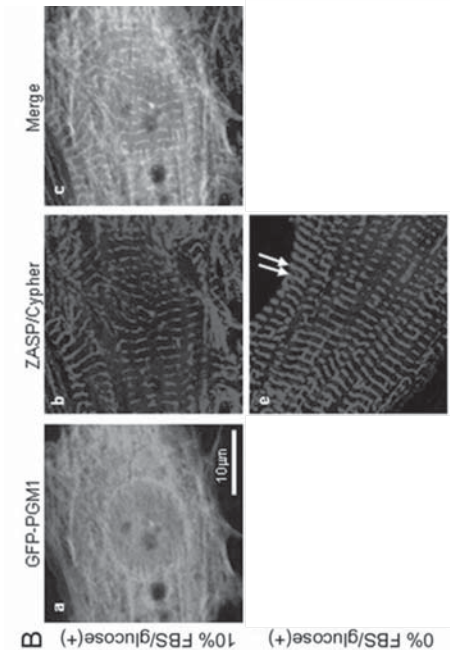
- Folie 918 -



- 45 -

- Folie 920 -

Fluorescence images of transiently expressed  
GFP-tagged PGM1  
(in rat cardiomyocytes)



Arimura T et al.  
Cardiovasc Res 2009;83:80-88  
Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2009. For  
permissions please email: journals.permissions@oxfordjournals.org.

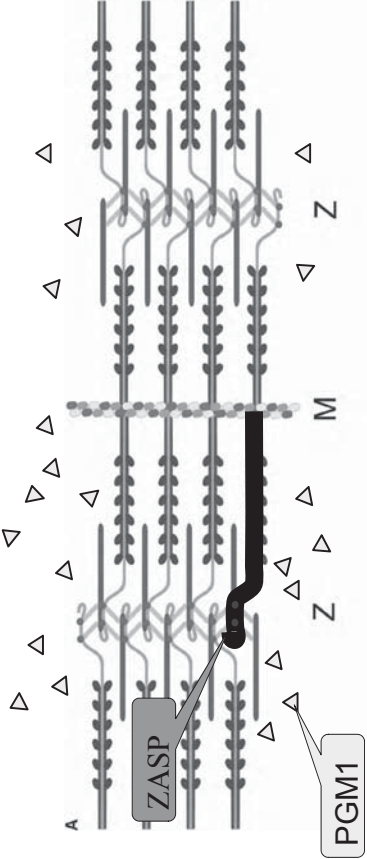
Cardiovascular  
Research

Effekt wird sichtbar bei Entzug von Serum in  
der Zellkultur

Sichtbar nach 3 Tagen, evtl. durch Verbrauch der  
Fettsäuren, Umschalten auf Energie aus Glucose

Mögliche Therapie: Stabilisierung der Glucose und  
Lipide, Vermeidung von Glucose Bolus  
Komplexe Kohlenhydrate

Dilatative Kardiomyopathie - ZASP  
Z band alternately spliced PDZ-containing protein

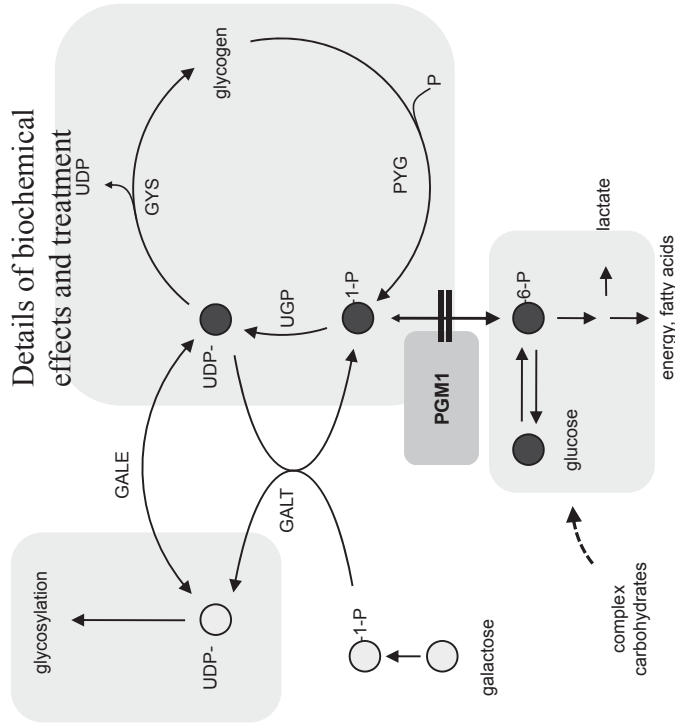


- ZASP Defekt → keine Bindung von PGM1 → DCM

Arimura T, Cardiovasc Res (2009) 83, pp 80-8

Uvula Bifida u.U. auch durch lokal notwendige Präsenz  
von PGM1 in Entwicklung erklärbar?

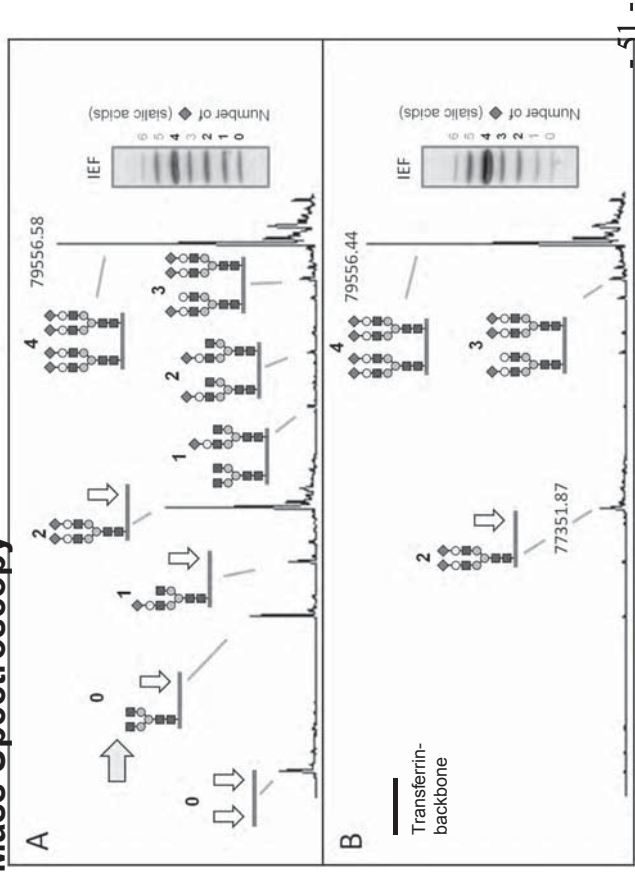
Nahrungsergänzung auf beiden Seiten  
der PGM1-Reaktion



- 50 -

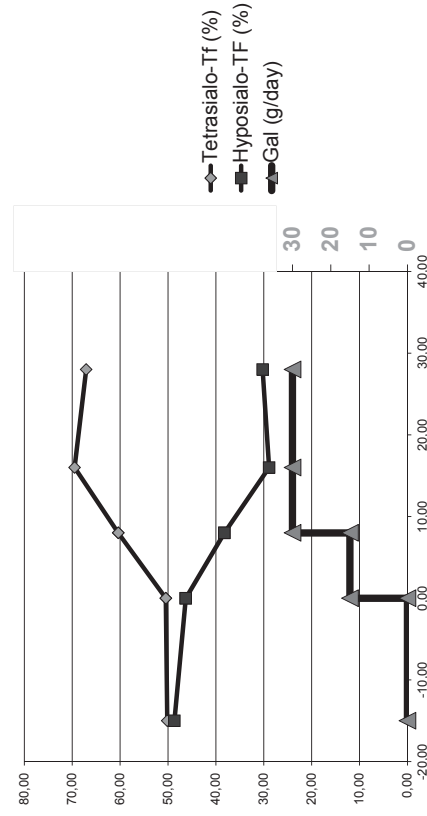
- Folie 925 -

## Mass Spectrometry



- Folie 926 -

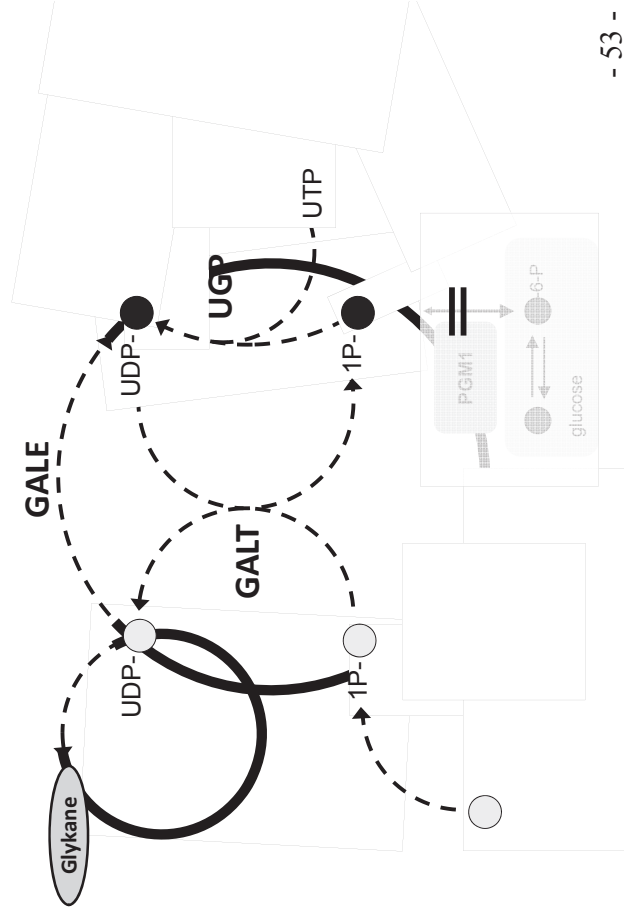
## Galactose treatment of PGM1-deficiency tends to correct CDG:



- 52 -

- Folie 927 -

## PGM1-Defect



- Folie 928 -

- 55 -

|                |                                |                   |
|----------------|--------------------------------|-------------------|
| Gal-1-P + UDPG | $\xrightarrow{\text{GALT}}$    | Glc-1-P + UDP-Gal |
| Glc-1-P        | $\xrightarrow{\text{PGM1}}$    | Glc-6-P           |
| Glc-6-P + NADP | $\xrightarrow{\text{G-6-PDH}}$ | 6-PGA + NADPH     |
| 6-PGA + NADP   | $\xrightarrow{\text{6-PGDH}}$  | R-5-P + NADPH     |

### Modified Beutler Test with PGM1 as Starting Point of the Reaction

|                |                                |               |
|----------------|--------------------------------|---------------|
| Glc-1-P        | $\xrightarrow{\text{PGM1}}$    | Glc-6-P       |
| Glc-6-P + NADP | $\xrightarrow{\text{G-6-PDH}}$ | 6-PGA + NADPH |
| 6-PGA + NADP   | $\xrightarrow{\text{6-PGDH}}$  | R-5-P + NADPH |

#### Keys:

|         |                                                       |
|---------|-------------------------------------------------------|
| Gal-1-P | = Galactose-1-phosphate                               |
| Glc-1-P | = Glucose-1-phosphate                                 |
| Glc-6-P | = Glucose-6-phosphate                                 |
| 6-PGA   | = 6-Phosphogluconate                                  |
| R-5-P   | = Ribulose-5-phosphate                                |
| NADP    | = Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate         |
| NADPH   | = reduced Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate |
| GALT    | = Galactose-1-phosphate uridylyltransferase           |
| PGM1    | = Phosphoglucomutase                                  |
| G-6-PDH | = Glucose-6-phosphate dehydrogenase                   |
| 6-PGDH  | = 6- Phosphogluconate dehydrogenase                   |

Measurement at 340 nm (NADP: no absorption, NADPH: strong absorption)



## Ziel der weiteren Forschung

- HDL: prüfen, ob HDL-Plasmakosmetik sinnvoll
- Drugtargets definieren, die durch ABCA1-S bereits angesteuert werden.
- CDG und seltene Erkrankungen: alle möglichen Krankheiten aufklären, durch Homozygotiemapping und Exomsequenzierung Therapieentwicklung, pränatale Diagnostik

- 58 -

- Folie 933 -

## Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

### Vorlesung: Hämostaseologie



Prof. Dr. med. Rolf Mesters

Medizinische Klinik und Poliklinik  
– Innere Medizin A –  
Hämatologie, Onkologie,  
Hämostaseologie, Pneumologie  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1

D-48149 Münster

Tel.: 0251 83-47594

Fax: 0251 83-49667

[mesters@uni-muenster.de](mailto:mesters@uni-muenster.de)

<http://medweb.uni-muenster.de/institute/meda>

- 60 -

- Folie 935 -

Marianne Jansen-Rust  
Tanja Seehafer

Anika Sietmann

Melanie Bach  
Michaela Schreiner  
Michaela Tirre

LIFA (geschlossen)

Laura Tegtmeyer  
Janine Reunert

Thorsten Marquardt

Volker Debus  
Clausius Werner

Stephan Rust

Universitätsklinikum Münster  
Klinik für Kinder- und  
Jugendmedizin

**Stephan Rust, Tel. 83 - 5 5182**  
**[rusts@uni-muenster.de](mailto:rusts@uni-muenster.de)**

Effizientes SNP-Chip basiertes Mapping und

„next generation sequencing“

beschleunigen die Aufklärung der

„molecular basis of inherited disease“

- 59 -

- Folie 934 -

# Hämorrhagische Diathese



**INTRINSISCH**

Kontaktsystem

XI

XII a

XI a

IX

IX a

VIII a

X

X a

V a

II a

Prothrombin

lösliches Fibrin

Fibrin

XIII a

quervernetztes Fibrin

**EXTRINSISCH**

Gewebefaktor VII a ← VII

IX a

II a

Fibrinogen

The diagram illustrates the coagulation cascade. It starts with 'Gewebefaktor VII a' (Tissue Factor VIIa) which activates 'X a'. 'X a' is also activated by 'IX a' and 'VIII a'. 'X a' then activates 'Thrombin'. 'Thrombin' is also activated by 'V a'. 'Thrombin' converts 'Fibrinogen' into 'Fibrin'. 'Thrombin' also activates 'V a' and 'VIII a'.

```
graph TD; GF[Gewebefaktor VII a] --> Xa[X a]; IXa[IX a] --> Xa; VIIIa[VIII a] --> Xa; Xa --> Thrombin; Va[V a] --> Thrombin; Thrombin --> Fibrinogen --> Fibrin; Thrombin --> Va; Thrombin --> VIIIa;
```

# Hämorrhagische Diathese

## Symptome und Befunde

- Petechien
- Hauthämatome/-Muskelhämatome
- Gelenkblutung
- Epistaxis
- Blutungen nach Verletzung/OP
- Menorrhagien/-Metrorrhagien
- Familienanamnese
- Medikamentenanamnese

- 6 -

- Folie 941 -

# Hämorrhagische Diathese

## Leitsymptome

- petechiale / purpuriforme Blutungen
- Gelenk-/Weichteilblutung
- großflächige Haut-/Muskelhämatome
- kombinierter Blutungstyp

- 7 -

- Folie 942 -

# Hämorrhagische Diathese

## Differentialdiagnose

- **Thrombozytopenien** / Thrombozytopathien
- **Koagulopathien** inkl. Hyperfibrinolyse
- **Vasopathien**

- 8 -

- Folie 943 -

# Hämorrhagische Diathese

## Labor-Basisdiagnostik

- **Thrombozytenzahl** / - Morphologie
- **Thromboplastinzeit n. Quick**
- **Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT)**

- 9 -

- Folie 944 -

# Thrombozytopenien

## Ursachen

- **Bildungsstörungen**
  - verminderte Megakaryozytopoese
  - ineffektive Thrombozytopoese
- **Erhöhter Verbrauch**
  - immunologische Mechanismen
  - nicht-immunologische Mechanismen
- **Sequestration bei Splenomegalie**

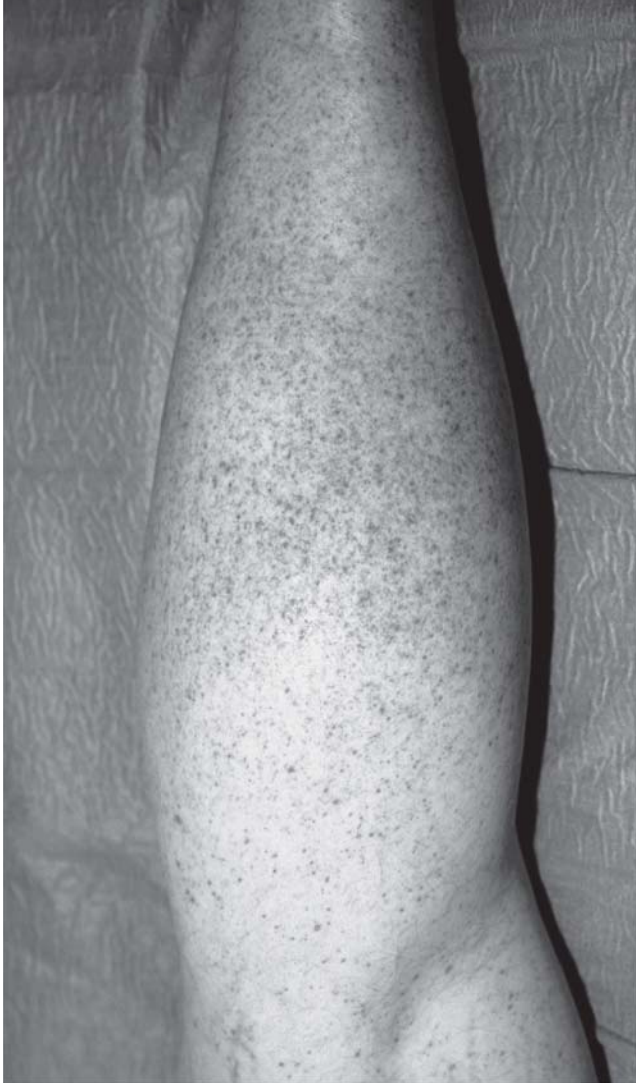
- 10 -

- Folie 945 -

Thrombozytäre Gerinnungsstörungen

- 11 -

- Folie 946 -



- 12 -

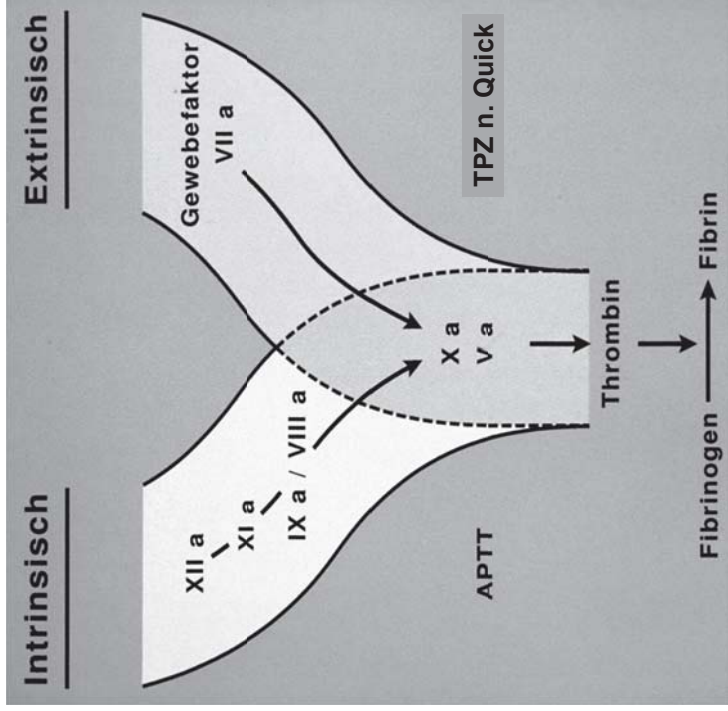
- Folie 947 -

Koagulopathien

- 13 -

- Folie 948 -





- 14 -

- Folie 949 -



- 15 -

- Folie 950 -

## Erworbene hämorrhagische Diathesen

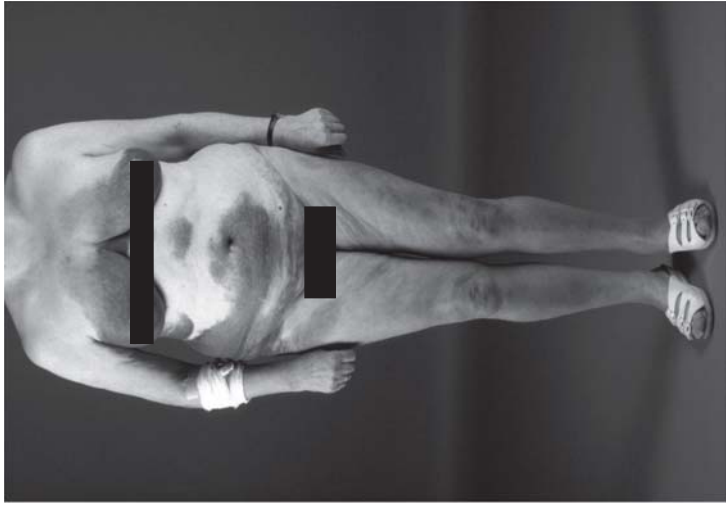
### Ursachen

- Lebersynthesestörungen
- Vitamin K-Mangel/-Antagonisten
- DIC / Hyperfibrinolyse
- Verlustkoagulopathie
- Medikamente
- Inhibitoren

- 16 -

- Folie 951 -

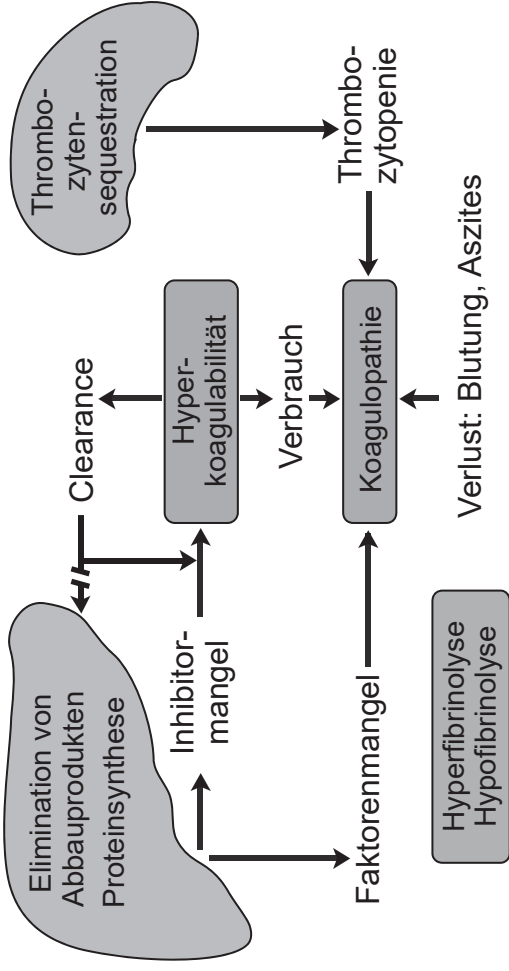




- Folie 953 -

- 18 -

## Leberzirrhose



- 19 -

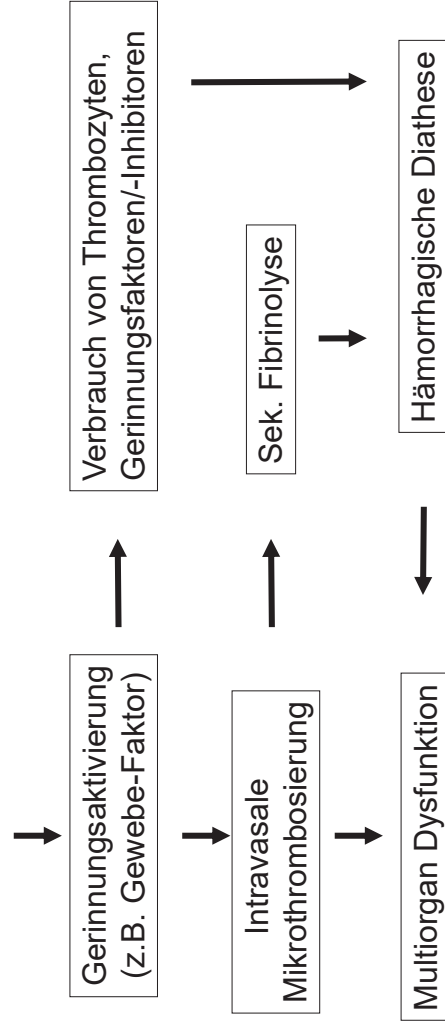


- Folie 955 -

- 20 -

## DIC - Pathophysiologie

### Grunderkrankung (z.B. Sepsis)



- Folie 956 -

- 21 -

## Disseminierte intravasale Gerinnung

### Diagnose

#### 1. Typische Grunderkrankung

#### 2. Progrediente Systemaktivierung:

- Thrombingeneration / Fibrinbildung: D-Dimere
- Inhibitorverbrauch: Antithrombin

#### 3. Globale Gerinnungsparameter:

- Thrombozyten, Quick, APTT, Fibrinogen

→ Verbrauchskoagulopathie

- 22 -

- Folie 957 -

## Anamnese

J.L., 41 Jahre

- Cholezystektomie bei Cholezystolithiasis
- 9. postoperativer Tag: livide Schwellung des linken Arms
- innerhalb weniger Stunden massivste Schmerzen, Marmorierung u. Blasenbildung
- duplex-sonographisch fehlender venöser u. arterieller Fluß

- 23 -

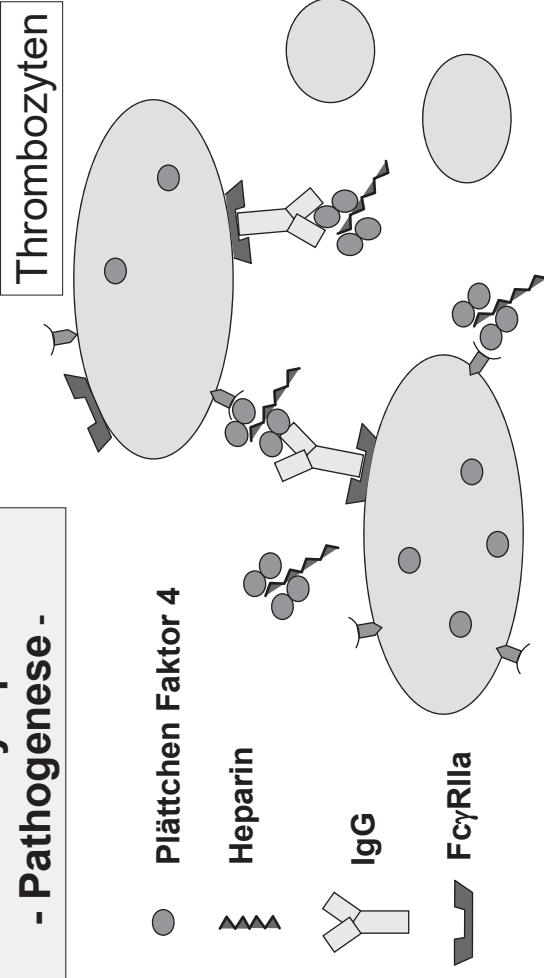
- Folie 958 -



- 24 -

- Folie 959 -

### Heparin-induzierte Thrombozytopenie - Pathogenese -



- 25 -

- Folie 960 -



# Heparin-induzierte Thrombozytopenie

| Nicht-immunologisch    |                   | Immunologisch                                                                       |
|------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Beginn                 | Tag 1- 2          | Tag 5 -10<br>(Reexposition?; nach Absetzen?)                                        |
| Häufigkeit             | 5 - 10%           | 1-3%                                                                                |
| Thrombozytopenie       | >100,000/ $\mu$ l | <100,000/ $\mu$ l oder Abfall $\geq$ 50%<br>(Mittelwert: $\approx$ 60,000/ $\mu$ l) |
| Klinische Präsentation | Asymptomatisch    | Thromboembolien                                                                     |
| Therapie               | Ø                 | Danaparoid, <b>Argatroban</b> ,<br>Bivalirudin                                      |

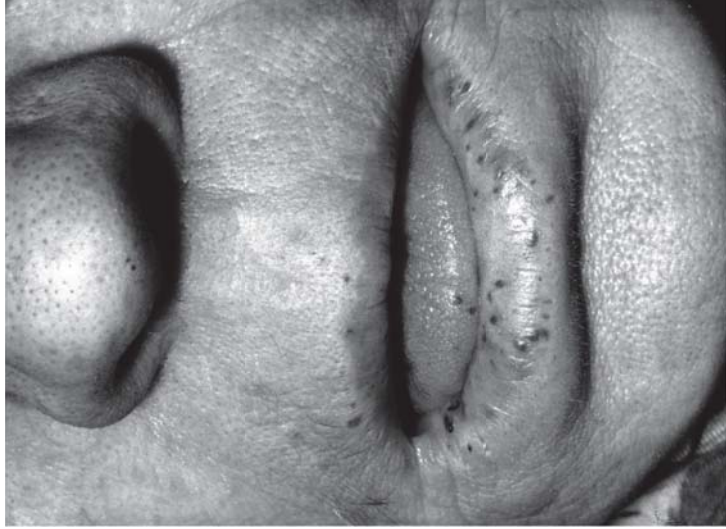
- Folie 961 -

# Vaskuläre hämorrhagische Diathesen

## Ursachen

- **Angeboren**
  - M. Osler
  - Bindegewebskrankungen
- **Erworben**
  - Vaskulär-allergische Purpura
  - Purpura senilis
  - Amyloidose
  - M. Cushing, Kortikosteroide
  - Vitamin C-Mangel (Skorbut)

- Folie 962 -



- Folie 963 -



- Folie 964 -



# Hämorrhagische Diathese

## Labor-Spezialdiagnostik

- Blutungszeit
- Fibrinogen / Thrombinzeit
- von Willebrand Faktor Aktivität, -Ag, -Multimere
- Faktor XIII
- alpha-2 Antiplasmin
- Thrombozytenaggregometrie
- Einzelfaktoren-Analyse

- 30 -

- Folie 965 -

# Hämotherapie bei Leberzirrhose

Strenge Indikationsstellung !  
(Blutungen, Operationen, Punktionen)

Plasma  
↓  
Antithrombin + PPSB  
↓  
± Thrombozyten ± Fibrinogen / F XIII

- Fragl. Stellenwert: **DDAVP** (ineffektiv bei akuter GI-Blutung)

- 31 -

- Folie 966 -

## Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

### Vorlesung: Kardiale Diagnostik



Dr. med. Michael Erren

Centrum für Laboratoriumsmedizin  
– Zentrallaboratorium –  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1  
D-48149 Münster  
Tel.: 0251 83-47233  
Fax: 0251 83-47225  
[erren@uni-muenster.de](mailto:erren@uni-muenster.de)  
[www.klchi.uni-muenster.de](http://www.klchi.uni-muenster.de)

- 1 -

- Folie 967 -

# Kardiale Diagnostik

Arteriosklerose

Akutes Koronarsyndrom (ACS)

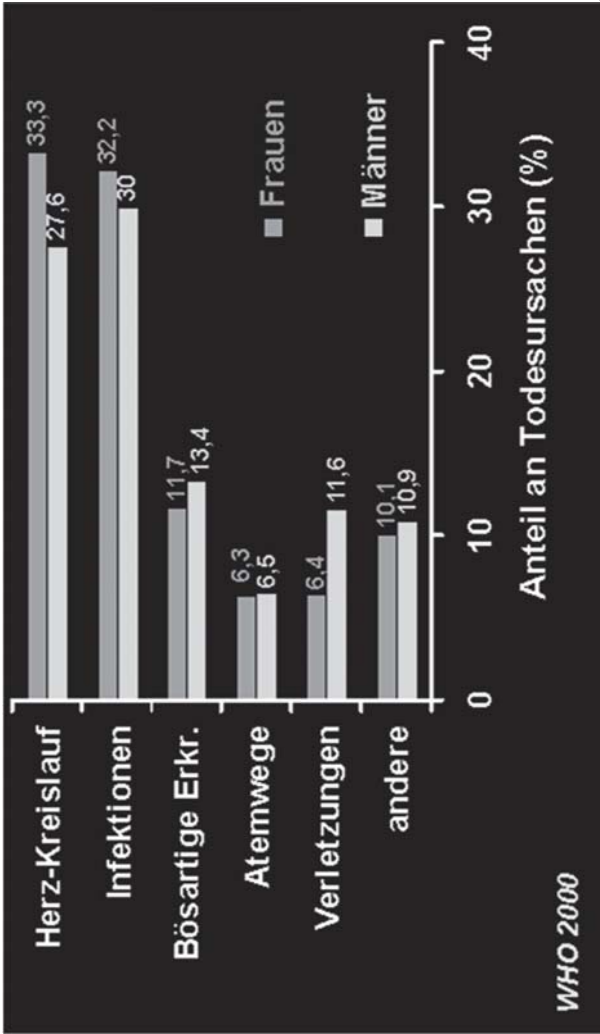
Akuter Myokardinfarkt (STEMI od. NSTEMI)  
Instabile Angina pectoris

Herzinsuffizienz

- 2 -

- Folie 968 -

### Todesursachen weltweit 1999



- 3 -

- Folie 969 -

### Kardiovaskuläre Risikofaktoren

#### Nicht modifizierbar

- Positive Familienanamnese
- Positive Eigenanamnese
- Geschlecht (männlich)
- Alter (M > 45 J., F > 55 J.)
- KHK-Risikogene
  - Kardiomyopathien, Arrhythmien
  - Lipide, Homocystein
  - Assoziationen mit Arteriosklerose

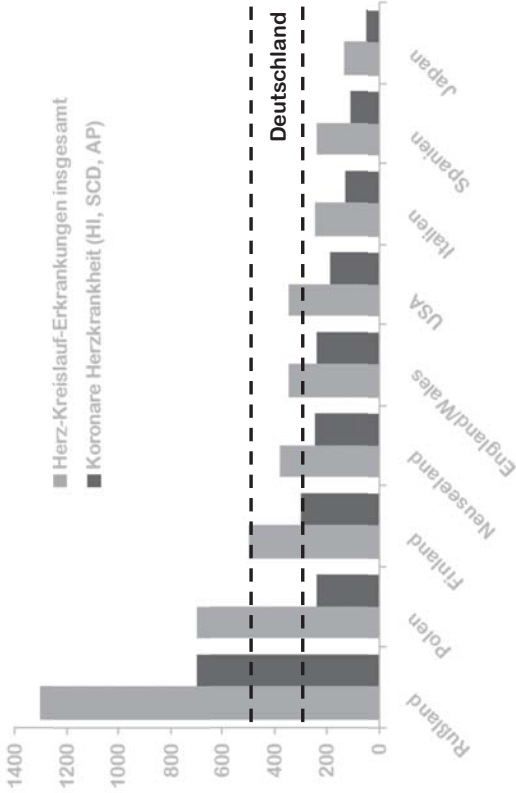
#### Modifizierbar

- Rauchen
- Ernährung / Übergewicht
- Exzessiver Alkoholmißbrauch
- Körperliche Inaktivität
- Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Hyper- / Dyslipidämien
  - hohes LDL-Cholesterin
  - niedriges HDL-Cholesterin
  - hohe Triglyceride
  - [hohes Lipoprotein(a)]
- Hyperhomocysteinämie
- Entzündung

- 5 -

- Folie 971 -

Jährliche Todesfälle/  
100.000 Einwohner

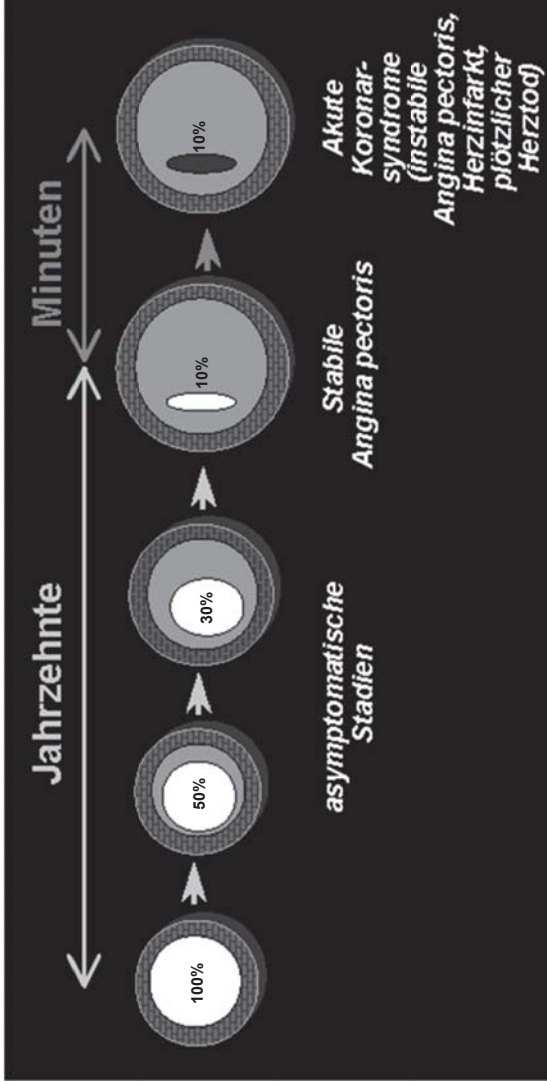


nach WHO, Weltgesundheitsstatistik 1998

- 4 -

- Folie 970 -

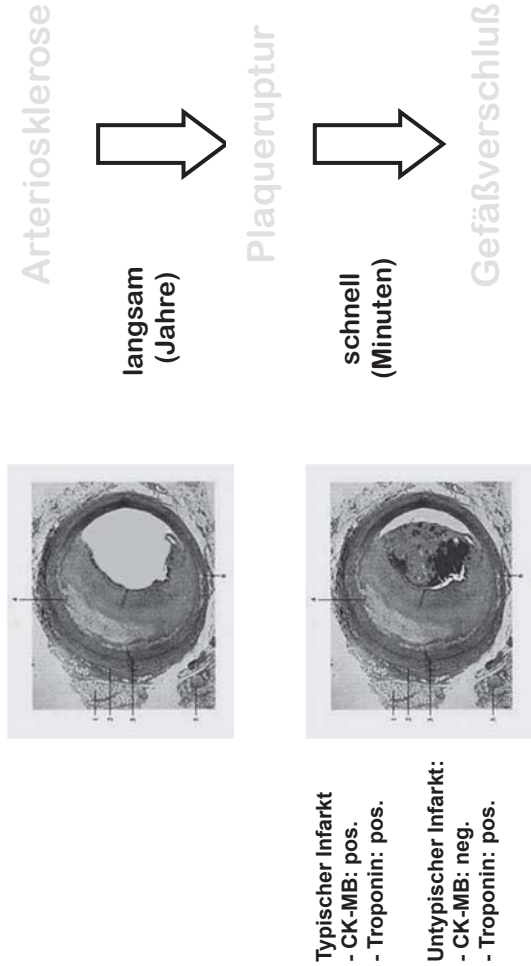
### Zeitablauf der Koronaren Herzkrankheit



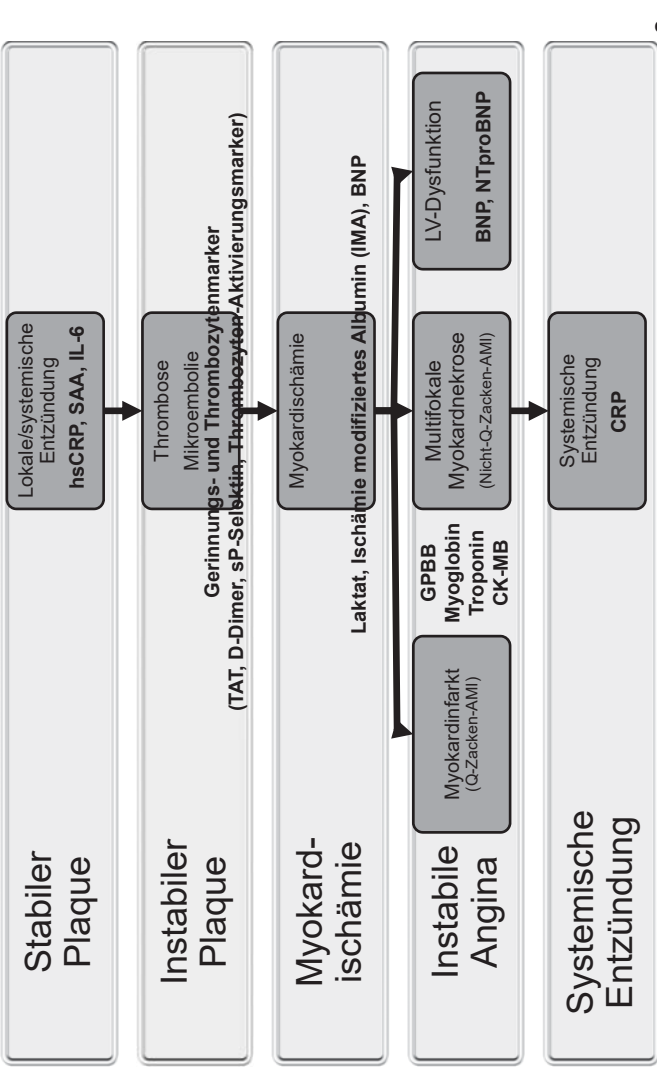
- 6 -

- Folie 972 -

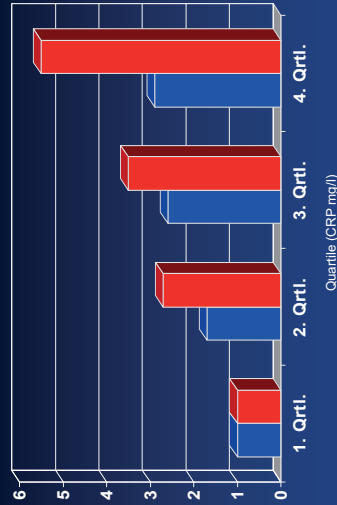
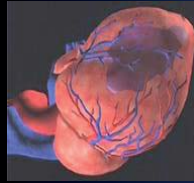
# Arterielle Thrombose



Pathophysiologie des akuten Koronarsyndroms (ACS): Zuordnung geeigneter Laboruntersuchungen

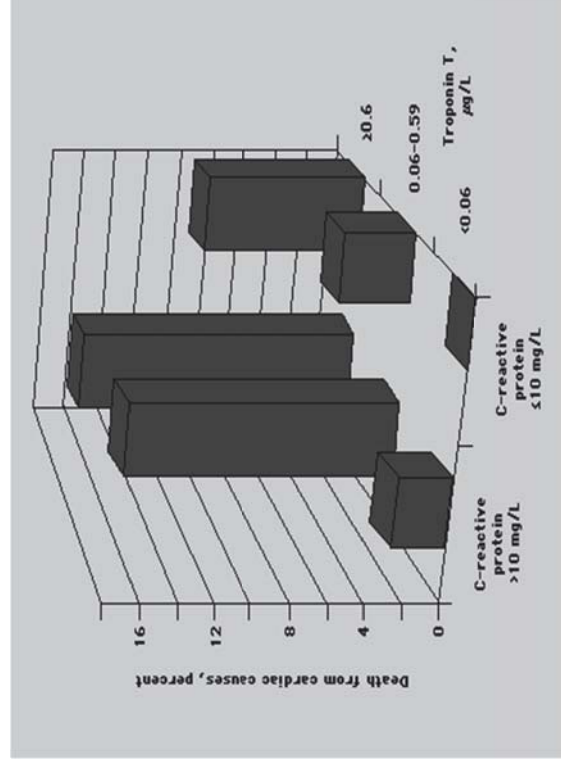


## Herzinfarkt: CRP und relatives Risiko



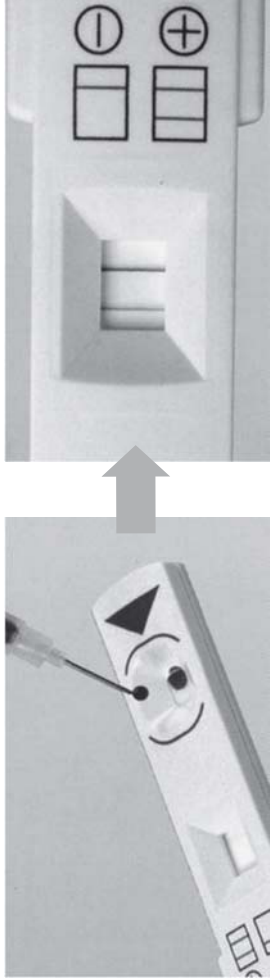
women <1.5 1.5-3.7 3.8-7.3 >7.3  
men <0.6 0.6-1.1 1.2-2.1 >2.1

Women's Health Study (Ridker PM NEJM, 1997)  
Physicians' Health Study (Ridker PM Circulation, 1998)



**Elevated levels of C-reactive protein predict long-term outcome in unstable angina** In the FRISC trial of 917 patients with unstable angina, elevated levels of C-reactive protein, obtained within 24 hours, are associated with an increased incidence of death from cardiac causes at two years; its effects are additive to maximal troponin T levels. (Data from Lindahl, B, Toss, H, Siegbahn, A, et al, N Engl J Med 2000; 343:1139.)

Point-of-Care Testing von Herzmarkern



Ist schneller besser?

- Nekrose: Troponin, Myoglobin, CK-MB
- Entzündung: CRP
- Herzinsuffizienz: BNP

Aktuelle AMI-Kriterien der ESC / ACC (2000)  
[ESC: European Society of Cardiology; ACC: American College of Cardiology]

Wesentlicher Unterschied: Neuformulierung des Laborteils  
Typischer Anstieg und Abfall biochemischer Herzmarker

(cTnI oder cTnT, CK-MB)

Gleichzeitig eines der folgenden zwei Kriterien:

- Ischämie-Symptome
- EKG-Veränderungen  
(pathologische Q-Wellen/ST-Hebung oder -Senkung)  
bzw. pathologischer Coro-Befund

DD Myokardinfarkt:

Myokarditis, Lungenembolie, toxische oder traumatische Schädigung

Alte AMI-Kriterien der WHO (1994)

Erfüllung von mindestens 2 der 3 nachfolgenden Kriterien:

- 1. Brustschmerz  
> 20 Minuten, resistent auf Nitroderivate
- 2. Infarkttypische EKG-Veränderungen  
in 2 benachbarten Ableitungen des 12-Kanal EKG  
(ST-Hebung/Senkung, T-Wellen-Inversion, Q-Wellen, verbreiteter QRS-Komplex)
- 3. Herzmarker  
Anstieg der Aktivitäten kardialer Enzyme im Blut (CK-MB, GOT, LDH-1)  
[Sensitivität und Spezifität unzureichend]

Der ideale Herzmarker

Hohe Sensitivität

- Hohe Konzentration im Myokard
- Geringe Molekülgröße
- Schnelle Freisetzung (Frühdiagnostik)
- Lange Halbwertszeit (Spätdiagnostik)

Hohe Spezifität

- Nicht in anderem Gewebe vorhanden
- Nicht im Blut Gesunder vorhanden

Klinische Bewertung

- Freisetzung proportional zum Schaden
- Prognostische Aussagen
- Diagnostische und/oder Therapeutische Konsequenzen

Analytische Bewertung

- Einfache und schnelle Methoden
- Gute Präzision und Richtigkeit
- Kostengünstig



# Biochemische Herzmarker

**Ja:**

- CK und CK-MB (Creatinkinase und Creatinkinase vom Herzmuskeltyp)
- Troponin I oder Troponin T
- Myoglobin

**Nein:**

- LDH und ~~α-HBDH~~ (Lactat-Dehydrogenase und Lactat-Dehydrogenase Typ I)
- GOT (~~Glutamat-Oxalacetat-Transaminase~~)

**Neue Parameter:**

- H-FABP, GPBB, IMA

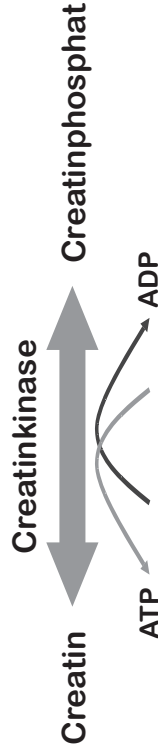
- 15 -

- Folie 981 -

## Creatinkinase (CK)

**Eigenschaften und Funktion**

Intrazellulär lokalisiertes Enzym des Energiestoffwechsels:



- 17 -

- Folie 983 -

# Charakteristika von Laborparametern für die Myokardinfarkt-Diagnostik

| Laborparameter | MG (kD)                                 | Anstieg (Stunden) | Normalisierung (Tage) |
|----------------|-----------------------------------------|-------------------|-----------------------|
| GPBB neu       | 194<br>(aktive + passive Ausschleusung) | 1-4               | 1-2                   |
| H-FABP neu     | 15                                      | 2-5               | 1                     |
| Myoglobin      | 18                                      | 2-6               | 1                     |
| Troponin I     | 24                                      | 3-8               | 7-10                  |
| Troponin T     | 39                                      | 3-8               | 7-14                  |
| CK             | 86                                      | 3-12              | 3-4                   |
| CK-MB          | 86                                      | 3-12              | 2-3                   |
| GOT (AST)      | 93                                      | 6-12              | 3-4                   |
| LDH-1 (HBDH)   | 135                                     | 6-12              | 7-14                  |

- Folie 982 -

## Nichtkardiale Ursachen hoher CK-Werte

- Intramuskuläre Injektionen
- Reanimation, Elektrokardioversion
- Trauma
- Chirurgische Eingriffe
- Rhabdomyolyse
- Dermatomyositis, Polymyositis
- Muskeldystrophie Duchenne
- Starke körperliche Belastung (Sport!)

„Immer dann, wenn Muskelgewebe zerstört wird ...“

- 18 -

- Folie 984 -

Creatinkinase (CK)

Dimere aus zwei Proteinen M und/oder B

- Skelettmuskel → CK-MM
- Herzmuskel → CK-MB
- Gehirn, Darm, Uterus → CK-BB
- Mitochondrien → CK-MiMi

„Falsch hohe“ CK-MB-Werte

Makro-CK

Typ I (Alter)

Immunkomplexe (aus CK-BB und IgG, bis 1% der Fälle)

Typ II (Tumoren)

Aggregate (aus CK-MiMi)

CK-BB

Hirntumoren, neurologische Erkrankungen, Darm

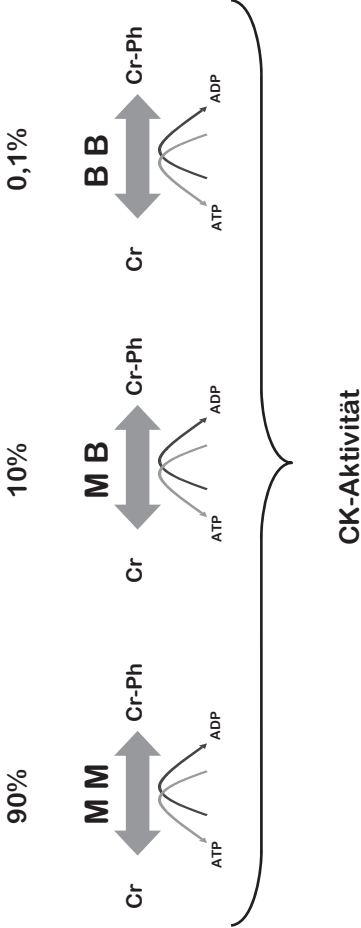
CK bei Herzinfarkt

Gesamt-CK: > 100 U/L

CK-MB: 6 - 20% der Gesamt-CK

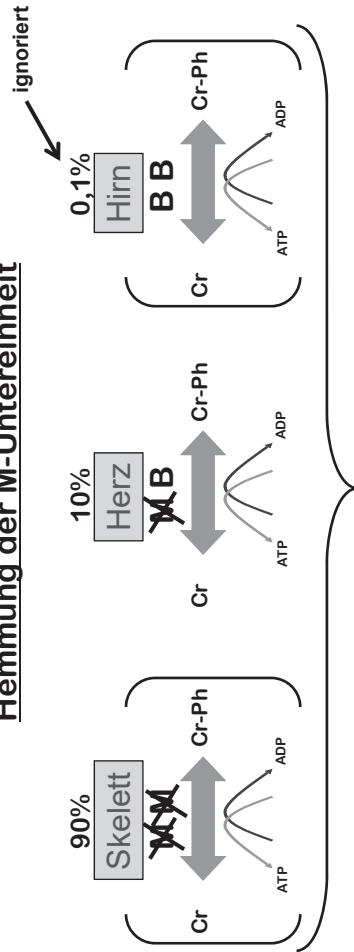
(innerhalb 6 - 36 Stunden nach infarktverdächtigem Ereignis)

Bestimmung CK Gesamtaktivität



## Bestimmung CK-MB Aktivität

### Hemmung der M-Untereinheit

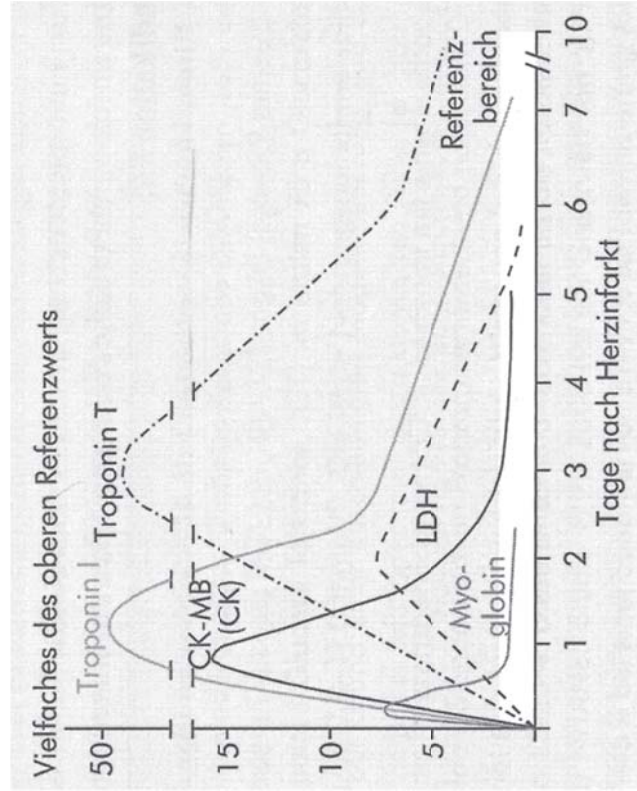


Ergebnis x 2  
= CK-MB Aktivität

- 23 -

- Folie 989 -

## Gewebeverteilung der CK und ihrer Isoenzyme



- Folie 991 -

- 25 -

## Gewebeverteilung der CK und ihrer Isoenzyme

| Gewebe                   | CK-Aktivität (U/g Feuchtgewicht) | CKMM (%) | CKMB (%) | CKBB (%)       |
|--------------------------|----------------------------------|----------|----------|----------------|
| Skelettmuskel            | 2500-3000                        |          |          |                |
| schnelle (weißes) Fasern |                                  | 97-99    |          | < 0,1          |
| langsame (rote) Fasern   |                                  | 95       |          | falsch positiv |
| Myokard                  | 500-700                          |          |          |                |
| normal                   |                                  |          | Jogger 5 | falsch positiv |
| pathologisch verändert   |                                  |          | Junge 5  | falsch negativ |
| Gehirn                   | 200-300                          |          |          |                |
| Gastrointestinaltrakt    | 120-150                          |          |          | falsch positiv |
| Blase                    | 85                               |          |          | 100            |
| Uterus                   |                                  |          |          | 100            |
| ohne Schwangerschaft     | 165                              |          |          | 100            |
| während Schwangerschaft  | 245                              |          | 6        | 94             |
| Plazenta                 | 250                              | 19       | 1        | 80             |
| Prostata                 | 85                               |          |          | 100            |
| Lunge                    | 15                               | 0-20     |          | 80-100         |

- 24 -

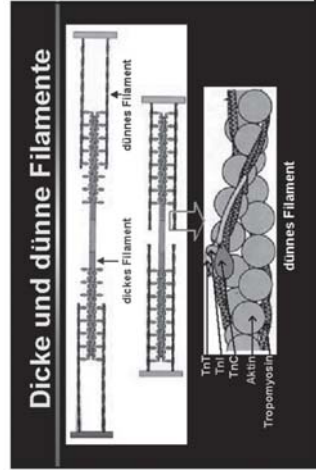
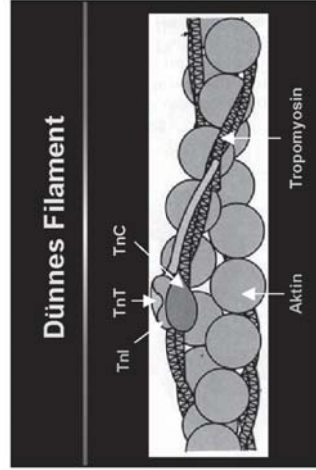
- Folie 990 -

## Troponine

5% des Gesamtproteins im quergestreiften Muskel

MG des TnICT-Komplexes: 78 kDa

Untereinheiten: Troponin T (30 kDa)  
Troponin I (30 kDa)  
Troponin C (18 kDa) **nicht herzspezifisch!**



- Folie 992 -

- 26 -

|                         | <u>Troponin T</u><br>Fa. Roche | <u>Troponin I</u><br>> 20 Firmen    |
|-------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| Herzspezifische Isoform | ja                             | ja !!!                              |
| Frei im Zytoplasma      | 6-8% (2 Gipfel)                | 3-4% (1 Gipfel)                     |
| Diagnostisches Fenster  | 14-21 Tage                     | 9-12 Tage                           |
| Komplexe im Serum       | (-)                            | C/I und C/II/T                      |
| Proteolyse              | (-)                            | amino- und carboxyterminal          |
| Sonstige Formen         | (-)                            | oxidiert, reduziert, phosphoryliert |

**Troponin C: keine herzspezifische Isoform!**

## Referenzbereich kardiale Troponine

### Akuter Myokardinfarkt (AMI)

Meßwert oberhalb  
99%-Perzentile  
eines gesunden Referenzkollektivs

oder

Basiswert steigt um  
>20%

Variationskoeffizient im Entscheidungsbereich:  
< 10% (z.B. < 0,03 ng/ml)

| Testsystem                | 99%-<br>Perzentile | 10% Impräzision<br>(Grenzwert) |
|---------------------------|--------------------|--------------------------------|
| Abbott AxSYM              | 0,50               | 1,22                           |
| Bayer ACS:180             | 0,10               | 0,37                           |
| Bayer Centaur             | 0,15               | 0,33                           |
| Beckmann Access           | 0,04               | 0,06                           |
| Biomerieux Vidas          | 0,10               | 0,36                           |
| Byk Sangtec Liaison       | 0,03               | 0,07                           |
| Dade Behring Dimension    | 0,07               | 0,26                           |
| Dade Behring Stratus CS   | 0,05               | 0,10                           |
| DPC Immulite              | 0,20               | 0,32                           |
| Ortho Vitros ECI          | 0,10               | 0,44                           |
| Tosoh AIA 21              | 0,06               | 0,09                           |
| Roche Elecsys/E170 (cTnT) | 0,01               | 0,04                           |

\* Gemäß IFCC C-SMCD 2003 /<sup>54/</sup>; Angaben in µg/l

## Troponine – analytische Probleme

Standardisierung  
cTnI: > 20 Testsysteme

### Falsch positive cTn Resultate

Prävalenz: 0,2-3 %

- Heterophile AKs
- Humane Anti-Maus AKs
- Rheumafaktoren
- Immunkomplexe
- Fibringerinnsel

Falsch niedrige/negative Resultate  
Autoantikörper gegen cTn: 10%



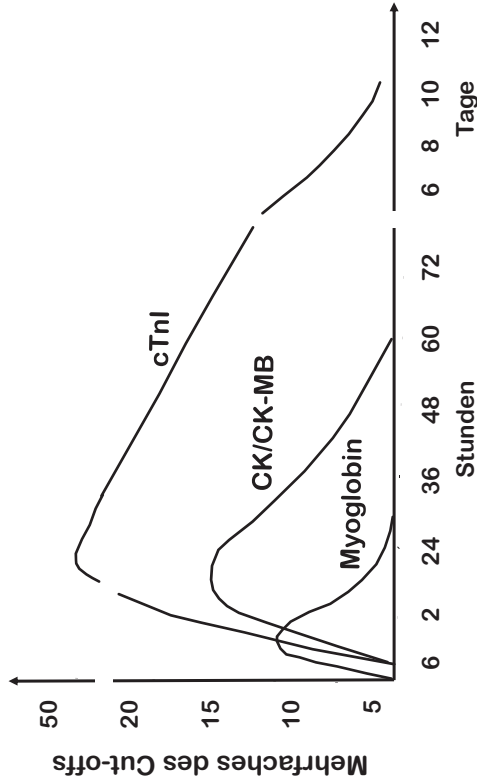
Troponin – auch erhöht bei ...

- Myokarditis
  - Lungenembolie
  - Toxisch
  - Trauma/OP
  - Poly- und Dermatomyositis
- erhöhte Expression kardialer Isoformen im quergestreiften Muskelgewebe bei chronischen Muskelerkrankungen
- Niereninsuffizienz
- Korrelation zu chronischer Myositis

- 31 -

- Folie 997 -

Verlauf ohne Thrombolyse



Zeit nach Einsetzen der Symptomatik

- 33 -

- Folie 999 -

Myoglobin

- Eigenschaften
- Intrazellulärer Transport von O<sub>2</sub> im Muskelgewebe
- Pathophysiologie
- Herzinfarkt: Freisetzung aus geschädigten Herzmuskelzellen
- Vorteile als Herzmarker
- Hohe Sensitivität, früher Anstieg, schneller Abfall
- [hohe Zeitauflösung: Ausschuß, Reinfarkt, Thrombolysetherapie, PCI]
- Nachteile
- Niedrige Spezifität, Verfügbarkeit

- 32 -

- Folie 998 -

Diagnostische Sensitivität bei V.a. Myokardinfarkt

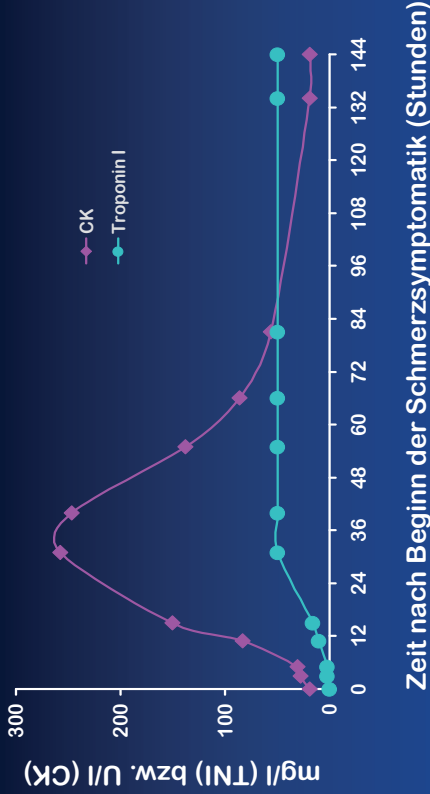
| Stunden nach Schmerzbeginn | 1 - 2 |  |  |  | 3 - 4 |  | 5 - 6 |  |
|----------------------------|-------|--|--|--|-------|--|-------|--|
|                            | -     |  |  |  | -     |  | 41%   |  |
| ST-Strecken-Senkung        |       |  |  |  |       |  |       |  |
| Myoglobin                  | 35%   |  |  |  | 80%   |  | 95%   |  |
| CK-MB Masse                | 30%   |  |  |  | 70%   |  | 90%   |  |
| CK-MB Aktivität            | 15%   |  |  |  | 35%   |  | 70%   |  |
| cTroponin I od. T          | 25%   |  |  |  | 60%   |  | 80%   |  |
| Sensitives cTn I od. cTnT  | >25%  |  |  |  | >60%  |  | >80%  |  |

- 34 -

- Folie 1000 -



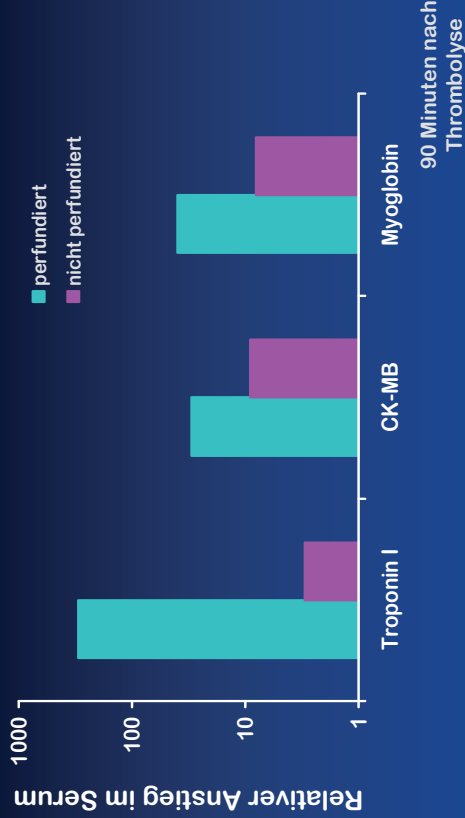
## Verlauf ohne Thrombolyse



- 35 -

- Folie 1001 -

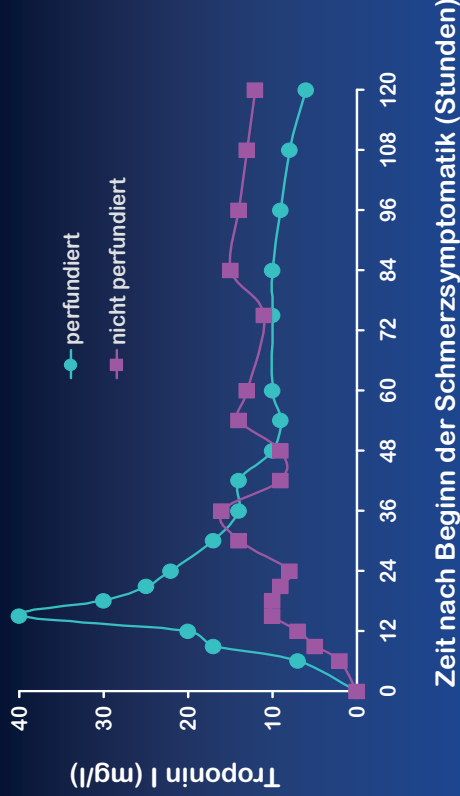
## Herzinfarkt-Marker nach Thrombolyse



- 37 -

- Folie 1003 -

## Verlauf bei Thrombolyse



- 36 -

- Folie 1002 -

## Biochemische Herzmarker

### Neue Parameter:

- **Nekrose:** H-FABP (Heart Fatty Acid Binding Protein; MG 15 kD)  
Myoglobin / H-FABP: < 10 => Herz; > 20 => Skelett (Frühdiagnostik, Reinfarkte, Lysetherapie)
- **Ischämie:** GPBB (Glykogenphosphorylase Isoenzym BB, herzspezifisch)  
Ischämie (nicht andere Genese) => Hypoxie + Hypoglykämie => Glykogenolyse => Freisetzung sehr früh (aktiv), Spezifität = CK-MB
- **Ischämie:** IMA (Ischämie-modifiziertes Albumin) [FDA: IMA + Troponin => negativer prädiktiver Wert +++]

### Akzessorische Parameter:

- **Akute Phase Reaktion:** CRP, Interleukin 6
- **Gerinnung:**  
Prothrombinfragment F1+2, Thrombin-Antithrombin III-Komplex, Plasminogen-alpha2-Antiplasmin-Komplex
- **Metabolisch:** Lactat, Azidose
- **Rechtsherz-Insuffizienz:** GLDH, GOT, GPT, PCHE
- **Niereninsuffizienz:** Kreatinin, Harnstoff

- 38 -

- Folie 1004 -

Herzinsuffizienz und neurohumorale Aktivierung

Herzfunktion korreliert mit nahezu allen Parametern der neurohumoralen Aktivierung

- Renin
- Angiotensin
- Aldosteron
- Katecholamine
- Natriuretische Peptide (ANP, BNP!!!)
- cGMP
- Antidiuretische Hormon
- Endothelin
- Zytokine (IL6, TNF)

- 39 -

- Folie 1005 -

Herzinsuffizienz I

- Struktureller Umbau (Remodeling) + neuroendokrinologische Aktivierung (Sympathikus, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, Vasopressin, Endothelin, Zytokine)
- Bewertung: akut = positiv, chronisch = negativ
- Endogene Antagonisten: kardiales natriuretisches Peptidsystem (ANP, BNP, CNP) + NO = Vasodilatation + Diurese
- Duales System: ANP + BNP
  - ANP (Vorhöfe, Dehnung, Speicherung, akut)
  - BNP (Kammer, Spannung, keine Speicherung, chronisch)
- Sekretionsmuster :  
Frühstadium: Vorhofüberdehnung ANP  
Spätstadium: Kammerhypertrophie BNP
- BNP:
  - negativ: Ausschlussdiagnostik (hoher prediktiver Wert)
  - positiv => kardiologische Abklärung
- Indikationen: Diagnose, Risikostratifizierung, Verlaufs- + Therapiekontrolle  
Herzinsuffizienz: AMI + ACS: Risikostratifizierung

- 40 -

- Folie 1006 -

Herzinsuffizienz II

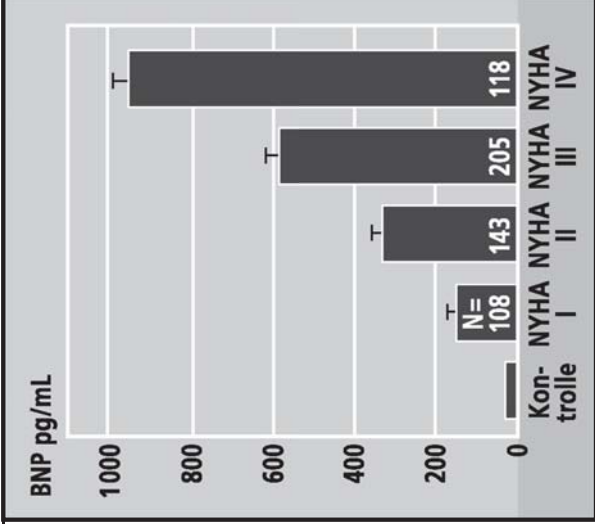
- BNP / ANP: > 1
- BNP: proportional NYHA-Stadium (jedoch große Überlappung)
- BNP: < 100 pg/ml Ausschluss
- BNP: 100 - 400, Vielzahl DD
- BNP: > 400 pg/ml HI od. LV-Dysfunktion bei AMI oder ACS (cave Niereninsuffizienz)
- BNP: > 800 pg/ml Hochrisiko
- Therapiekontrolle: => Abnahme; Zielwert unklar (interindividuelle Streuung, Alter)
- Risikostratifizierung: AMI + ACS
- Standardisierte Abnahme nicht nötig: nicht circadian, Körperlage, Aktivität, RT-stabil
- Cave: Nieren-/Leberinsuff., Hypervolämie
- BNP: therapeutisch, HWZ nur 2 Std.
- cGMP:
  - Second Messenger von ANP, BNP, C-Typ-natriuretisches Peptid (Endothel)
  - klinisch nicht mehr bedeutsam

- 41 -

- Folie 1007 -

Ausmaß der Herzinsuffizienz und BNP-Konzentration

- BNP: proportional NYHA-Stadium (jedoch große Überlappung)
- BNP: < 100 pg/ml Ausschluss
- BNP: 100 - 400 pg/ml, Vielzahl DD
- BNP akut: > 400 pg/ml HI od. LV-Dysfunktion bei AMI oder ACS
- BNP chronisch: > 800 pg/ml Hochrisiko
- Therapiekontrolle: => Abnahme; Zielwert unklar (intra-/interindividuelle Streuung, Alter)
- Risikostratifizierung: AMI + ACS
- Standardisierte Abnahme nicht nötig: nicht circadian, Körperlage, Aktivität, RT-stabil
- Cave: Nieren-/Leberinsuff., Hypervolämie
- BNP: therapeutisch, HWZ nur 2 Std.



- 42 -

- Folie 1008 -

# Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

## Vorlesung: Arteriosklerose



Prof. Dr. med. J.-R. Nofer, MBA

Centrum für Laboratoriumsmedizin  
– Zentrallaboratorium –  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1  
D-48149 Münster  
Tel.: 0251 83-47228  
Fax: 0251 83-47225  
[nofer@uni-muenster.de](mailto:nofer@uni-muenster.de)  
[www.klichi.uni-muenster.de](http://www.klichi.uni-muenster.de)

## Anitschkow-Hypothese

### Cholesterinakkumulation als Ursache der Arteriosklerose



Nikolai N. Anitschkov (1885 – 1964)

**Cholesterinreiche Diät führt zur Akkumulation des Cholesterins in der Arterienwand und schließlich zur Arteriosklerose**

Anitschkow N, Chalataw S. „Über experimentelle Cholesterinsteatose und ihrer Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. Zentrbl. Allg. Pathol. Pathol. Anat. 1913;24:1-9

## Arteriosklerose und Atherosklerose

### Arteriosklerose (Lobstein 1833)

- charakterisiert die durch Alterung und hämodynamisch bedingten Veränderungen der Arterienwand, an erster Stelle die Kalzifizierung.

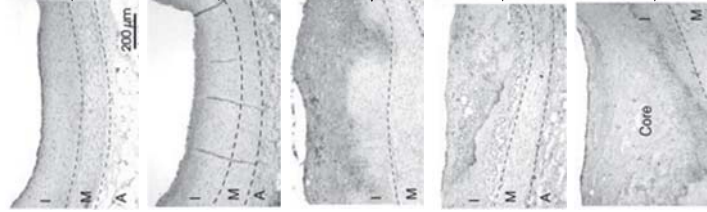
Lobstein JE. *Classe seconde. Maladies des arteres. In : Traites d'Anatomie Pathologique. Tome second: Conetant l'anatomie patologique speciale. Levrault Paris 1833.*

### Atherosklerose (Marchand 1904)

- bezeichnet die die Arteriosklerose begleitenden Intimaverfettungen von Arterienwand

Marchand F. Über Arteriosklerose (Athero-Sklerose). Verh. dzsch. Congr. inn. Med. 1904;21:23-59

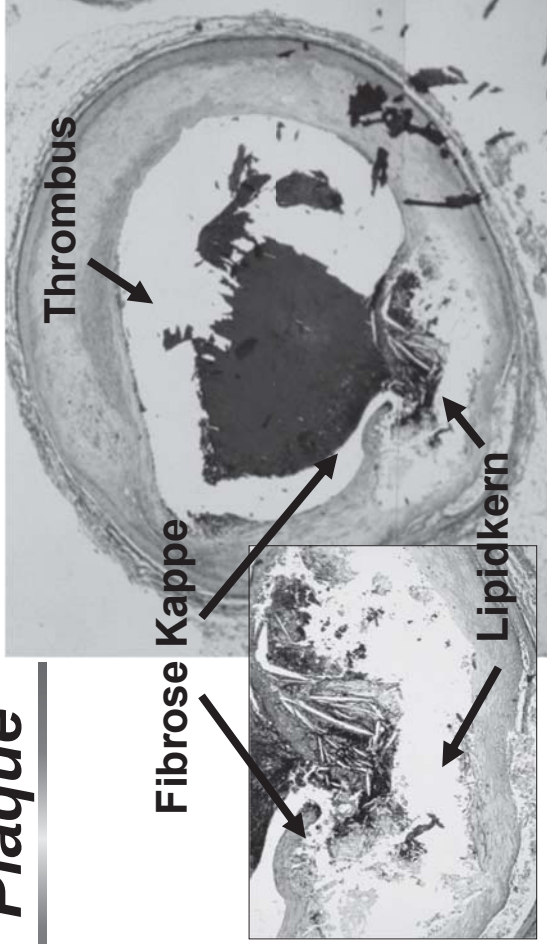
## Arteriosklerose - Pathologie



| Nomenklatur<br>Histologie                                                                                                                                                   | Progressionstufen                                                                                                            | Wachstum                               | Beginn            | Klinik                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------|------------------------|
| Typ I Läsion – „initial“<br>Isolierte einzelne Schaumzellen                                                                                                                 | <pre>graph LR; I((I)) --&gt; II((II)); II --&gt; III((III)); III --&gt; IV((IV)); IV --&gt; V((V)); V --&gt; VI((VI));</pre> | durch Lipidakkumulierung               | ab erster Dekade  | ohne Symptome          |
| Typ II Läsion – „fatty streak“<br>Intrazelluläre Akkumulation von Cholesterin                                                                                               |                                                                                                                              |                                        | ab dritter Dekade | mit oder ohne Symptome |
| Typ III Läsion – „intermediär“<br>Typ II + einzelne extrazelluläre Cholesterinansammlungen                                                                                  |                                                                                                                              |                                        |                   |                        |
| Typ IV Läsion – „Atherom“<br>Typ II + extrazellulärer Lipidkern (Cholesterinkristalle)                                                                                      |                                                                                                                              | durch kollagen und glatte Muskelzellen | ab vierter Dekade |                        |
| Typ V Läsion – „Fibroatherom“<br>extrazellulärer Lipidkern + fibrotische Veränderungen (Akkumulation von Kollagen, Einwanderung und Proliferation von glatten Muskelzellen) |                                                                                                                              | durch Thrombose<br>Hämorrhagie         |                   |                        |
| Typ VI Läsion – „kompliziert“<br>Ruptur des Atheroms<br>Hämatom, Thrombus                                                                                                   |                                                                                                                              |                                        |                   |                        |



# Rupturierte Plaques



- 5 -

- Folie 1013 -

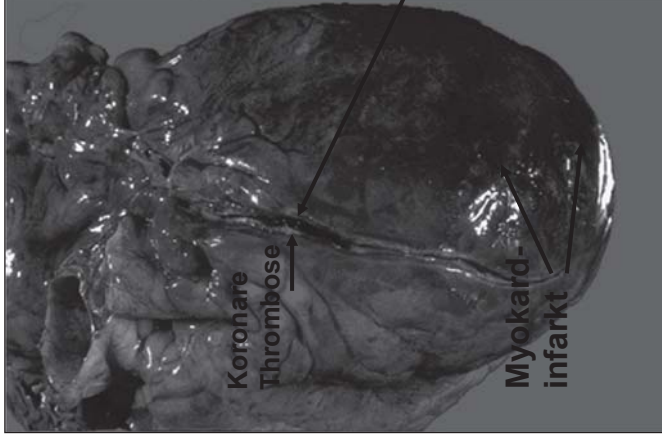
## Pathogenese der Arteriosklerose Hauptfragen der letzten 100 Jahre

- Welche Mechanismen liegen der Akkumulation des Cholesterins in Makrophagen zugrunde
- Welche Mechanismen wirken der Entstehung der cholesterinbeladenen Makrophagen (Schaumzellen) entgegen
- Woher stammen die Makrophagen der Arterienwand

- 7 -

- Folie 1015 -

# Rupturierte Plaques Koronare Thrombose und Myokardinfarkt



- 6 -

- Folie 1014 -

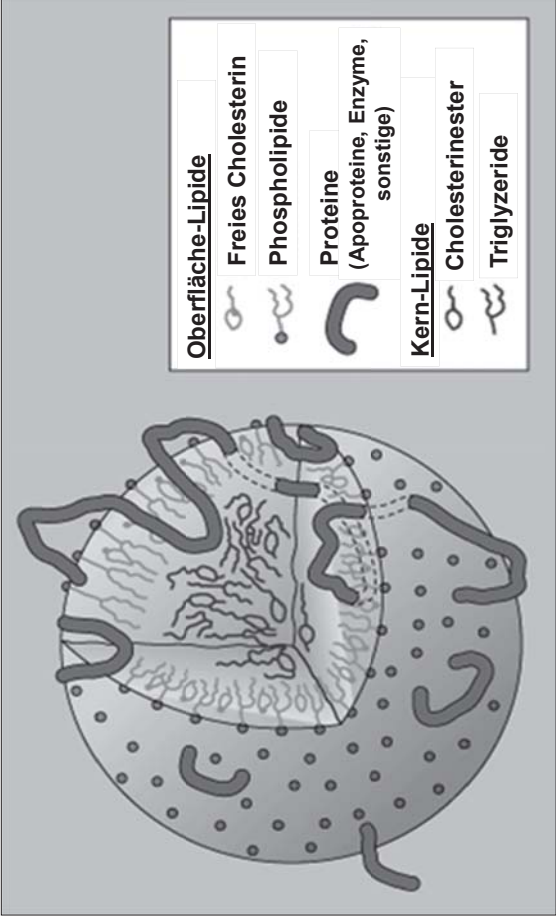
## Pathogenese der Arteriosklerose Hauptfragen der letzten 100 Jahre

- Welche Mechanismen liegen der Akkumulation des Cholesterins in Makrophagen zugrunde
- Welche Mechanismen wirken der Entstehung der cholesterinbeladenen Makrophagen (Schaumzellen) entgegen
- Woher stammen die Makrophagen der Arterienwand

- 8 -

- Folie 1016 -

# Struktur der Lipoproteine



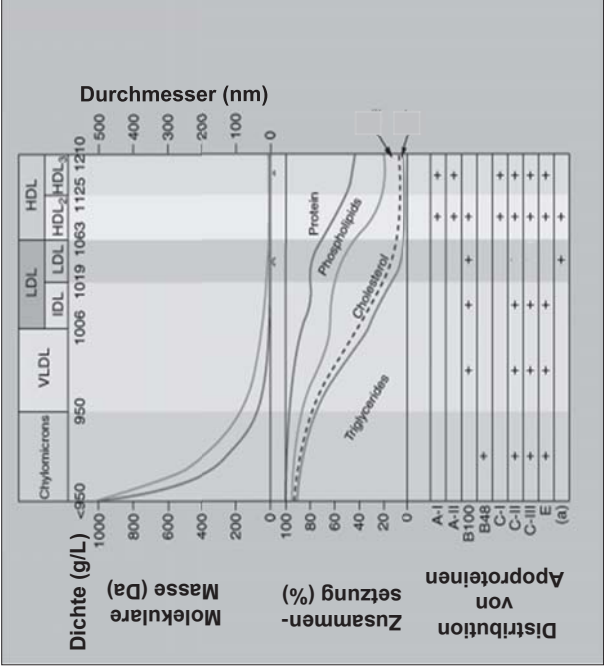
# Familiäre Hypercholesterinämie



## Familiäre Hypercholesterinämie

- Gesamt Cholesterin 700 – 1200 mg/dL
- erhöhtes LDL-Cholesterin
- Hautxanthome
- Sehnenxanthome
- Arcus lipoides
- Premature Arteriosklerose: Angina pectoris im frühen Kindesalter, Aortenstenose

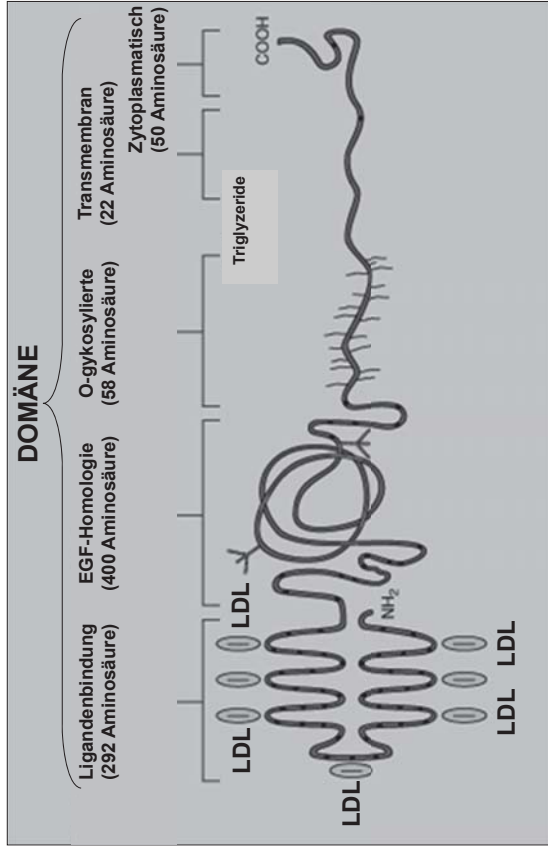
# Klassifikation von Lipoproteinen



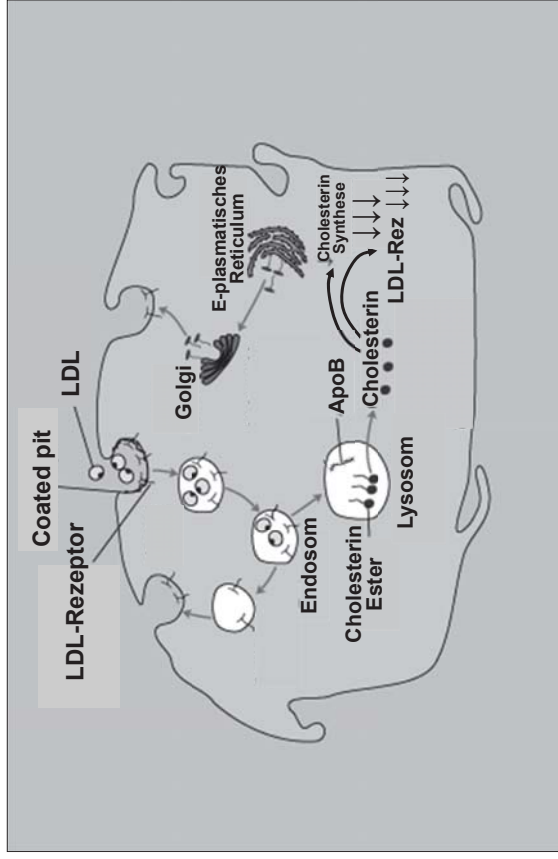
# Xanthome in Familiärer Hypercholesterinämie



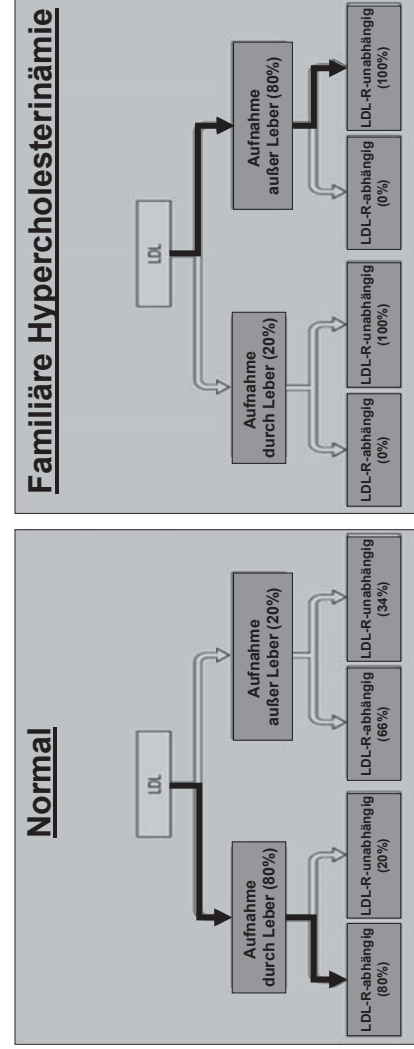
## Struktur des LDL-Rezeptors



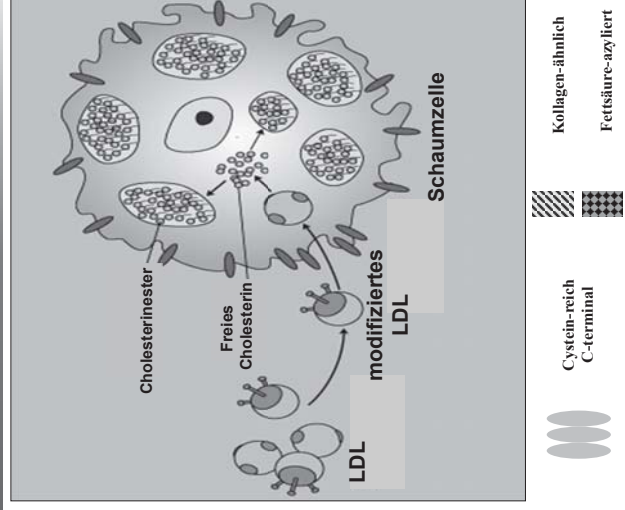
## Funktion des LDL-Rezeptors



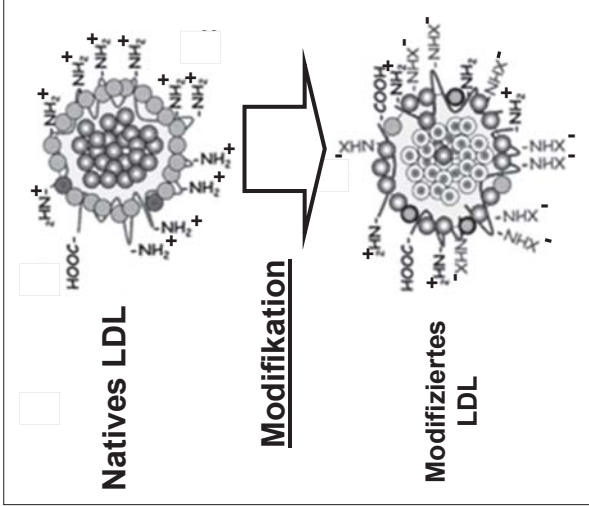
## Metabolismus des LDL-Cholesterins



## Cholesterinaufnahme in Makrophagen Rolle von Scavenger-Rezeptoren



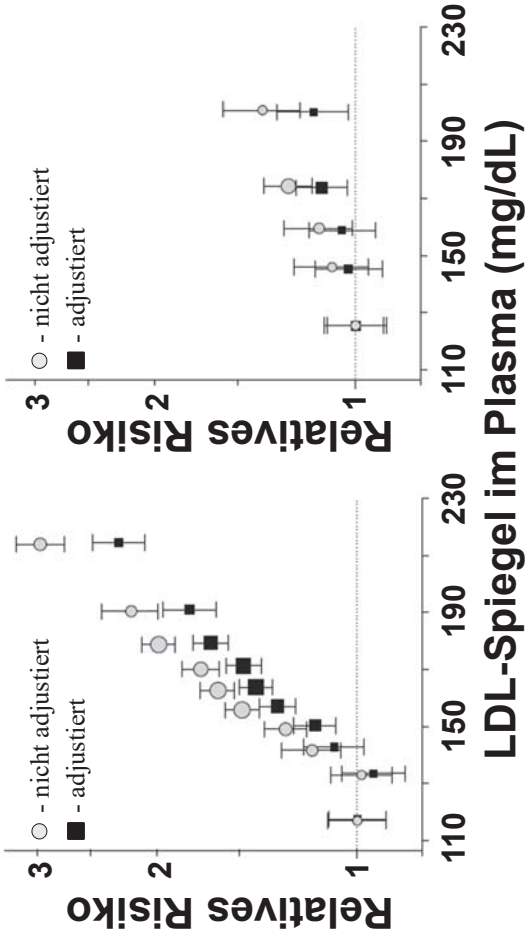
### Modifikation von LDL



- Modifikation von LDL
- Oxidation
  - Glykosylierung
  - Phospholipase A<sub>2</sub>
  - Sphingomyelinase
  - Homocystein
  - Carbon Disulfid

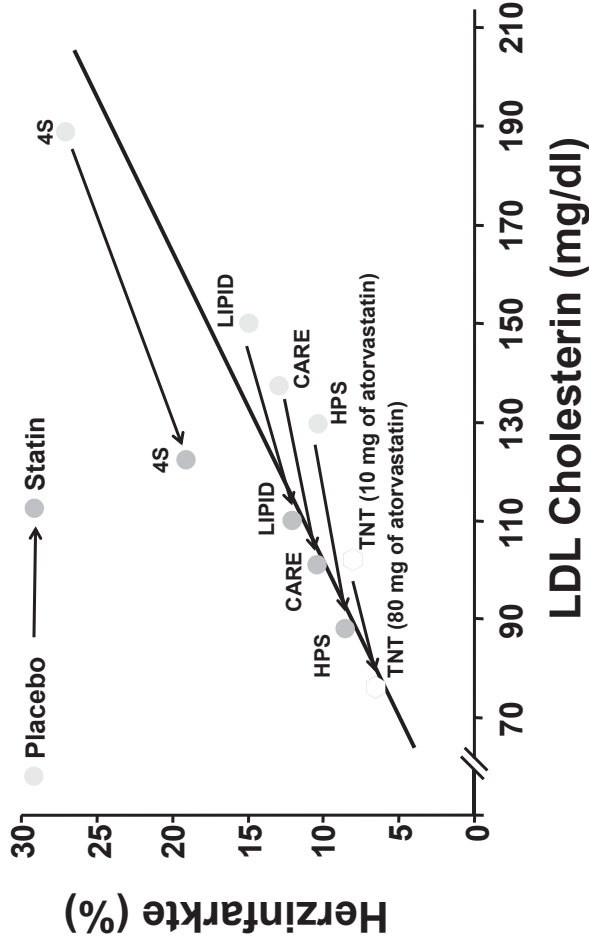
### LDL-Cholesterin und KHK-Risiko

#### Koronare Herzkrankheit      Ischämische Schlaganfall



Metaanalyse : 68 Studien bei 302.430 Probanden; Danesh et al., JAMA 2009;302:1993

### LDL-Cholesterin: „The Lower the Better“



### Meta-Analyse: 14 Statin-Studien bei 90.056 Personen

- Die Absenkung des LDL-C mit Statinen um 1mmol/l (39mg/dl) führt zu einer Reduktion
- der Gesamtmortalität um 12%,
  - der koronaren Mortalität um 19%,
  - Koronarer Ereignisse (nicht tödlicher Herzinfarkt oder Koronartod) um 23%,
  - der Inzidenzrate des Schlaganfalls um 17%.

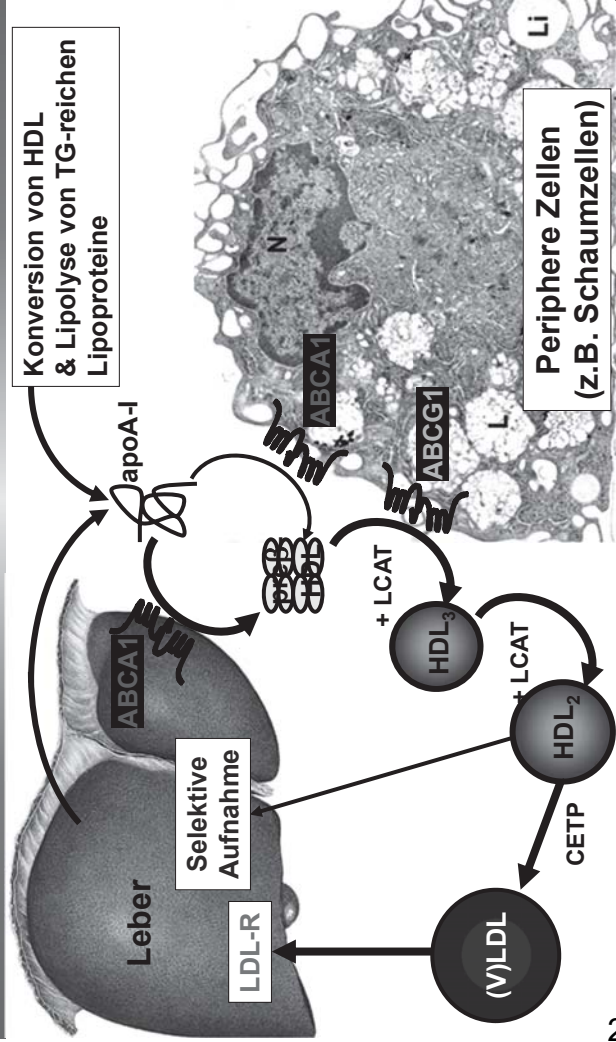
Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al., Lancet 2005; 366:1267-1278



## NCEP ATP III Richtlinien für Dyslipidämie

| Risikostratifizierung                                                                                                                                            | Zielwert<br>LDL-Cholesterin (mg/dL) | Zielwert<br>Nicht-HDL-Cholesterin<br>(mg/dL) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Niedriges Risiko</b><br>< 2 Risikofaktoren                                                                                                                    | < 160                               | < 190                                        |
| <b>Mittleres Risiko</b><br>> 2 Risikofaktoren                                                                                                                    | < 130                               | < 160                                        |
| <b>Mittelhohes Risiko</b><br>> 2 Risikofaktoren + 10-20% KHK-Risiko                                                                                              | < 100                               | < 130                                        |
| <b>Hohes Risiko</b><br>KHK, PAK, AAA<br>> 50% Carotisstenose<br>Diabetes mellitus<br>Creatinin > 1.5 mg/dL<br>>20% KHK-Risiko<br>>10% KHK-Risiko + CRP > 2 mg/dL | < 100                               | < 130                                        |
| <b>Sehr hohes Risiko</b><br>KHK und<br>Diabetes mellitus<br>Metabolisches Syndrom<br>Akutes Koronarsyndrom                                                       | < 70                                | < 100                                        |

## Die Entstehung und die Konversion von HDL

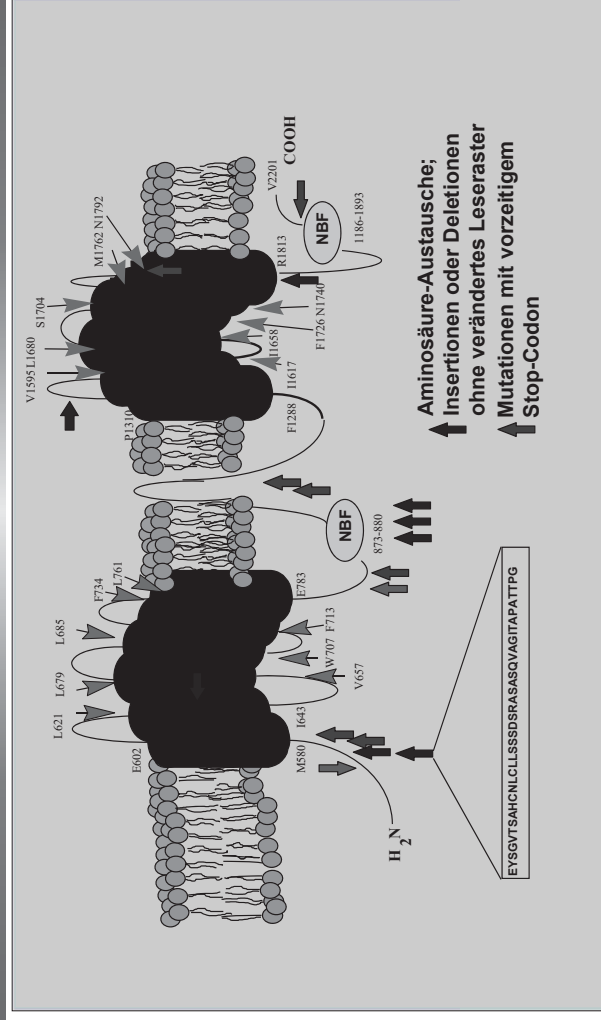


# Pathogenese der Arteriosklerose

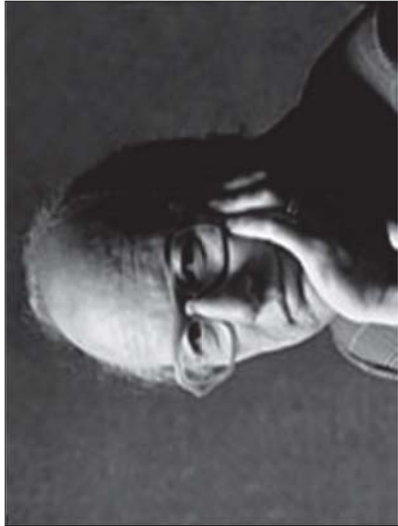
## Hauptfragen der letzten 100 Jahre

- Welche Mechanismen liegen der Akkumulation des Cholesterins in Makrophagen zugrunde
- Welche Mechanismen wirken der Entstehung der cholesterinbeladenen Makrophagen (Schaumzellen) entgegen
- Woher stammen die Makrophagen der Arterienwand

# ATP Binding Cassette Transporter A1 (ABCA1)



# Donald S. Frederickson und Tangier-Krankheit

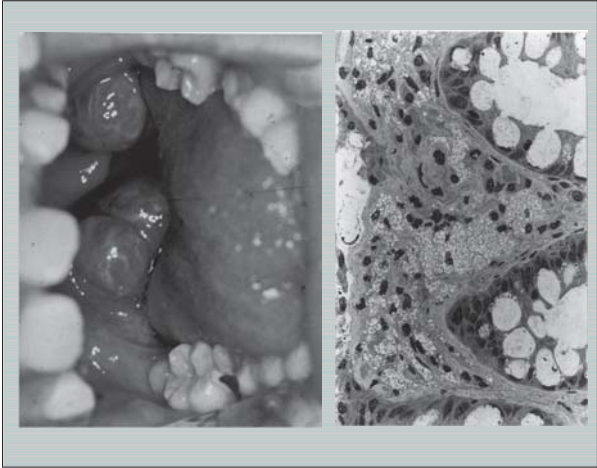


Donald S. Frederickson (1925 – 2002)

Tangier-Insel, Virginia, USA

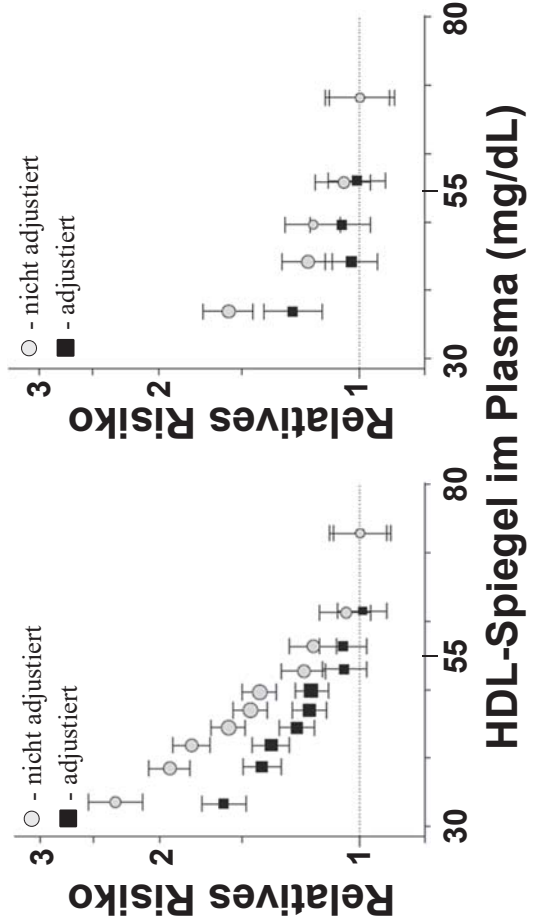
# Familiäre An-α-Lipoproteinämie (Tangier-Krankheit)

- HDL-Mangel
- Bildung von Schaumzellen
- Vergrößerte Tonsillen
- Hepato-/Splenomegalie
- Periphere Neuropathie
- Thrombozytopenie and -pathie
- Premature KHK



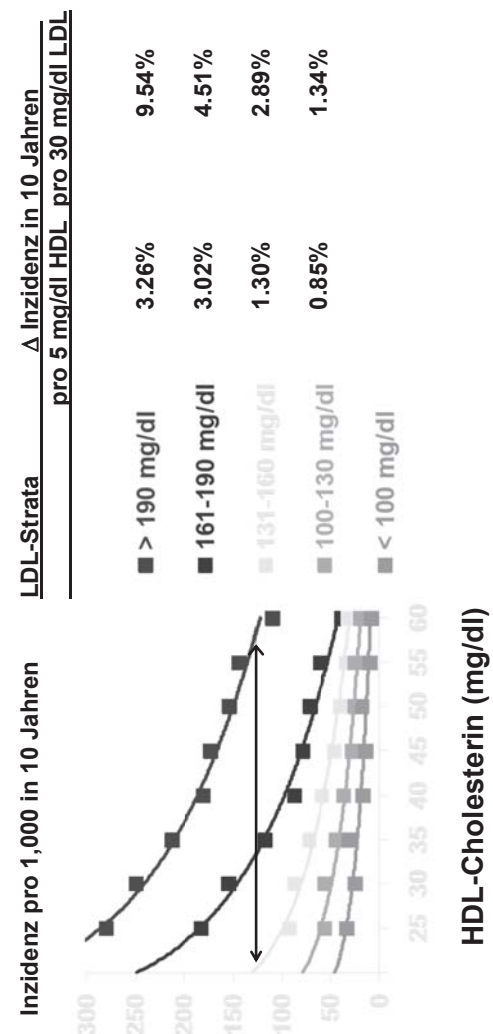
## HDL-Cholesterin und KHK-Risiko

### Koronare Herzkrankheit Ischämische Schlaganfall



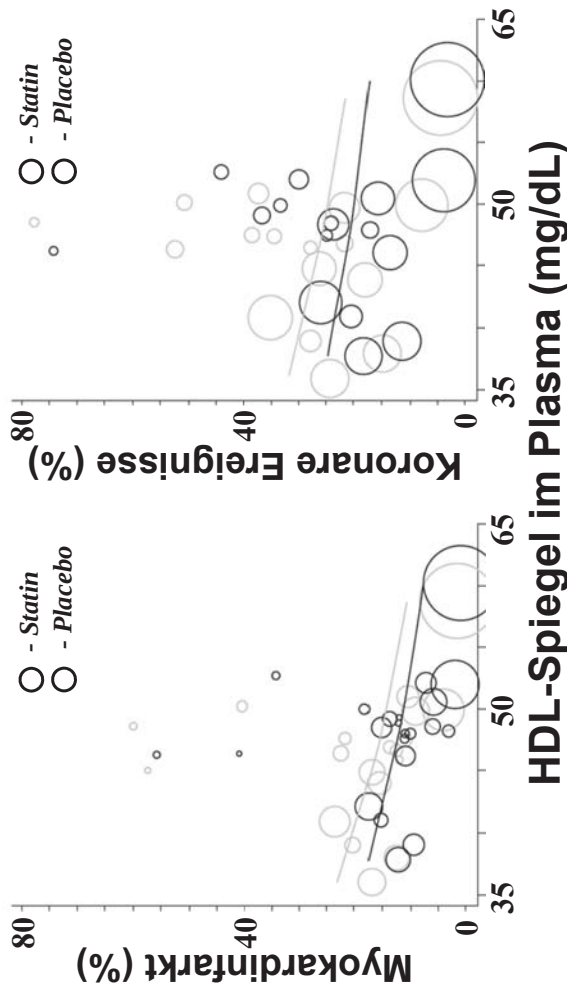
Metaanalyse : 68 Studien bei 302.430 Probanden; Danesh et al., JAMA 2009;302:1993

## Inzidenz von koronaren Ereignissen bei Männern in Abhängigkeit vom HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin



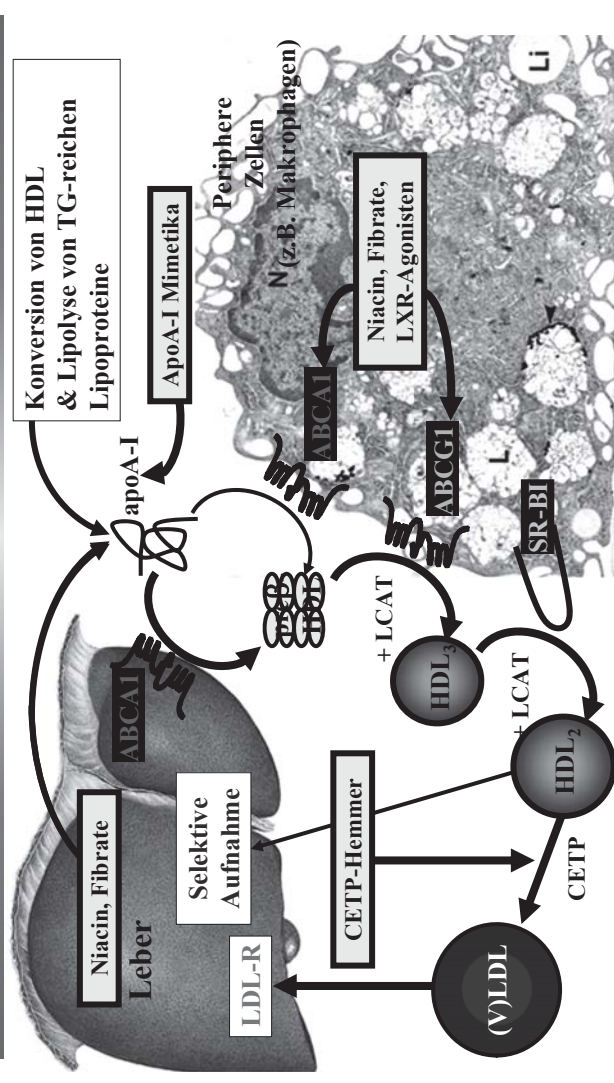
11,123 Männer (35-65 Jahren); 530 koronare Ereignisse in 10 Jahren

# Koronare Ereignisse und HDL-Cholesterin in Statin-Studien



Metaanalyse : 20 Studien bei 137.000 Probanden; Jafri et al., Ann. Int. Med. 2010;153:800-29.

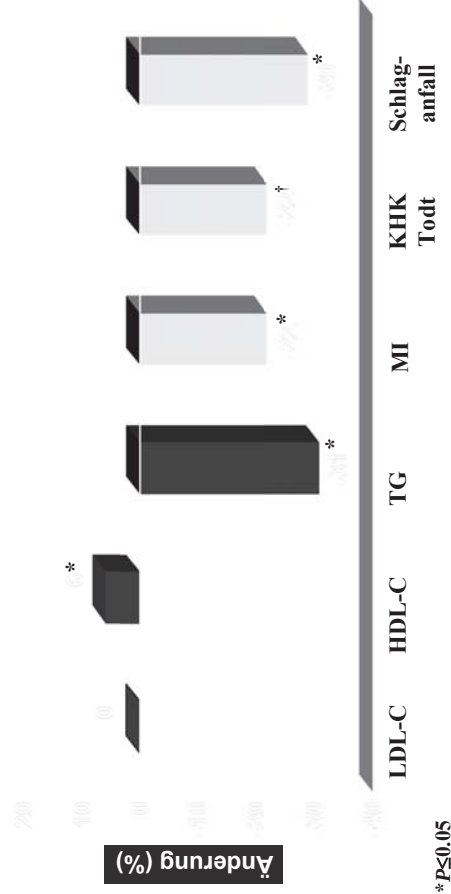
# Pharmakologische Modulation von HDL



- Folie 1038 -

# Pharmakologische Modulation von HDL

## Effekt von Fibraten (VA-HIT Studie)



<sup>†</sup>**P=0.07**  
Rubins HB et al. *N Engl J Med.* 1999;341:410

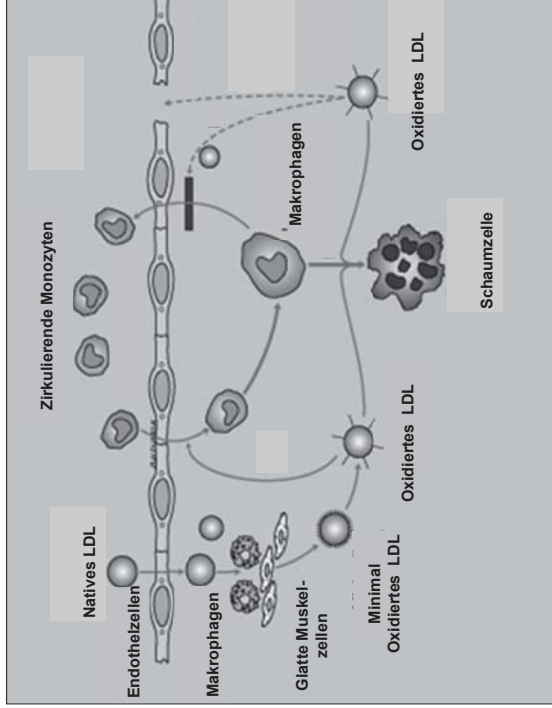
## Pathogenese der Arteriosklerose

### Hauptfragen der letzten 100 Jahre

- Welche Mechanismen liegen der Akkumulation des Cholesterins in Makrophagen zugrunde
- Welche Mechanismen wirken der Entstehung der cholesterinbeladenen Makrophagen (Schaumzellen) entgegen
- Woher stammen die Makrophagen der Arterienwand



## Oxidiertes LDL und Arteriosklerose



- 33 -

- Folie 1041 -

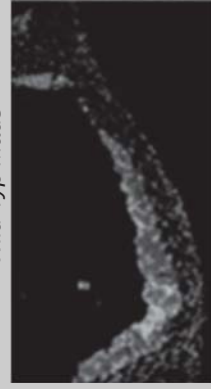
## Chemotaxis von Monozyten und Arteriosklerose

### Chemotaktische Faktoren

- Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)
- Interleukin 8 (IL-8)
- Andere Chemokine
- Komplement (C3a, C5a)
- Hydroperoxide (HPETE)
- Angiotensin-II

### Monozyten-Migration

Wild-Typ Maus



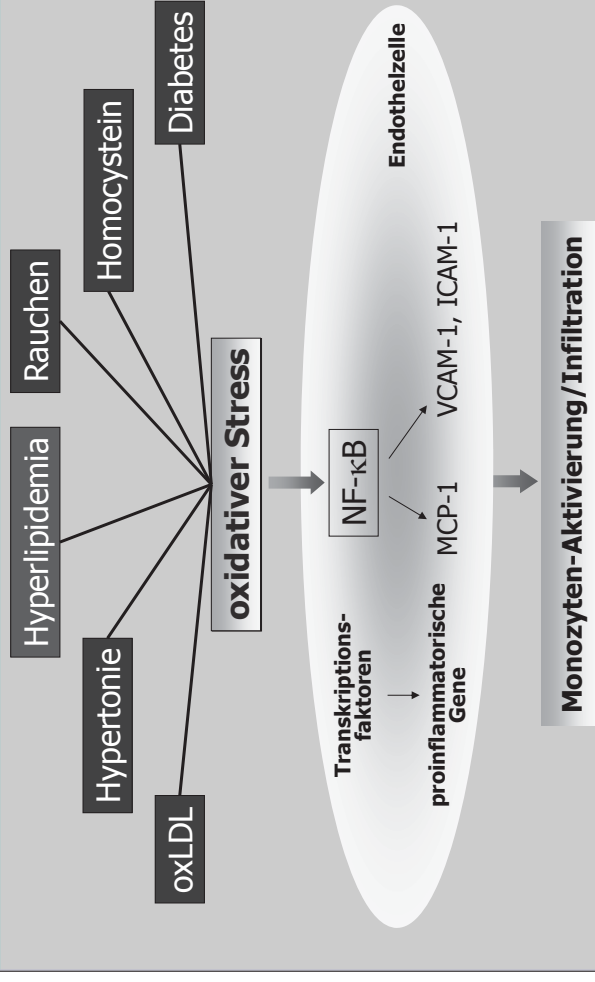
MCP-1-defiziente Maus



- 35 -

- Folie 1043 -

## Aktivierung des Endothels

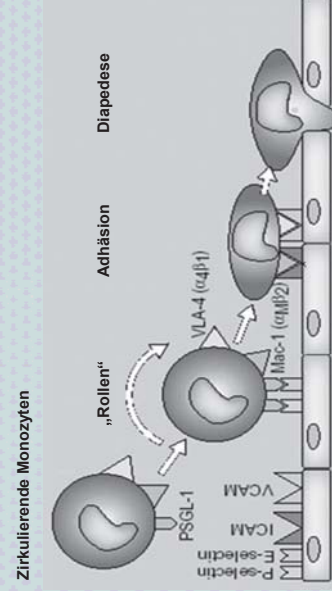


- 34 -

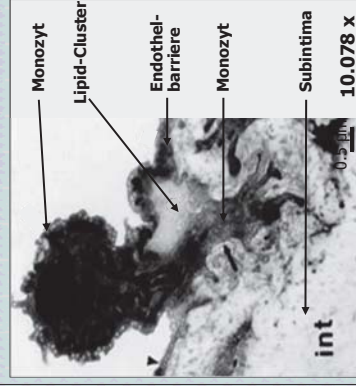
- Folie 1042 -

## Migration von Monozyten

### Monozyten-Migration (schematische Darstellung)



### Monozyten-Migration (EM-Aufnahme)

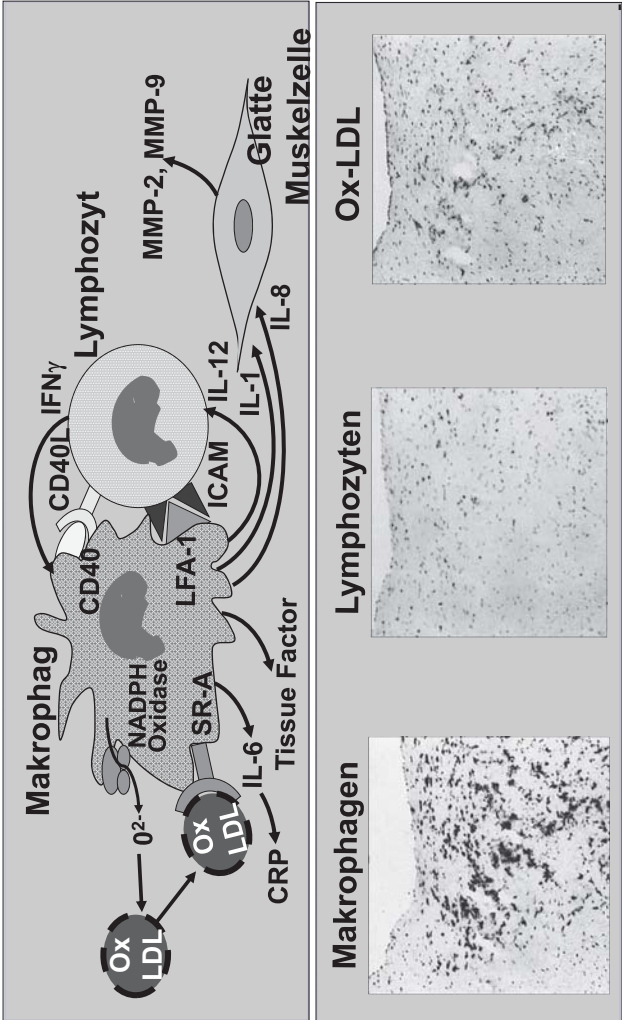


- 36 -

- Folie 1044 -



# Aktivierung von Makrophagen und die Entzündung



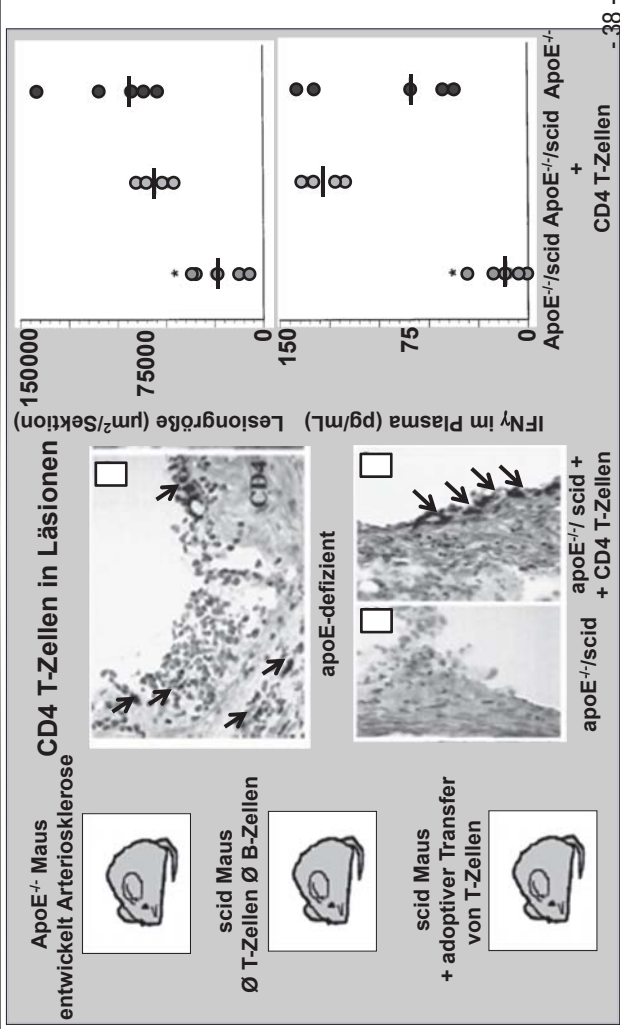
37 -

- Folie 1045 -

## Beteiligung von Lymphozyten an der Entwicklung der Arteriosklerose

- CD4 oder CD8 T-Zell-defiziente Tiere entwickeln weniger Arteriosklerose
- Adoptiver Transfer von T-Zellen oder T-Zell-spezifische Stimulation verstärkt Arteriosklerose in Tiermodellen (Maus)
- Elimination der T-Zell-spezifischen Signalgebung (CD40/CD40L) oder der T-Zell-stimulierenden Zytokine (IFNγ; IL-12) verstärkt Arteriosklerose in Tiermodellen
- T-Zell-hemmende Zytokine (IL-10, TGFβ) hemmen die Entwicklung der Arteriosklerose
- Pharmakologische Immunsuppression (Tacrolimus, Everolimus) reduziert Arteriosklerose in Tiermodellen

# CD4+ T-Zellen begünstigen die Entwicklung der Arteriosklerose in Tiermodellen (Maus)

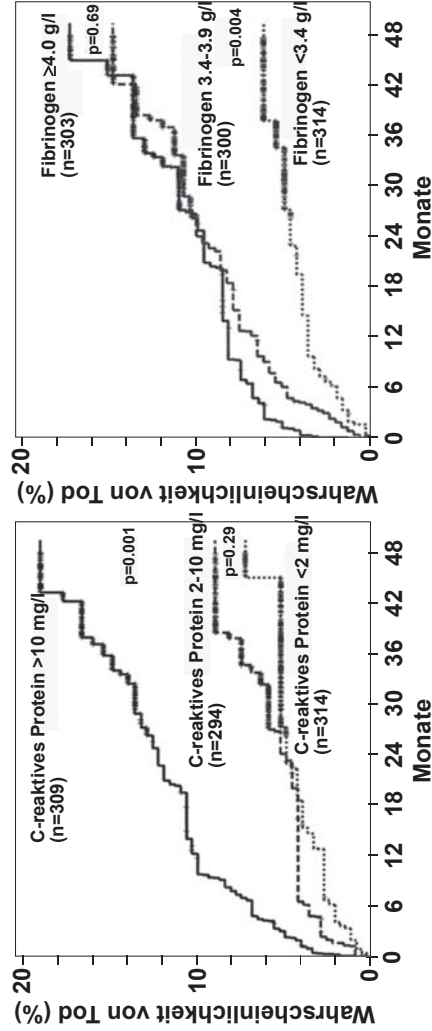


- Folie 1046 -

- 38 -

## Diagnostische Marker: CRP und Fibrinogen bei Arteriosklerose

### Einfluß auf Mortalität bei instabiler KHK:



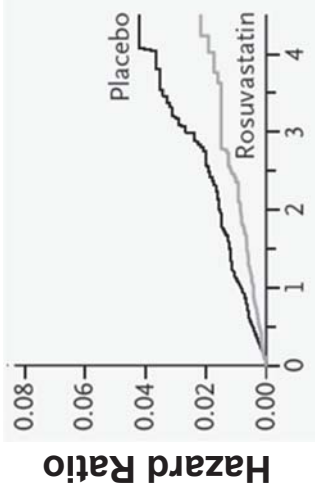
- Folie 1048 -

- 40 -

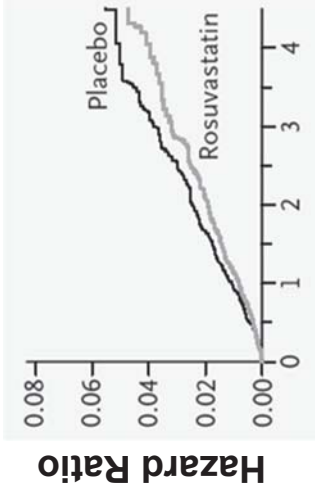
CRP und Koronare Herzkrankheit  
JUPITER Study

LDL-Cholesterin < 130 mg/dL → NORMAL  
hsCRP 0.2 mg/dL → ERHÖHT

Herzinfarkt oder Herztod



Tod aus anderen Gründen

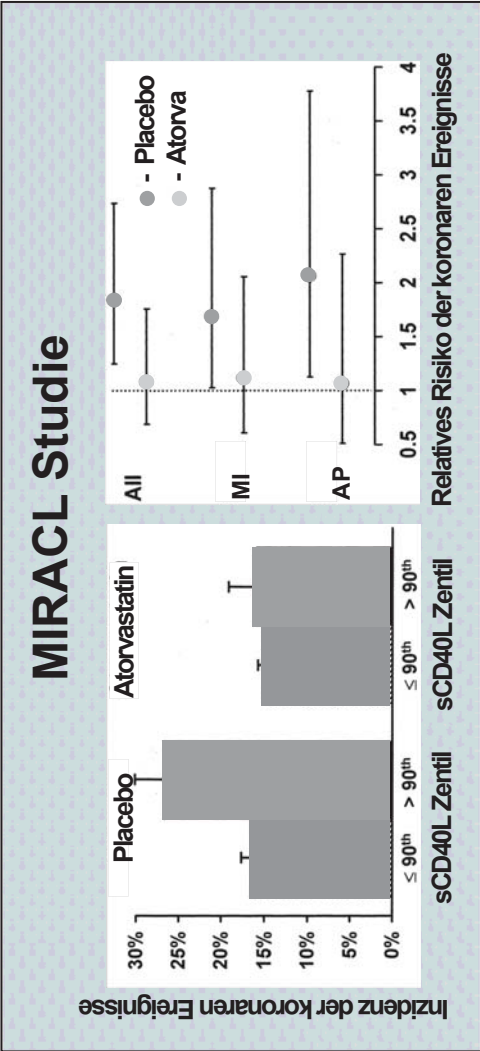


Jahren

Jahren

17.802 Männer und Frauen, 4 Jahre Beobachtung; Ridker et al., NEJM 2008;359:2195

Entzündliche Marker der Arteriosklerose:  
sCD40L



2986 Männer und Frauen, 6-monatige Beobachtung; Kinlay et al., Circulation 2004;110:386

Risikofaktoren der Arteriosklerose

Klassische

|                        |      |
|------------------------|------|
| 1. Alter               | ?    |
| 2. LDL-Cholesterin     | nein |
| 3. Rauchen             | ja   |
| 4. HDL-Cholesterin     | ja   |
| 5. Blutdruck           | ja   |
| 6. Diabetes mellitus   | ja   |
| 7. Familiäre Belastung | nein |
| 8. Triglyzeride        | ja   |
| 9. Harnsäure           | ja   |
| 10. NT-proBNP          | nein |
| 11. PAPP-A             | nein |
| 12. CD40/CD40L         | nein |
| 13. und vieles mehr    | ???  |

Neue

|                     |      |
|---------------------|------|
| 1. CRP              | ?    |
| 2. SAA              | ?    |
| 3. Fibrinogen       | ?    |
| 4. IL-6             | nein |
| 5. IL-1beta         | nein |
| 6. Myeloperoxidase  | nein |
| 7. PLA <sub>2</sub> | nein |
| 8. Fetuin           | nein |
| 9. Harnsäure        | ja   |
| 10. NT-proBNP       | nein |
| 11. PAPP-A          | nein |
| 12. CD40/CD40L      | nein |
| 13. und vieles mehr | ???  |

Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik  
Vorlesung: Leber- und Pankreasdiagnostik



Dr. med. Michael Erren

Centrum für Laboratoriumsmedizin

– Zentrallaboratorium –

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Campus 1

D-48149 Münster

Tel.: 0251 83-47233

Fax: 0251 83-47225

erren@uni-muenster.de

www.klchi.uni-muenster.de

## Klinik von Lebererkrankungen

- Müdigkeit (häufigstes Symptom), Leistungsminderung, Reizbarkeit, Inappetenz, Oberbauchbeschwerden
- Leber vergrößert, schmerzhaft, konsistenzvermehr
- Milz vergrößert (30%)  
ev. Leuko-/Thrombozytopenie (Hypersplenismus)
- ev. Arthralgien, Exantheme

- 2 -

- Folie 1053 -

## Untersuchungsgang bei Lebererkrankungen

### Anamnese

- Familien- und Eigenanamnese (Lebererkrankungen?)
- OP, Bluttransfusionen, Tattoos
- Auslandsaufenthalte
- Noxen: Alkohol, Medikamente, Gifte (Pflanze; Umwelt-, Arbeits- und Hobbybereich)

### Inspektion:

- Lacklippen und -Zunge
- Palmar- und Plantarerythem, Dupuytren's Kontraktur, Weißnägel
- Gefäßspinnen (Spider naevi)
- Ikterus, Juckreiz, Kratzspuren
- Aszites, Caput medusae
- Foetor hepaticus
- Frauen: Regelstörungen, sekundäre Amenorrhoe
- Männer: Hypotrichose, Gynäkomastie, Hodenatrophie

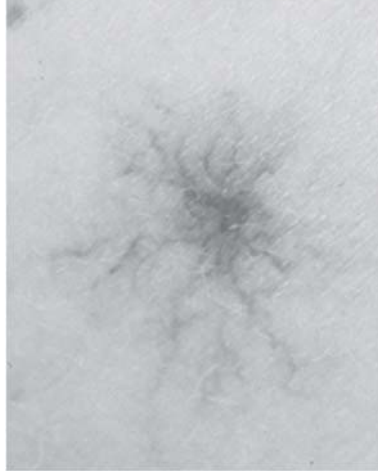
### Palpation, Sono, ...

### Laborparameter: ...

- 3 -

- Folie 1054 -

## Körperliche Untersuchung

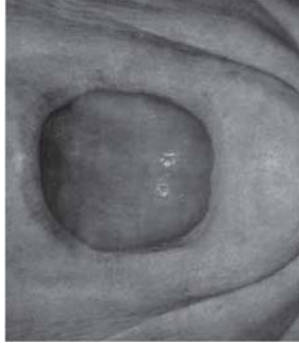


Gefäßspinnen (Spider naevi)

- 4 -

- Folie 1055 -

## Körperliche Untersuchung



Lackzunge/-Lippen



Weißnägel



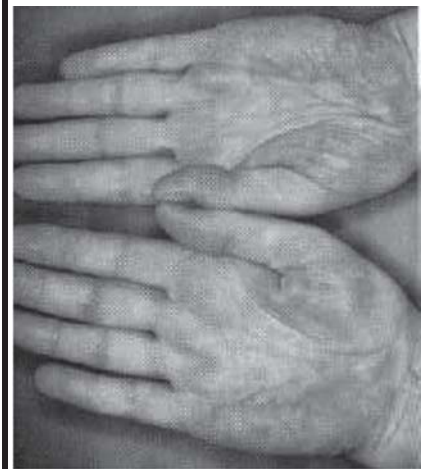
Hämatome

- 5 -

- Folie 1056 -



*Körperliche Untersuchung*



Palmarerythem

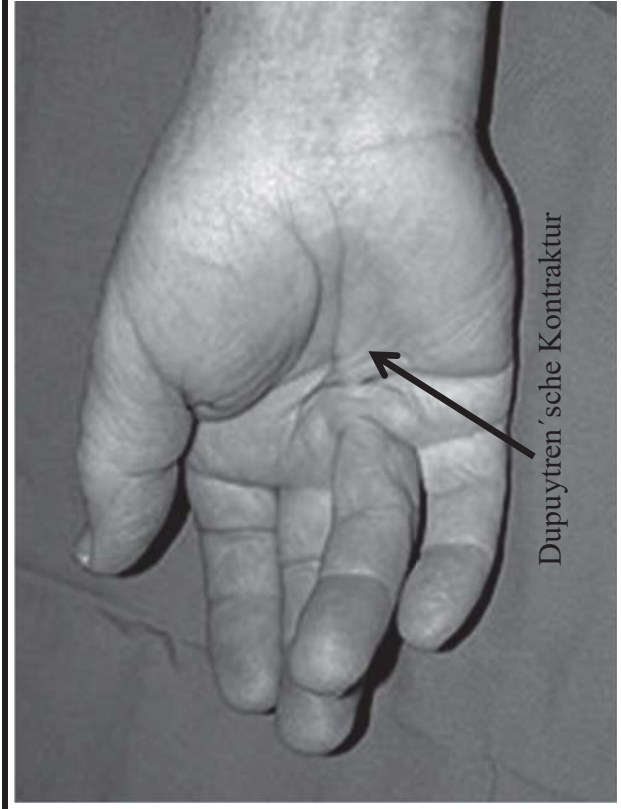


Plantarerythem

- 6 -

- Folie 1057 -

*Körperliche Untersuchung*



Dupuytren'sche Kontraktur

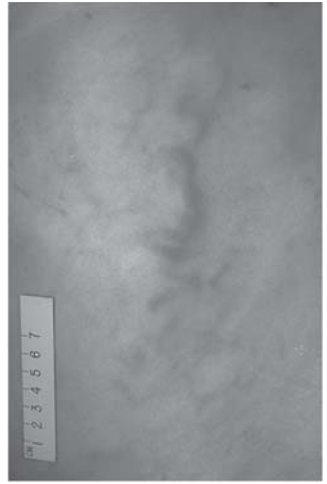
- 7 -

- Folie 1058 -

**Körperliche Untersuchung**



Aszites

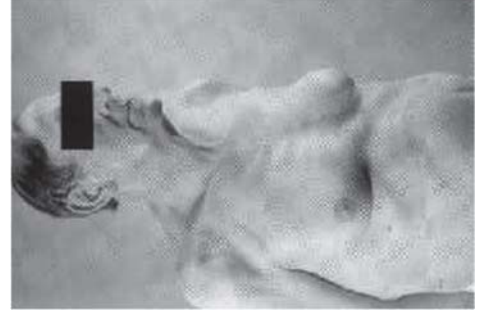


Caput medusae

- 8 -

- Folie 1059 -

*Körperliche Untersuchung*



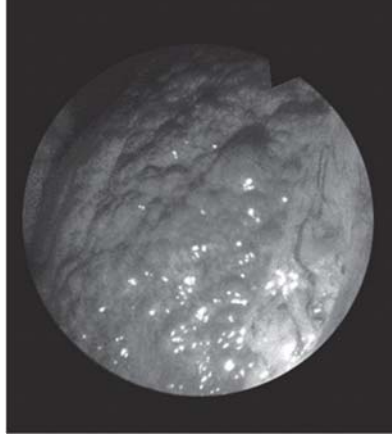
Gynäkomastie,  
Bachglätze, femininer Behaarungstyp

- 9 -

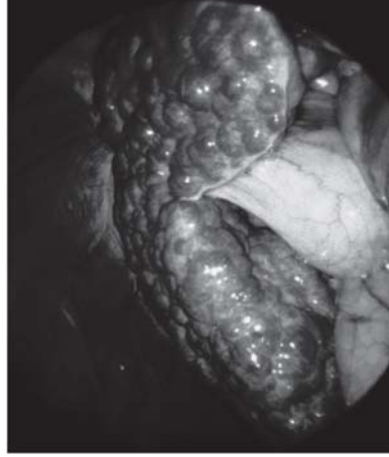
- Folie 1060 -



# Körperliche Untersuchung (Spätfolgen)



Zirrhose feinknotig



Zirrhose grobknotig

- Folie 1061 -

- 10 -

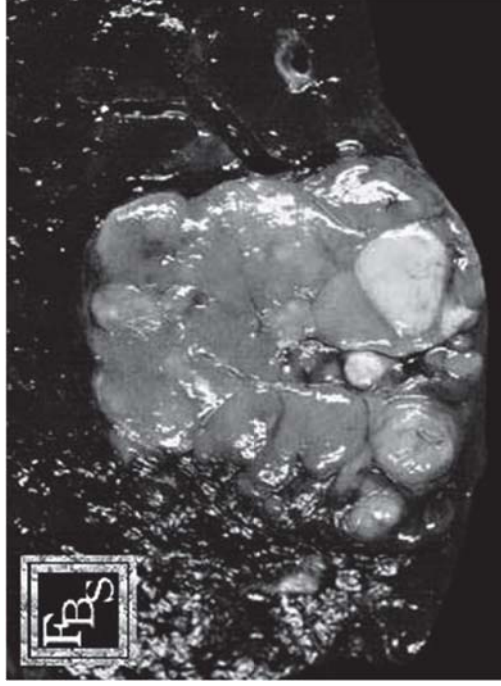
## Laborparameter

- Zellschädigungsmarker: GPT (ALT), GOT (AST), GLDH
- Synthesemarker: PCHE, Albumin/Präalbumin, Gerinnungsfaktoren (Protrombinkomplex, Faktor V)
- Cholestasemarker (intra-/extrahepatisch): Bilirubin, AP (Isoenzyme),  $\gamma$ -GT, (LAP, 5-Nukleosidase)
- Entgiftungsmarker: Ammoniak (hepatische Enzephalopathie)
- Infektionsmarker: Hepatitis A, B, C, D, (E); EBV, CMV
- Fibrosemarker: Prokollagen III-Peptid, Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), Hyaluronsäure, ...
- Autoimmunmarker: ANA, SMA, LKM, ... (AIH, PBC, PSC vs HCV)
- Tumormarker:  $\alpha$ 1-Fetoprotein
- Fe- + Cu-Stoffwechsel: (DD: Hämochromatose vs M. Wilson, Hepatitis vs Cholestase)
- Alkoholabusus:  $\gamma$ -GT, Carbohydrate Deficient Transferrin (CDT), Blutbild (makrozytäre Anämie)
- Genuntersuchungen: Hämochromatose, Wilson, Meulengracht, ...
- Funktionsteste: Koller-Test, Biotransformation-Teste

- Folie 1063 -

- 12 -

# Körperliche Untersuchung (Spätfolgen)



Primäres Lebercarcinom

- Folie 1062 -

- 11 -

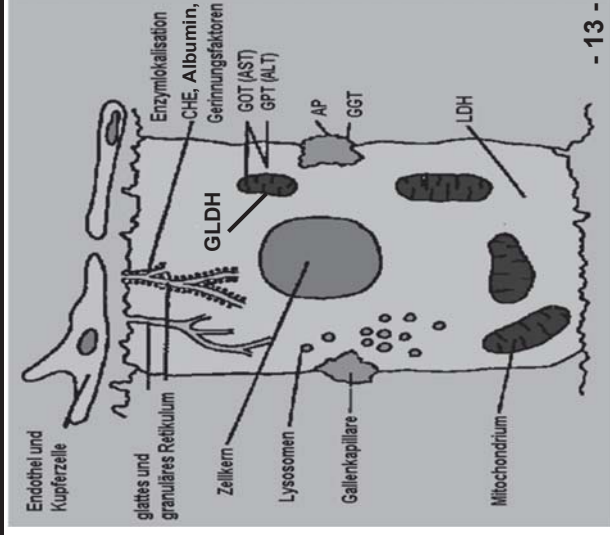
## Zelluläre Topographie

### Zellulärer Enzyme

- Zytoplasma: GPT, GOT (30%), LDH<sub>5</sub>
- Mitochondrien: GOT (70%), GLDH
- Membrangebunden: AP,  $\gamma$ -GT, (LAP)

### Sekretionsenzyme

- PCHE
- Gerinnungsfaktoren: Protrombinkomplex, Faktor V
- Albumin, Präalbumin



- Folie 1064 -

- 13 -

Leberenzyme

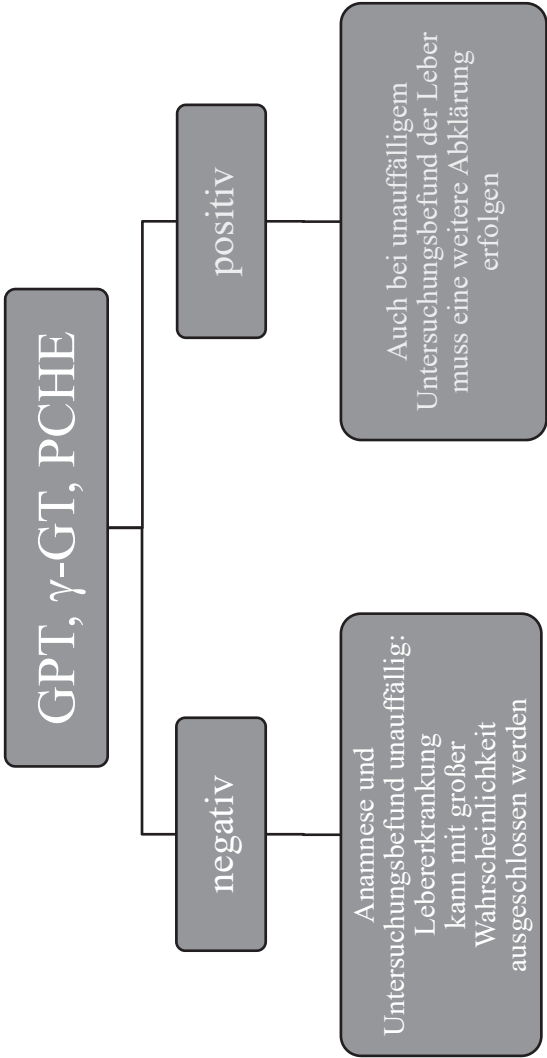
| Enzym     | Lokalisation                                                                        |               | Organspezifisch                             |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------|
|           | Zytoplasma                                                                          | Mitochondrien |                                             |
| GPT (ALT) | +                                                                                   |               | ja                                          |
| GOT (AST) | + (30%)                                                                             | + (70%)       | nein<br>DD:<br>Muskeltrauma,<br>Herzinfarkt |
| GLDH      |                                                                                     | +             | ja                                          |
| AP        | Membrangebunden<br>intrahepatische Gallengänge +<br>extrahepatische Gallengänge +++ |               | nein<br>(Knochen, Darm,<br>Plazenta)        |
| γ-GT      | membrangebunden<br>induzierbar                                                      |               | ja<br>(Niere)                               |
| PCHE      | + (RER)                                                                             |               | ja                                          |

Strategie (Addition)

Lebererkrankung  
Screening-Strategie

| Parameter             | Sensitivität |
|-----------------------|--------------|
| GPT oder γ-GT         | 81%          |
| GPT + γ-GT + CHE      | 95%          |
| GPT + γ-GT + CHE + AP | 97%          |

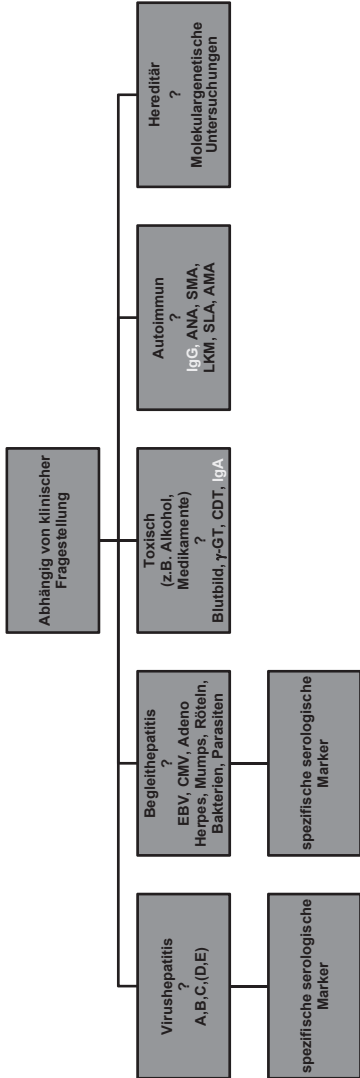
Basisdiagnostik  
für Screening auf Lebererkrankungen



Lebererkrankungen Differentialdiagnostik (Quotientenbildung)

| Quotient                                                   | Diagnose                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GOT/GPT (De Ritis)<br>< 1<br>> 1                           | Entzündungstyp<br>Nekrosentyp                                                                                                  |
| GPT/GLDH<br>< 10<br>> 10                                   | Verschlußikterus<br>Hepatozellulärer Ikterus                                                                                   |
| GOT + GPT/GLDH (Schmidt)<br>< 20<br>30-40<br>40-50<br>> 50 | Verschlußikterus<br>Metastasenleber<br>Biliäre Zirrhose, CAH<br>Cholestatische Hepatose<br>Akute Hepatitis<br>Alkoholhepatitis |
| LDH5/LDH1,2 (HBDH)<br>> 1,7<br>< 1,3                       | Leberparenchymschaden<br>Hämolyse, Herzinfarkt                                                                                 |
| γ-GT/GOT<br>> 6<br>< 6                                     | Alkoholhepatitis<br>Akute Virushepatitis                                                                                       |

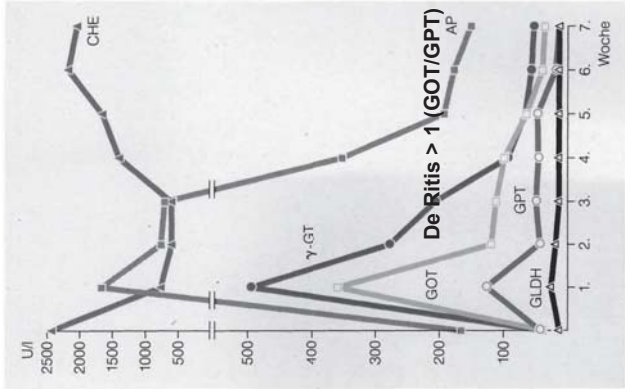
# Lebererkrankungen Erweiterte Differentialdiagnostik



- 18 -

- Folie 1069 -

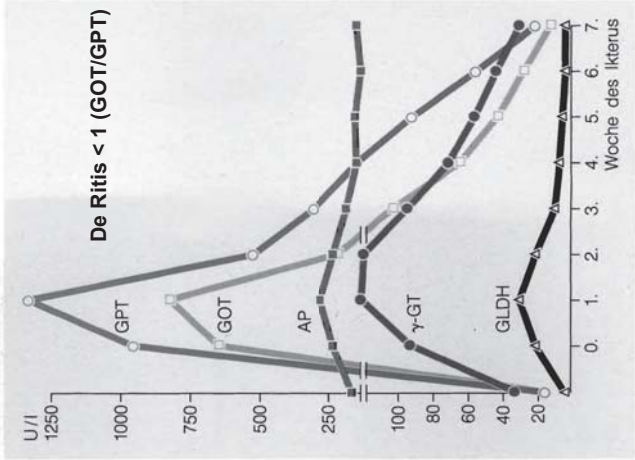
## Akute Alkoholhepatitis (Nekrose)



- 20 -

- Folie 1071 -

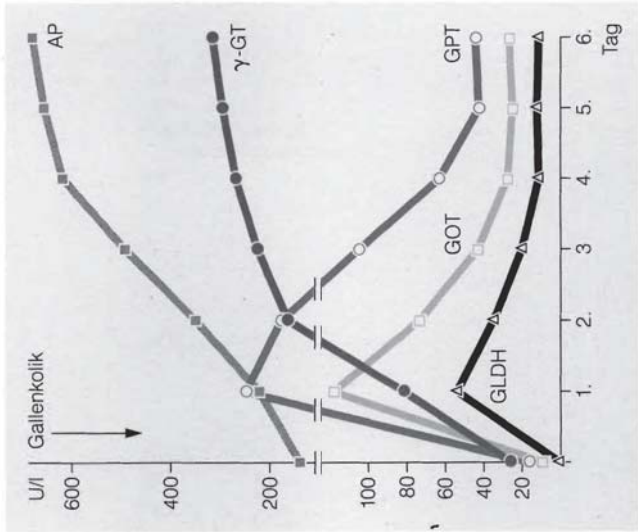
## Akute Virushepatitis (Entzündung)



- 19 -

- Folie 1070 -

## Cholestase

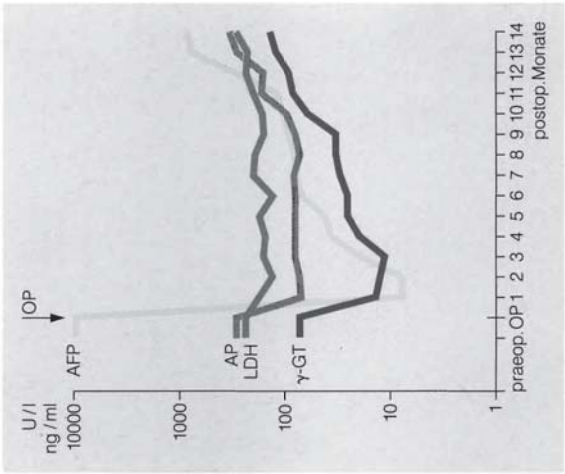


- 21 -

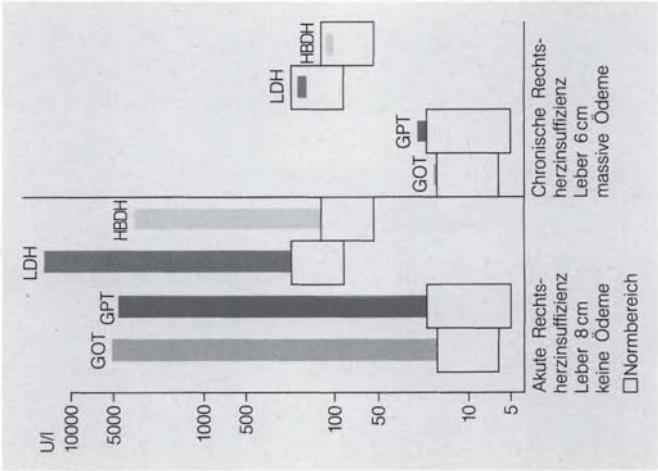
- Folie 1072 -

# Primäres Leberzell-Carcinom

(Hemihepatektomie mit Rezidiv)

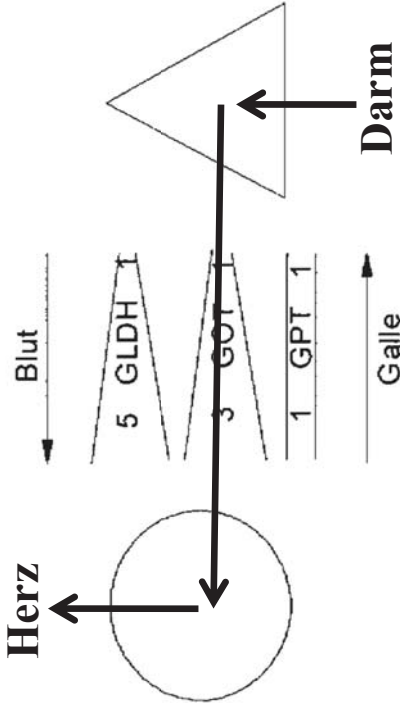


# Stauungsleber



# Aufbau des Leber-Acinus

Akute Rechtsherzinsuffizienz  
(z.B. Herzinfarkt, Schock, Lungenembolie, Lebervenenenthrombose):  
GLDH: 200-800 U/l  
GOT (AST): 600-1200 U/l  
GPT (ALT): 200-600 U/l  
g-GT: 100-200 U/l  
AP: meist normal



V. centralis Leberparenchym Periportalfeld

# Autoimmunhepatitis

|                                         | ANA    | SMA    | LKM1   | SLA        | AMA | ASGPr | LP | LC | p-ANCA | Anti-HCV |
|-----------------------------------------|--------|--------|--------|------------|-----|-------|----|----|--------|----------|
| AIH (Autoimmune Hepatitis)              | + Typ1 | + Typ1 | + Typ2 | + Typ1 (3) | (+) | (+)   | -  | -  | + Typ1 | (-)      |
| PBC (Primär biliäre Cholangitis)        | +      | (+)    |        | -          | +   | (+)   | -  | ?  | (+)    |          |
| PSC (Primär sklerosierende Cholangitis) | +      | -      |        | -          | -   | -     | -  | ?  | +      |          |
| Chron. HCV (Virus Hepatitis)            | (+)    | (+)    | +      | -          | (+) | -     | -  | -  | -      | +        |

AIH: Autoimmune Hepatitis (Steroide, Azathioprin)  
PBC: Primär biliäre Cholangitis (keine immunsuppressive Therapie, Ursodesoxycholsäure)  
PSC: Primär sklerosierende Cholangitis (keine immunsuppressive Therapie, Ursodesoxycholsäure)  
Chron. HCV: Chronische Hepatitis C



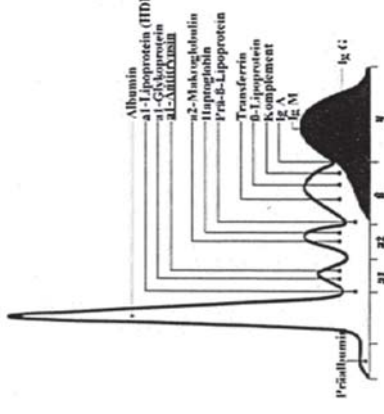
# Schweregrad Leberzirrhose (Child A, B, C)

|                                 | 1 Punkt             | 2 Punkte      | 3 Punkte   |
|---------------------------------|---------------------|---------------|------------|
| Psychometrische Tests           |                     |               |            |
| Enzephalopathie                 | Virgilanz reduziert | leichtes Koma | Koma       |
| Aszites                         | keiner              | leicht        | ausgeprägt |
| Serum Albumin (g/dl)            | > 3,5               | 2,8 - 3,5     | < 2,8      |
| Serum Bilirubin (mg/dl)         | < 2                 | 2 - 3         | > 3        |
| Serum Bilirubin bei PBC (mg/dl) | 1 - 4               | 4 - 10        | > 10       |
| PTZ (%)                         | > 70                | 40 - 70       | < 40       |

- Folie 1077 -

# Präalbumin

- Bildung ausschließlich durch Leber
- Rasche Degradation im Serum
- Bei Synthesestörung daher rascher Abfall
- Empfindlicher Indikator:
  - Störungen der Eiweißsynthese bei Leberschaden
  - Katabolismus
  - Mangelernährung



- Folie 1078 -

# Ammoniak

( $> 100 \mu\text{g/dl}$ )

- Verlaufskontrolle hepatische Enzephalopathie
- Leberversagen

## Ultima ratio:

- extrakorporale Detoxikation
- Lebertransplantation (LTX)
  - Teil-LTX
  - Spitting-LTX
  - auxiliäre partielle orthotope-LTX
  - orthotope-LTX

- Folie 1079 -

# Fibrosemarker

- Prokollagen III-Peptid
- Transforming Growth Factor (TGF- $\beta$ )
- Hyaluronsäure
- Weitere in Evaluation

281

# Gelbsucht

- Ikterus: Skleren/Haut (Bilirubin i.S. > 2 mg/dl)
- Pseudoikterus: Farbstoffablagerungen
- Cholestase:
  - Gallesäurestauung
  - Ikterus
  - Pruritus

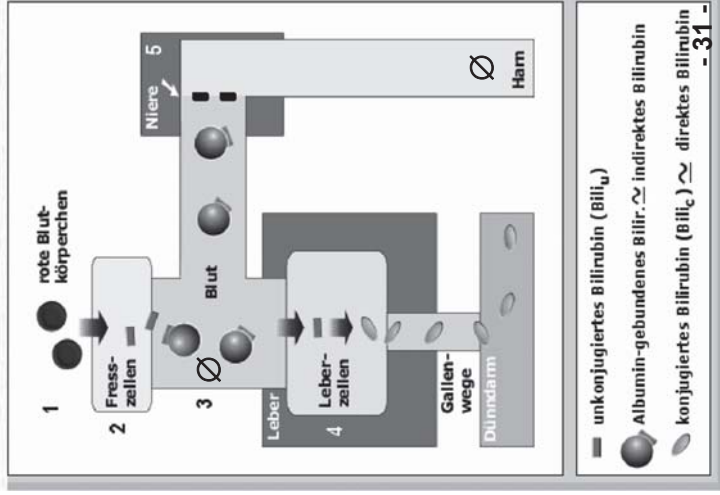
Erhöhung Cholestaseenzyme (AP, γ-GT)

## Prähepatisch (Hämolyse)

### Hämolyse-Zeichen:

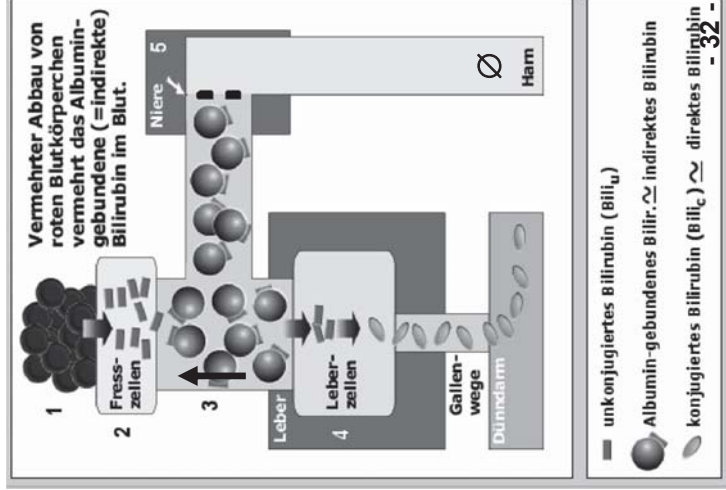
- Plasma/Serum lachsfarben
- Hb ↓
- fHb ↑
- LDH ↑
- K<sup>+</sup> ↑
- Haptoglobin ↓
- Hämopekin ↓
- Retikulozyten ↑
- Blut: indirektes Bilirubin ↑↑, direktes Bilirubin Ø
- Stuhl: dunkel (Sterkobilirubin ↑)
- Harn: Bilirubin Ø, Urobilinogen ↑↑ (cave: Proteinurie)

# Bilirubin Metabolismus (gesunder Proband)



## Bilirubin im Serum

| Ikterus       | Pathophysiologie                                   | Gesamt Bilirubin | Indirektes Bilirubin | Direktes Bilirubin | Erkrankung                                       |
|---------------|----------------------------------------------------|------------------|----------------------|--------------------|--------------------------------------------------|
| Prähepatisch  | Glukuronidierungs-Kapazität der Leber unzureichend | ↑                | ↑↑                   | Ø                  | Hämolytische Anämie (Haptoglobin, Retikulozyten) |
| Hepatisch     | Bilirubinverwertungsstörung der Leber              | ↑                | ↑                    | ↑                  | Hepatitis (GPT, GOT)                             |
| Posthepatisch | Abflußbehinderung des direkten Bilirubins          | ↑                | Ø                    | ↑↑                 | Cholestase (gGT, AP)                             |



# Bilirubin und Urobilinogen im Urin



| Ikterus       | Bilirubin | Urobilinogen |
|---------------|-----------|--------------|
| Prähepatisch  | Ø         | ↑↑           |
| Hepatisch     | ↑         | ↑            |
| Posthepatisch | ↑↑        | Ø            |

- 34 -

- Folie 1085 -

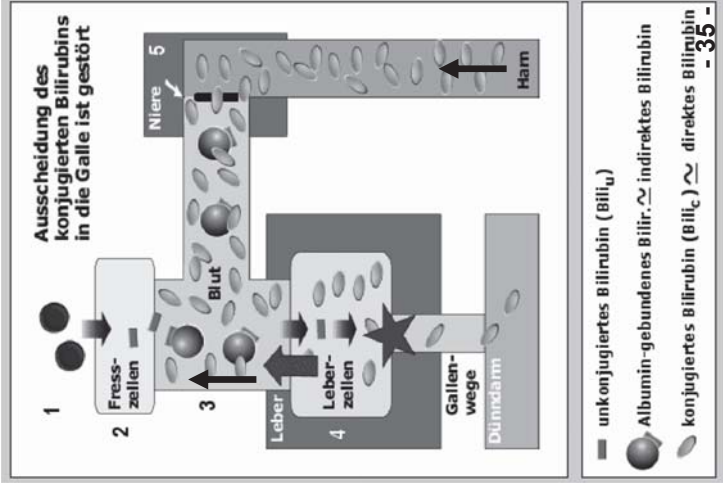
## Intrahepatisch (z.B. Hepatitis)

### Cholestase-intrahepatisch:

- Blut:
  - indirektes Bilirubin↑
  - direktes Bilirubin↑
- Blut: GPT ↑ ; GOT ↑ (AP↑, γGT ↑)
- Stuhl: relativ unauffällig (Sterkobilinogen vorhanden)
- Harn: dunkel (direktes Bilirubin ↑, Urobilinogen ↑)

## Intrahepatisch

- unkonjugiert = indirekt (Glukuronyltransferase):
- M. Meulengracht (5%; Fasten, Schlafentzug, Nikotinsäuretest)
  - Crigler-Najar Syndrom
- konjugiert = direkt (Ausscheidung):
- Dubin-Johnson-Syndrom (Protoporphyrin I)
  - Rotor-Syndrom (Koproporphrin III)



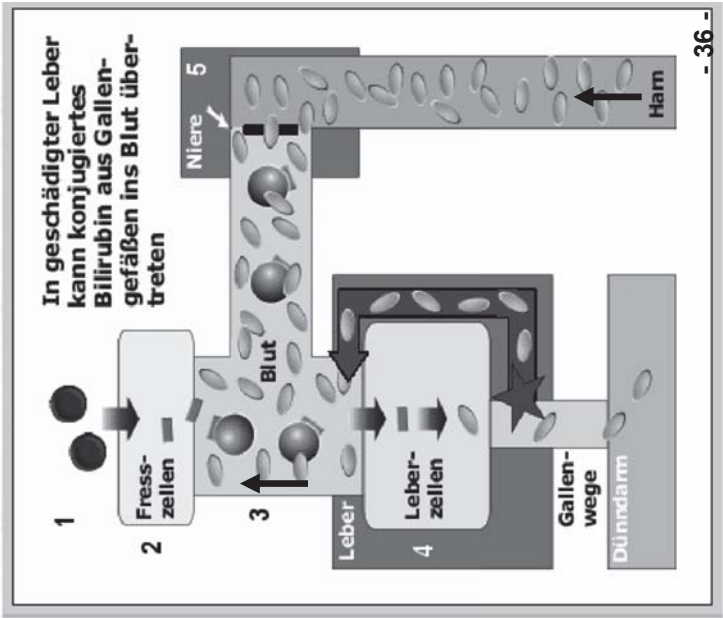
- Folie 1086 -

## Bilirubin im Serum

| Ikterus       | Pathophysiologie                                   | Gesamt Bilirubin | Indirektes Bilirubin | Direktes Bilirubin | Erkrankung                                       |
|---------------|----------------------------------------------------|------------------|----------------------|--------------------|--------------------------------------------------|
| Prähepatisch  | Glukuronidierungs-Kapazität der Leber unzureichend | ↑                | ↑↑                   | Ø                  | Hämolytische Anämie (Haptoglobin, Retikulozyten) |
| Hepatisch     | Bilirubinverwertungsstörung der Leber              | ↑                | ↑                    | ↑                  | Hepatitis (GPT, GOT)                             |
| Posthepatisch | Abflußbehinderung des direkten Bilirubins          | ↑                | Ø                    | ↑↑                 | Cholestase (gGT, AP)                             |

- 37 -

- Folie 1088 -



- 36 -

- Folie 1087 -

# Bilirubin und Urobilinogen im Urin



| Ikterus       |  | Bilirubin | Urobilinogen |
|---------------|--|-----------|--------------|
| Prähepatisch  |  | Ø         | ↑↑           |
| Hepatisch     |  | ↑         | ↑            |
| Posthepatisch |  | ↑↑        | Ø            |

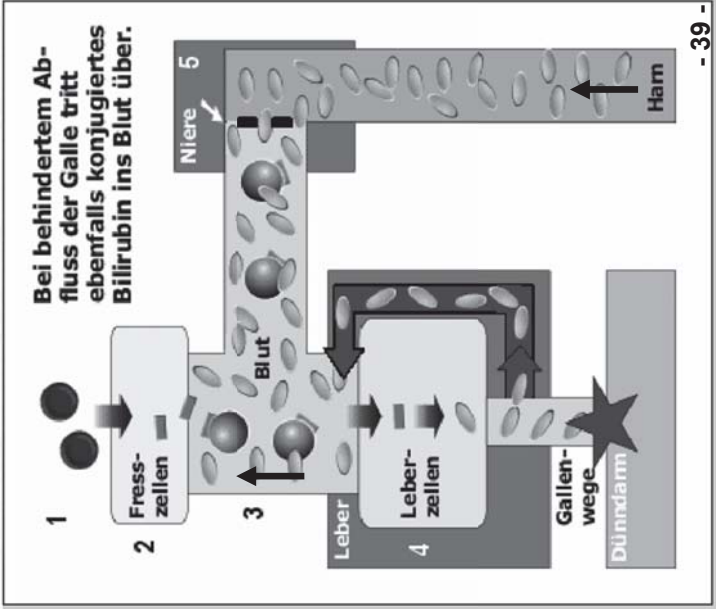
- Folie 1089 -

- 38 -

# Posthepatisch (Cholestase)

## Cholestase-extrahepatisch:

- Blut:
  - direktes Bilirubin ↑↑
  - indirektes Bilirubin Ø
- Blut: AP ↑↑, γGT ↑
- Stuhl: entfärbt (Sterkobilinogen Ø)
- Harn: dunkel (direktes Bilirubin ↑, Urobilinogen Ø)



- Folie 1090 -

- 39 -

# Bilirubin im Serum

| Ikterus       | Pathophysiologie                                   | Gesamt Bilirubin | Indirektes Bilirubin | Direktes Bilirubin | Erkrankung                                       |
|---------------|----------------------------------------------------|------------------|----------------------|--------------------|--------------------------------------------------|
| Prähepatisch  | Glukuronidierungs-Kapazität der Leber unzureichend | ↑                | ↑↑                   | Ø                  | Hämolytische Anämie (Haptoglobin, Retikulozyten) |
| Hepatisch     | Bilirubinverwertungsstörung der Leber              | ↑                | ↑                    | ↑                  | Hepatitis (GPT, GOT)                             |
| Posthepatisch | Abflußbehinderung des direkten Bilirubins          | ↑                | Ø                    | ↑↑                 | Cholestase (gGT, AP)                             |

- Folie 1091 -

- 40 -

# Bilirubin und Urobilinogen im Urin



| Ikterus       | Bilirubin | Urobilinogen |
|---------------|-----------|--------------|
| Prähepatisch  | Ø         | ↑↑           |
| Hepatisch     | ↑         | ↑            |
| Posthepatisch | ↑↑        | Ø            |

- Folie 1092 -

- 41 -



# Pankreasdiagnostik

- Lipase akut: >3x (50-100x), chronisch: häufig nicht erhöht
- Amylase (auch Urin), Pankreas-Isoamylase
- CRP, Leukozyten, LDH
- γ-GT, AP, direktes Bilirubin (Obstruktion)
- Triglyceride, Calcium (Ätiologie, Prognose), Parathormon
- Glucose, Insulin, C-Peptid
- CA 19-9

## Funktionsteste:

### Direkt:

- (Sekretin-Pankreozymin-Test; zu aufwendig)

### Indirekt:

- (Fluorescein-Dilaurat-Test; Problem: Darm-Malabsorption, Leber- und Niereninsuffizienz)
- Chymotrypsin (Präparate absetzen) oder Elastase 1 im Stuhl

## Bakteriologische, zytologische Diagnostik:

- Feinnadelpunktion unter Sonokontrolle

- Folie 1093 -

- 42 -

# Hepatitis

## • Infektiös:

Primär hepatotrop (diffus, nicht eitrig), ca. 95%:

- Hepatitis Viren (keine Kreuzreaktivität)
  - A, E: fäkal-oral, nur akute Hepatitis, Immunität, keine Virusträger
  - B, C, D: parenteral, akute/chronische Hepatitis, Virusträger

Sekundär hepatotrop (Begleithepatitis), ca. 5%:

- Viral : EBV, CMV, (HSV, VZV), Gelbfieber, Dengue-Fieber
- Bakteriell : Leptospirose, Brucellose
- Parasitär : Malaria, Amöbiasis, Echinokokkose, Leberegel

## • Toxisch:

Alkohol, Arzneimittel, Umwelttoxinen (Hobbybereich)

## • Sonstige:

Autoimmune Hepatitiden, hereditäre Stoffwechselerkrankheiten, ...

- Folie 1095 -

- 2 -

# Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

## Vorlesung: Virale Hepatitis



## Dr. med. Michael Erren

Centrum für Laboratoriumsmedizin  
– Zentrallaboratorium –  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1  
D-48149 Münster  
Tel.: 0251 83-47233  
Fax: 0251 83-47225  
erren@uni-muenster.de  
www.kichi.uni-muenster.de

- 1 -

- Folie 1094 -

# Virusinfektion: Zell-, Gewebe- und Organotropie

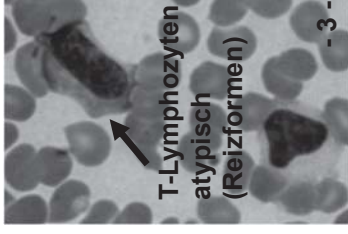
## Virushepatitis

- Immer Leber, selten Lymphknoten (10%)

## Ebstein-Barr-Virus (EBV) Infektion

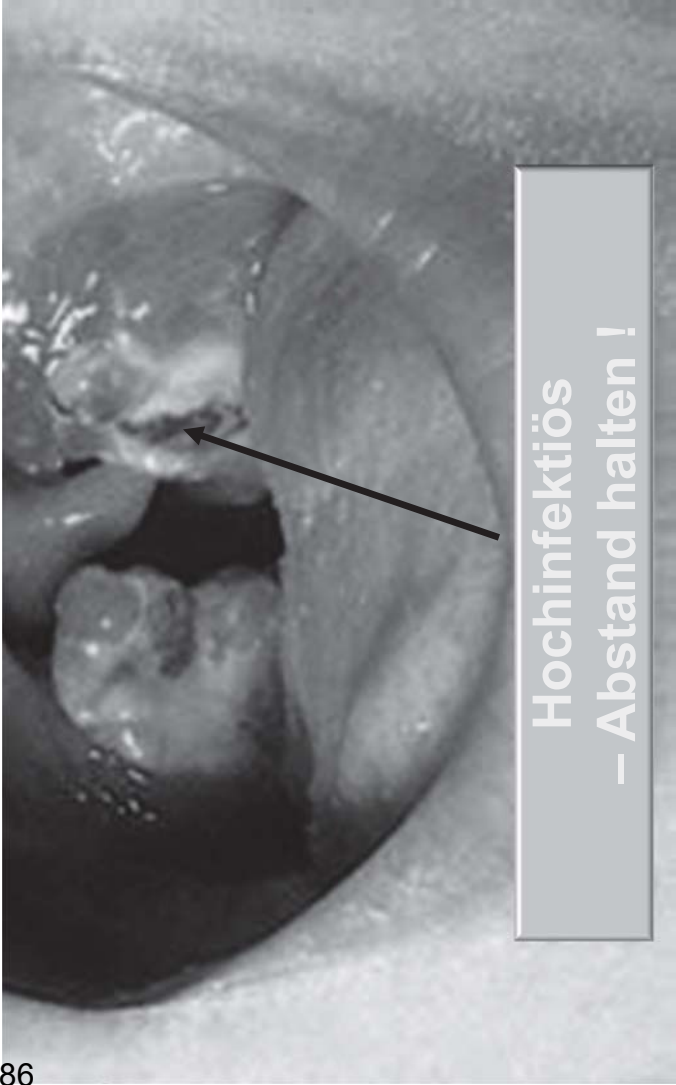
Infektiöse Mononukleose (Kissing Disease bzw. Studentenkusskrankheit)

- Immer Lymphknoten, selten Leber (10%)



- Folie 1096 -

- 3 -



- 4 -

- Folie 1097 -

## Labor

- GPT > GOT (1.000 - 3.000 U/l; De Ritis Quotient: GOT/GPT < 1)
- Serum: dir. Bilirubin ↑; Urin: dir. Bilirubin ↑ + Urobilinogen ↑
- Ev. aP ↑, γ-GT ↑ (Cholestatische Verlaufsform)
- Serumeisen ↑, Kupfer ↑, γ-Globuline (IgG) ↑
- Ev. Lymphozyten ↑ (CTL, NK)
- Ev. Eiweißelektrophorese α1 ↑ + α2 ↑, BSG ↑, CRP ↑, IL6 ↑
- Leberinsuffizienz: PCHE ↓, Quick ↓, Albumin ↓
- Spezifische Serologie: IgG alt (Immunstatus)  
IgM frisch od. **HBV-Reaktivierung**
- Viruslast

- 6 -

- Folie 1099 -

## Akute Virushepatitis: Klinik

Asymptomatisch (70%), insb. Kinder

Inkubationszeit (2-4 Wochen)

Prodromalstadium (1 Woche)

- Grippale Symptome
- Gastrointestinale Beschwerden
- Ev. Atralgien/Exanthem (HBV 10%)

Organmanifestation (4 - 8 Wochen)

- Häufig Lebervergrößerung
- Ev. Milz-/Lymphknotenvergrößerung (15%)
- Ikterischer Verlauf (30%; < 10% Kinder) (Urin, Stuhl, Ikterus, Pruritus)
- Cholestatische Verlaufsform (5%)  
intrahepatische Cholestase, gute Prognose

- 5 -

- Folie 1098 -

| Virushepatitis                          | A                   | B                                  | C                                    | D                   | E                                  |
|-----------------------------------------|---------------------|------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|------------------------------------|
| Genom                                   | RNA<br>zytopathisch | DNA<br>immunologisch               | RNA<br>zytopathisch                  | RNA<br>zytopathisch | RNA<br>zytopathisch                |
| Übertragungsweg                         | fäkal-oral          | parenteral<br>sexuell<br>perinatal | parenteral<br>(sexuell)<br>perinatal | parenteral          | fäkal-oral<br>(Tier-<br>Reservoir) |
| Fulminant                               | 0,2% - 3%<br>(10%)  | 1%<br>(10%)                        | selten                               | >2%                 | 3%<br>(20%)                        |
| Chronisch,<br>Zirrhose, Karzinom        | nein                | ja                                 | ja!!!                                | ja                  | nein                               |
| Impfung<br>aktiv/passiv                 | ja/ja               | ja/ja                              | nein/nein                            | (nein/nein)         | ja/nein                            |
| Antivirale Therapie<br>(akut/chronisch) | nein                | ja                                 | ja                                   | -                   | nein                               |

- 7 -

- Folie 1100 -

# Hepatitis A

## Erreger

- RNA-Virus, sehr resistent (seifenresistent, Kälte, Meerwasser, Trockenheit)

## Epidemiologie

- en-/epidemisch, sporadisch (Urlaubsrückkehrer!)
- Entwicklungsländer, Süd-Nord-Gefälle

## Infektion

- fäkal-oral
- Trinkwasser/Speisen (Fäkalien gedüngtes Gemüse/Salate, Meeresspeisen)
- Selten: parenteral (während Virämie), sexuell (anal-orale Kontakte)

## Erkrankung

- Selten fulminant, nie chronisch, lebenslange Immunität

## Prophylaxe/Therapie

- aktive/passive Impfung (last minute), keine spezifische Therapie

- 8 -

- Folie 1101 -

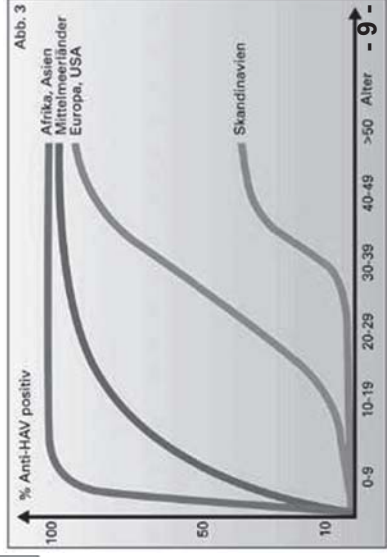


# Hepatitis A: Diagnostische Marker

| Marker                     | Definition                                | Bedeutung                                     |
|----------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Anti-HAV-total (Blut)      | Antikörper gegen HAV (IgG + IgM)          | Durchseuchungsmarker<br>=> Immunität          |
| Anti-HAV-IgM (Blut)        | Antikörper gegen HAV (IgM)                | frische Infektion                             |
| <del>HAV-RNA (Stuhl)</del> | RNA des HAV                               | direkter Virusmarker, beweist akute Infektion |
| <del>NA-Ag (Stuhl)</del>   | HAV-Antigen (Antigen der Virusoberfläche) | Infektiositätsmarker                          |

- 10 -

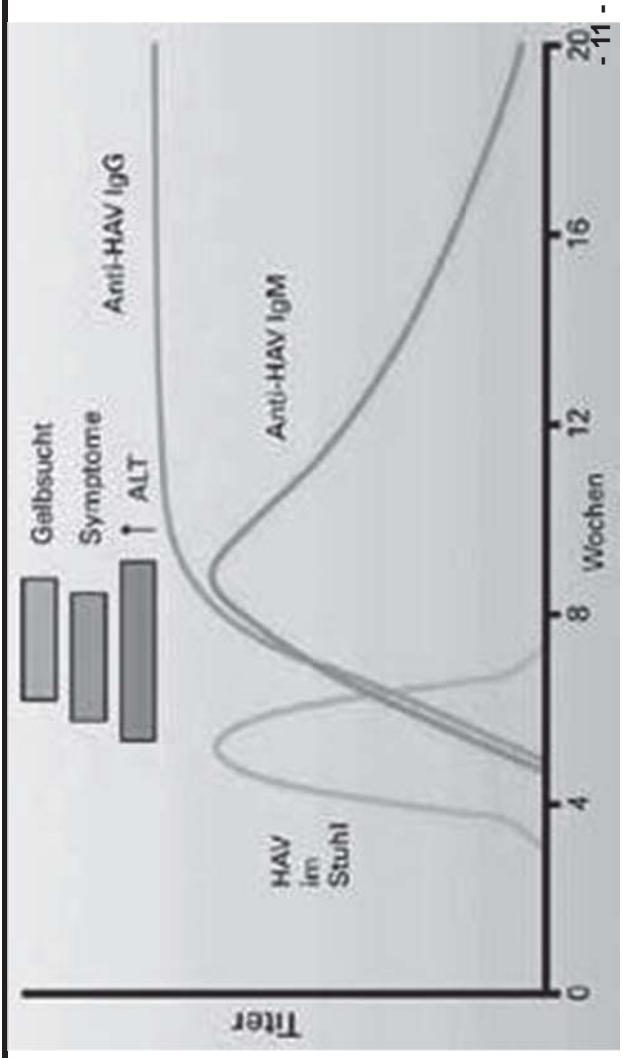
- Folie 1103 -



- Folie 1102 -

# Hepatitis A: Epidemiologie

# Hepatitis A: serologischer Verlauf



- Folie 1104 -

## Hepatitis B: Epidemiologie

- 6% weltweit; 0,6% Deutschland
- 8 Genotypen: A-H (A + D: Europa)
- Zahlreiche Subtypen: Epidemiologische Studien

- 12 -

- Folie 1105 -

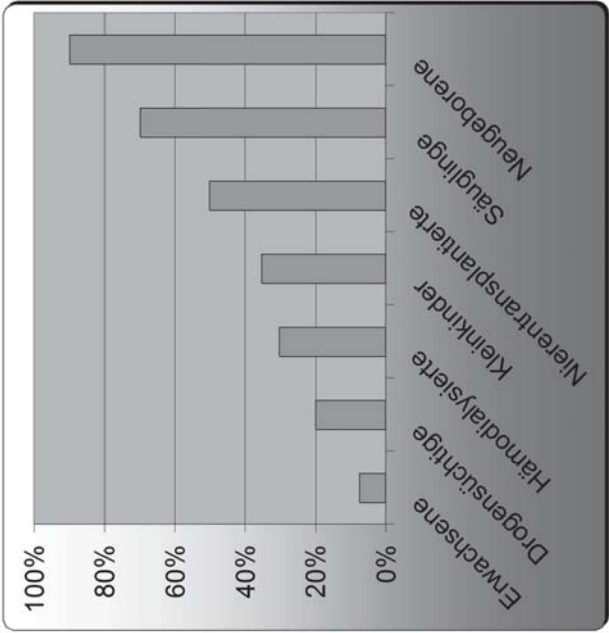
## Hepatitis B: Mutationen

- Pre-S/S-Gen-Mutanten: „Immune-Escape“-Mutanten (selten)
- „Diagnostic escape“-Mutante: HBsAg Test falsch negativ (selten)
- Pre-S1-Gen-Mutanten: Fehlende Umhüllung (Akkumulation => zytopathisch)
- Pre-Core Stopcodon-Mutanten (HBe-minus-Variante): schlecht therapierbar (häufig! 50%)
- Polymerase-Genmutation: Nukleosidanaloga-Resistenz

- 13 -

- Folie 1106 -

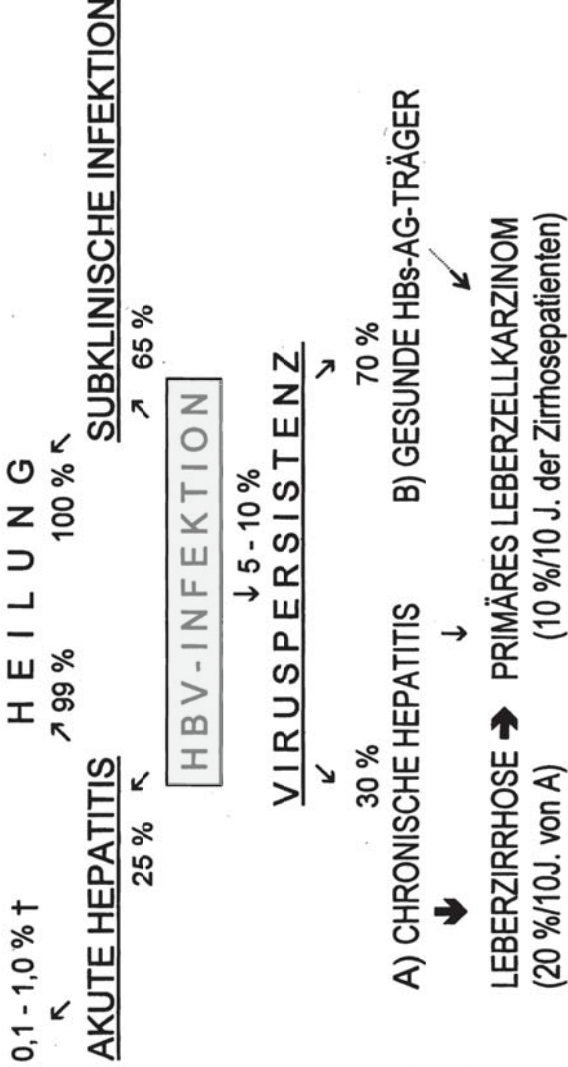
## Hepatitis B: Viruspersistenz (Träger)



- 14 -

- Folie 1107 -

## Hepatitis B: Verlaufsmöglichkeiten

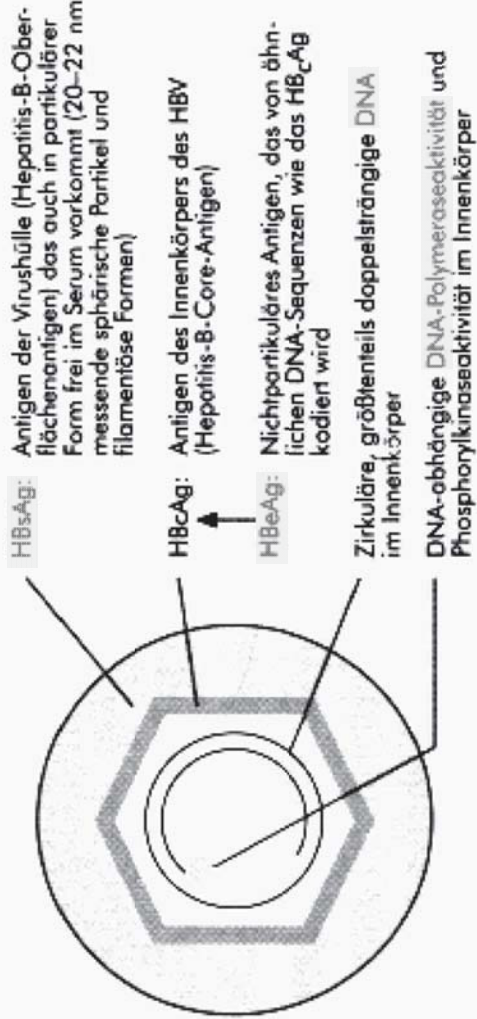


- 15 -

- Folie 1108 -



# Hepatitis B: Schematischer Aufbau

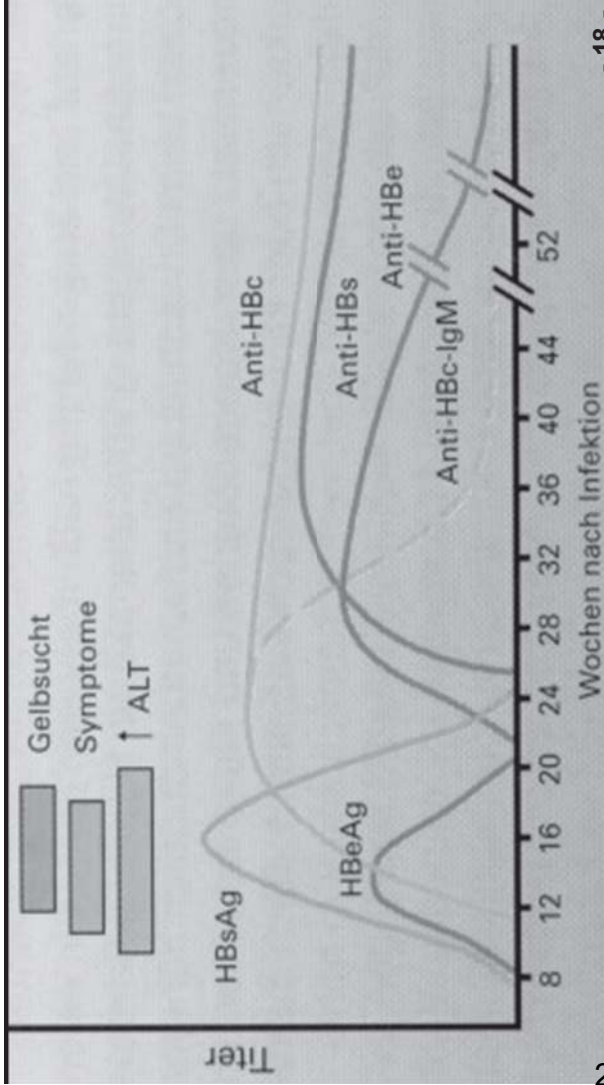


42-45 nm

- 16 -

- Folie 1109 -

## Hepatitis B akut: serologischer Verlauf



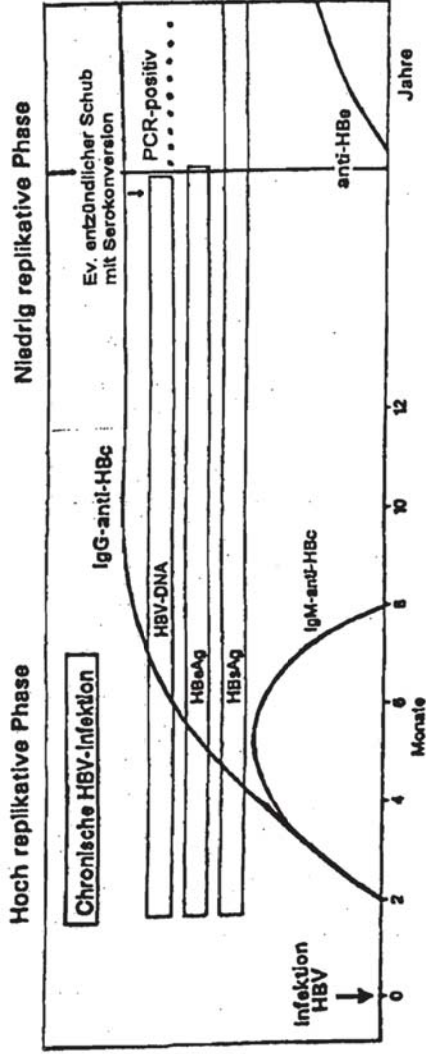
- 18 -

- Folie 1111 -

| Marker HBV                   | Definition                                                         | Bedeutung                                                                                                 |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HBV-DNA                      | Virus-DNA                                                          | direkter Virusnachweis, früh                                                                              |
| HBsAg                        | Oberflächenprotein                                                 | akute/chronische Infektion, frühester Marker, Infektiosität                                               |
| HBeAg                        | ins Blut sezerniertes Virusprotein (teilweise identisch mit HBcAg) | Infektionsmarker: hohe Infektiosität                                                                      |
| Anti-HBc (isoliert Anti-HBc) | Antikörper gegen HBcAg (IgG + IgM)                                 | Durchseuchungsmarker, lebenslang positiv nach HBV-Kontakt (akute/chronische, abgelaufene Hep.-B)          |
| Anti-HBc-IgM                 | Antikörper gegen HBcAg (IgM)                                       | hohe Titer beweisen akute Hep.-B-Infektion (Reaktivierung)                                                |
| Anti-HBe                     | Antikörper gegen HBeAg                                             | löst HBeAg ab; spricht für geringere/fehlende Infektiosität                                               |
| Anti-HBs (isoliert Anti-HBs) | Antikörper gegen HBsAg                                             | abgelaufene Hep.-B (in Verbindung mit Anti-HBe); Immunität (einziger Antikörper nach Hepatitis-B-Impfung) |

- Folie 1110 -

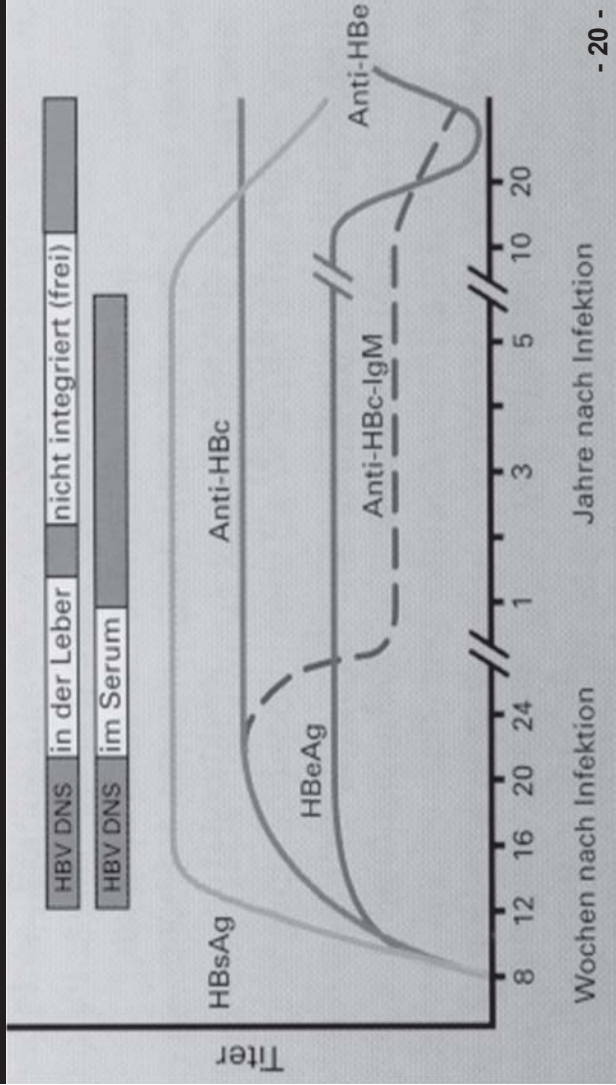
## Hepatitis B: Verlaufsphasen



- 19 -

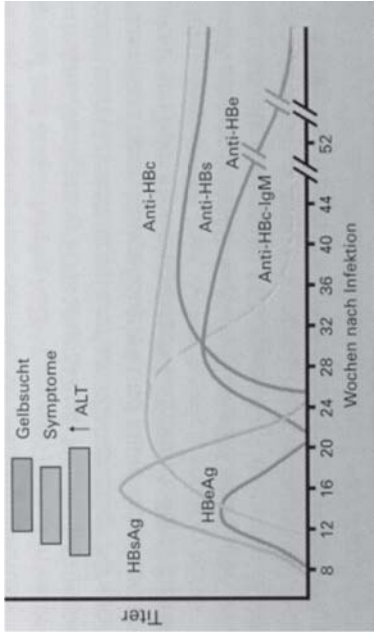
- Folie 1112 -

Hepatitis B chronisch: serologischer Verlauf



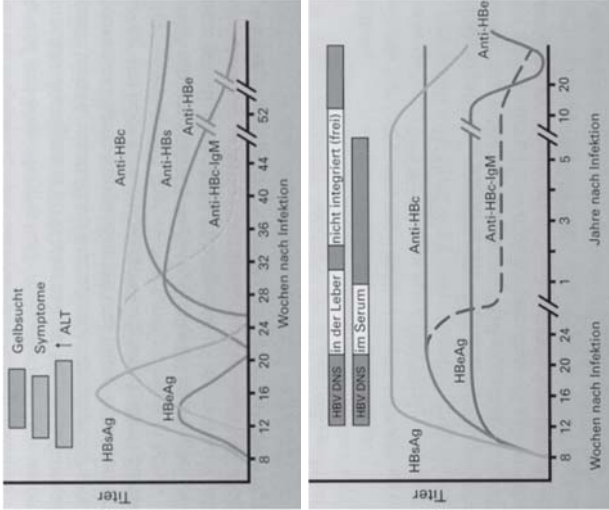
Hepatitis B ausgeheilt: Befundkonstellation

| Analyse            | Referenzbereich | 47501 2085 | 56475 0716 | 56475 0228 |
|--------------------|-----------------|------------|------------|------------|
| <b>Hepatitis B</b> |                 |            |            |            |
| HBsAg              |                 |            |            |            |
| Anti-HBs           |                 | neg.       | pos.       | neg.       |
| Anti-HBc           |                 | pos.       | pos.       | pos.       |



Hepatitis B chronisch: Befundkonstellation

| Hepatitis B  | Resultat                |
|--------------|-------------------------|
| HBV-DNA      | +                       |
| HBsAg        | +                       |
| HBeAg        | +                       |
| Anti-HBs     | -                       |
| Anti-HBe     | -                       |
| Anti-HBc     | +                       |
| Anti-HBc IgM | - (+ bei Reaktivierung) |



Hepatitis B Impfung: Befundkonstellation

| Analyse            | Referenzbereich | 56313 0149 | 56361 0474 |
|--------------------|-----------------|------------|------------|
| <b>Hepatitis A</b> |                 |            |            |
| Anti-HAV           |                 |            | neg.       |
| Anti-HAV IgM       |                 | neg.       | neg.       |
| <b>Hepatitis B</b> |                 |            |            |
| HBsAg              |                 | neg.       | neg.       |
| HBs-Titer          | IU/l            | 152.3      | 119.5      |
| Anti-HBs           |                 | pos.       | pos.       |
| Anti-HBc           |                 | neg.       | neg.       |

# Hepatitis B: Behandlung

## Prophylaxe

- Aktive Impfung : möglich
- Passive Impfung : möglich
- Vorsicht !!! : Immun-Escape-Varianten

## Therapie

- Akute Infektion : keine Empfehlung
- Chron. Infektion : Interferon-α
- Stich-/Schnittverletzung: sofort passive + aktive Impfung

- 24 -

- Folie 1117 -

# Hepatitis D

## Hepatitis Delta-Virus (HDV)

- inkomplettes (nacktes) Virus (Viroid), benötigt für Replikation Hülle des HBV (HBsAg), 3 Genotypen

| Hepatitis D Virus (HDV) | korrespondierende Antikörper |
|-------------------------|------------------------------|
| Hülle(HBsAg)(Leih-Ag)   | anti-HBs                     |
| Kern: HDV-Ag            | anti-HDV                     |
| Kern: HDV-RNA           |                              |

→ Simultan-Infektion : HBV + HDV (selten, 2 Transaminasen-Gipfel, Heilung 90%)

→ Super-Infektion : HBsAg-Trägers (häufig, fulminant/chronisch)

- 25 -

- Folie 1118 -

# Hepatitis C: Epidemiologie

## Prävalenz

- 2% Europa/USA (0,4% Deutschland, 2% Berlin)
- 5% Entwicklungsländer

## Erreger

- 6 Genotypen (Deutschland GT1: 78%, **GT 2, 3: 18%**, GT 4: 3%, GT 5,6: 1%) mit > 100 Subtypen => Reinfektionen möglich, Cave: HCV-positive Organspende

## Komplikationen

- 70% aller chronischer Hepatitiden
- 60% aller primären Leberzellkarzinome
- 40% aller Zirrhosen
- 30% aller Lebertransplantationen

## Infektionsweg

- Typische Risikogruppen (50%; u.a. Piercing, Tätowieren, Akupunktieren)
- 45% unklar!!! (cave: Zahnarzt)
- Mutter-Kind (5%, viruslastabhängig; ggf. Kaiserschnitt bzw. Interferontherapie)

- 26 -

- Folie 1119 -

# Hepatitis C: Diagnostik

## Parameter: Anti-HCV

- Serokonversion : erst nach 1 - 6 Monaten (diagnostische Lücke)
- Ergebnis positiv : Kontakt mit HCV (80% Virusträger)
- DD: : akut vs. chronisch nicht möglich
- Falsch positive Ergebnisse : Ausschluss mittels Immunoblot, RNA-Nachweis

- 27 -

- Folie 1120 -



# Hepatitis C: Diagnostik

Parameter: HCV-RNA (RT-PCR)

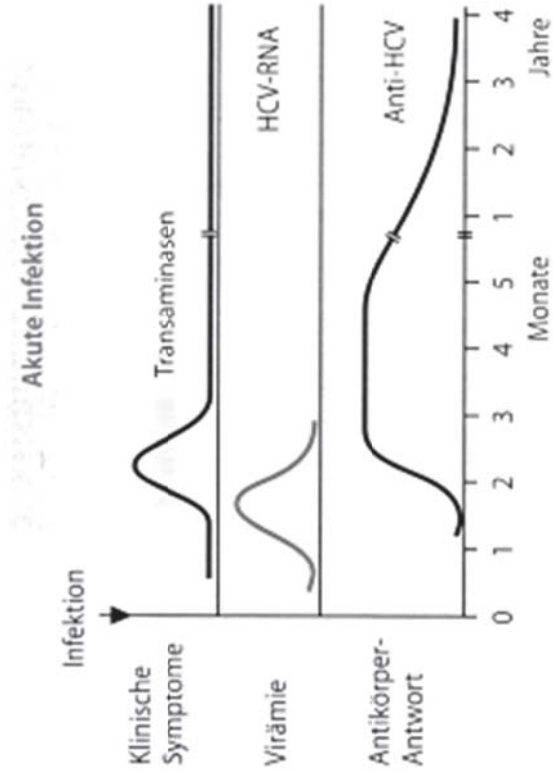
Ergebnis positiv

- Virus-Replikation : bewiesen
- DD : akut vs. chronisch nicht möglich
- Therapie : Viruslast-Bestimmung

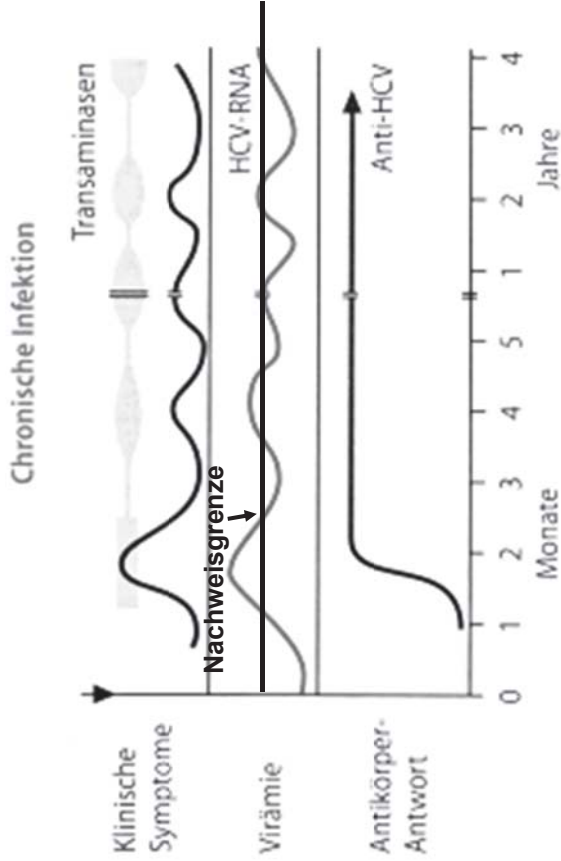
Ergebnis negativ

- Akute Infektion : ausgeschlossen
- Chronische Infektion : nicht auszuschließen  
(analytische Nachweisgrenze unzureichend)

# Hepatitis C akut: Verlauf



# Hepatitis C chronisch: Verlauf



# HCV: Spezifische Therapie

## Prophylaxe

- Aktive Impfung : nicht möglich
- Passive Impfung : nicht möglich

## Therapie

- Akute Infektion : Interferon- $\alpha$   
Stich-/Schnittverletzung : keine Empfehlung zur Postexpositionsprophylaxe (PEP)
- Chron. Infektion : Interferon- $\alpha$  + Ribavirin + (Amantadin)  
: Boceprevir, Teleprevir (Protease-Inhib.)



Dr. med. Michael Erren  
 Centrum für Laboratoriumsmedizin  
 – Zentrallaboratorium –  
 Universitätsklinikum Münster  
 Albert-Schweitzer-Campus 1  
 D-48149 Münster  
 Telefon: 0251 83-47233  
 Fax: 0251 83-47225  
[erren@uni-muenster.de](mailto:erren@uni-muenster.de)  
[www.klchi.uni-muenster.de](http://www.klchi.uni-muenster.de)



## Funktionen der Niere

### Homöostase:

- Wasser- und Elektrolythaushalt
- Säure-Basen-Haushalt

### Ausscheidung stickstoffhaltiger Metabolite:

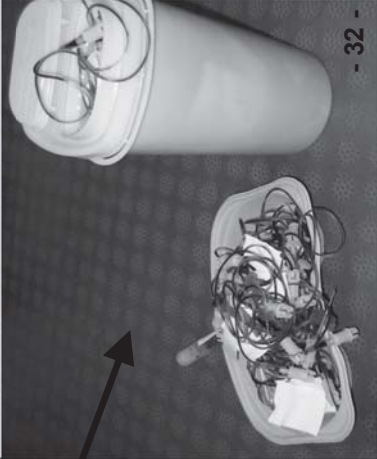
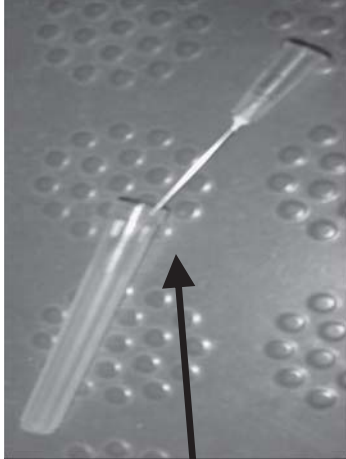
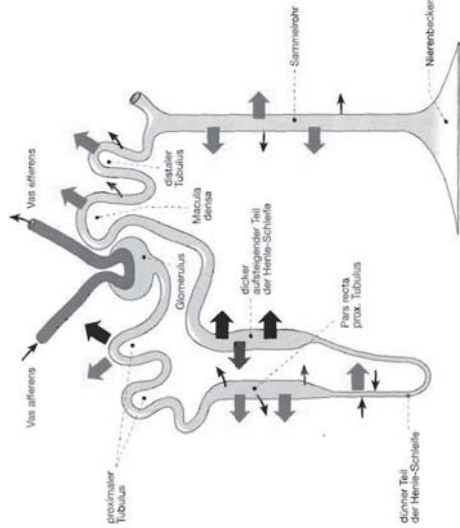
- Proteine (Harnstoff)
- Nukleotide (Harnsäuren)

### Synthesefunktion:

- Erythropoetin
- Vitamin D (Calcitriol)

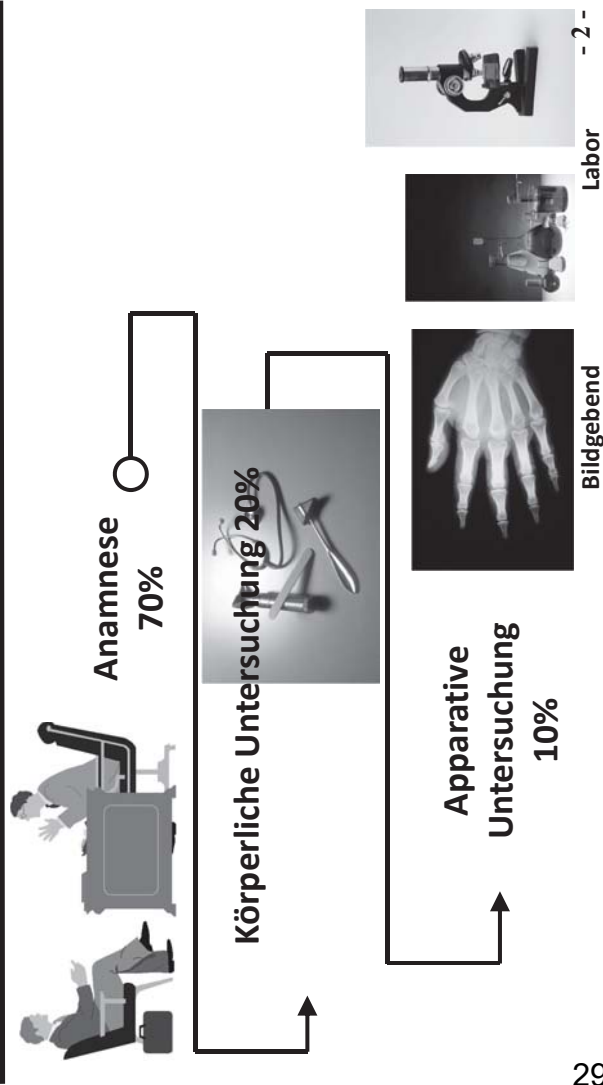
### Hormonelle Regulation:

- Parathormon (PTH)
- Renin, Angiotensin, Aldosteron
- Antidiuretisches Hormon (ADH)



| Infektionsrisiko bei Nadelstichverletzung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Hepatitis B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 30%  |
| Hepatitis C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 3%   |
| HIV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0,3% |
| Häufigste Ursachen:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recapping</li> <li>• Desorganisation</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |      |
| Modulatoren:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Virus-Konzentration</li> <li>• Verletzungsumfang (Kanüle/Nadel)</li> <li>• Immunität (Impfung)</li> <li>• Genetische Disposition</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                        |      |
| Procedere:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutung forcieren - NICHT STILLEN!</li> <li>• Desinfektion (10 Min.)</li> <li>• Durchgangsarzt (D-Arzt Verfahren), HIV-Ambulanz</li> <li>• Testung des Verletzten (Ausgangsbefund, 1, 3, 6, 12 Monate)</li> <li>• Testung des Patienten (Risikoabschätzung)</li> <li>• Postexpositionelle Prophylaxe (spätestens nach 2 Std. für 2 - 4 Wochen; starke Nebenwirkungen =&gt; Compliance?)</li> </ul> |      |

## Erstellung einer Diagnose



# Glomeruläre Funktionsuntersuchungen (Serum, Plasma)

Keine differentialdiagnostischen Hinweise !  
Harnstoff, Kreatinin, Cystatin C

## Indikationen

- Screening zur Überprüfung der Nierenfunktion
- Monitoring
  - Dialyse-Patienten
  - Medikation mit nephrotoxischen Medikamenten (z.B. Analgetika, Antibiotika, Zytostatika)
- Dosisanpassung von Medikamenten
  - z.B. Digoxin, Digitoxin

Dosisanpassung bei Nierensuffizienz: Digoxin

0,3

36h

HWZ

•

Algemeines

•  $Q_0$  = Extrernal ausgeschütteter bioverfügbarer Dosisanteil bei normaler Nierenfunktion

• HWZ = Dominante Eliminationshalbwertszeit bei normaler Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfkt. ist das Verteilungsvol. erniedrigt, so dass eine um 30-50 % niedrigere initiale Sättigungsdosis empfohlen wird.

Aktuelle Nierenfunktion

Bitte Alter, Körpergewicht, Geschlecht und Serumkreatinin Ihres Patienten eingeben.

Kreatinin-Schätz

=

150

•

Alter

50

Jahre

•

Gewicht

70

kg

•

k

Nimm 1.1

→

=

Serumkreatinin

2.4

mg/100ml

→

=

44.25

ml/min

k = Geschlechtskorrekturfaktor

Die Schätzgleichung darf nicht angewendet werden:

- Bei instabiler Nierenfunktion (Kreatinin nicht im Steady State)
- Bei Dialyse-Patienten (Unterstützung der Arzneimittel-Elimination)

Individuelle Digoxin-Elimination

Der Berechnung liegt eine Kreatinin-Schätzclearance von 44.25 ml/min zugrunde.

Die geschätzte Ausscheidungskapazität Ihres Patienten beträgt 61.45 % der Ausscheidungskapazität eines Nierengesunden.

Damit beträgt die geschätzte Eliminations-Halbwertszeit etwa 59.2 • 79.3 h.

Dosisoptimierung

1) Erniedrigung der Erhaltungsdosis auf 61.45 % der Dosis eines Nierengesunden (Dosierungsintervall unverändert) oder

2) Verlängerung des Dosierungsintervalls um den Faktor 1.622 (Erhaltungsdosis unverändert) oder 3) Kombination von 1) und 2), damit Therapiechema praktikabel ist.

DOSING: Windows Internet Explorer

http://www.dosing.de/

Suchen

Daten

Beobachten

Arbeits

Feigen

Extras

7

URL: dosing.c

DOSING

Hilfsmittel zur Arzneimittel-Anwendung & -Sicherheit

Diese Dienstleistung richtet sich ausschließlich an Fachleute aus dem Gesundheitswesen, wie Ärzte, Apotheker oder Pharmazeuten.

Diese Dienstleistung wird ausschließlich durch die Universität Heidelberg und damit aus Mitteln des Landes Baden-Württemberg finanziert.

Die Webseite www.dosing.de nimmt keine Werbung an.

Prof. Dr. med. Walter E. Hupfeld

Abteilung Innere Medizin VI

Klinische Pharmakologie & Pharmakoevidenz

Im Neuenheimer Feld 410

69120 Heidelberg

Tel.: + 0649 1221 56 8722

Fax: + 0649 1221 56 4642

mailto:www.dosing@med.uni-heidelberg.de

Alle Rechte vorbehalten. Copyright © 1994 - 2000 Abt. Innere Medizin VI, Klinische Pharmakologie & Pharmakoevidenz, Universitätsklinikum Heidelberg (DKS-Info)

Letzte Aktualisierung: 03.03.2008

Klinische Pharmakologie & Pharmakoevidenz

Universitätsklinikum

D - Heidelberg

Haftungsausschluss

Impressum

E-Mail

- Folie 1130 -

- 5 -

## Untersuchungsproben und -Parameter

- Blutuntersuchungen
  - Harnstoff
  - Kreatinin
  - Cystatin C
  - Immunologische Parameter
- Blut- und Urinuntersuchungen
  - Kreatinin-Clearance
  - Inulin-Clearance
  - PAH-Clearance
- Urinuntersuchungen
  - Teststreifen
  - Urinsediment/Zählkammer
  - Proteinuriediagnostik

- Folie 1132 -

- 7 -

Glomeruläre Funktionsuntersuchungen  
Harnstoff (Serum, Plasma)

- Proteinzufuhr, Katabolismus (Fieber, Kachexie, Fasten)  
Nierenperfusion (Diurese 30%, Antidiurese 70%)
- Azotämie
- Niereninsuffizienz: ANV (perfusionsabhängig)  
Nierentransplantation: Abstossung (entzündungsabhängig)
- Diagnostische Lücke: GFR-Einschränkung 75%  
Referenzbereich: < 50 mg/dl
- Nachweis: Farbstoff oder enzymatisch

- Folie 1133 -

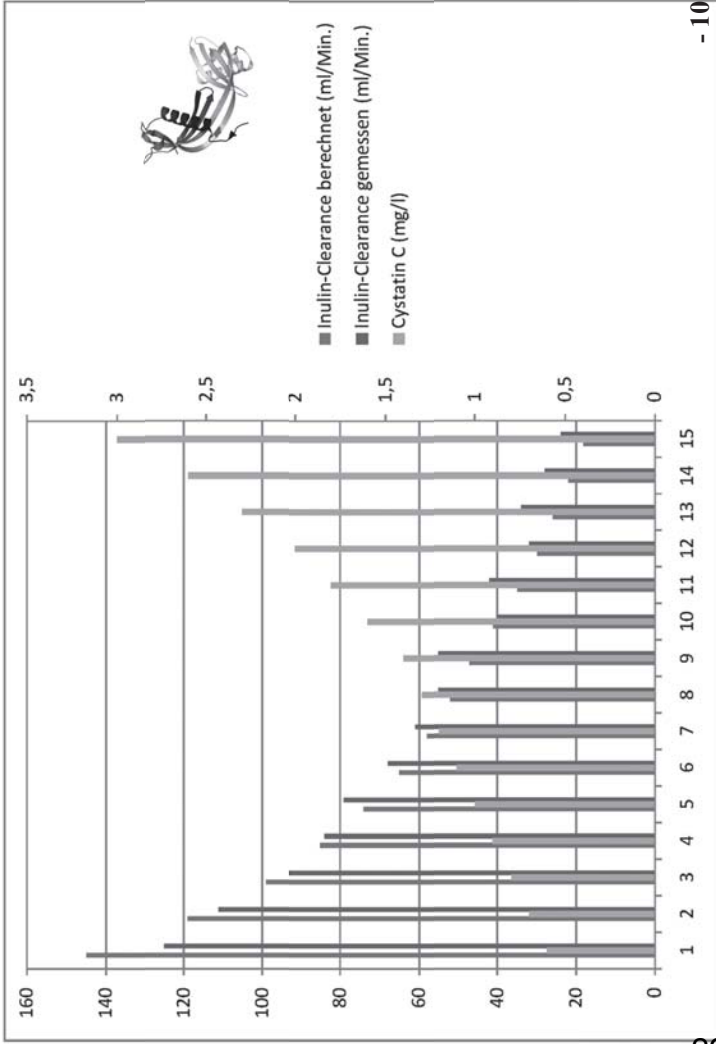
- 8 -

Glomeruläre Funktionsuntersuchungen  
Kreatinin (Serum, Plasma)

- Abhängig von Muskelmasse, Alter, Geschlecht
- Alter:  
1 Jahr: < 0,6 mg/dl  
13 Jahre: < 1,0 mg/dl  
> 18 Jahre: < 1,1 mg/dl  
im Alter: konstant (GFR↓)
- Diagnostische Lücke: GFR-Einschränkung 50%  
Referenzbereich: < 1,1 mg/dl
- Formeln zur Abschätzung der Kreatinin-Clearance:  
Cockcroft & Gault (universell): Serumkreatinin verrechnet mit Alter, Geschlecht, Gewicht  
MDRD (< 60 ml/Min.): Serumkreatinin verrechnet mit Alter, Geschlecht, Rasse  
[MDRD = Modification of Diet in Renal Disease]  
CKD-EPI (> 60 ml/Min): Serumkreatinin verrechnet mit Alter, Geschlecht, Rasse
- Bestimmungsmethoden (Jaffe, enzymatisch)

- Folie 1134 -

- 9 -



- Folie 1135 -

- 10 -

Differentialdiagnostische-Untersuchungen  
(Serum, Plasma)

- Anti-Streptolysin (ASL), Anti-DNAse B (ADB)
- Komplementfaktor C3c (Akute-Phase-Reaktion?!)
- Anti-ds-DNA-AK (Lupus eryth., selektive Proteinurie)
- Antibasalmembran-AK (Goodpasture, unselektive Proteinurie)
- Monoklonale Immunglobuline
- ...
- Goldstandard: Biopsie (GN, TX)
- Bild: Echo, Rö, CT, MRT, Szinti

- 11 -

- Folie 1136 -

Clearance-Untersuchungen (Serum, Plasma + Urin)

- Formel:  $U \times V / S \times T$  Größe, Gewicht
- Formel adjustiert:  $U \times V / S \times T \times \text{Körperoberfläche} / 1,73 \text{ m}^2$
- Kreatinin-Clearance<sub>endogen</sub>: 110 ml/Min. (bis 30 Jahre; ♂ > ♀)  
geringe diagnostische Lücke, ca. 10%
- Inulin-Clearance<sub>exogen</sub>: 120-150 ml/Min.  
keine diagnostische Lücke, < 1%
- PAH-Clearance<sub>exogen</sub>: 500-800 ml/Min. (renalер Plasmafluss)  
Paraaminohippursäure: glomerulär filtriert (18%)+ tubulär sezerniert (82%) + nicht rückresorbiert
- Filtrationsfraktion: Inulin / PAH: circa 0,2 [DD: glomerulär vs. vaskulär]

- Folie 1137 -

Untersuchungen im Urin

Uringewinnung

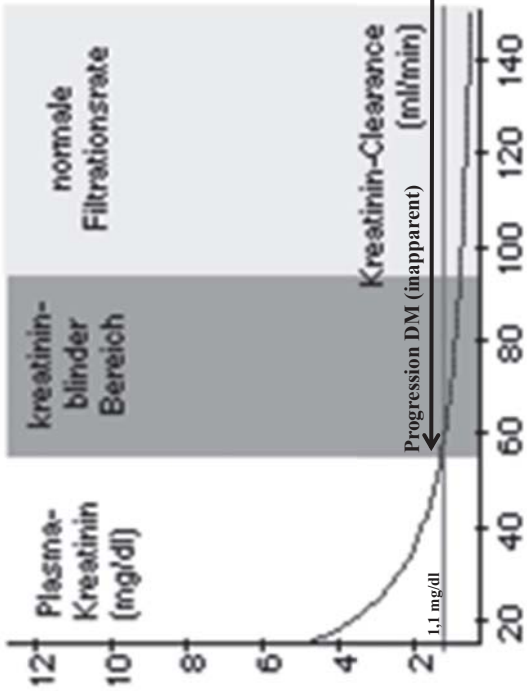
- Spontanurin, Morgenurin (circadian, konzentriert)
- Mittelstrahlurin (> 100.000 Bakterien/ml = signifikante Bakteriurie [„Kass’ Zahl])
- Kathederurin, Invaginationskatheder
- Suprapubische Punktion
- Sammelurin (24 Std.)

„Blutiger“ Urin

- 3 Gläser-Probe
- Urinteststreifen / -Sediment

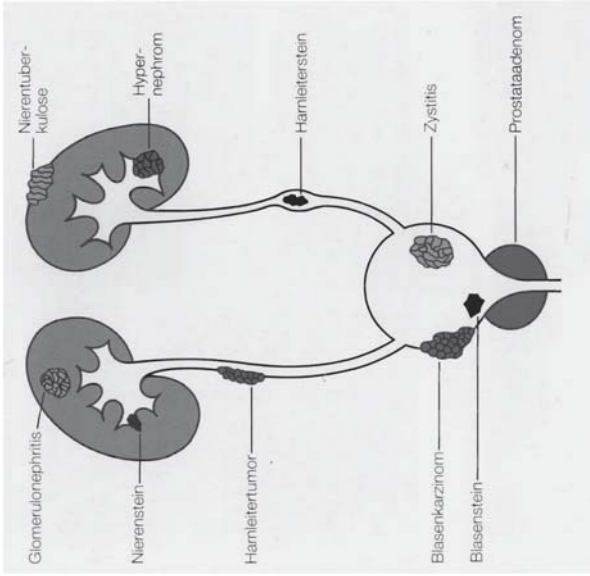
- Folie 1139 -

Kreatinin-Clearance



- Folie 1138 -

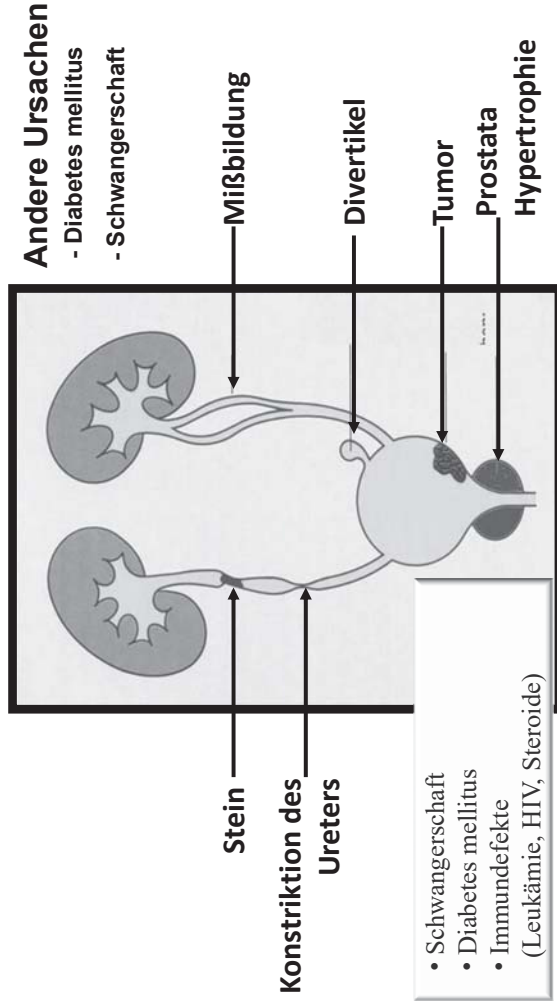
Ursachen für Hämaturie



- Folie 1140 -



## Ursachen für Harnwegsinfekte



- 16 -

- Folie 1141 -

## Untersuchungen zur tubulären Funktion

### Funktion des Tubulusapparates:

Rückgewinnung aus Primärharn:  
Wasser, Elektrolyten, Proteine, Glucose

- Urinosmolarität > 600 mosmol/kg: => OK  
< 600 mosmol/kg: => nicht OK

Funktionstest (Durstversuch): 12 Stunden Dursten => 3x  
DD: Diabetes insipidus, tubulärer Schaden, Pyelonephritis, Nephrokalzinose, Gichtniere

- Proteinuriediagnostik
- Nachweis von Glucose (Glucosurie):  
Diabetes mellitus, Schwangerschaft, angeborenen Stoffwechselstörungen

- 18 -

- Folie 1143 -

## Sammelurin

- Morgens Harnblase komplett leeren
- Urin in Sammelgefäß für 24 Stunden sammeln
- Sammelmenge feststellen und dokumentieren
- Urin aufschütteln und 10 ml homogenisiertes Aliquot ins Labors schicken
- Am Ende der Sammelperiode: Blutabnahme

- Häufigster Fehler:
  - Sammelfehler durch Patienten (eindeutige Instruktion!)
  - Falsche Dokumentation der Sammelmenge

- 17 -

- Folie 1142 -

## Proteinuriediagnostik

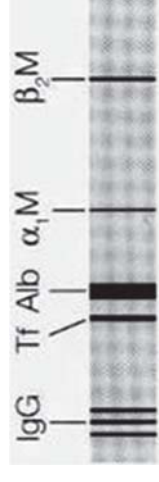
- Menge vermehrt (> 150 mg Protein/Tag) oder unphysiologisches Muster

- „Oligo“  
Mikro-Albuminämie: 30-300 mg Albumin/Tag, 20-200 mg/l, Alb./Krea. Ratio < 10
- normale Teststreifen: geringe Nachweisgrenze (200 mg/l) => immunologische Schnelltests (20 mg/l) oder Labor (Biuret)
- normale Teststreifen: nur Albumin + IgG, nicht Mikroglobuline + Leichtketten; => Labor (Biuret)

- Makro-Albuminurie: > Mikro-Albuminurie

### Leitproteine:

- Prärenal: freies Hämoglobin, Myoglobin, Bence-Jones-Proteine
- Glomerulär: Albumin, IgG
- Tubulär:  $\alpha_1$ - und  $\beta_2$ -Mikroglobulin
- Postrenal:  $\alpha_2$ -Makroglobuli



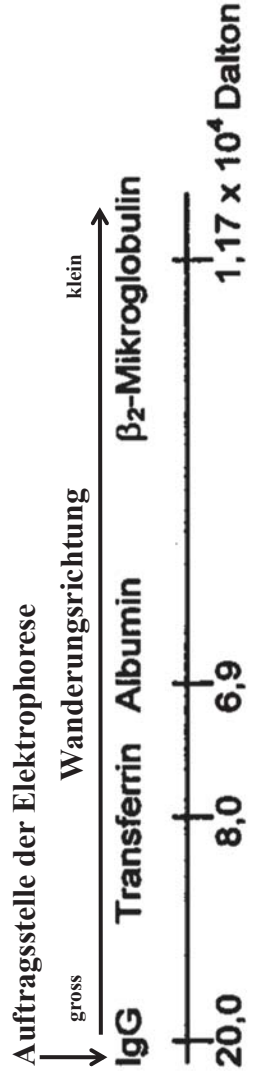
### Leichte Proteinurie:

< 100 mg (körperliche Belastung, orthostatische Dysregulation)

- 19 -

- Folie 1144 -

# Verteilung der Molekulargewichte der Urinproteine



Leitproteine:

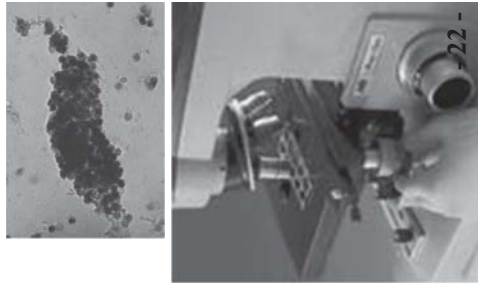
- Prärenal:    freies Hämoglobin, Myoglobin, Bence-Jones-Proteine
- Glomerulär: Albumin, IgG
- Tubulär:    α<sub>1</sub>- und β<sub>2</sub>-Mikroglobulin
- Postrenal:    α<sub>2</sub>-Makroglobulin (Blutung)

## Urinsediment

- Bei positivem Urinteststreifen => mikroskopische Beurteilung (300-400x Vergrößerung)
- Frischer Urin (2-4 Stunden)

Untersuchungsmethoden:

- Sediment (semiquantitativ, Angabe pro Gesichtsfeld)
  - Zentrifugation (10 ml, 800 g , 5 Min.)
  - Normal: < 2 Ery/GF (5/μl)
  - < 5 Leukozyten/GF (10/μl)
- Zählkammer (quantitativ, Angabe pro μl)
  - Keine Zentrifugation



# Urin-Teststreifen (Sticks)



- Evtl. Auswertung mit Autoanalyser (Streifenleser)

## Urinsediment – nachweisbare Strukturen

- Zellen:
  - Erythrozyten (2x), Leukozyten (5x), Plattenepithelien (Xx), Rundzellen, Tubulusepithelzellen
- Zellzylinder:
  - Erythrozytenzylinder, Tubulusepithelzylinder, Leukozytenzylinder
- Proteinzylinder:
  - Hyaline Zylindere, Granulierte Zylinder, Wachsylinder
- Mikroorganismen:
  - Bakterien, Pilze, Parasiten, Urtierchen (z.B. Trichomonaden)
- Kristalle:
  - Oxalat, Urat, Phosphat, Cystin

# Urinsediment – nachweisbare Strukturen

**NORMAL URINE**

**ACID URINE**

**ALKALINE URINE**

- 24 -

- Folie 1149 -

# Proteinämie-Diagnostik

- Prärenal
- Glomerulär
- Tubulär
- Glomerulär-Tubulär
- Postrenal

# Harnsteine

Calciumsalze (Oxalat u. Phosphat) ca. 65%

Urat ca. 17%

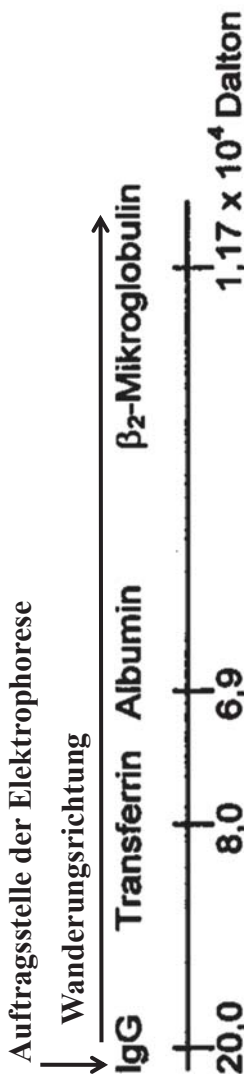
Magnesium-Ammonium Phosphat ca. 14%

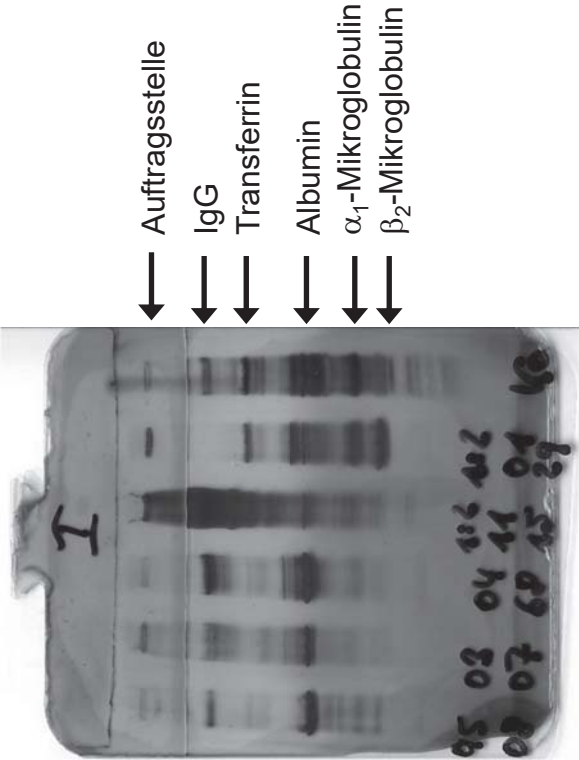
Cystin ca. 1%

- 25 -

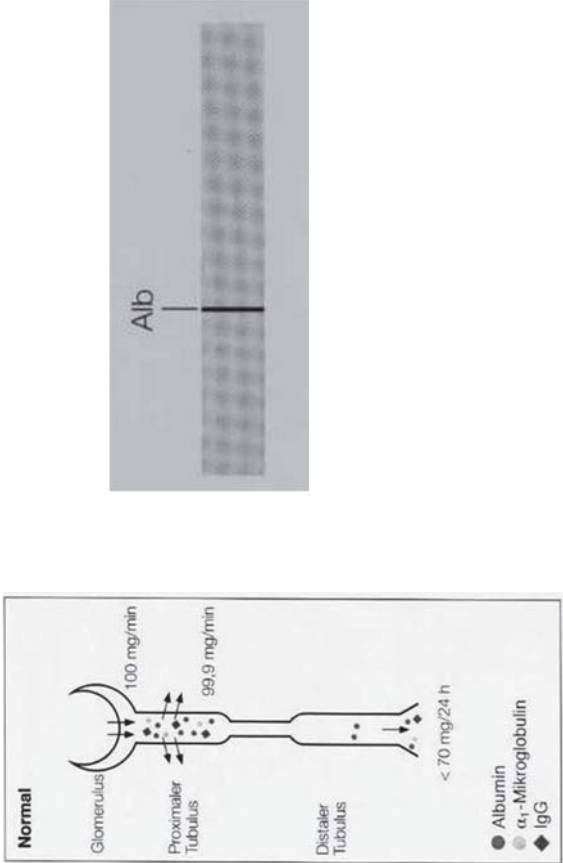
- Folie 1150 -

# Verteilung der Molekulargewichte der Urinproteine





## Proteinuriediagnostik: Normalzustand



Textkasten

Proteinurie und mögliche diagnostische Erwartungsgruppen (34)

### Selektive glomeruläre Proteinurie

- Membranöse Glomerulonephritis, Grad I
- Fokal segmentale Glomerulonephritis, Stadium I
- IgA-Nephritis

- Frühstadium der diabetischen Nephropathie

### Unselektive glomeruläre Proteinurie

- Proliferative Glomerulonephritis (Vak)

- Membranproliferative Glomerulonephritis
- Membranöse Glomerulonephritis, Grad II und III
- Fokal segmentale Glomerulonephritis, Grad II und III
- Stadium III und IV der diabetischen Nephropathie
- Arterielle Hypertonie, benigne Nephrosklerose
- EPH-Gestose

Unselektive glomeruläre plus tubuläre Proteinurie

- Renale Amyloidose
- Gold-Nephropathie, D-Penicillamin-Glomerulonephritis
- Diabetische Nephropathie (Stadium IV und V)
- Membranproliferative Glomerulonephritis
- Systemische Vaskuliden mit Nierenbeteiligung
- Akute Nierentransplantatabstoßung

### Tubuläre Proteinurie

- **Pyelonephritis** = interstielle Nephritis
- **Analgetika-Nephropathie**
  - Tubulotoxische Nephropathie (Aminoglycoside, Cisplatin, Cadmium, Quecksilber, Blei, Lithium)
  - Fanconi-Syndrom(e), renal tubuläre Azidose (Typ II)
  - Myelomnere
  - Chromoproteinnierne (Malaria tropica, Rhabdomyolyse)

# Differenzierung Proteinurie

| Analyse           | Wert  | Resultat<br>Ratio | Klass. | Referenz<br>(mg/l) |
|-------------------|-------|-------------------|--------|--------------------|
| a-2-Makroglob.    | n.d.  | *****             |        | < 2,0 mg/l         |
| Immungl. G        | 6,6   | 0,7               | norm   | < 10,0 mg/l        |
| Transferrin       | < 4,0 | < sen             |        | < 1,7 mg/l         |
| Albumin           | 15,5  | 0,8               | norm   | < 20,0 mg/l        |
| a-1-Mikroglob.    | 10,7  | 0,8               | norm   | < 14,0 mg/l        |
| retinolb. Protein | 0,6   | 0,6               | norm   | < 1,0 mg/l         |
| β-2-Mikroglob.    | n.d.  | *****             |        | < 1,0 mg/l         |

|               |      |     |      |              |
|---------------|------|-----|------|--------------|
| Gesamtprotein | 90,0 | 0,9 | norm | < 100,0 mg/l |
|---------------|------|-----|------|--------------|

| Kreatinin | mg/dl |
|-----------|-------|
| 125-300   | mg/dl |

Kleudum II.U.  
Immunsfation nicht durchgeföhrt

| Kategorie                         | nd | ***** | <50 mg/l |
|-----------------------------------|----|-------|----------|
| Immunkomplexion nicht aufgefunden |    |       |          |

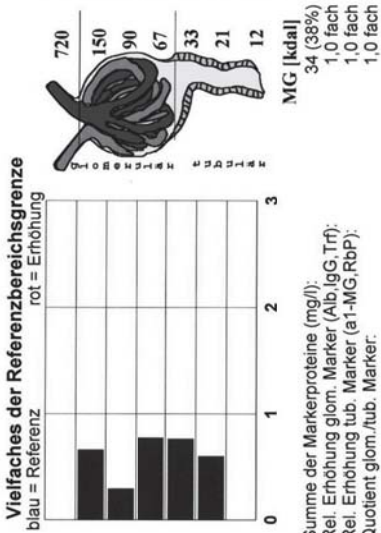
|        |       |           |
|--------|-------|-----------|
| Kappa  | ..... | < 50 mg/l |
| Lambda | n.d.  | > 50 mg/l |
|        | ..... | > 50 mg/l |

## Teststreifen-Ergebnisse

Endthraziden: negativ | eukazyten: negativ Nitrit: nicht durchgeföhrt

## Beurteilung

**Normales Proteinmuster:**



Summe der Markerproteine (mg/l):

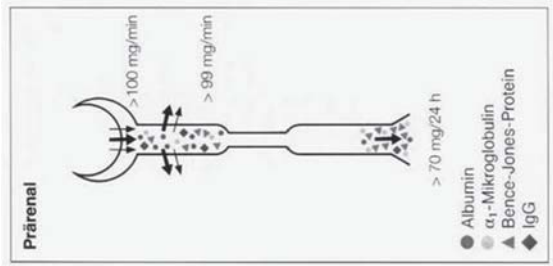
Rel. Erhöhung glom. Marker (Alb,IgG,Tff):

Rel. Erhöhung tub. Marker (a1-MG, RbP):

Quotient glom./tub. Marker:



# Proteinuriediagnostik: Prärenale Proteinurie

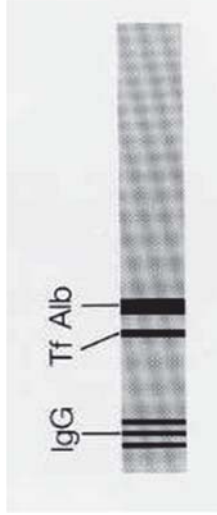
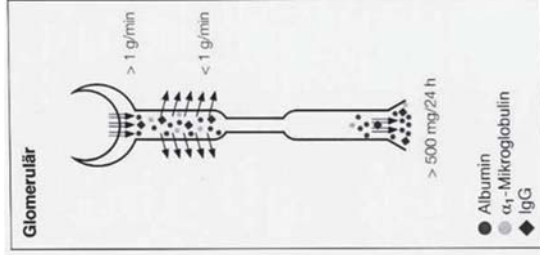


- Bence-Jones Proteinurie (Plasmozytom)
- Hämoglobinurie (Hämolyse)
- Myoglobinurie (Rhabdomyolyse)

- Folie 1157 -

- 32 -

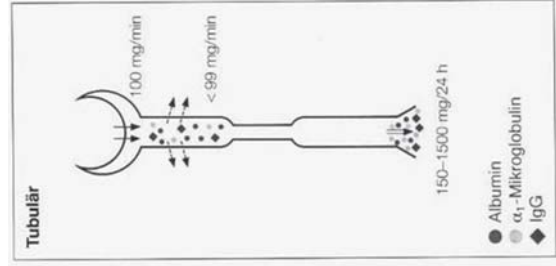
# Proteinuriediagnostik: Glomeruläre Proteinurie (unselektiv)



- Folie 1158 -

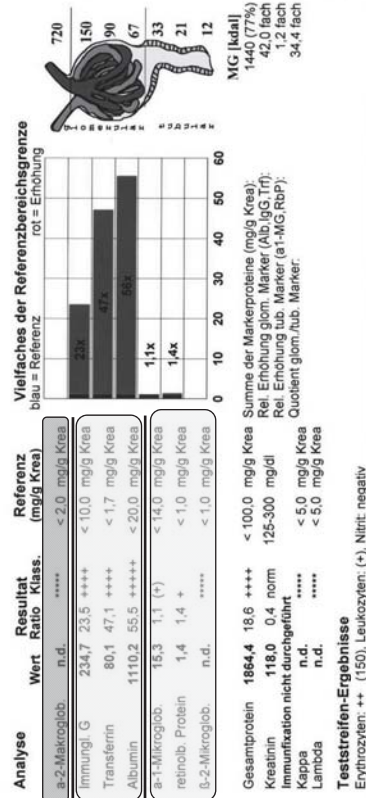
- 33 -

# Proteinuriediagnostik: Tubuläre Proteinurie



- Folie 1160 -

- 34 -

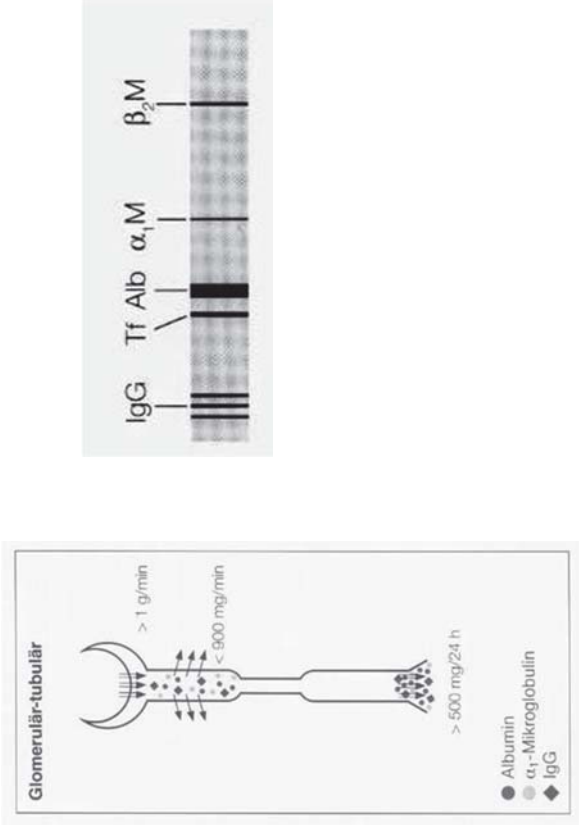


## Beurteilung

- Unselektive glomeruläre Proteinurie (Gesamtprotein 1,5 - 3,5 g/g Kreatinin) (Entspr. Typ I n. Boesken)
- Im Rahmen der Proteinuriediagnostik wird diese Befundkonstellation z.B. beobachtet bei:
- benigner Nephrosklerose
  - geringe proliferative Glomerulonephritis, z.B. IgA-GN
  - chronischer Glomerulonephritis (alle Formen)
  - diabetische Nephropathie
  - Amyloidose
  - renale Beteiligung bei Systemerkrankungen (Vaskulitis, LE)
- Unselektive glomeruläre mit kompletter tubulo-interstieller Proteinurie. (Entspr. Typ Va n. Boesken)
- Im Rahmen der Proteinuriediagnostik wird diese Befundkonstellation z.B. beobachtet bei:
- chronischer Glomerulonephritis (alle Formen) mit fortgeschrittener sekundärer tubulo-interstieller Schädigung
- Proteinmuster wie bei postrenaler oder glomerulärer Hämaturie mit relativer IgG-Dominanz:
- polyklonale IgG-Erhöhung im Serum

- Folie 1159 -

Proteinuriediagnostik: Glomerulär-tubuläre Proteinurie



Proteinuriediagnostik: Postrenale Proteinurie

- Entzündung oder Blutung im Bereich ableitender Harnwege
- Serumproteinen > 250 kDa im Harn  
in serumähnlichen Verhältnissen:
  - o  $\alpha_2$ -Makroglobulin
  - o IgG
  - o Albumin

| Analyse                | Wert  | Resultat<br>Ratio Klass. | Referenz<br>(mg/g Krea) |
|------------------------|-------|--------------------------|-------------------------|
| $\alpha$ -2-Makroglob. | n.d.  | ****                     | < 2,0 mg/g Krea         |
| Immungl. G             | < 3,0 | < sen                    | < 10,0 mg/g Krea        |
| Transferrin            | < 1,0 | < sen                    | < 1,7 mg/g Krea         |
| Albumin                | 45,5  | 2,3 +                    | < 20,0 mg/g Krea        |
| $\alpha$ -1-Mikroglob. | 35,0  | 2,5 +                    | < 14,0 mg/g Krea        |
| retinolb. Protein      | 1,6   | 1,6 +                    | < 1,0 mg/g Krea         |
| $\beta$ -2-Mikroglob.  | n.d.  | ****                     | < 1,0 mg/g Krea         |

Gesamtprotein < 40,0 < sen  
Kreatinin 38,0 0,1 (-)  
Immunfixation nicht durchgeführt  
Kappa n.d. \*\*\*\*  
Lambda n.d. \*\*\*\*

**Teststreifen-Ergebnisse**  
Erythrozyten: negativ, Leukozyten: negativ, Nitrit: negativ

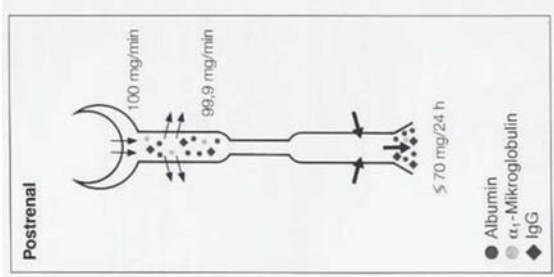
Beurteilung

Komplette tubulo-interstitielle Proteinurie.  
(Entspr. Typ IV n. Boesken)  
Im Rahmen der Proteinuriediagnostik wird diese Befundkonstellation z.B. beobachtet bei:

Tubulo interstitielle Erkrankungen:

- Pyelonephritis
- interstitielle Nephritis
- toxische Nephropathie (z.B. Analgetika)
- akutes Nierenversagen
- Bence-Jones Nephropathie
- genetische tubuläre Defekte
- Mitbeteiligung bei systemischer Infektion

Proteinuriediagnostik: Postrenale Proteinurie



# Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

## Vorlesung: Schilddrüsendiagnostik



Dr. rer. nat. Manfred Fobker

Centrum für Laboratoriumsmedizin

– Zentrallaboratorium –

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Campus 1

D-48149 Münster

Tel.: 0251 83-48107

Fax: 0251 83-47225

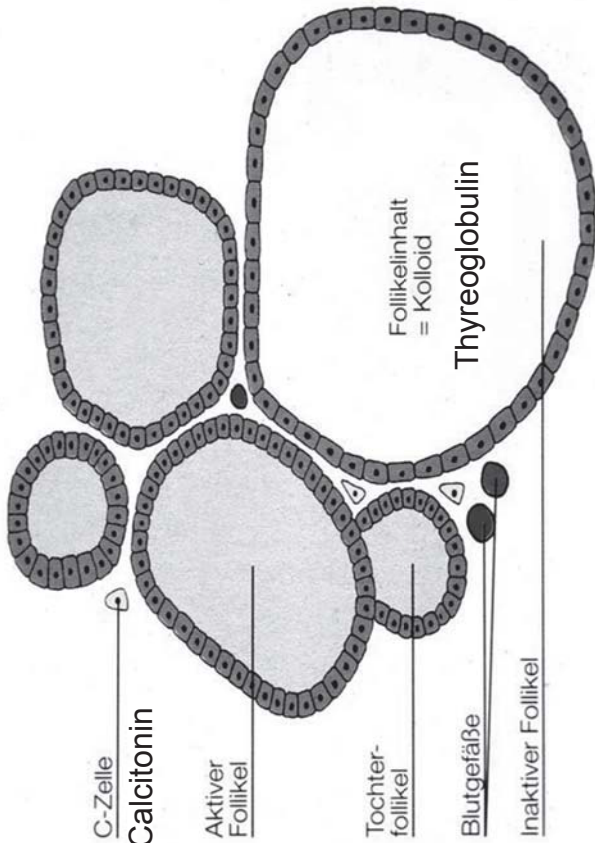
fobker@uni-muenster.de

[www.kichi.uni-muenster.de](http://www.kichi.uni-muenster.de)

- 1 -

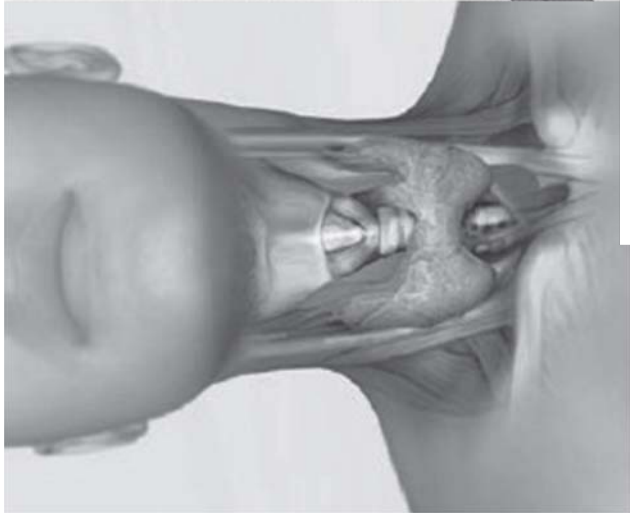
- Folie 1165 -

## Funktionseinheiten der Schilddrüse



- 3 -

- Folie 1167 -



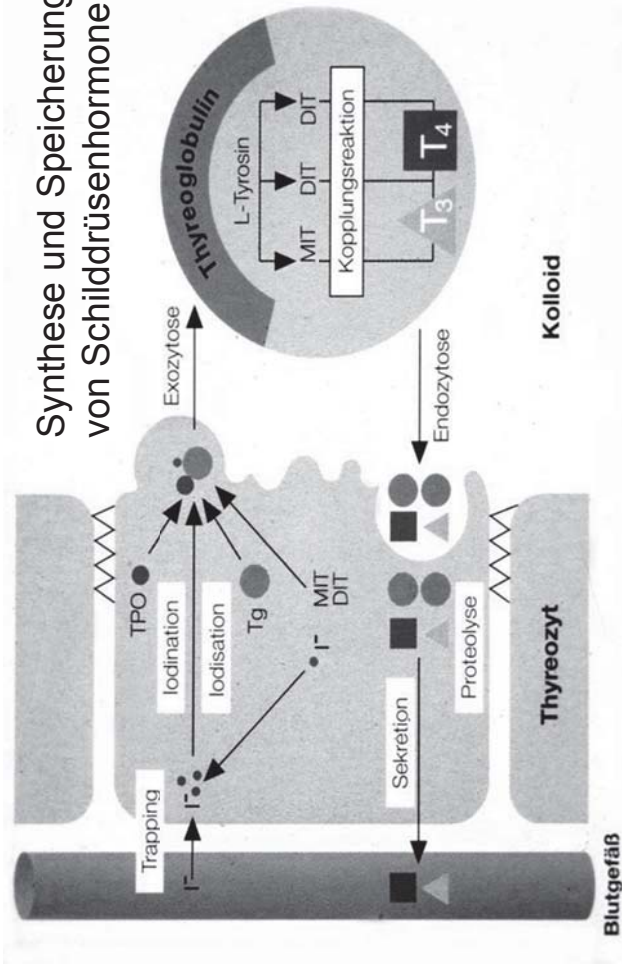
•größte endokrine Drüse

•unterhalb des Schildknorpels

- 2 -

- Folie 1166 -

## Synthese und Speicherung von Schilddrüsenhormonen



TPO = Thyreoidea-Peroxidase

TG = Thyreoglobulin

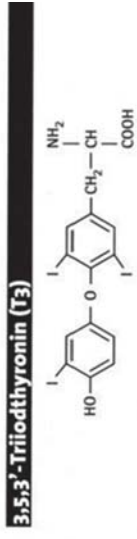
- 4 -

- Folie 1168 -

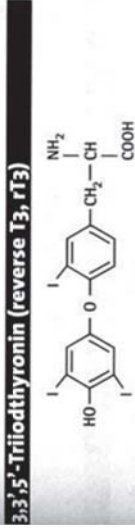




- iodinierte Tyrosinmoleküle: Vorstufen von T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub>
- keine biologische Aktivität

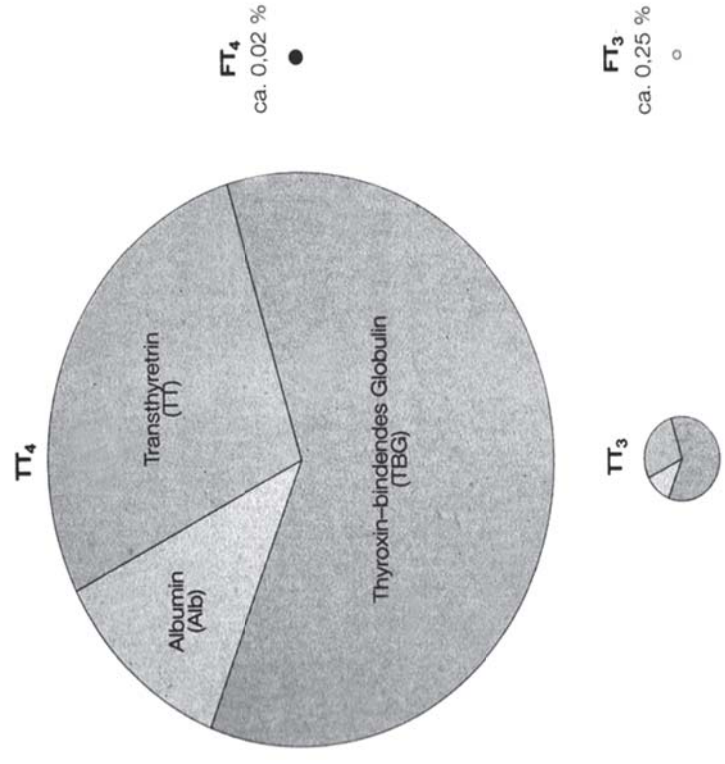


- macht 9% der von der Schilddrüse sezernierten Hormone aus
- biologisch aktive Form der Schilddrüsenhormone
- ist in äquimolaren Konzentrationen 3 bis 8 mal stärker wirksam als T<sub>4</sub>

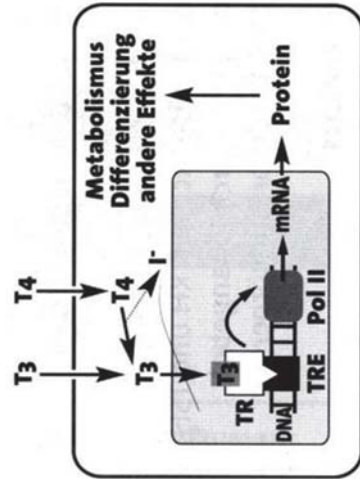
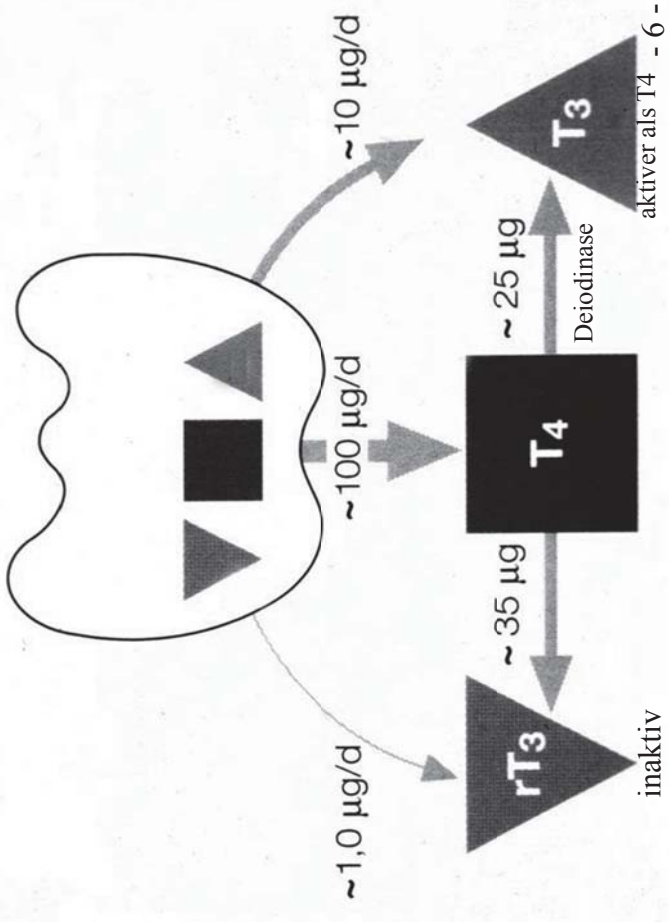


- macht 1% der von der Schilddrüse sezernierten Hormone aus
- keine biologische Aktivität; wird vermehrt bei schweren Allgemeinerkrankungen gebildet («Sparmechanismus»)

Abb. 3.2 ■ Struktur der Schilddrüsenhormone



# Synthese von T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> und rT<sub>3</sub> (reversem T<sub>3</sub>)



- Fetale Entwicklung (ZNS, Skelett)
- Grundumsatzsteigerung
- Kardiovaskulär
- Gastrointestinal
- Neuromuskulär
- Lipidstoffwechsel

**Regulation der Schilddrüsenfunktion**

Hypothalamus (TRH-Zwischenschritt) schüttet Botenstoff I (TRH) aus

Hypophyse (primäre Hypophyse) schüttet Botenstoff II (TSH) aus

Schilddrüse gibt die Hormone T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub> ab

**Auswirkungen bei Überfunktion**

**Psychische**

- ▲ Unruhe, Reizbarkeit, Gefühlschwankungen, Aggressivität
- ▼ depressive Verstimmungen, Müdigkeit, Konzentrationschwäche

**Augen**

- ▲ glänzende Augen, häufige Tränenabsonderungen
- ▼ keine

**Haut, Haare, Nägel**

- ▲ Hautrötung, weiche rosige Haut
- ▼ trockene blasser Haut, brüchige Nägel

**Stoffwechsel**

- ▲ Schwitzen, niedrige Blutleiste
- ▼ Frieren, erhöhte Blutleiste

**Herz-Kreislauf-System**

- ▲ schneller Puls, systolischer Blutdruck erhöht
- ▼ langsame Puls, Blutdruck erniedrigt

**Magen-Darm-Trakt**

- ▲ Durchfälle, Gewichtsverlust
- ▼ Verstopfung, Gewichtszunahme

**Sexualität**

- ▲ Zyklusstörungen, Fehlgeburten
- ▼ Libido und Fruchtbarkeit nehmen ab, Potenzschwäche

**Knochenbau**

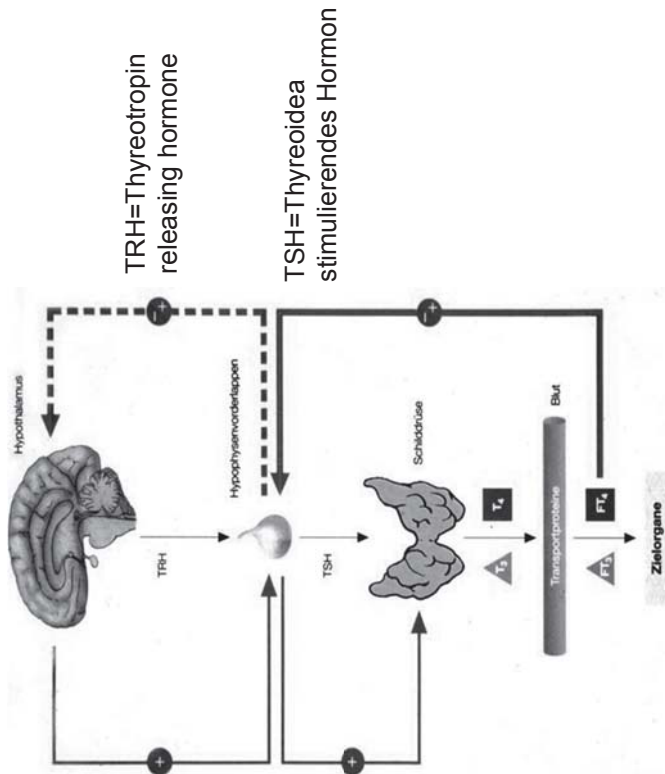
- ▲ Knochenschwund, Osteoporose
- ▼ blühende Knochenbildung mit besserer Heilung

**Nerven und Muskulatur**

- ▲ Fingerzittern, Unruhe, Muskelschwäche, Kräftlosigkeit
- ▼ unsicheres Gehen, gestörte Gesichtsmuskulatur und Genesung



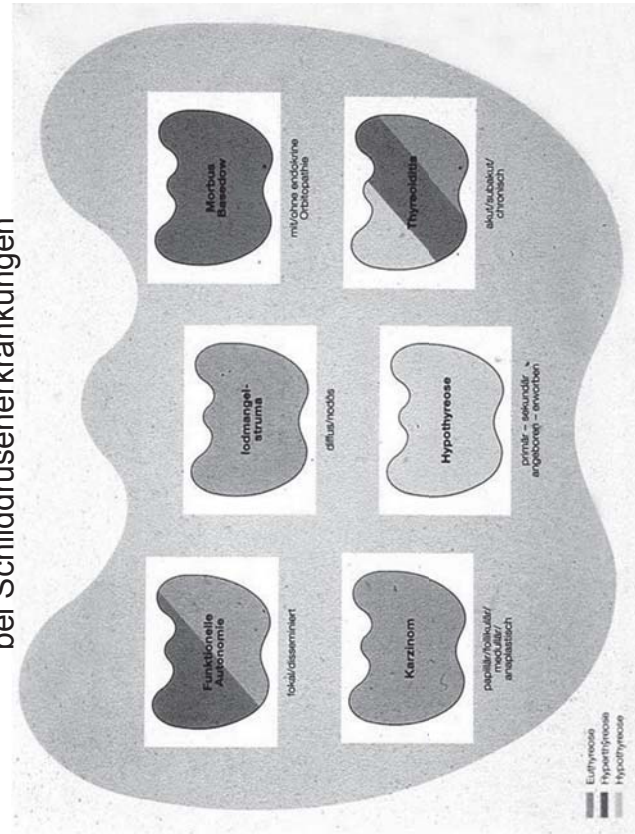
# Regelkreis: Schilddrüsenhormone



- Folie 1173 -

- 9 -

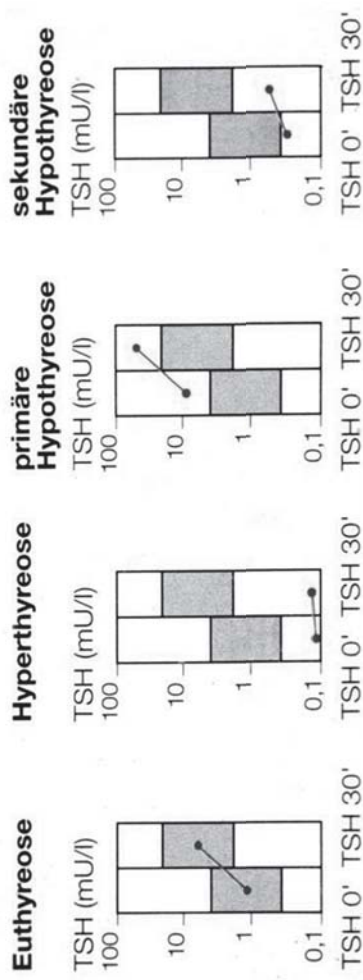
# Hypo-/Hyper- und Euthyreose bei Schilddrüsenerkrankungen



- Folie 1175 -

- 11 -

# TRH-Test



- Folie 1174 -

- 10 -



# Mit ausreichend Jod Kropfbildung vorbeugen

Jeder dritte Berufstätige hat eine vergrößerte Schilddrüse oder Schilddrüsenknoten. Männer sind weitaus häufiger betroffen als bisher angenommen. Diese Ergebnisse einer bundesweiten Untersuchung wurden jetzt auch bei einer Aktion in Münster bestätigt. In Kooperation mit der Klinik für Nuklearmedizin wurden im Rahmen der bundesweit laufenden Schilddrüsen-Initiative „Papillon“ bei Beschäftigten der zirksregierung Ultraschalluntersuchungen der Schilddrüse durchgeführt.

Mit fast 500 Mitarbeitern hat sich mehr als ein Drittel der Belegschaft für das Projekt zur Verfügung gestellt. Bei mehr als jedem sechsten Teilnehmer (17,6 Prozent) wurde eine vergrößerte Schilddrüse, ein so genannter Kropf, diagnostiziert. Knoten wurden bei 29,7 Prozent, also in der Tat bei fast jedem dritten Beschäftigten, gefunden. Und bei mindestens jedem zehnten Mitarbeiter (10,6 Prozent) stellte das Untersuchungsteam vergrößerte Schilddrüsen mit Knoten fest.

Die bundesweit durchgeführte Aktion von „Papillon“ ist Teil einer Reihe von Maßnahmen zur gesundheitlichen Vorsorge und insbesondere zur Früherkennung gesundheitlicher Beeinträchtigungen. Ziel der Aktion ist es, das Bewusstsein für die Volkskrankheit Schilddrüsenvergrößerung und Schilddrüsenknoten zu schärfen. Die Hauptursache der Kropfbildung ist ein Jodmangel. Die wichtigste Vorbeugemaßnahme ist daher eine ausreichende Jodzufuhr. Auch bei beginnender Kropfbildung kann das weitere Wachstum der Schilddrüse durch eine rechtzeitige Therapie noch verhindert werden.

- Folie 1176 -

- 12 -

# Jeder zweite Niedersachsen hat Jodmangel

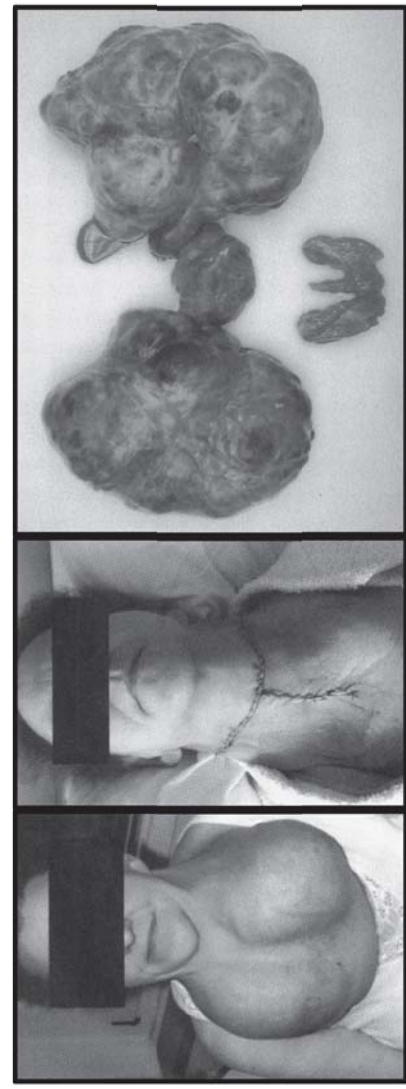
Hannover – Jeder zweite Niedersachsen bekommt zu wenig Jod mit der Nahrung und ist damit gefährdet, an der **Schilddrüse** zu erkranken. Darauf verweist die **Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen (KVN)** im Vorfeld der Papillon-Schilddrüsen-Gesundheitswoche vom 26. bis 30. April.

## SCHILDRÜSE Mehr Erkrankungen

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin erwartet mehr Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland. Nachdem in den vergangenen Jahren die Jodversorgung der Bevölkerung in Deutschland besser geworden sei, zeichne sich nun eine Verschlechterung ab.

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 109 | Heft 18 | 4. Mai 2012

# Fünf Kilo Schilddrüse zu viel!

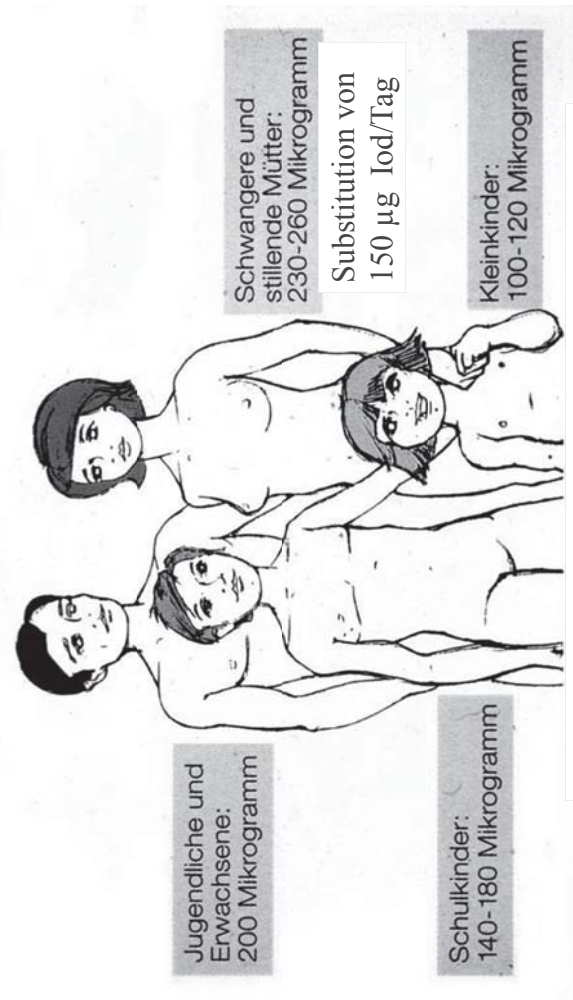


Diese Struma hatte 20 Jahre Zeit, zu wachsen. Mit Rollkragenpullovern versuchte die Frau ihren Kropf zu kaschieren.

Der postoperative Befund. Frühestens ein halbes Jahr später sollen die überflüssigen Hautlappen noch reseziert werden.

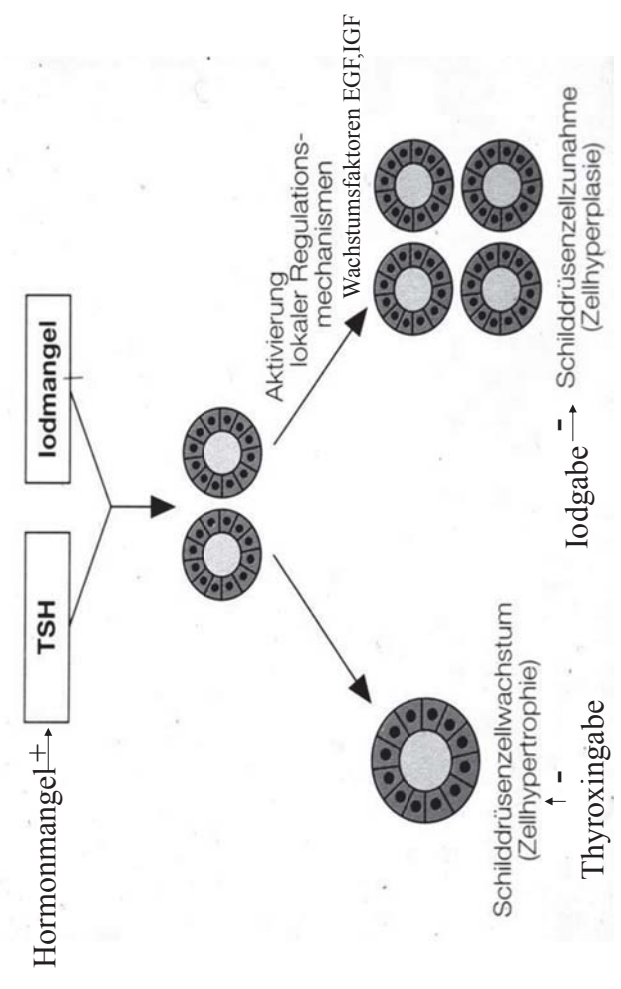
Im Vergleich zu den 100 g einer normalen Struma (unten) brachte die Schilddrüse dieser Patientin 5.1 kg (oben) auf die Waage.

# Durchschnittliche Iodtagesaufnahme 120-150 µg/Tag



90 % aller SD-Erkrankungen sind euthyreote Strumen (häufigste endokrine Erkrankungen)

# Strumaentstehung bei Iodmangel

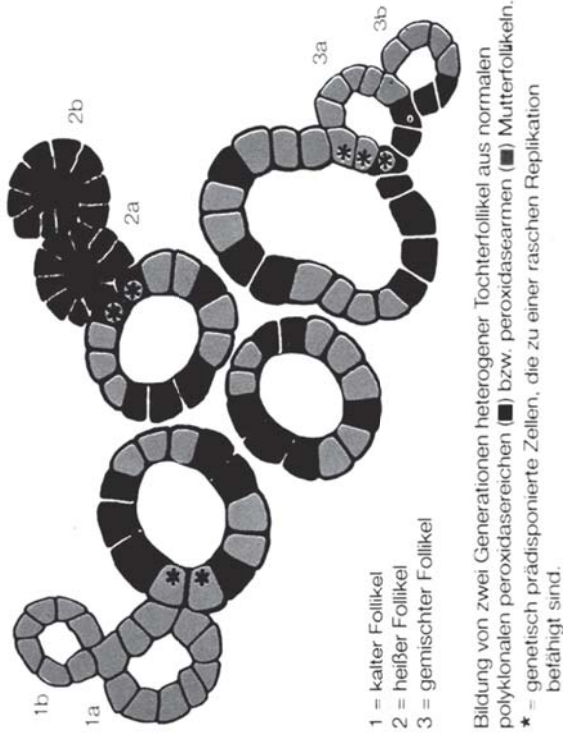




Basisdiagnostik:  
TSH= Screeningtest: normale Werte bei Euthyreose  
Sonografie

Wenn auffällig:  
FT3/FT4;  
Szintigrafie (Feinnadelpunktion bei kalten Knoten  
Calcitonin bei echoarmen Knoten

Entwicklung einer funktionellen Autonomie  
bei lange bestehendem Iodmangel



Therapiekontrolle bei euthyreoter Struma

| Therapie    | Labor |                 | Sono-   | Szinti- |
|-------------|-------|-----------------|---------|---------|
|             | TSH   | FT <sub>3</sub> | graphie | graphie |
| Operation   | +     | -               | +       | (+)     |
| Medikamente | +     | +               | +       | (+)     |
|             | +     | +               | +       | (+)     |

→ Schilddrüsen-  
hormone  
→ Iodid

Niedrig normales TSH (0.5-0.8 mU/L), normales fT3/fT4, !!  
Kontrolle von Halsumfang/Palpationsbefund/Sonografie  
40% der Patienten haben unter Therapie zu niedrige TSH-Werte!

# Hyperthyreose

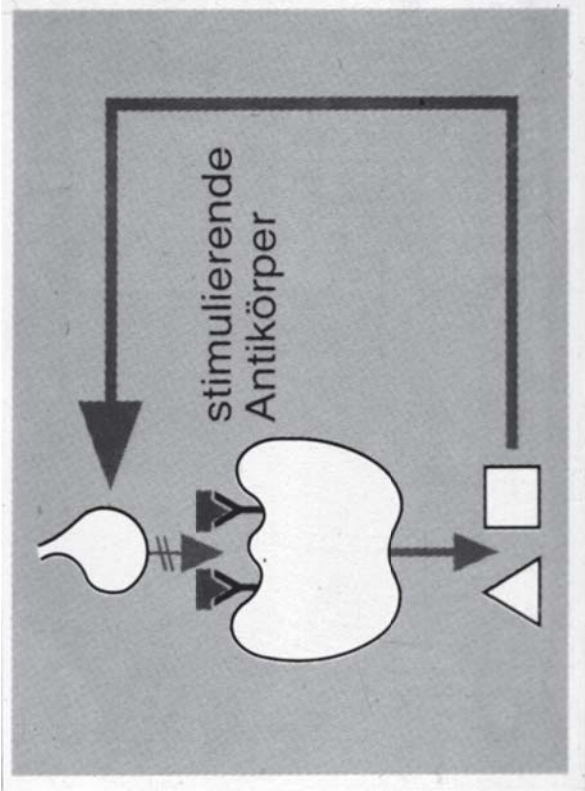
Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose)

Suppression von TSH, Anstieg von fT3/fT4

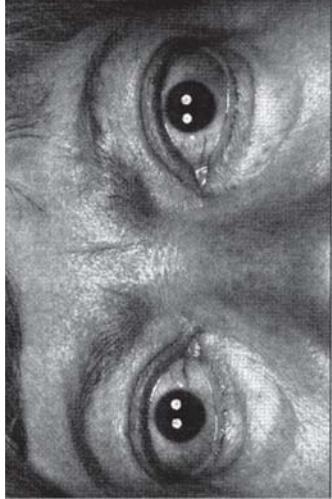
Ursachen:

- Morbus Basedow
- Autonomes Adenom
- Hyperthyreote Phase einer Thyreoiditis
- Seltene Formen (Karzinom, HVL-Adenom, exogene Zufuhr v. Thyroxin, paraneoplastisch, Schilddrüsenhormonresistenz, TSH-Rezeptormutationen, Trophoblasterkrankungen (HCG), ...)

Pathogenetisches Modell des Morbus Basedow



TSH-Rezeptor-Autoantikörper (TRAK)



häufig:

Struma

Ophtalmopathie

Tachykardie

Gewichtsverlust

Tremor

selten:

warme feuchte Haut

Erhöhte Stuhlfrequenz

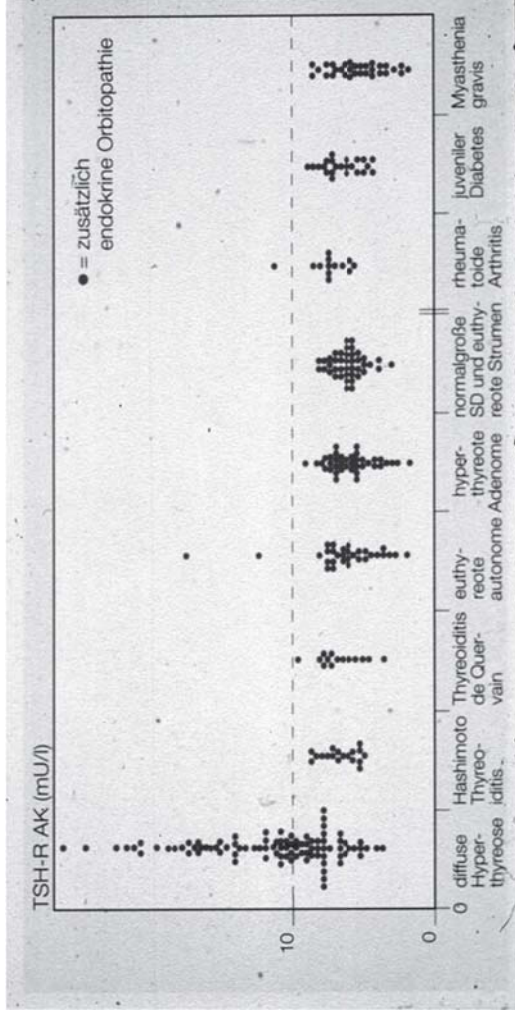
Osteoporose

Myxödem

Akropachie



TSH-Rezeptor-Antikörper (größer 98%) bei immunogener Hyperthyreose (M. Basedow)





Bei erniedrigtem TSH reicht alleinige FT4-Bestimmung nicht aus!  
 -isolierte fT3-Hyperthyreose

fT3↑, fT4↓, TSH→ : euthyreot, extremer Iodmangel

Zentrale Hyperthyreose (z.B. Hypophysenadenom): TSH↑, fT3/fT4↑

## Latente (subklinische) Hyperthyreose

TSH↓, fT3/fT4 norm

Angst, Nervosität, Schwitzen, Tremor, Herzklopfen...

- Konzentrationsstörungen (Risikoerhöhung für Demenz o. Alzheimer)
  - Kardiovaskuläres Risiko: linksventrikuläre Hypertrophie, eingeschränkte diastolische Funktion, Häufigkeit an Vorhofflimmern zu erkrankten
  - Osteoporose-Risiko erhöht, Erektionsstörungen
- wenn TSH kleiner 0.3 mU/L (nach Kontrolle) sollte stets behandelt werden (Ziel TSH: 0.5-2 mU/L)

Kontraindikation für iodhaltige Medikamente und Kontrastmittel  
 Verwendung von fT3 und fT4 zur Therapiekontrolle, da TSH bei schwerer Hyperthyreose noch mehrere Monate erniedrigt sein kann.

## Beeinflussung der TSH-Sekretion

ausgeprägte zirkadiane und pulsatile Schwankung:

Erniedrigung: Alter, Fasten (-50%), Mangelernährung, Anorexia nervosa, schwere Allgemeinerkrankungen, Depression, Hyperkaliämie, Hypercortisolismus, Medikamente (Glucocorticoide, Thyroxin, Katecholamine, Amiodaron, Iod hochdosiert)

Erhöhung: Schlafentzug, Östrogene, Psychopharmaka, Hypocortisolismus, Hypokalzämie, nach schwerer Erkrankung, HIV-Infektion, Umweltfaktoren (Kälte, Höhe), HAMAS

## aerzteblatt.de

Home Archiv Nachrichten Foren Blogs DÄ plus Förderpreise  
 Politik | Medizin | Ärzteschaft | Ausland | Vermischtes | Hochschulen | RSS-Feed | Newsletter

Donnerstag, 30. Juli 2009

### Überfunktion der Schilddrüse im Alter verkürzt Lebensdauer deutlich



Baltimore – Eine Hyperthyreose hat offenbar gravierendere Folgen als bisher angenommen: Eine Metaanalyse durch belgische Forscher ergab, dass sich die Sterblichkeit von Menschen, insbesondere von Männern ab dem 60. Lebensjahr, um 41 Prozent erhöht, wenn sie an einer nur leichten Überfunktion der Schilddrüse leiden.

Bisher behandeln Ärzte eine latente Überfunktion häufig nicht, wenn durch einen milden Verlauf keine erkennbaren Beschwerden auftreten. Die Wissenschaftler berichten über ihre Ergebnisse in der Zeitschrift Lancet (2009; 373: 1930-1932).

## Hyperthyreose erhöht Schlaganfall-Risiko

Taipei - Junge Erwachsene mit einer Schilddrüsenüberfunktion erleiden mit 44 Prozent höherer Wahrscheinlichkeit einen Schlaganfall als Patienten mit einer physiologischen Schilddrüsen-Funktion. Diese Erkenntnisse gewannen Forscher um Heng-Ching Lin von der medizinischen Universität in Taipei. Sie publizierten ihre Ergebnisse in der Zeitschrift Stroke (doi: 10.1161/STROKEAHA.109.577742).

### Primäre Hypothyreose

- Autoimmune Thyreoiditis (häufig!)
- Postpartum Thyreoiditis, Thyreoiditis de Quervain
- Exogen: Radioiodtherapie, Strumaektomie, Bestrahlung, Thyreostatika, Pharmaka (Lithium, Iod, Amiodaron)

### Sekundäre Hypothyreose

- HVL-Insuffizienz
- Tertiäre Hypothyreose
- Hypothalamus-Läsion

Angeborene Neugeborenen-Hypothyreose

# Hpothyreose

Krankenschwester 26 Jahre

Müde (10 Std. Schlaf), adynam, schnelle Erschöpfung, trockene Haut, depressiv, friert, Gewichtszunahme, rauhe Stimme, Zyklusunregelmäßigkeiten

Bradykardie, Hypotonie, Anämie, Lipide erhöht, TSH erhöht, T3/T4 erniedrigt



## Hauptsymptome der Hypothyreose im Alter

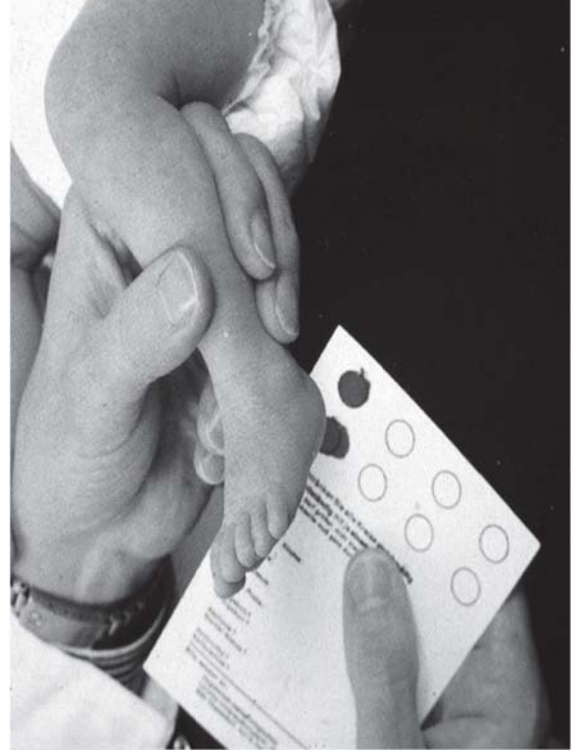
|                      |                         |
|----------------------|-------------------------|
| Müdigkeit            | Heiserkeit              |
| Kälteempfindlichkeit | Taubheit                |
| Gewichtsanstieg      | Schwindel               |
| Verstopfung          | Haarverlust             |
| Verwirrtheit         | Trockene Haut           |
| Muskelkrämpfe        | Schwellungen im Gesicht |

Auch Altershyperthyreose oligosymptomatisch: (Gewichtsverlust, Schwäche, Depression, Herzinsuffizienz, -rhythmusstörungen)

- 33 -

- Folie 1197 -

## Angeborene Neugeborenen-Hypothyreose

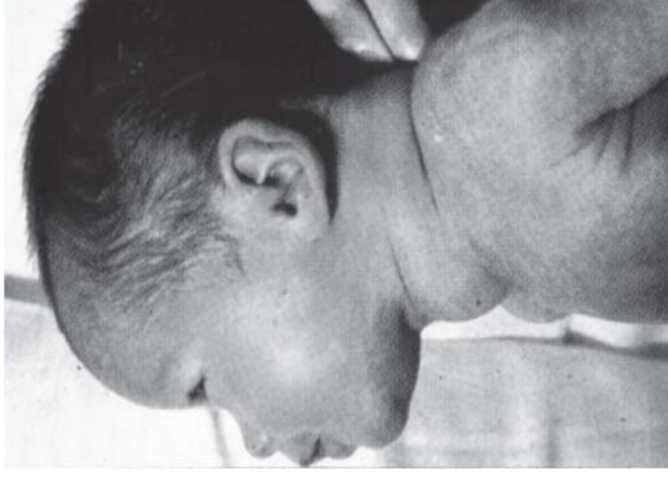


3 Lebenstag  
TSH  
(Fersenblut)

3 Wochen zu spät erkannt, kein Abitur (Hirnschädel irreversibel)

- Folie 1199 -

311



Iodmangel:  
weltweit häufigste  
Ursache für geistige  
Retardierung

- 34 -

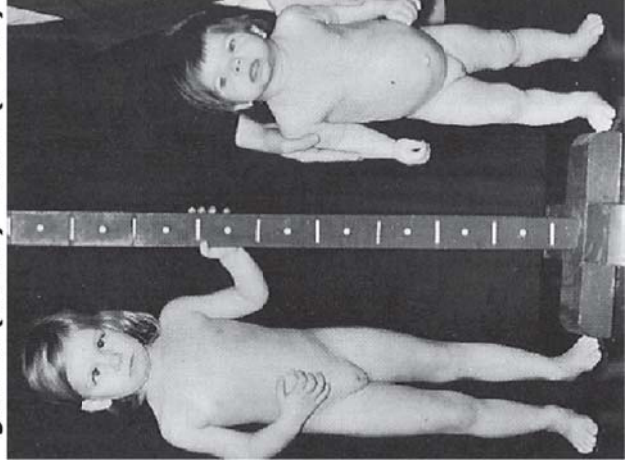
- Folie 1198 -

## Hypothyreose

3-Jährige:  
gesund (96 cm)

krank (74 cm)

10-jähriges unbehandeltes Mädchen

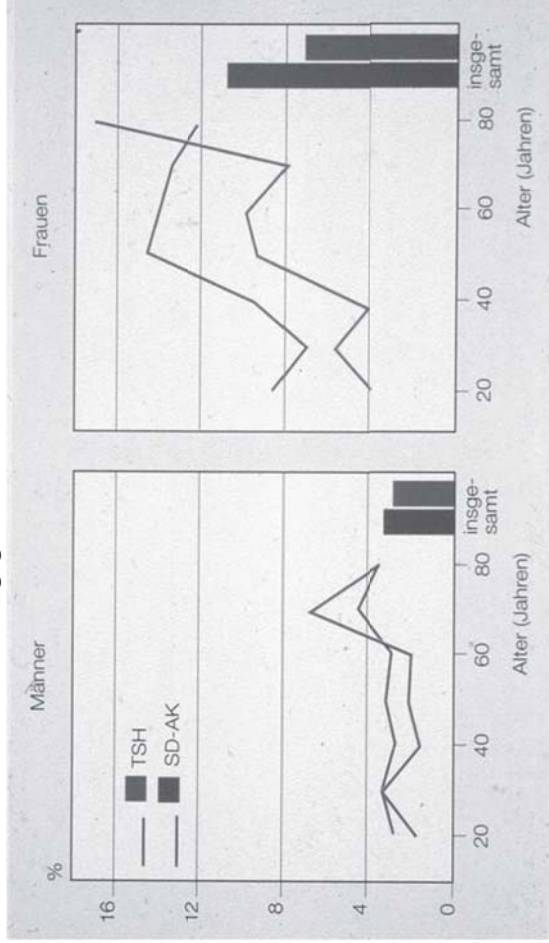


- 36 -

- Folie 1200 -



Prävalenz von Schilddrüsen-Autoantikörpern (SD-Ak) und erhöhten TSH-Werten in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht



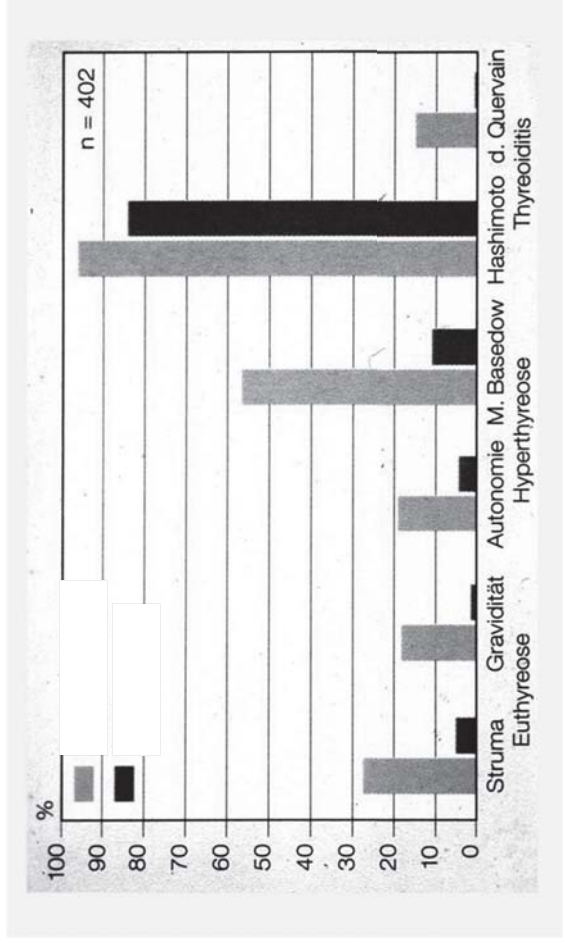
Latente (subklinische) Hypothyreose:

- TSH↑, fT3/fT4 norm
- 6.1% latent oder manifeste H. in NRW (Klimakterium bis 26%!)
- Erhöhtes Arterioskleroserisiko, Gedächtnisstörungen, depressive Störungen, Schwäche und Müdigkeit
- Indikationen zur Therapie:
  - Serum TSH > 10 mU/L,
  - diffuses Struma,
  - nach SD-Op, Radioiodtherapie, Bestrahlung d. Halses
  - Kinderwunsch
  - SD-Volumen (kleiner 5 ml) + hochtitrige TPO-Antikörper

Therapie: L-T4; TSH 0.5-2 mU/L, Wohlbefinden d. Patienten

Persistierende TSH-Erhöhung bis 8 Wochen n. Therapiebeginn

Autoantikörper bei verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen



Schwangerschafts-Hypothyreose

(hohes hCG – physiologische Erniedrigung von TSH, Bedarf an SD-Hormonen (+Iod) steigt um 50%)

Risiken: Mutter: Abortneigung, Präeklampsie, postpartale Blutungen / Kind: mentale/motorische Retardierung, erhöhte perinatale Sterblichkeit

- (subklinischen +TPO –AK pos.)+manifeste Hypothyreose – Gabe v. L-Thyroxin
- Dosissteigerungen (insbesondere im 2. und 3. Trimenon) (Anstieg von TBG im Schwangerschaftsverlauf)
- TSH (Zielbereich TSH 0,3 – 2,5 µU/ml/ fT4 im Normbereich); 4 Wochen n. Therapiebeginn +bei Dosisänderung
- Verlaufskontrolle nach Entbindung





## Schilddrüsenkarzinome

### Einteilung:

1. Differenzierte Karzinome:
  - Papilläres Karzinom (50-60 %)
  - Follikuläres Karzinom (20-30%)
2. Undifferenzierte (anaplastische) Karzinome (5-10%)
3. Medulläres (C-Zellen) Karzinom (5%)
4. Seltene Malignome (malignes Lymphom, Sarkome)
5. Metastasen extrathyreoidaler Tumore

Deutlich vergrößerte Lymphknoten bei einem Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom



- 41 -

- Folie 1205 -

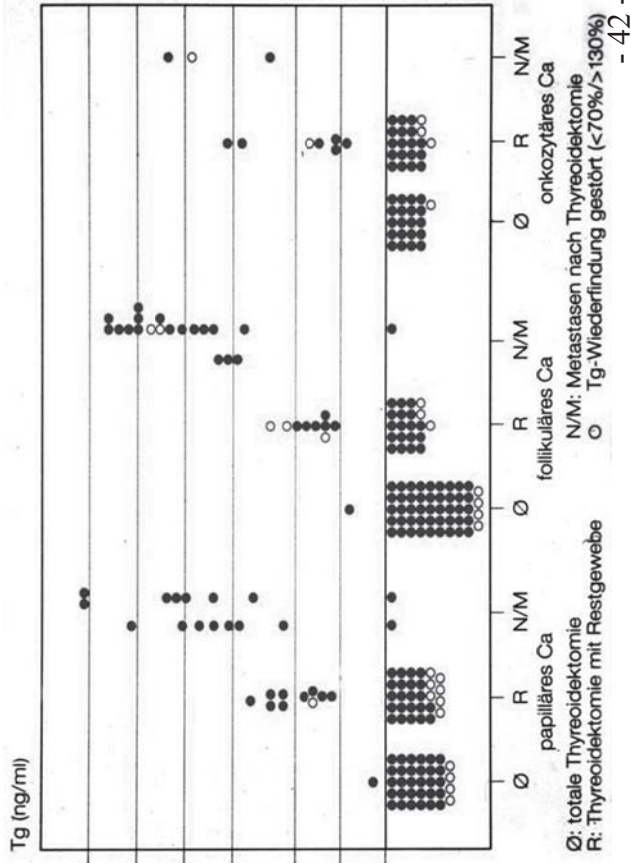
## Thyreoglobulin (TG) als Tumormarker

Ein Wiederanstieg des TG-Spiegels nach Radikaloperation eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms spricht für Tumorrezidiv bzw. Metastasen.

- 43 -

- Folie 1207 -

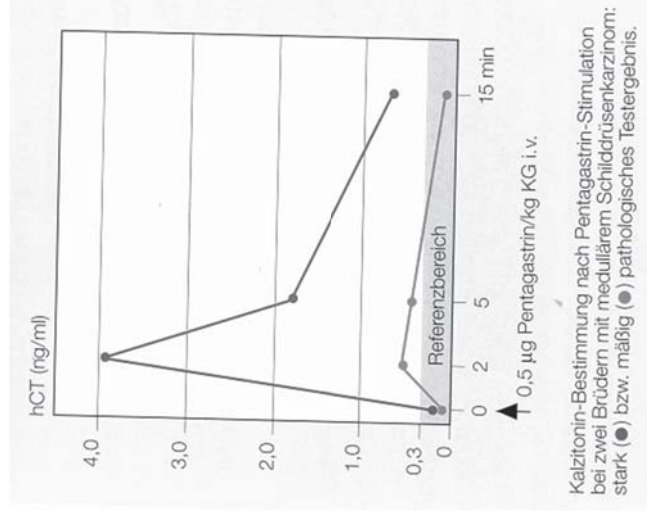
## Thyreoglobulin (TG) als Tumormarker



- Folie 1206 -

- 42 -

## Calcitonin-Bestimmung im Serum zur Tumormachsorge bei medullärem SD-Karzinom



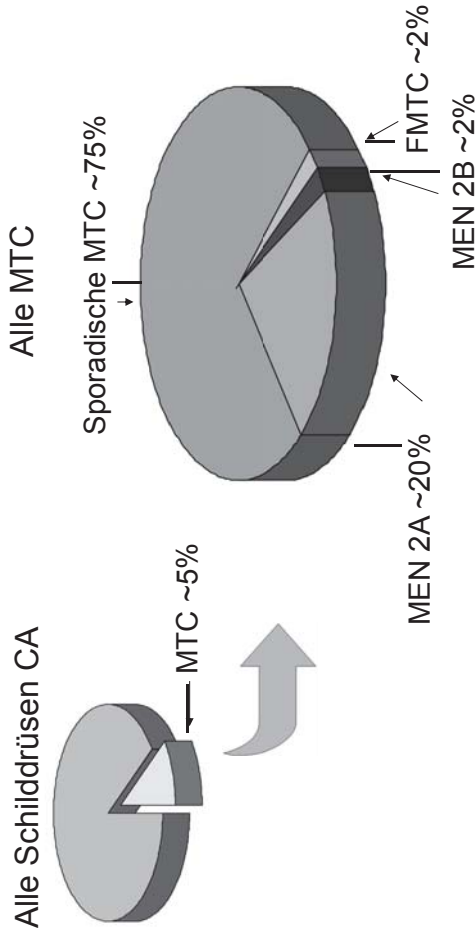
Kalzitronin-Bestimmung nach Pentagastrin-Stimulation bei zwei Brüdern mit medullärem Schilddrüsenkarzinom: stark (●) bzw. mäßig (○) pathologisches Testergebnis.

- 44 -

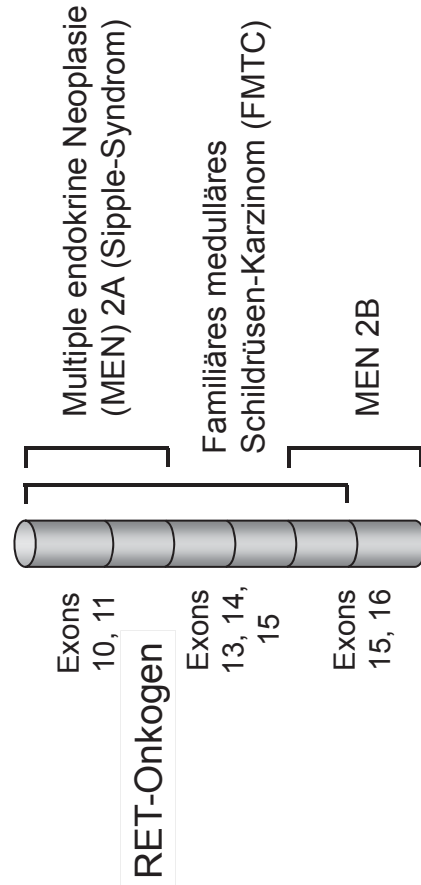
- Folie 1208 -

## Medulläre Schilddrüsen-Karzinome (MTC)

# Genetisches Screening der Familienmitglieder von Patienten



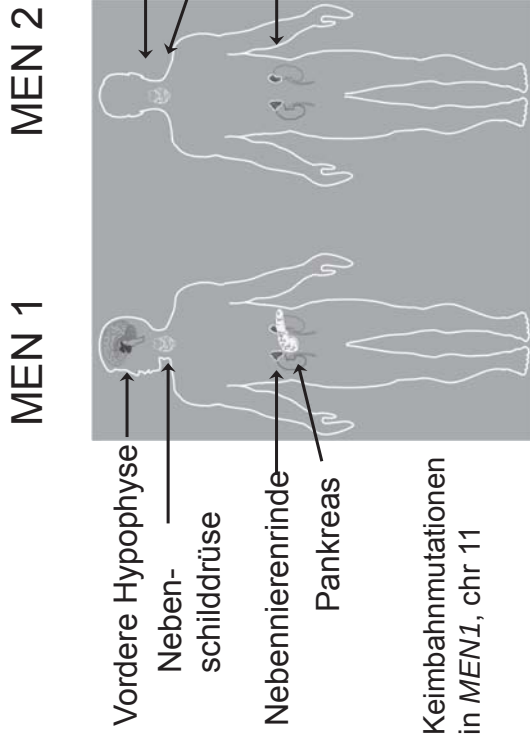
## Genotyp/Phänotyp-Korrelationen



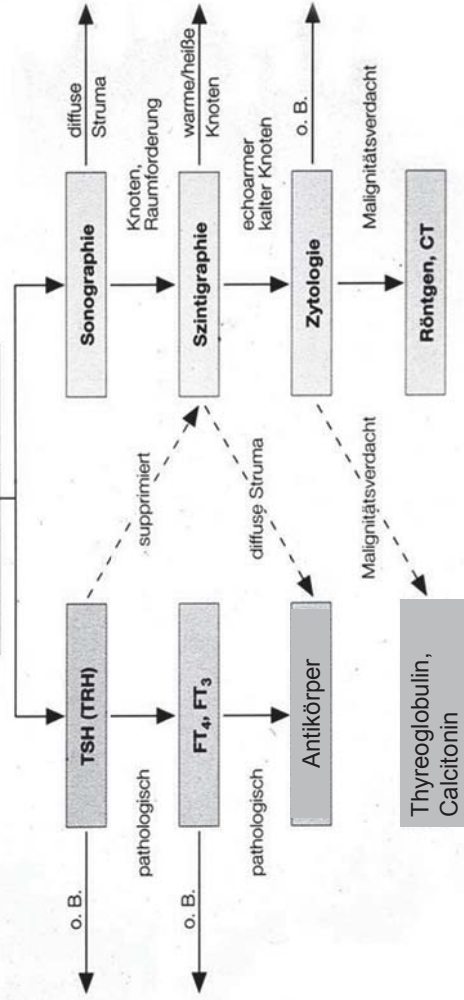
Verschiedene Mutationen in demselben Gen können unterschiedliche Syndrome verursachen

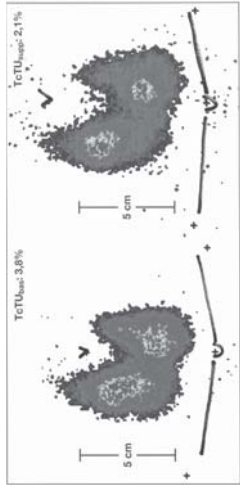
### Prophylaktische Thyreoidektomie nach pos. Gentest im Vorschulalter<sup>47</sup> -

## Multiple Endokrine Neoplasien (MEN):

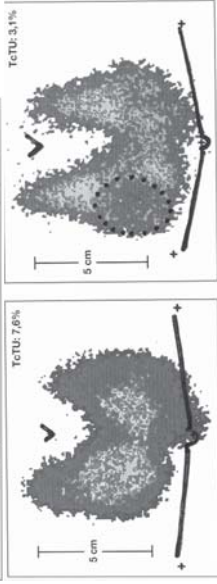


## Anamnese, Klinik





<sup>99</sup>Tc-Perthechnetat-Szintigramm vor (links) und nach Suppression (T4-Gabe)  
rechts: Demaskierung zweier funktionell autonomer Herde



<sup>99</sup>Tc-Perthechnetat-Szintigramm  
links: vergrößerte SD mit hoher Iodaffinität  
rechts: rechter unterer Lappen befindet sich Speicherdefekt (kalter Knoten)



Kalter Knoten, sonografisch echofrei = Zyste  
Kalter Knoten, sonografisch echoarm =  
Karzinomverdacht

Feinnadelpunktion, <sup>201</sup>Thallium-Szintigrafie, OP mit Histologie

- 49 -

- Folie 1213 -

- 50 -

- Folie 1214 -

## Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

Vorlesung: Spezielle Endokrinologie I

Diagnostik des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems



Prof. Dr. med. J.-R. Nofer, MBA

Centrum für Laboratoriumsmedizin

– Zentrallaboratorium –  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1  
D-48149 Münster

Tel.: 0251 83-47228

Fax: 0251 83-47225

[nofer@uni-muenster.de](mailto:nofer@uni-muenster.de)

[www.klinchi.uni-muenster.de](http://www.klinchi.uni-muenster.de)

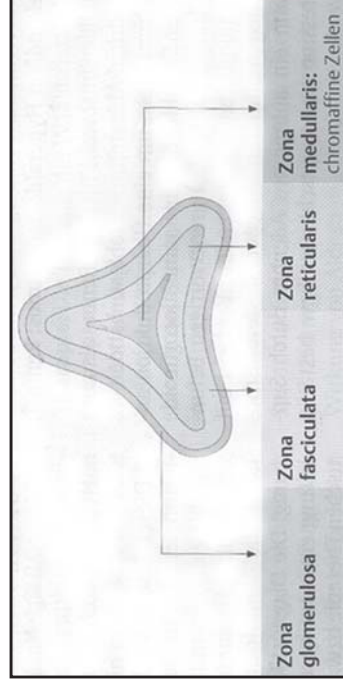
- 1 -

- Folie 1215 -

## Indikationen für TSH-Screening

- Neugeborenscreening
- Arrhythmien
- Psychiatrische Erkrankungen
- Infertilität, Schwangerschaft
- Lipidstoffwechselstörungen
- Klinik: Hypo-/Hyperthyreosezeichen
- Kontrastmittelgabe, Medikamente

## Nebenniere

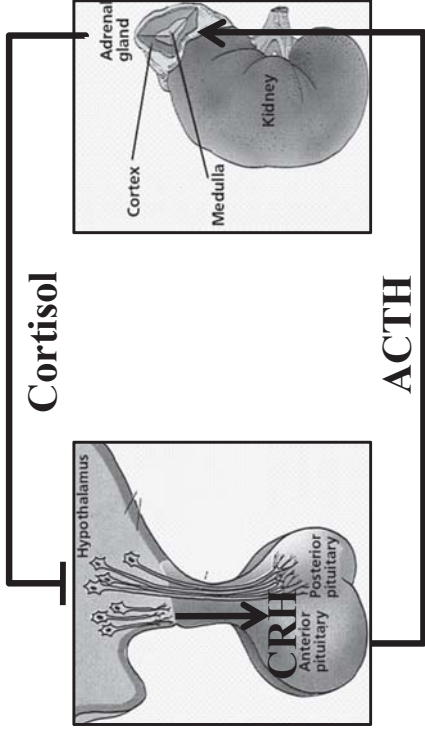


Mineralocorticoide Glucocorticoide Androgene Katecholamine

- 2 -

- Folie 1216 -

# Homöostatische Regulation von Cortisol-Sekretion



CRH – corticotropin releasing hormone/corticoliberin  
ACTH – adrenocorticotrophic hormone

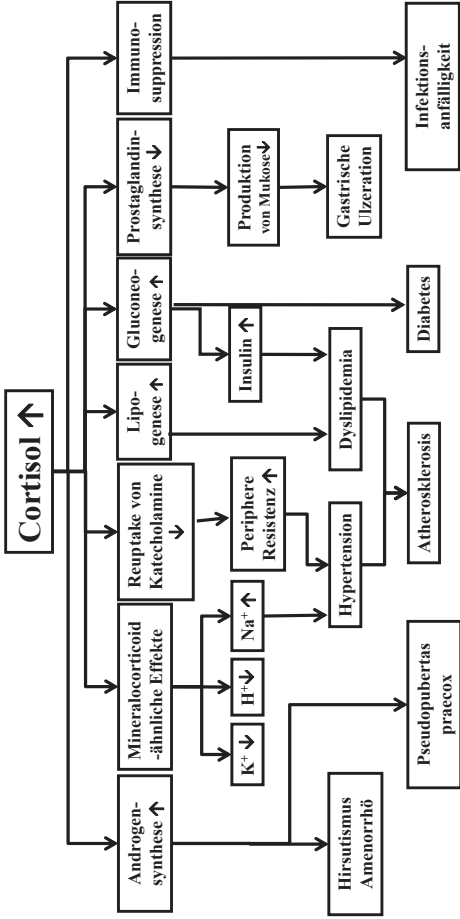
# Cushing Syndrom – Ätiologie

- ACTH-abhängig (80%)
  - hypophysär – zumeist kleine Adenome
  - ektope ACTH-Produktion – Bronchialkarzinom, auch Thymus, Leber, und Nierenkarzinome
- ACTH-unabhängig (20%)
  - Nebennierenadenom
  - Nebennierenkarzinom (selten, Inzidenz ca. 0,001%)
  - noduläre Nebennierenhyperplasie/-dysplasie
- exogene Glucocorticoidgabe

# Übersicht: Erkrankungen der Nebennieren

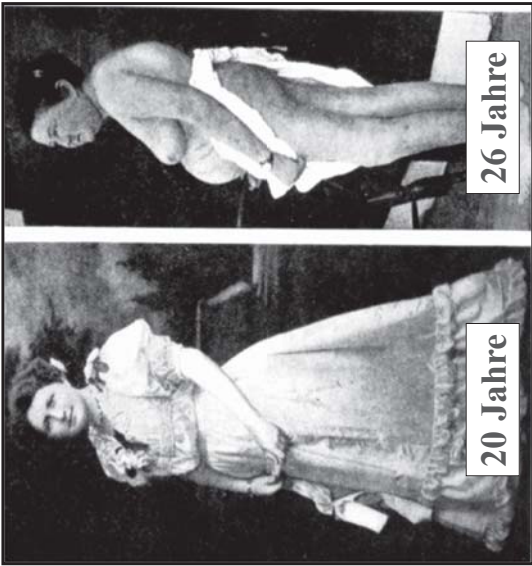
- Cushing-Krankheit → genuine adrenale Hyperfunktion
  - primär (adrenal)
  - sekundär (hypophysal)
  - tertiär (hypothalamisch)
- Cushing-Syndrom → funktionale Manifestation des erhöhten Spiegels von Cortikosteroiden
- Addison-Krankheit → genuine adrenale Hypofunktion
  - primär
  - sekundär
  - tertiär

# Pathogenese des Cushing-Syndroms





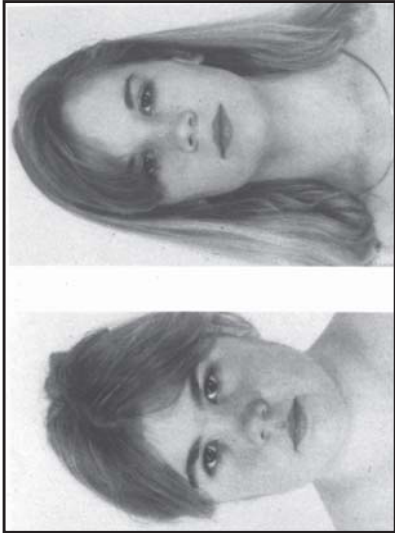
# Cushing-Syndrom 1913 – Klinische Symtome



- 7 -

- Folie 1221 -

# Cushing-Syndrom – Klinische Symtome

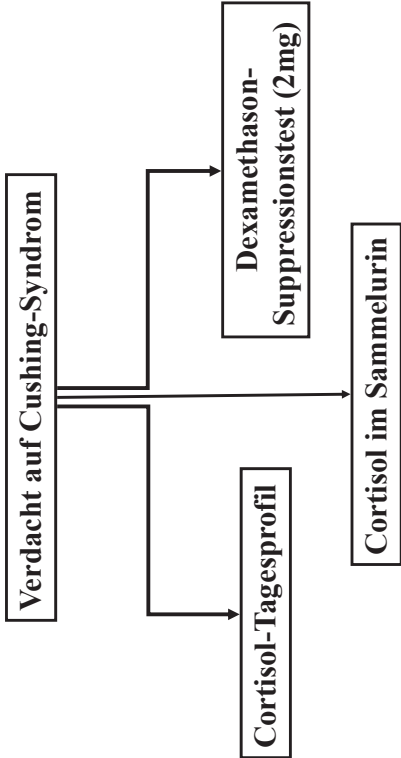


- Mondgesicht
- Zentrale Adipositas
- Akne
- Haarausfall (Frauen)
- Dünne Haut
- Hautinfektionen
- Gestörte Wundheilung
- Pathologische Frakturen
- Muskelschwund
- Glycosurie

- 8 -

- Folie 1222 -

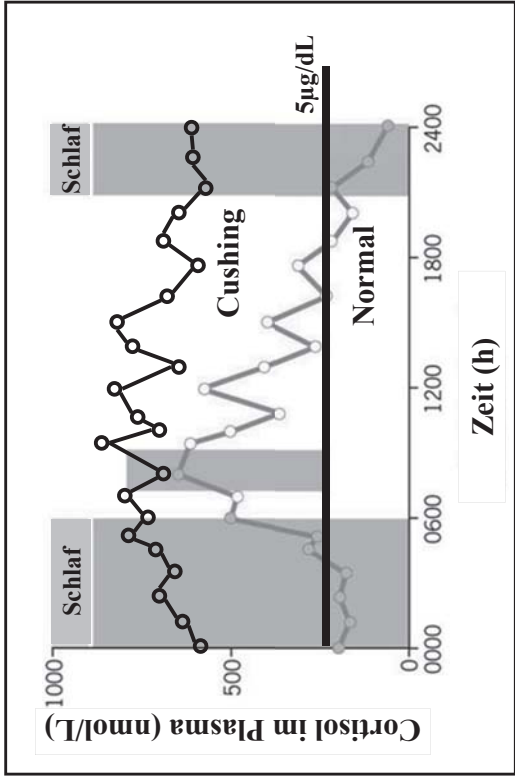
## Diagnostik des Cushing-Syndroms



- 9 -

- Folie 1223 -

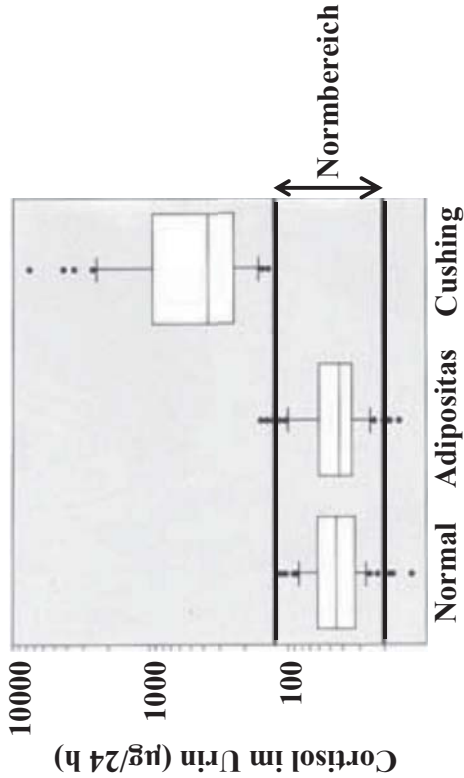
## Cortisol-Tagesprofil



- 10 -

- Folie 1224 -

### Cortisol im Sammelurin



- 11 -

- Folie 1225 -

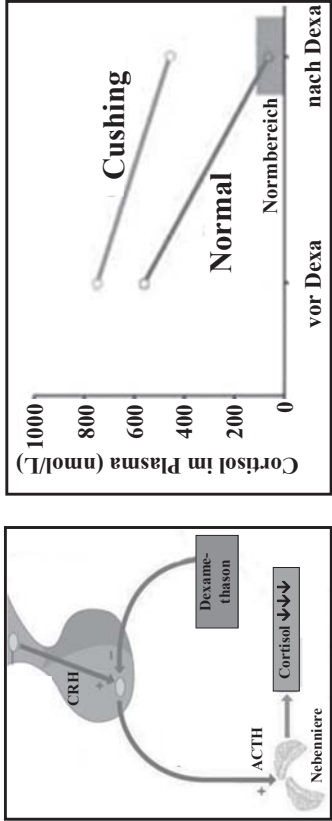
### Erhöhtes Cortisol ohne Cushing-Syndrom

|                       | Tagesprofil | Dexamethason-<br>-Test |
|-----------------------|-------------|------------------------|
| • Alkoholismus        | ✓           | -                      |
| • endogene Depression | ✓           | ✓                      |
| • Anorexia nervosa    | ✓           | ✓                      |
| • Adipositas          | ✓           | ✓                      |
| • Östrogene           | ✓           | -                      |
| • Schwere Krankheiten | ✓           | ✓                      |

- 13 -

- Folie 1227 -

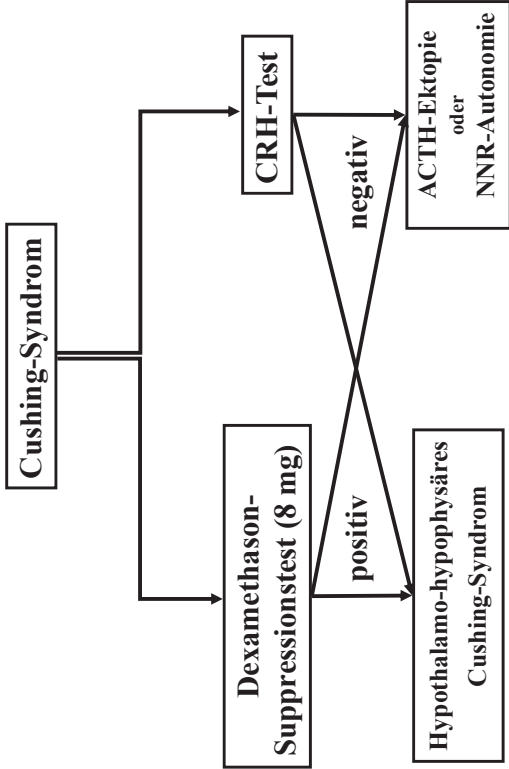
### Dexamethason-Hemmtest (2 mg)



- 12 -

- Folie 1226 -

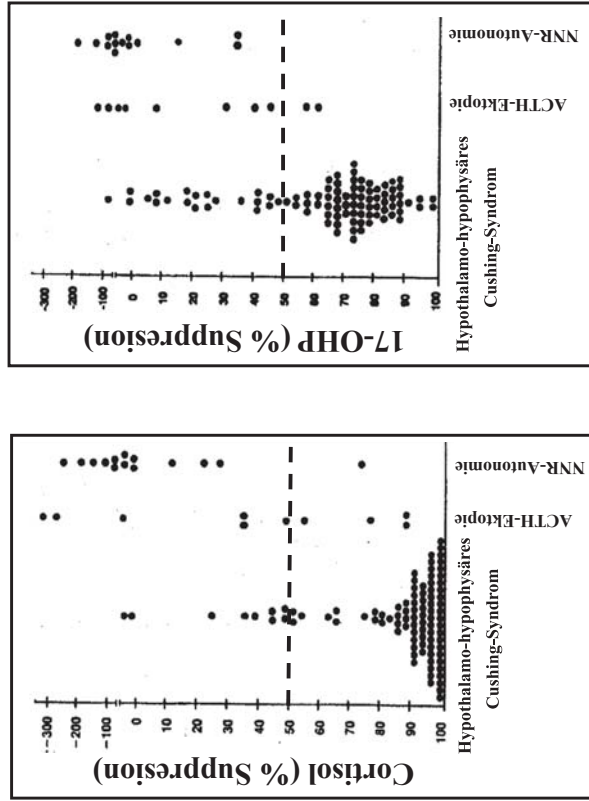
### Cushing-Syndrom – Differenzierung



- 14 -

- Folie 1228 -

## Dexamethason-Hemmtest (8 mg)

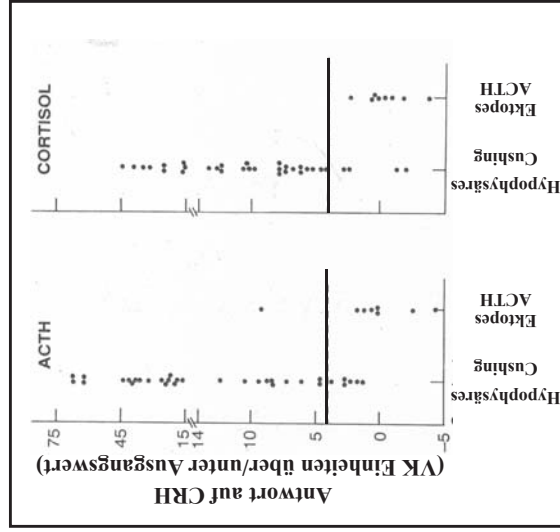


- 15 -

- Folie 1229 -

## CRH-Test

bei hypothalamo-hypophysärem Cushing-Syndrom

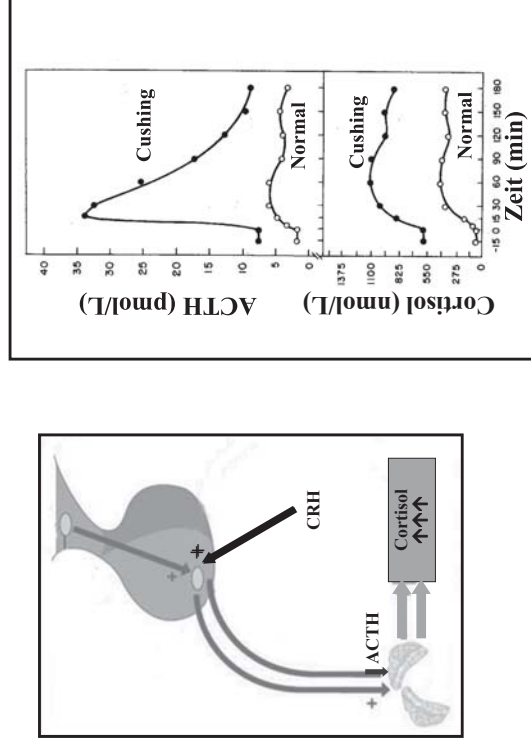


- 17 -

- Folie 1231 -

## CRH-Test

bei hypothalamo-hypophysärem Cushing-Syndrom

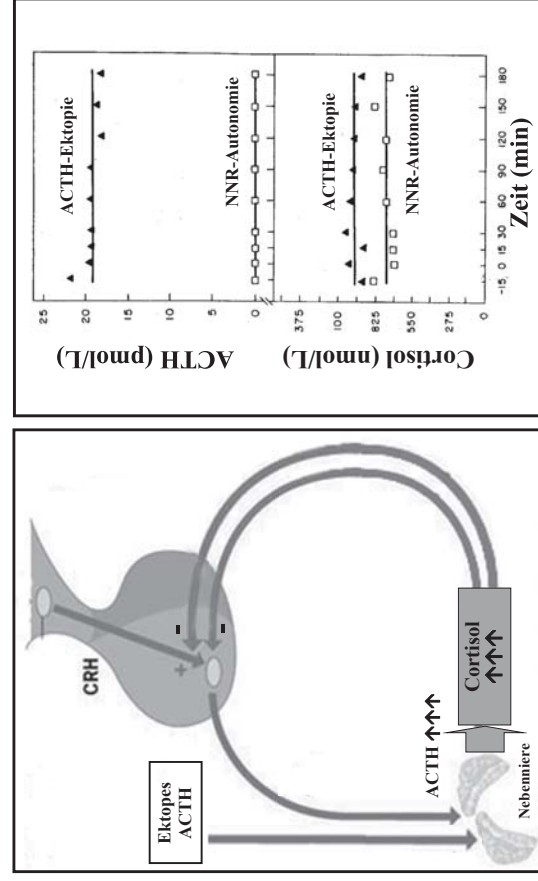


- 16 -

- Folie 1230 -

## CRH-Test

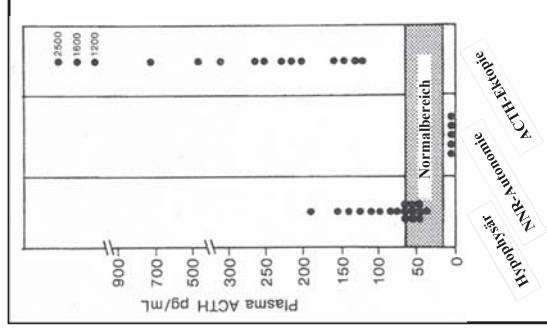
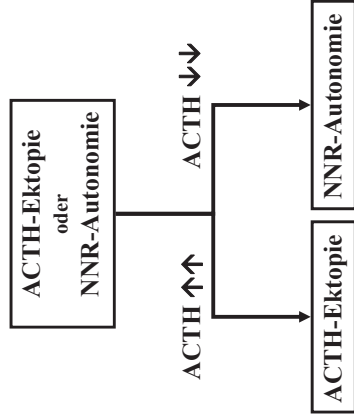
bei ACTH-Ektopie und NNR-Autonomie



- 18 -

- Folie 1232 -

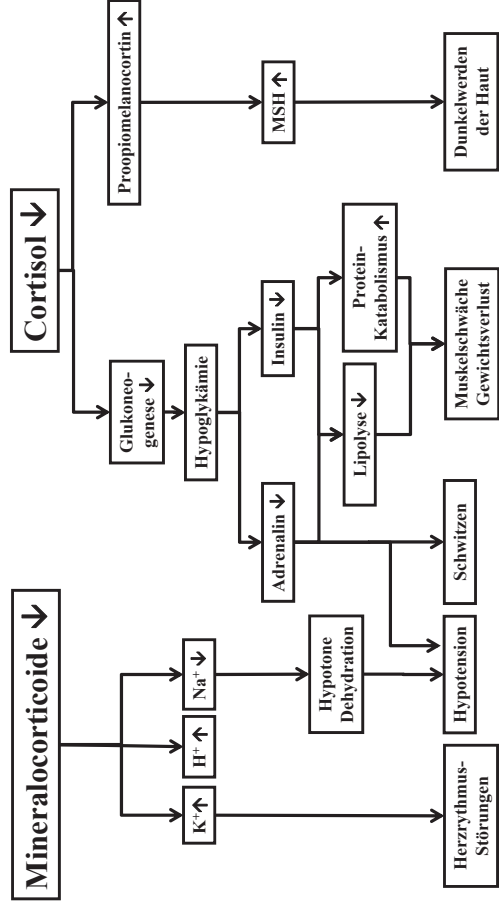
# ACTH-Ektopie vs. NNR-Autonomie Differenzierung



- 19 -

- Folie 1233 -

# Morbus Addison – Pathogenese



- 21 -

- Folie 1235 -

# Morbus Addison – Ätiologie

Ursache

Ergänzende  
Laboruntersuchungen

## Primäre NNR-Insuffizienz

- autoimmun (75%)
  - Tuberkulose
  - Hämmorrhagien
  - Sarkoidose
  - Amyloidose
  - adrenogenitales Syndrom
  - Adrenoleukodystrophie
- Nebennieren-AK  
Tine-Test  
Neisseria meningitidis  
ACE; Ca<sup>2+</sup>; 1,25-OH-D<sub>3</sub>  
-  
17-OH-Progesteron

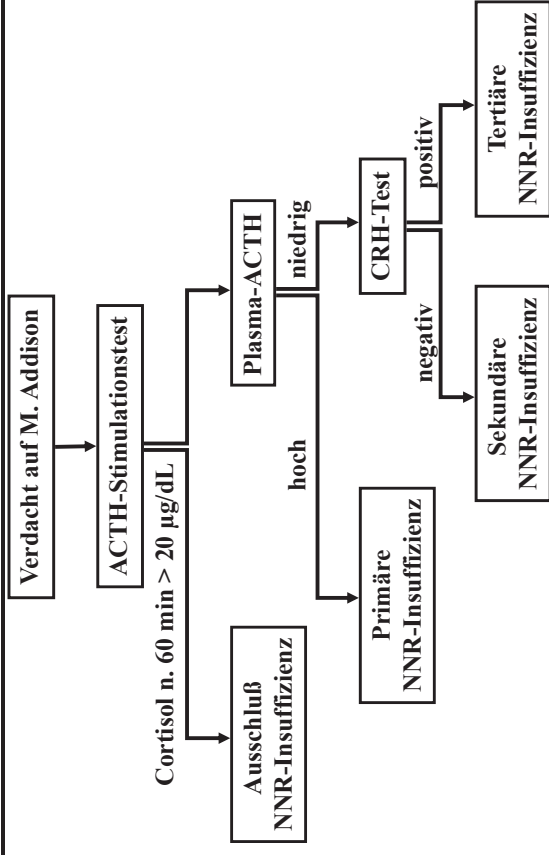
## Sekundäre und tertiäre NNR-Insuffizienz

- Tumor
- Granulome
- Entzündungen
- Blutungen
- Strahlentherapie

- 20 -

- Folie 1234 -

# Morbus Addison Labordiagnostisches Vorgehen

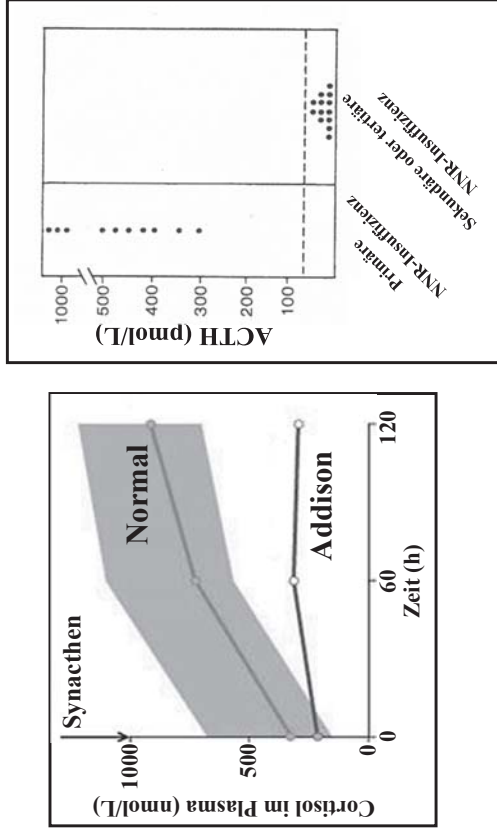


- 22 -

- Folie 1236 -



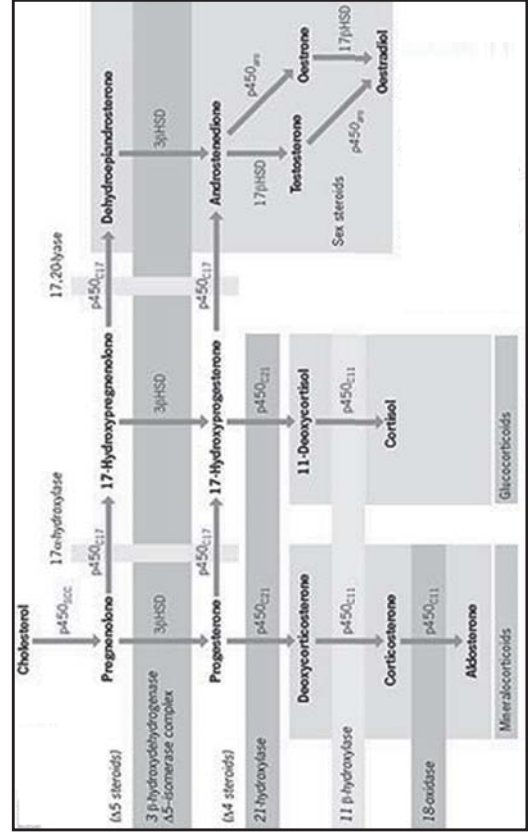
## ACTH-Stimulationstest



- 23 -

- Folie 1237 -

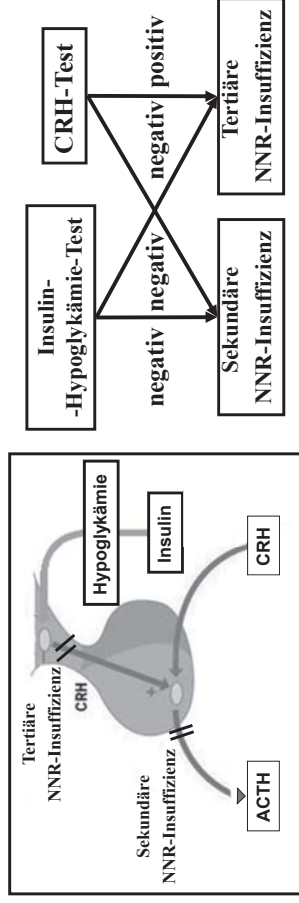
## Biosynthese von Steroiden



- 25 -

- Folie 1239 -

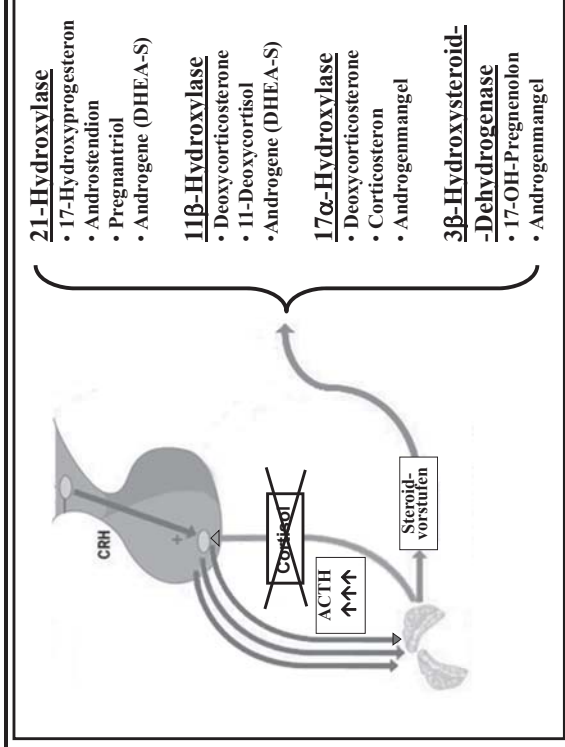
## Differenzierung Sekundäre vs tertiäre NNR-Insuffizienz



- 24 -

- Folie 1238 -

## Pathogenese der Kongenitalen Adrenalen Hyperplasie (CAH)



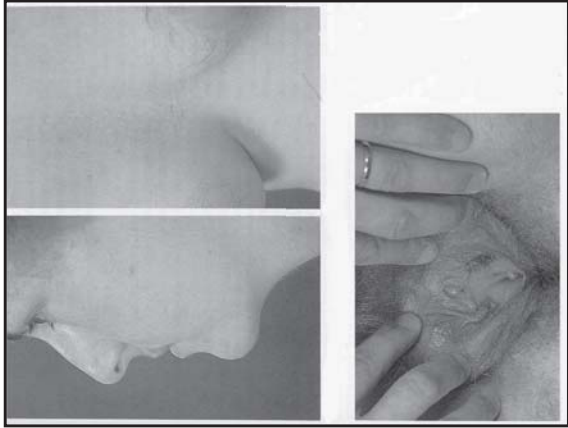
- 26 -

- Folie 1240 -

21-Hydroxylase-Mangel

| Defizienz          | 21-Hydroxylase<br>(klassische Form) | 21-Hydroxylase<br>(nicht-klassische Form) | 11β-Hydroxylase |
|--------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------|
| Enzym/Gen          | CYP21/P450c21                       | CYP21/P450c21                             | CYP11B/p450c11  |
| Inzidenz           | 1:14.000                            | 1:500                                     | 1:100.000       |
| Hormone            |                                     |                                           |                 |
| Glucocorticoide    | ↓                                   | N                                         | ↓               |
| Mineralocorticoide | ↓                                   | N                                         | ↑               |
| Androgene          | ↑                                   | N                                         | ↑               |
|                    | 17-OHP ↑↑↑                          | 17-OHP N oder ↑                           | DOC, 11-DC      |
| Klinische Symptome |                                     |                                           |                 |
| Abnorme Genitalien | ♀                                   | -                                         | ♀               |
| Salzverlust        | +                                   | -                                         | -               |
| Bluthochdruck      | N                                   | N                                         | ↑               |
| Natrium            | ↓                                   | N                                         | ↑               |
| Kalium             | ↑                                   | N                                         | ↓               |

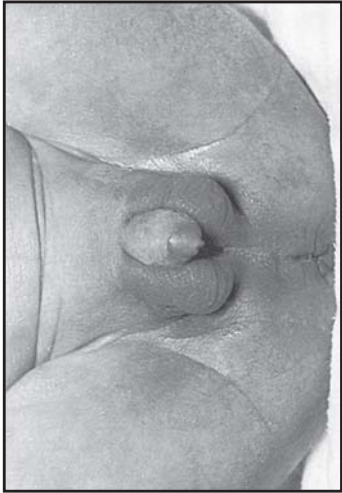
Nicht-Klassische („late-onset“) CAH



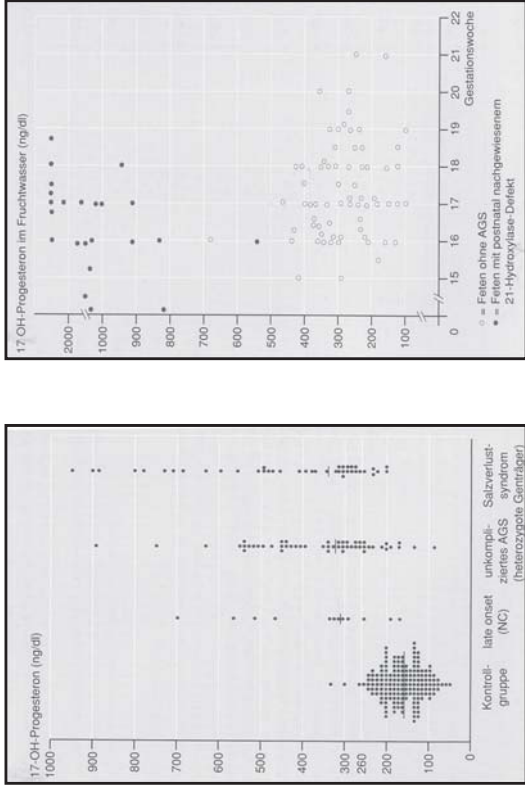
- Symptome
- Acne
  - Hirsutismus
  - Oligomenorrhoea
  - premature Pubarche
  - 17-OHP normal oder leicht erhöht

Klassische CAH

- Symptome
- Pseudopubertas precox
  - Pseudo-POS
  - Wachstumstörungen
  - Anomale Genitalien
  - Salzverlust:
    - Hyponatremie
    - Hyperkaliämie (bis 10 mEq/L)
    - Hyperreninämie
    - Gedeichestörungen
    - Erbrechen
    - Gewichtsverlust



17-OH-Progesteron  
in der Diagnostik von CAH



# Polyzystisches Ovarsyndrom (POS)

## Stein-Leventhal Syndrom

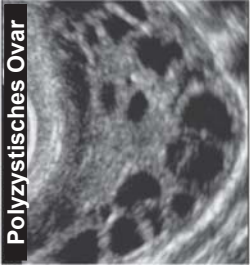
Symptome

- Hirsutismus
- Acne, Seborrhö
- androgenetische Alopezie
- Oligo/Amenorrhoea
- Infertilität
- 17-OHP normal oder leicht erhöht

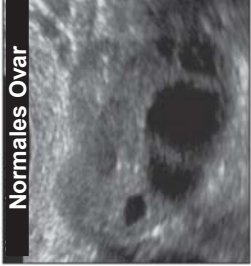
Erweiterte Symptomatik

- Adipositas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>)
- Zentrales Fettverteilungsmuster (Taile > 80 cm)
- Dysliproteinämie (TG ↑ HDL ↓)
- arterielle Hypertonie

Polyzystisches Ovar

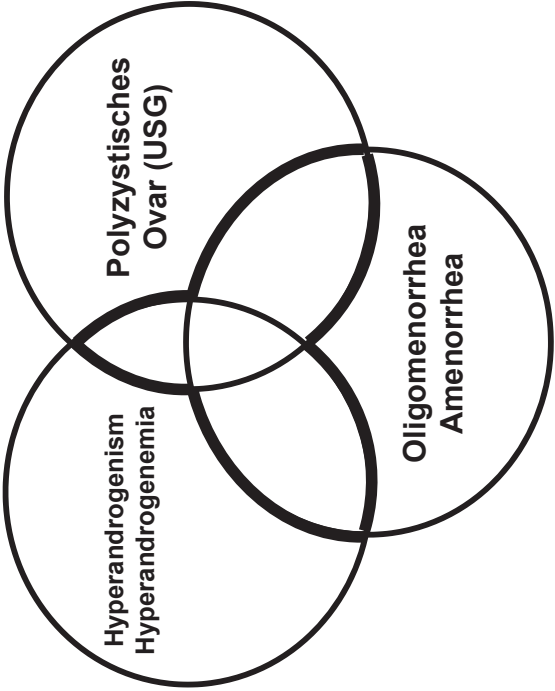


Normales Ovar

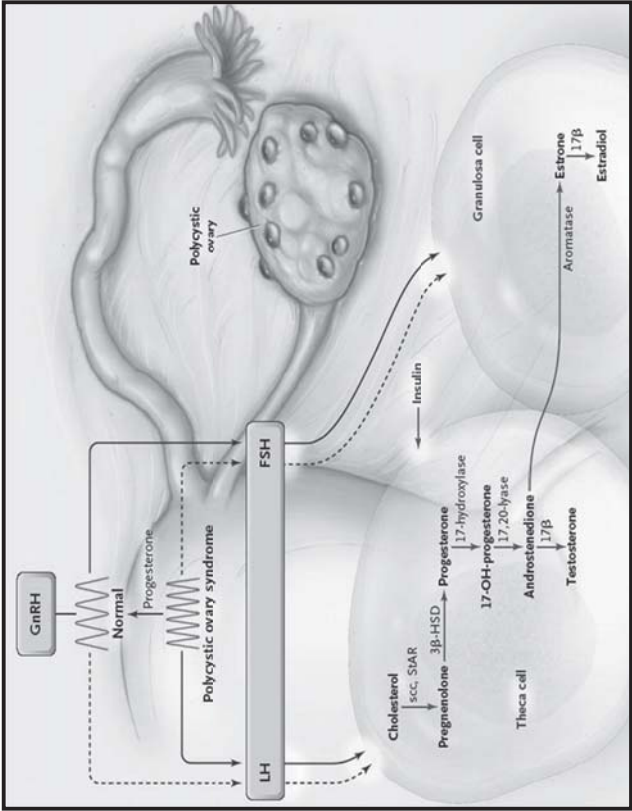


# Polyzystisches Ovarsyndrom (POS)

## Diagnostische Kriterien



# POS - Pathogenese



# Hyperandrogenemie

## Differentialdiagnose

|            | Testosteron | Androstendion | 17-OH-Prog | Cortisol |
|------------|-------------|---------------|------------|----------|
| POS        | ↑           | ↑ oder N      | ↑ oder N   | N        |
| CAH        | ↑           | ↑ oder N      | ↑ oder N   | ↓ oder N |
| Tumor      | ↑ ↑         | ↑ ↑           | ↑          | ↑ oder N |
| Cushing-S. | ↑ oder N    | ↑ oder N      | N          | ↑ ↑      |

## Androgen-produzierendes Nebennieren-Karzinom

### Symptome

- Extremer Hirsutismus
- Oligo/Amenorrhoe
- Androgene Alopezia
- Clitorismegalie
- Testosteron > 2 ng/mL
- DHEAS > 7 ng/mL
- Schnelle Entwicklung von Symptomen



- Folie 1249 -

- 35 -

## Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

Vorlesung: Spezielle Endokrinologie II

Diagnostik des Wachstumshormon-IGF-I-Systems

Diagnostik des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems



Prof. Dr. med. J.-R. Nofer, MBA

Centrum für Laboratoriumsmedizin

– Zentrallaboratorium –  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1  
D-48149 Münster

Tel.: 0251 83-47228

Fax: 0251 83-47225

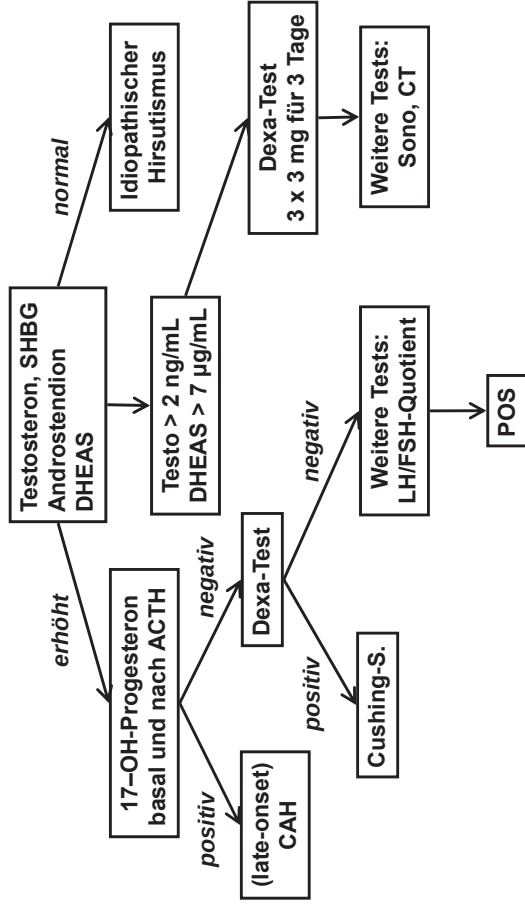
[nofer@uni-muenster.de](mailto:nofer@uni-muenster.de)

[www.klchi.uni-muenster.de](http://www.klchi.uni-muenster.de)

- Folie 1251 -

- 1 -

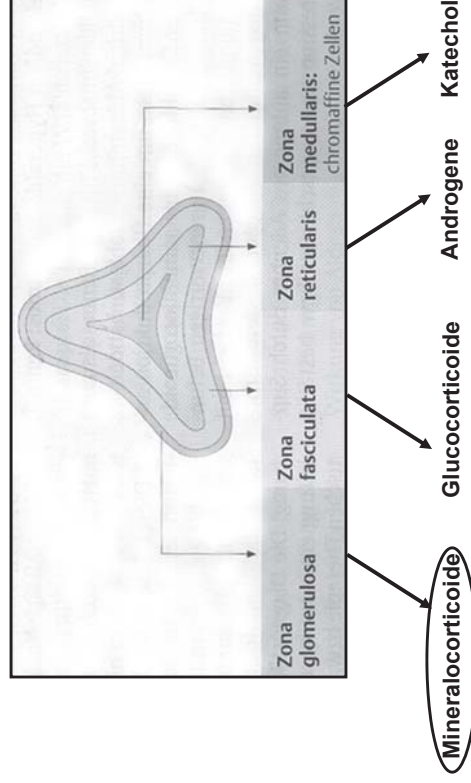
## Diagnostik beim Hirsutismus



- Folie 1250 -

- 36 -

## Nebenniere

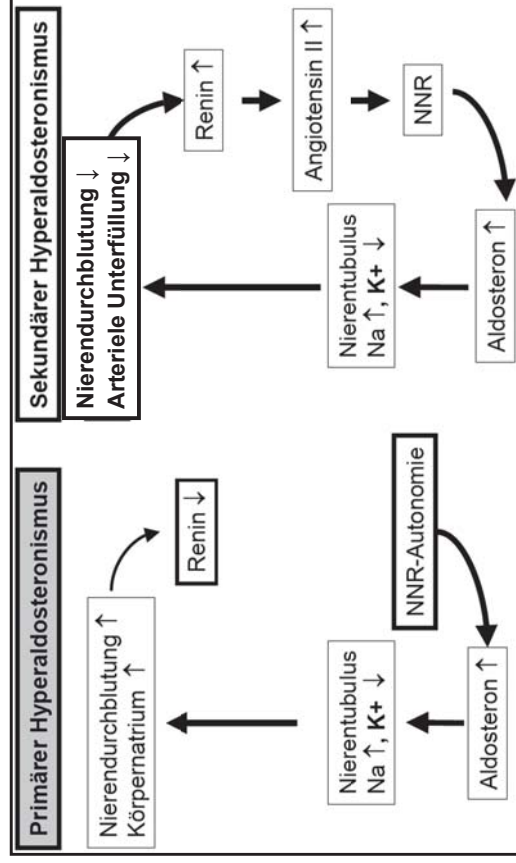


- Folie 1252 -

- 2 -



## 1° vs. 2° Hyperaldosteronismus



- Folie 1253 -

- 3 -

## Symptomatik des 1° Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)

- Alter: < 30 Jahren
- keine Adipositas
- keine Ödeme
- arterielle Hypertonie
- Hypokalämie mit Hyperkaliurie
- Muskelschwäche
- Kopfschmerzen
- Polyurie

- Folie 1255 -

- 5 -

## Formen des 1° Hyperaldosteronismus

### AUTONOM

- Aldosteron-produzierendes Adenom 60 – 80 %
- Makronoduläre Nebennierenhyperplasie 1 – 5 %
- Aldosteron-produzierendes Karzinom Rarität

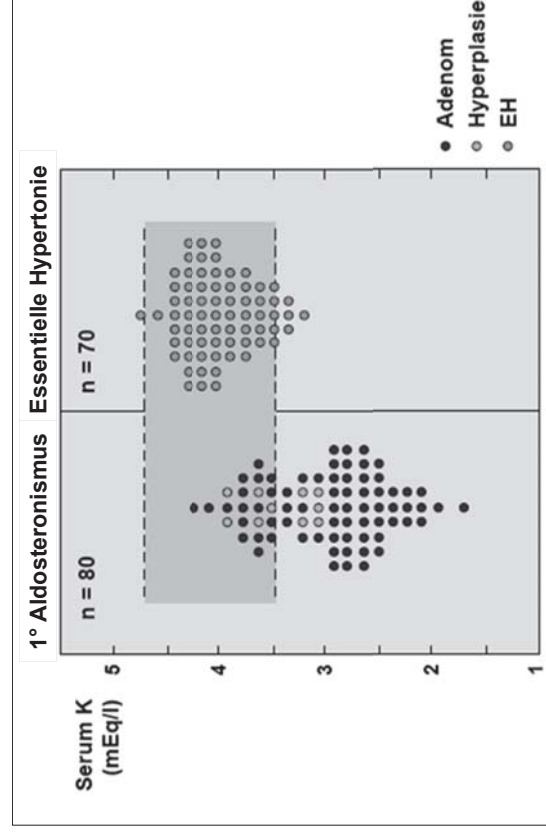
### NICHT-AUTONOM

- Idiopathischer Hyperaldosteronismus 20 – 30 %
- Glukokortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus (GDA) 1 – 2 %

- Folie 1254 -

- 4 -

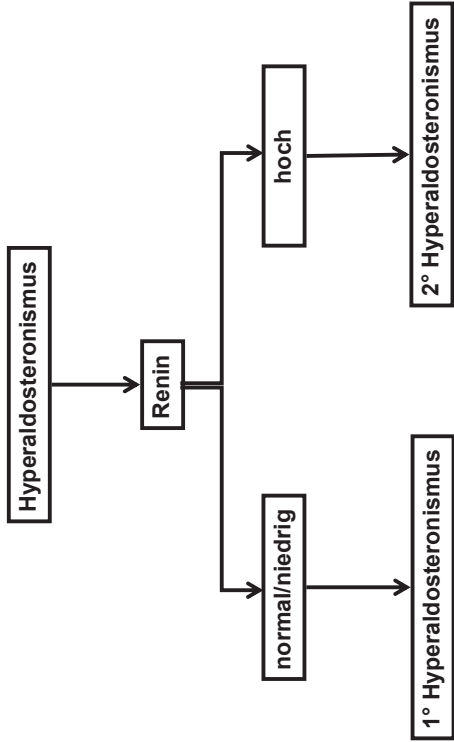
## Kaliumkonzentration bei arteriellen Hypertonie



- Folie 1256 -

- 6 -

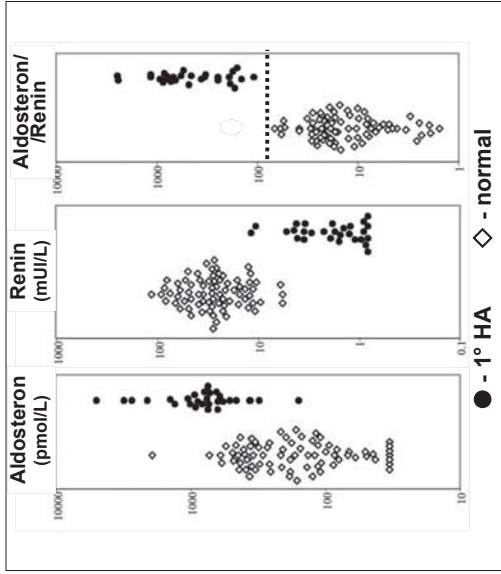
# Diagnostik des Hyperaldosteronismus



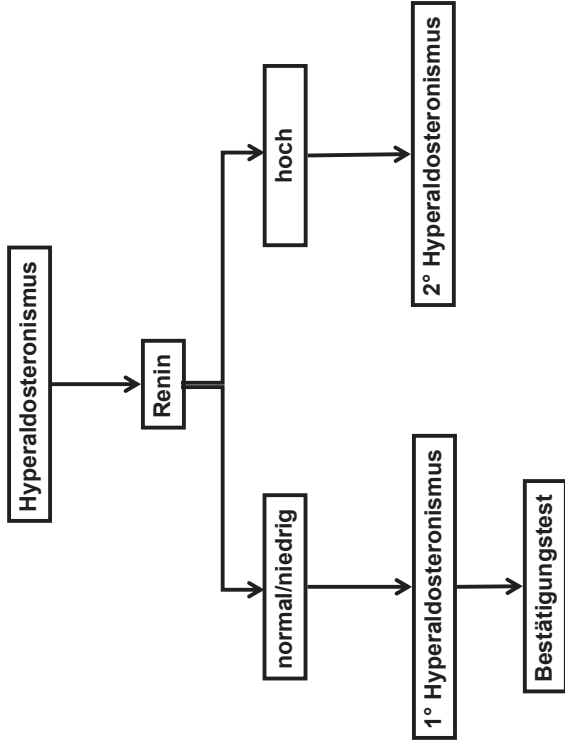
# Diagnostik des 1° Hyperaldosteronismus

| Aldosteron Renin Ratio (ARR)  |             | Aldosteron                   |                           |
|-------------------------------|-------------|------------------------------|---------------------------|
| erhöht                        | normal      | erniedrigt                   | normal                    |
| Primärer Hyperaldosteronismus | Normbereich | Sekundärer Aldosteron-Mangel | Primärer Aldosteronmangel |
|                               |             |                              |                           |
|                               |             | erniedrigt                   | erhöht                    |

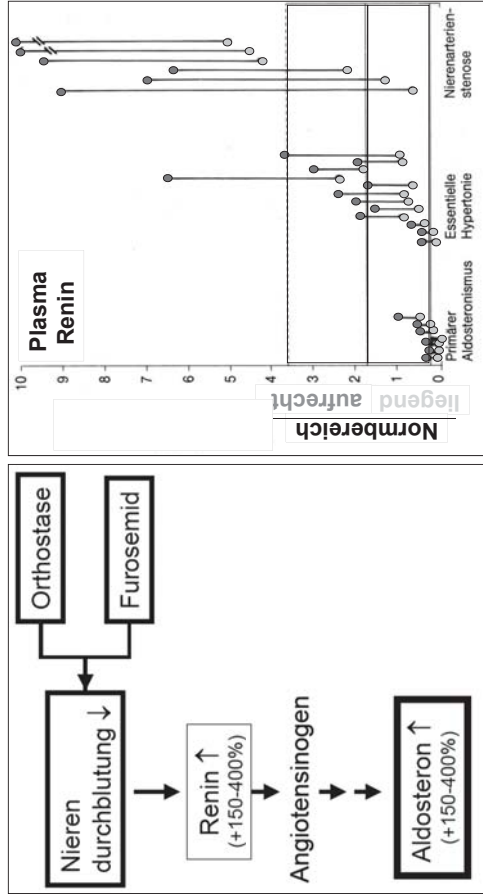
# Aldosteron, Renin und Aldosteron-Renin-Ratio im 1° Hyperaldosteronismus



# Diagnostik des 1° Hyperaldosteronismus



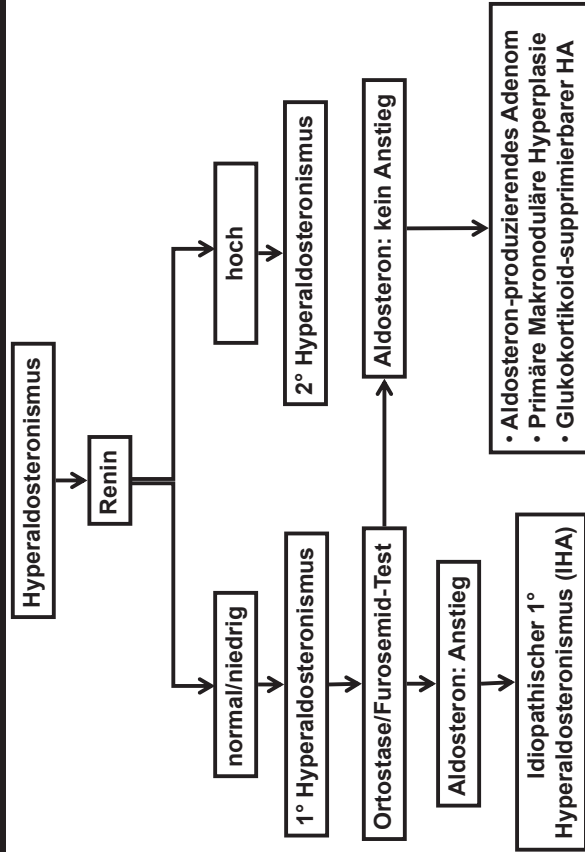
# Renin im Orthostase/Furosemid-Test



- 11 -

- Folie 1261 -

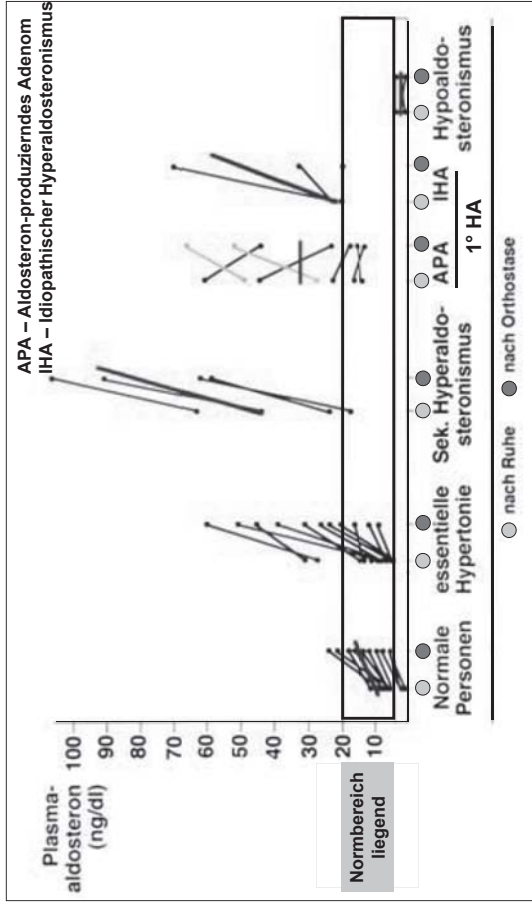
# Diagnostik des 1° Hyperaldosteronismus



- 13 -

- Folie 1263 -

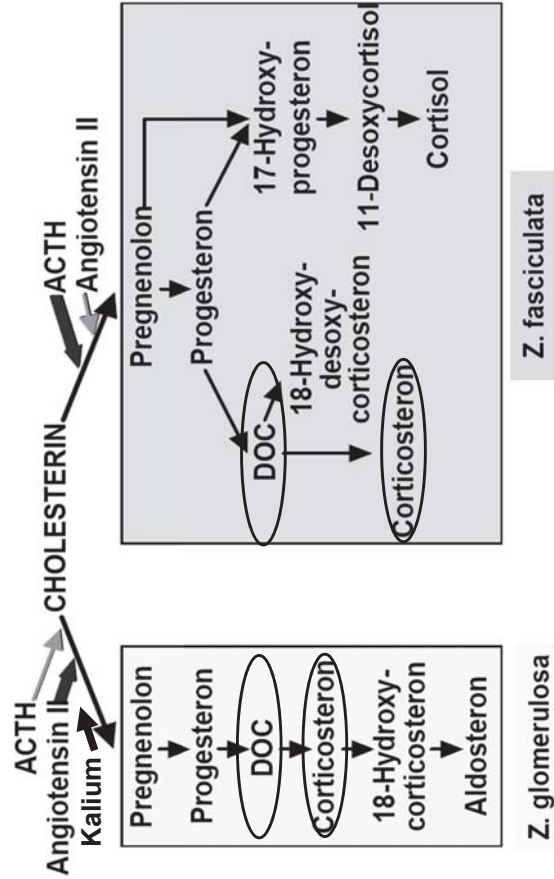
# Aldosteron im Orthostase-Test



- 12 -

- Folie 1262 -

# Mineralkortikoid-Synthese



- 14 -

- Folie 1264 -

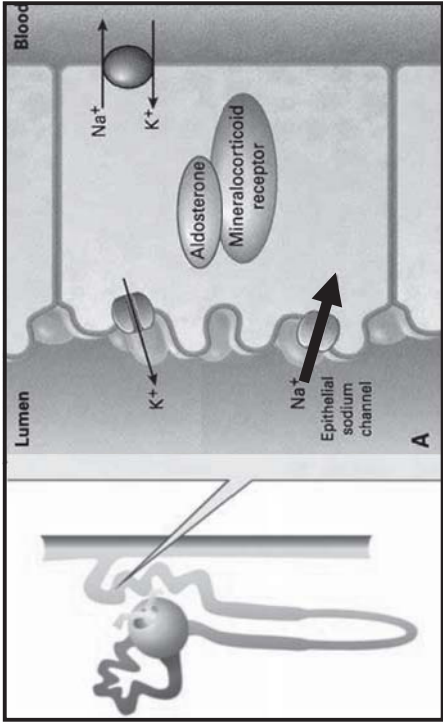
Pseudohyperaldosteronismus

Symptome ähnlich wie bei dem  
°1 Hyperaldosteronismus

ABER Aldosteron ↓↓↓

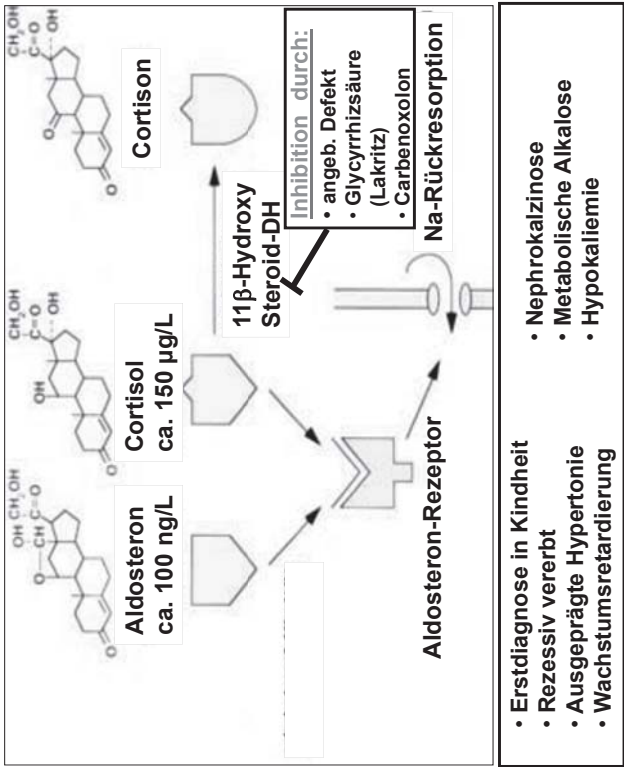
| Ursache                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Häufigkeit  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Deoxycorticosteron (DOC) als Mineralkortikoid</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● 11β-Hydroxylasemangel (Adrenogenitales Syndrom (AGS))</li><li>● DOC-produzierender Tumor</li><li>● Cushing Syndrom (bes. bei ektoper ACTH-Produktion)</li></ul>                                                  | selten      |
| <b>Cortisol als Mineralkortikoid</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● <b>apparenter Mineralokortikoidexzess (AME)</b><ul style="list-style-type: none"><li>➢ familiär: Typ-I-AME, Typ-II-AME</li><li>➢ erworben: Lakritze, Carbenoxolon (Typ-I-AME), Cushing-Syndrom (Type-II-AME)</li></ul></li></ul> | selten      |
| <b>Liddle-Syndrom</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                         | sehr selten |

Liddle-Syndrom

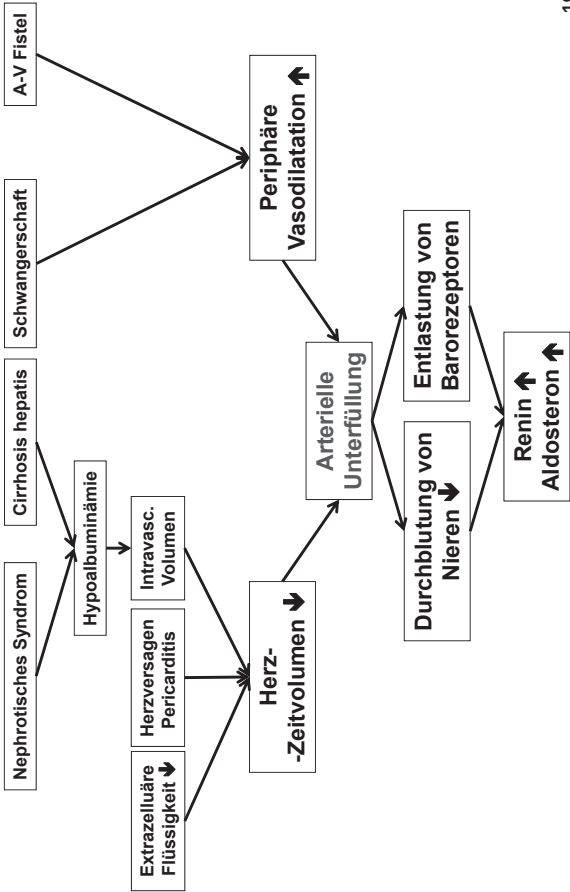


- Erstdiagnose < 20 J.
- Dominant autosomal vererbt
- Hypertonie
- Metabolische Alkalose
- Hypokaliemie
- Therapie mit Triamteren oder Amilorid

Apparenter Mineralokortikoid-Exzess (AME)



Pathogenese der 2° Hyperaldosteronismus

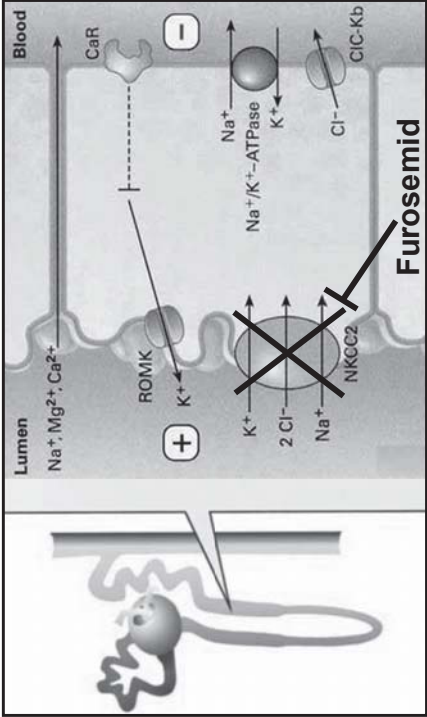




Etiologie der 2° Hyperaldosteronismus

| 2° Hyperaldosteronismus mit Blutdruck und Ödem                                                                                                       | 2° Hyperaldosteronismus mit Blutdruck                                                                                                                                              | 2° Hyperaldosteronismus ohne Blutdruck                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Herzinsuffizienz</li><li>• Leberzirrhose</li><li>• Nephrotisches Syndrom</li><li>• Schwangerschaft</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Renovaskuläre Hypertonie</li><li>• Maligne Hypertonie</li><li>• Renoparenchymatose Hypertonie</li><li>• Primärer Hyperreninismus</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Volumenverlust<br/>Erbrechen<br/>Diarrhoe<br/>Schwitzen</li><li>• Nierenbedingten Natriumverlust<br/>Diuretika<br/>Bartter Syndrom<br/>Gitelman Syndrom<br/>RTA Typ I oder II</li></ul> |

Bartter-Syndrom



- Hyperreninämie, Hyperaldosteronismus  
ABER
- Keine Hypertonie
- Metabolische Alkalose
- Hypokaliämie
- Hyponatriämie, Hypochloremie

2° Hyperaldosteronismus mit Blutdruck

| Häufigkeit                    | Ursache | Mechanismus                                   | K+ Re-                                                                  | Aldo nin |
|-------------------------------|---------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------|
| Renovaskuläre Hypertonie      | 5%      | Arteriosklerose<br>fibromuskuläre Hyperplasie | Nierenstenose → GFR↓ → Na-Ladung In Tu. ↓ → Renin ↑                     | ↓ ↑      |
| Maligne Hypertonie            | Selten  | ?                                             | Renin → Ang II → Vasokonstr. → renale Ischemie → Renin K+ → Aldosterone | ↓ ↑ ↑    |
| Renoparenhy-matose Hypertonie | 5%      | parenchymale Nierenerkrankung                 | ↑                                                                       | ↑ ↑ ↑    |
| Primärer Hyperreninismus      | selten  | Nephroblastom<br>Bronchial-Ca.                | Renin → Aldosterone                                                     | ↓ ↑      |

Renin und Hypertonie

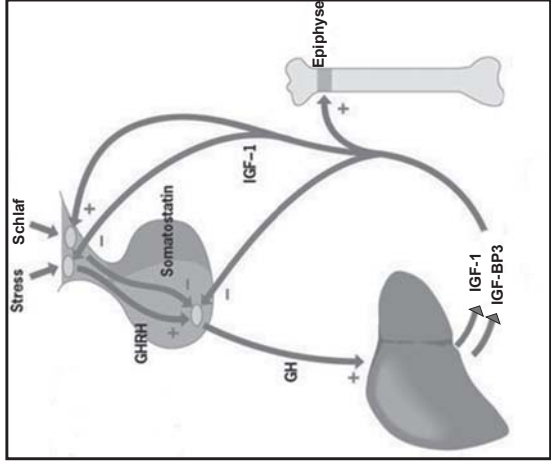
- Plasma-Renin erhöht

  - Essentielle Hypertonie unter Diuretika
  - Renovaskuläre Hypertonie
  - Maligne Hypertonie
  - Primärer Hyperreninismus
- Plasma-Renin normal

  - Esentielle Hypertonie
- Plasma-Renin erniedrigt

  - Essentielle Hypertonie
  - 1° Hyperaldosteronismus
  - Pseudohyperaldosteronismus

# Regulation des Wachstumshormons



- 23 -

- Folie 1273 -

## Ursachen der Akromegalie

### Übermäßige Synthese von GH

- Hypophyse  
Adenom  
Karzinom
- Ektope Tumore mit hypophysärem Ursprung
- andere Tumore  
Pankreas  
Lunge  
Ovar

### Übermäßige Synthese von GHRH

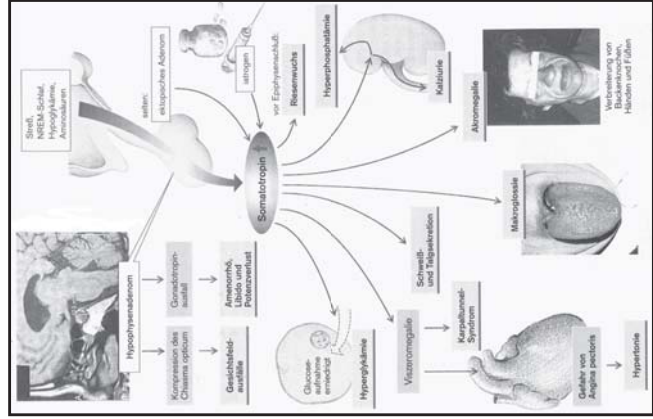
- Zentral  
Hypothalamisches Hamartom
- Peripher  
Karzinoid (Pankreas, Lunge)  
Phäochromozytom

### Ander

- Mc-Cune-Albright Syndrome
- Multiple Endokrine Neoplasie

- 25 -

- Folie 1275 -



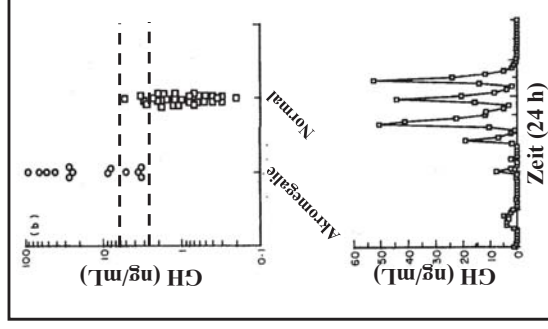
- 24 -

- Folie 1274 -

## Wachstumshormon in der Diagnose von Akromegalie

### Kriterien

- > 50 ng/mL → Akromegalie
- < 2 ng/mL → keine Akromegalie
- 2 – 50 ng/mL → graue Zone

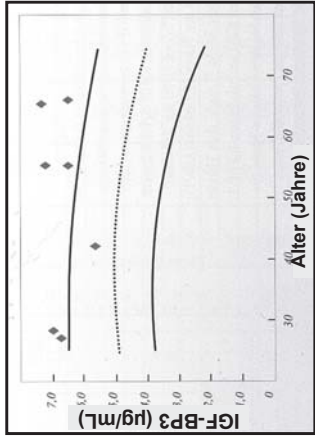
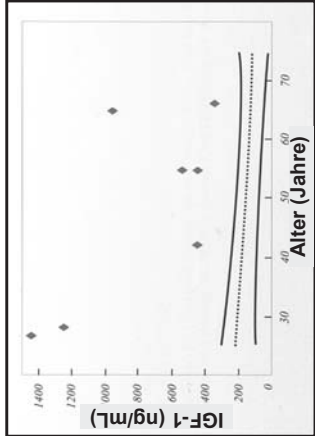


- 26 -

- Folie 1276 -

# Diagnose von Akromegalie

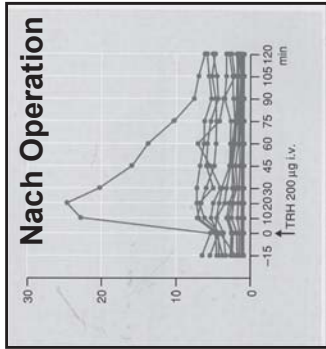
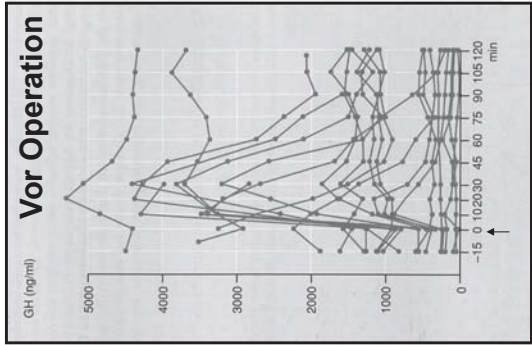
## Die Rolle von IGF-1 und IGF-BP3



- Folie 1277 -

- 27 -

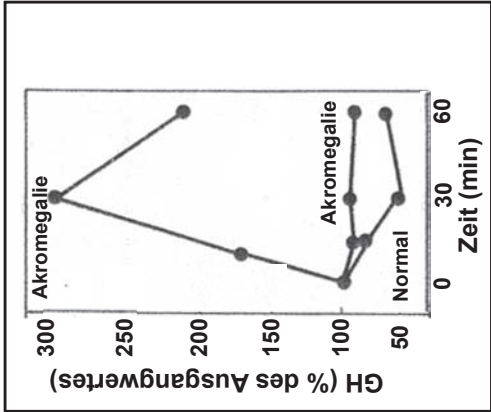
# Wachstumshormon in TRH-Test



- Folie 1279 -

- 29 -

# Wachstumshormon in OGTT



Abnormes GH in OGTT

- Akromegalie
- Pubertät
- Laron-Zwergwuchs
- Diabetes mellitus
- Chronische Hepatitis
- Niereninsuffizienz
- Mangelernährung

- Folie 1278 -

- 28 -

# Minderwuchs - Ursachen

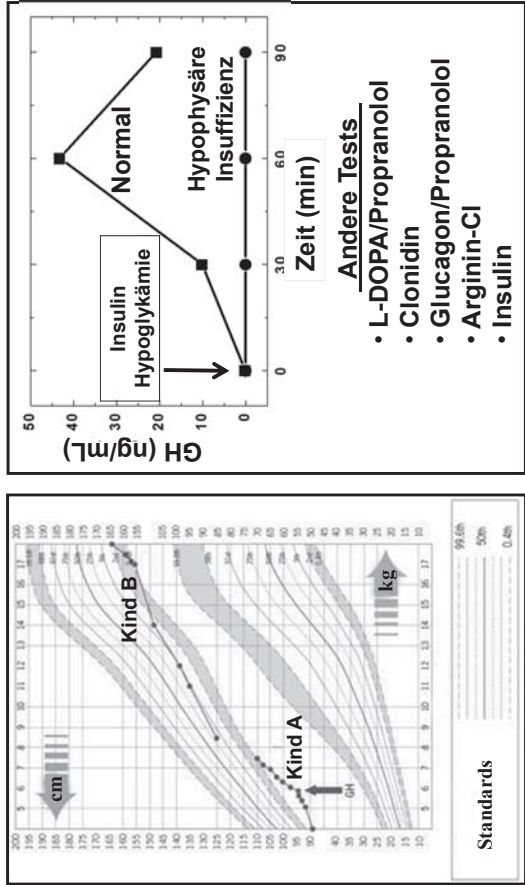
| Ort der Störung  | Ursache                              |
|------------------|--------------------------------------|
| Hypothalamus     | Idiopathischer Mangel                |
|                  | Tumore                               |
|                  | Dysplasie                            |
|                  | Trauma (z.B. OP, RT)                 |
|                  | Hypophysentumor                      |
|                  | Abnormes GH (Kovarsky-Syndrom)       |
|                  | Laron-Zwergwuchs                     |
|                  | Pygmäen                              |
|                  | Glukokortikoid-induziertes GH-Mangel |
|                  | IGF-1 Resistenz                      |
| Hypophyse        |                                      |
|                  |                                      |
|                  |                                      |
| IGF-1 Produktion |                                      |
| Knorpel          |                                      |



- Folie 1280 -

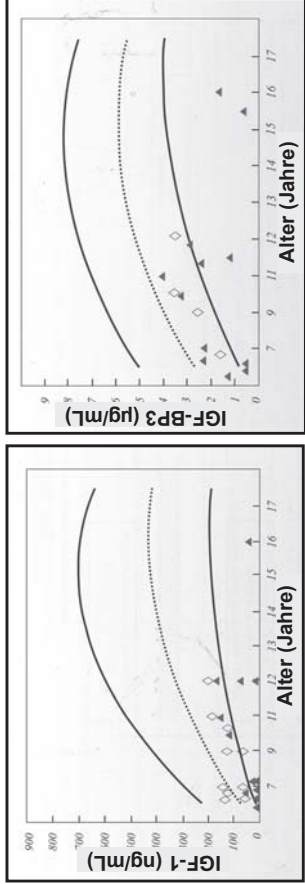
- 30 -

# Minderwuchs - Diagnose



# Minderwuchsdiagnose

## Die Rolle von IGF-1 und IGF-BP3



# Minderwuchsdiagnose

## Testinterpretation

| Untersuchung        | GH-Mangel | GH-neuro-sekretorische Dysfunktion | Kovarsky | Laron   | Idiopathischer Minderwuchs |
|---------------------|-----------|------------------------------------|----------|---------|----------------------------|
| GH                  | < 3       | < 3                                | > 3      | > 3     | > 3                        |
| GH-Stimulationstest | < 10      | > 10                               | > 10     | > 10    | > 10                       |
| IGF-1               | niedrig   | niedrig                            | niedrig  | niedrig | normal                     |
| IGFBP-3             | niedrig   | niedrig                            | niedrig  | niedrig | normal                     |

# Sekundäre GH-Insensivität

- Laron-Syndrom
- Diabetes mellitus
- Chronische Niereninsuffizienz
- Lebererkrankungen
- Mangelernährung
- Malabsorption
- Hypothyreose
- Kortikosteroiden



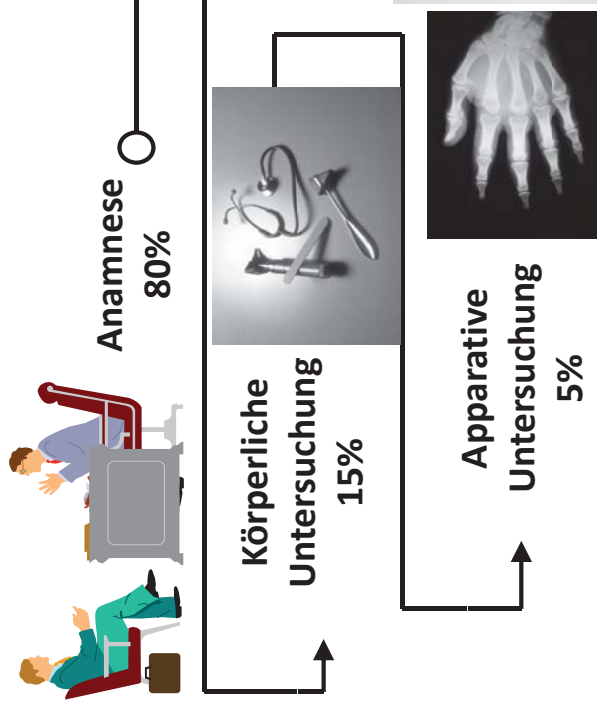


**Dr. med. Michael Erren**  
 Centrum für Laboratoriumsmedizin  
 – Zentrallaboratorium –  
 Universitätsklinikum Münster  
 Albert-Schweitzer-Campus 1  
 D-48149 Münster  
 Tel. : 0251 83-47233  
 Fax: 0251 83-47225  
[erren@uni-muenster.de](mailto:erren@uni-muenster.de)  
[www.kichi.uni-muenster.de](http://www.kichi.uni-muenster.de)

- Folie 1285 -

- 1 -

# Erstellung einer Diagnose



- Folie 1286 -

- 2 -

## Anamnese

### Störung Diurese + Miktion

- Polyurie : > 2.000 ml Harn/d
- Oligurie : < 500 ml Harn/d
- Anurie : < 100 ml Harn/d
- Pollakisurie : häufiger Harndrang
- Algurie : Schmerzhaftes Wasserlassen
- Strangurie : krampfartige Schmerzen
- Dysurie : erschwertes Wasserlassen

### Schmerzen im Nierenlager

- Akut, kolikartig, ausstrahlend (Ureterstein)
- Anhaltend dumpf, Klopfschmerz (Pyelonephritis)

### Ödeme, Proteinurie, Hypertonie

### Kopfschmerzen (Hypertonie, harnpflichtige Substanzen)

### Fieber (Pyelonephritis)

- Folie 1287 -

- 3 -

## Körperlicher Befund

### Untersuchungsbefund:

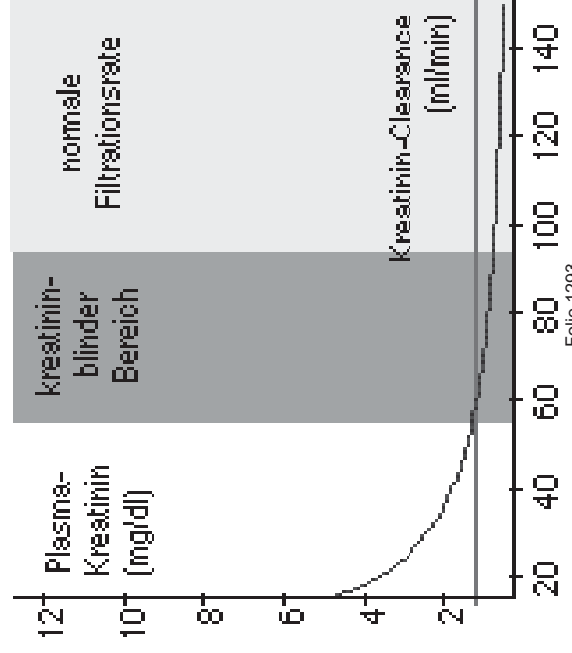
- Blässe
- Cafe au lait-Korit
- Urämischer Fötor
- Hochdruck
- Ödeme
- Muskelfibrillieren
- Pericardreiben
- Leise Herztöne + gestaute Halsvenen
- Tachypnoe + feuchte RGs
- Stenosegeräusche
- Nierentumor

- Folie 1288 -

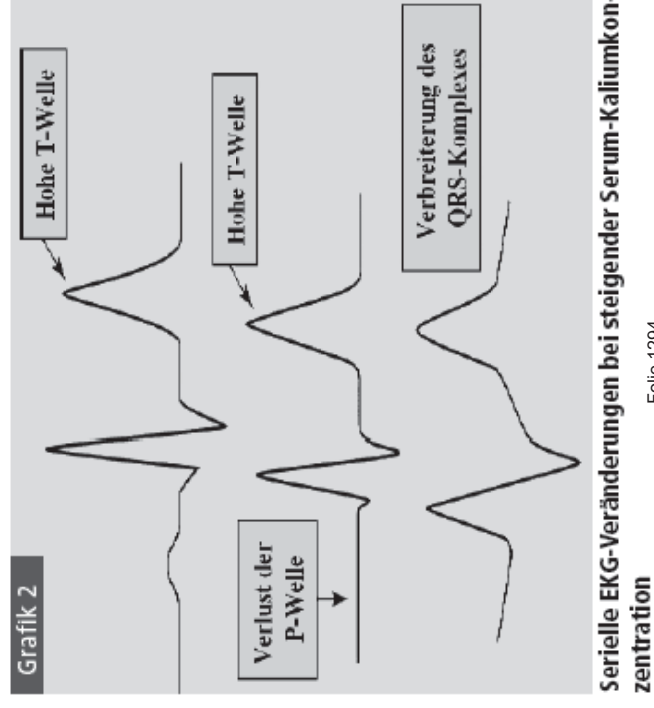
- 4 -



# Kreatinin-Clearance



# Hyperkaliämie – lebensbedrohlich!



# Untersuchungen im Blut: Differentialdiagnose

- ASL, ADB
- C3
- Anti-ds-DNA-Ak
- Antibasalmembran-Ak
- Monoklonale Immunglobuline
- Goldstandard: Biopsie (GN, TX)
- Bild: Echo, Röntgen, CT, MRT, Szintigraphie

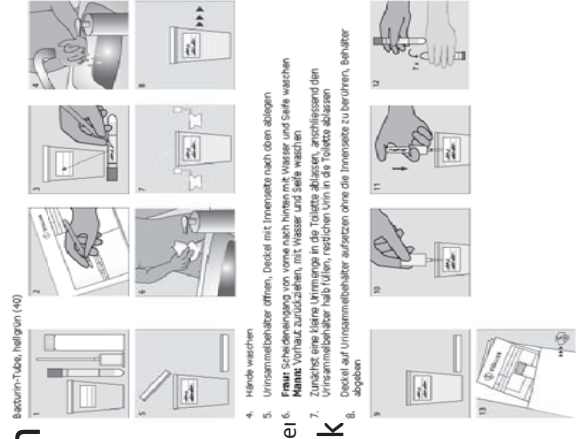
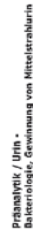
# Untersuchungen

## Uringewinnung

- Spontanurin/Morgenurin
- Mittelstrahlurin (> 100.000 Bakterien)
- Kathederurin/Invaginationsk
- Suprapubische Punktion
- Sammelurin (24 Std.)

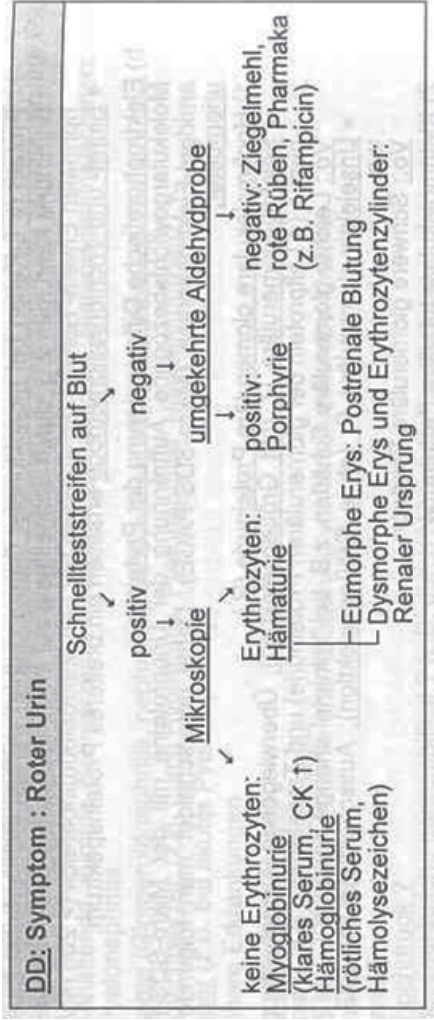
## Blutiger Urin

- 3 Gläser-Probe

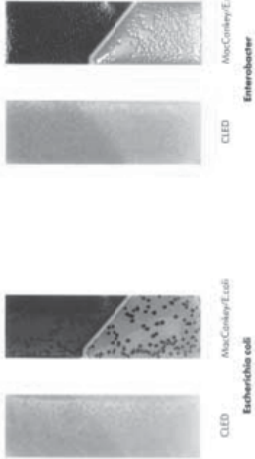


## 35

DD roter Urin



Uricult-Testsystem (Keimzahlbestimmung)



Urindiagnostik: Laborbefunde

Urinuntersuchung:

- Inspektion (Trüb?, Farbe?, Schaum?)
- Proteinurie (> 150 mg Eiweiß/d oder Abweichung vom physiologischen Muster)
  - 30-300 mg/d (20-200 mg/l; cave: Urin-Stixs)
    - Albumin (Mikroalbuminurie: DM, Hypertonie)
  - ≤ 1.500 mg/d
    - Kleinmolekular: Tubulopathie
    - Großmolekular: Geringe Glomerulopathie
  - ≤ 3.000 mg/d
    - Klein- und großmolekulare Proteine (Glomerulopathien)
  - > 3.000 mg/d
    - Großmolekulare Proteine (Nephrotisches Syndrom)
- Urineiweißelektrophorese: IgG, Albumin (Transferrin), β<sub>2</sub>-Mikroglobulin
- Glukosurie (Nierenschwelle 160-180 mg/dl)
- Streifentest/Sediment
- Uricult
- Gramfärbung
- Kultur aerob/anaerob, Bunte Reihe
- Antibiogramm
- Immunologisch/molekulardiagnostisch

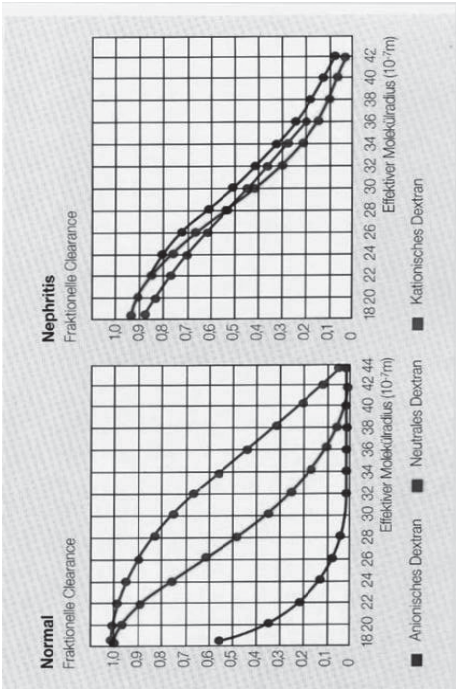
Urindiagnostik: Laborbefunde

Urinuntersuchung:

- Inspektion (Trüb?, Farbe?, Schaum?)
- Proteinurie (> 150 mg Eiweiß/d oder Abweichung vom physiologischen Muster)
  - 30-300 mg/d (20-200 mg/l; cave: Urin-Stixs)
    - Albumin (Mikroalbuminurie: DM, Hypertonie)
  - ≤ 1.500 mg/d
    - Kleinmolekular: Tubulopathie
    - Großmolekular: Geringe Glomerulopathie
  - ≤ 3.000 mg/d
    - Klein- und großmolekulare Proteine (Glomerulopathien)
  - > 3.000 mg/d
    - Großmolekulare Proteine (Nephrotisches Syndrom)
- Urineiweißelektrophorese: IgG, Albumin (Transferrin), β<sub>2</sub>-Mikroglobulin
- Glukosurie (Nierenschwelle 160-180 mg/dl)
- Streifentest/Sediment
- Uricult
- Gramfärbung
- Kultur aerob/anaerob, Bunte Reihe
- Antibiogramm
- Immunologisch/molekulardiagnostisch



# Funktionweise der Basalmembran



Grafik 2



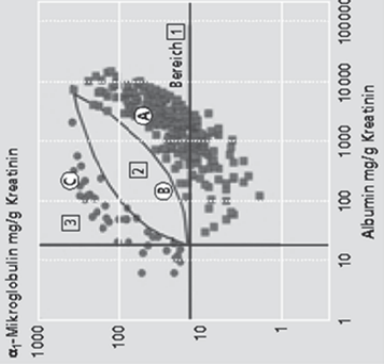
Proteinurie (PU): Glomeruläre und tubuläre Marker und ihre prognostische Wertigkeit bei chronischen Glomerulopathien (34).

Tabelle 4

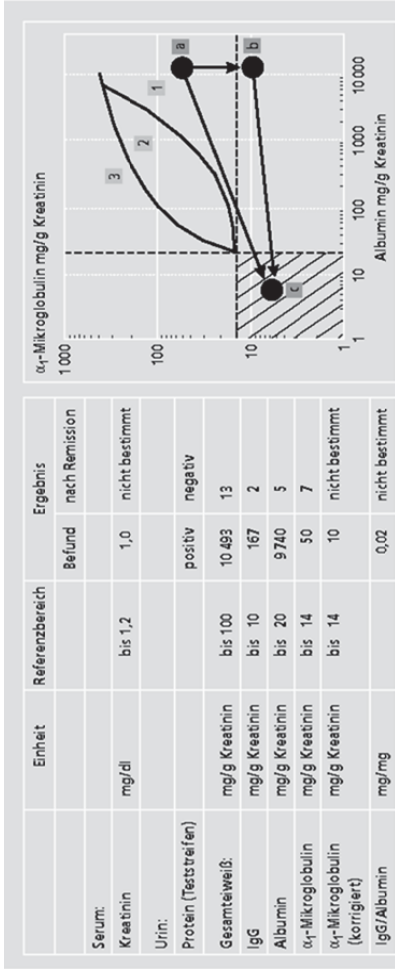
Harnproteine, ihre Molekulargewichte und Referenzbereichsbergrenzen bei gesunden Erwachsenen (19, 27)

| Proteinmarker                                           | Molekulargewicht (Dalton) | mg/l  | mg/g Kreatinin |
|---------------------------------------------------------|---------------------------|-------|----------------|
| Gesamteiweiß                                            |                           | < 150 | < 100          |
| α <sub>2</sub> -Makroglobulin                           | 725 000                   | < 2   | < 10           |
| IgG                                                     | 150 000                   | < 14  | < 10           |
| Albumin                                                 | 67 000                    | < 30  | < 20           |
| α <sub>1</sub> -Mikroglobulin (alle Altersgruppen) (19) | 33 000                    | < 20  | < 14           |
| 18–40 Jahre (27)                                        |                           |       | ≤ 11,2         |
| Über 40 Jahre (27)                                      |                           |       | ≤ 19,4         |

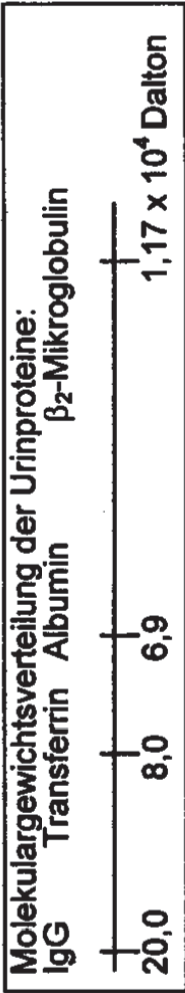
|                               | Einheit                | Referenzbereich | Ergebnis |
|-------------------------------|------------------------|-----------------|----------|
| Serum:                        |                        |                 |          |
|                               | Kreatinin              |                 |          |
| Urin:                         |                        |                 |          |
|                               | Protein (Teststreifen) |                 |          |
| Gesamteiweiß:                 | mg/g Kreatinin         | bis 1,2         | 2,1      |
|                               | mg/dl                  |                 | 0,8      |
| IgG                           | mg/g Kreatinin         | bis 100         | 4 096    |
|                               | mg/dl                  | bis 10          | 326      |
| Albumin                       | mg/g Kreatinin         | bis 20          | 2 936    |
|                               | mg/dl                  | bis 14          | 62       |
| α <sub>1</sub> -Mikroglobulin | mg/g Kreatinin         | bis 14          | 24       |
|                               | mg/dl                  | bis 0,11        | 0,23     |
| IgG/Albumin                   | mg/mg                  |                 | 0,23     |
|                               |                        |                 | 0,87     |



Verteilung der Albumin- und α<sub>1</sub>-Mikroglobulin-Ausscheidung im Urin bei 250 Patienten mit primärer Glomerulopathie (rot, Bereich 1) und 38 Patienten mit einer tubulo-interstiellen Nephropathie (grün, Bereich 2). Neben den Normalbereichsbergrenzen für Albumin (20 mg/g Kreatinin) und α<sub>1</sub>-Mikroglobulin (14 mg/g Kreatinin) sind die errechneten unteren und oberen Trennfunktionen für die beiden Diagnosegruppen eingezeichnet. Die Schnittmenge als Bereich 2 gekennzeichnet. In diesem Bereich liegen häufig Patienten mit einer diabetischen Nephropathie oder hypertensiven Nephrosklerose (29). Ergänzend dargestellt ist das Ausscheidungsmuster für den Patienten mit der IgA-Nephropathie (A), die Patienten mit der diabetischen Nephropathie (B) und die Patienten mit der Analgetika-Nephropathie (C).



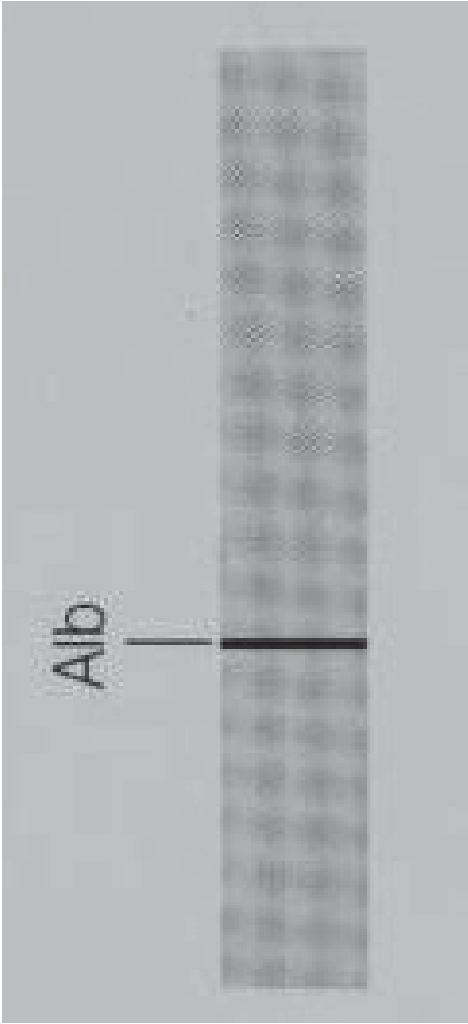
## Proteinuriediagnostik: SDS-Elektrophorese

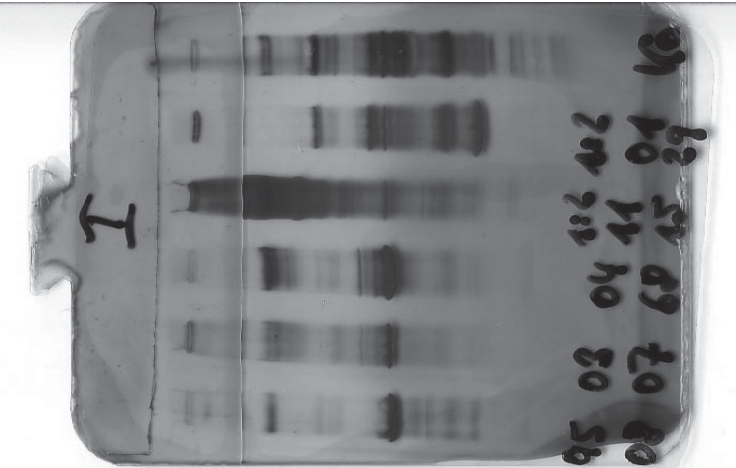


## Proteinurie und mögliche diagnostische Erwartungsgruppen (34)

- Selektive glomeruläre Proteinurie
  - Minimal-Change-Glomerulopathie
  - Membranöse Glomerulonephritis, Grad I
  - Fokal segmentale Glomerulonephritis, Stadium I
  - IgA-Nephritis
  - Frühstadium der diabetischen Nephropathie
- Unselektive glomeruläre Proteinurie
  - Rapid progressive Glomerulonephritis
  - Proliferative Glomerulonephritis (Vaskulitiden)
  - Membranoproliferative Glomerulonephritis
  - Membranöse Glomerulonephritis, Grad II und III
  - Fokal segmentale Glomerulonephritis, Grad II und III
  - Stadium III und IV der diabetischen Nephropathie
  - Arterielle Hypertonie, benigne Nephrosklerose
  - EPH-Gestose
- Unselektive glomeruläre plus tubuläre Proteinurie
  - Renale Amyloidose
  - Gold-Nephropathie, D-Penicillamin-Glomerulonephritis
  - Diabetische Nephropathie (Stadium IV und V)
  - Membranoproliferative Glomerulonephritis
  - Systemische Vaskulitiden mit Nierenbeteiligung
  - Akute Nierentransplantatabstoßung
- Tubuläre Proteinurie
  - „Pyelonephritis“, interstielle Nephritis
  - Analgetika-Nephropathie
  - Tubulotoxische Nephropathie (Aminoglykoside, Cisplatin, Cadmium, Quecksilber, Blei, Lithium)
  - Fanconi-Syndrom (e), renal tubuläre Azidose (Typ II)
  - Myelomnieren
  - Chromoproteinurie (Malaria tropica, Rhabdomyolyse)

## Proteinurie (Normalzustand)

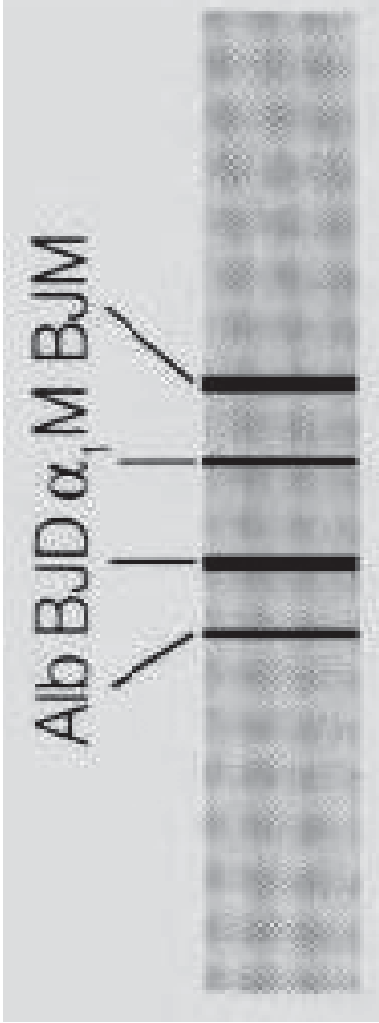




- Folie 1309 -

- 25 -

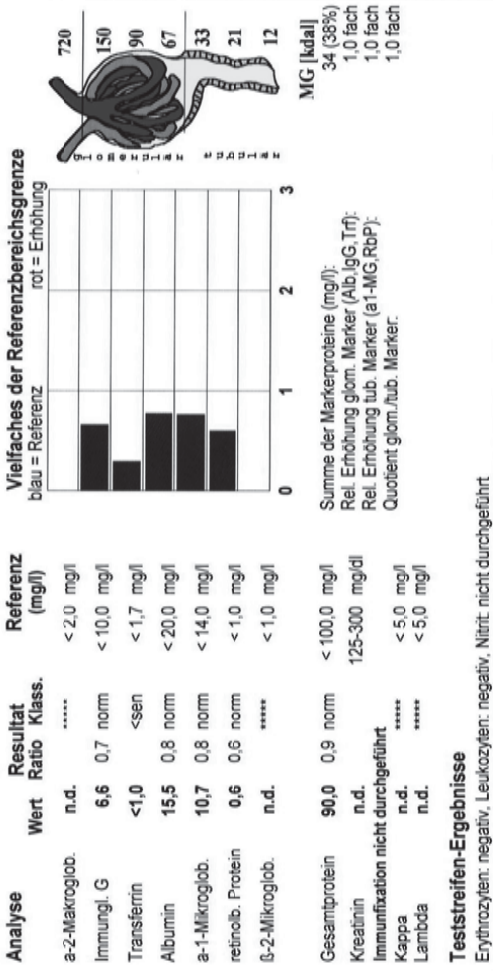
# Prärenale Proteinurie



- Folie 1311 -

- 27 -

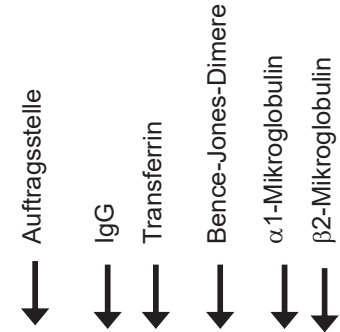
## Proteinurie-Differenzierung



- Folie 1310 -

- 26 -

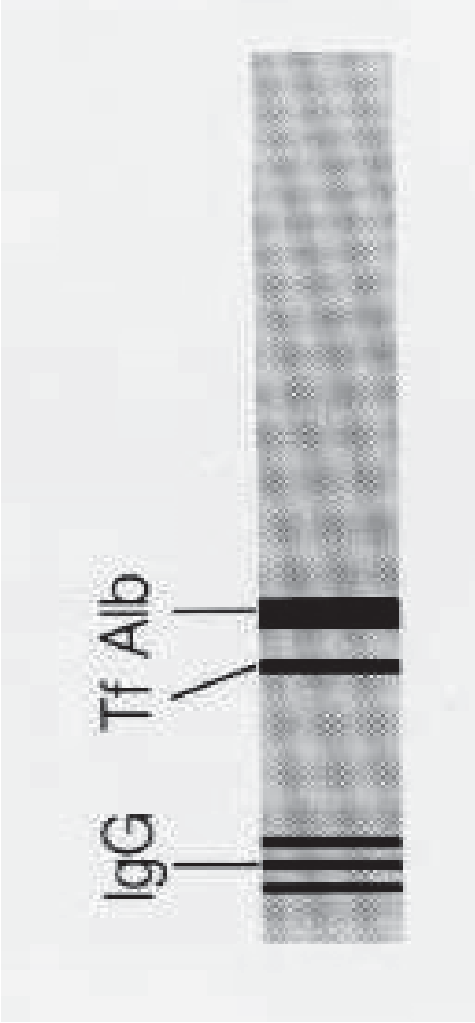
# Prärenale Proteinurie (Plasmozytom)



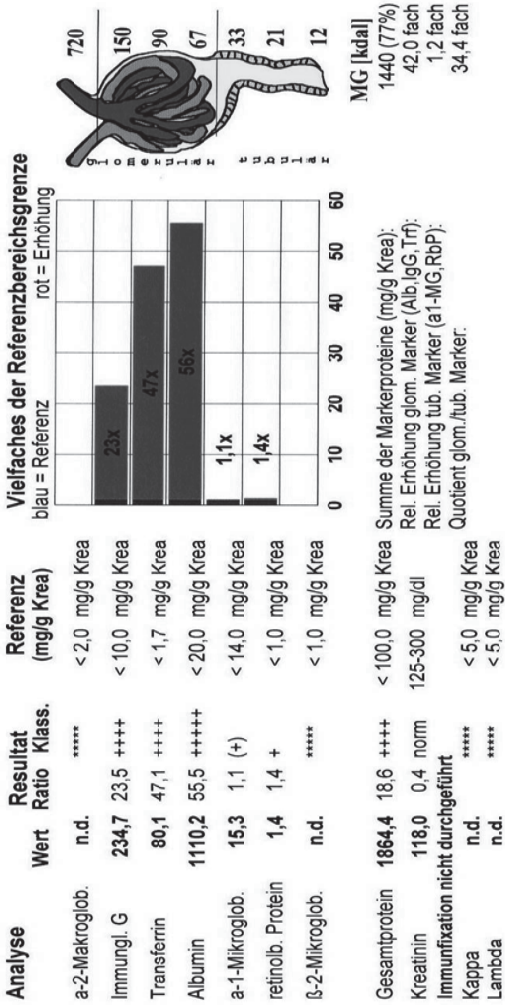
- Folie 1312 -

- 28 -

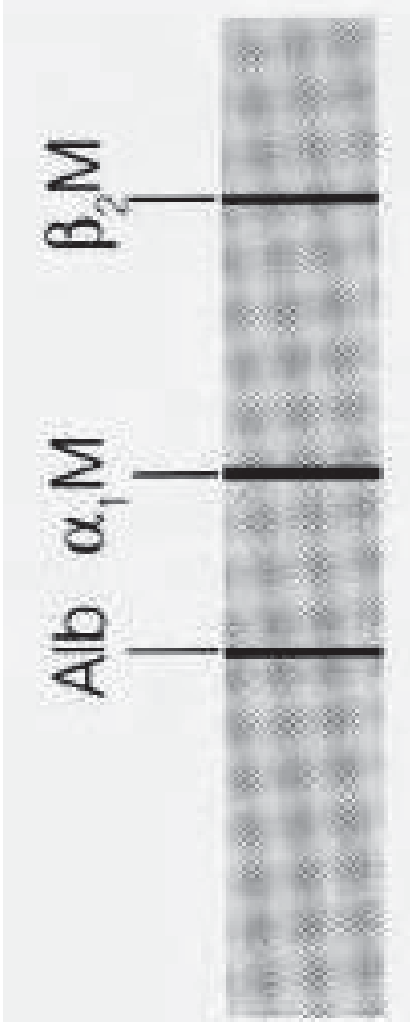
# Nicht selektive glomeruläre Proteinurie



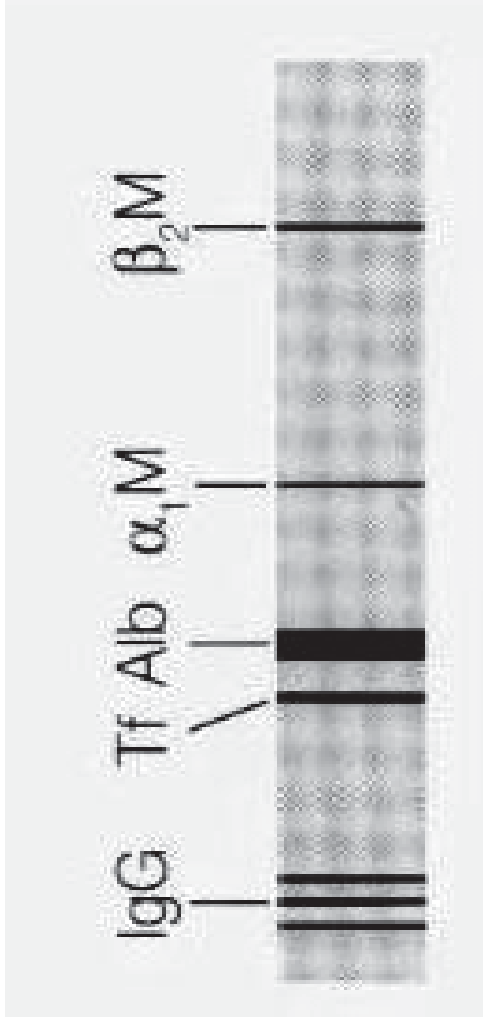
# Nicht selektive glomeruläre Proteinurie



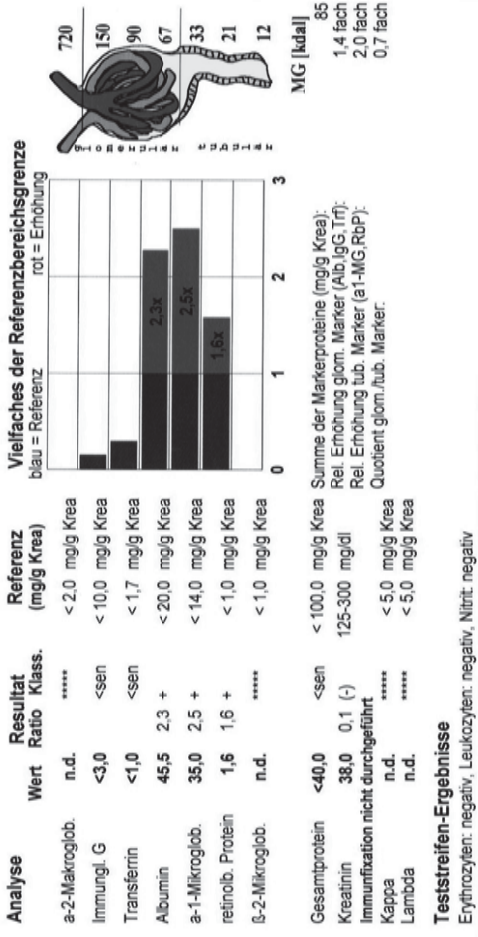
# Tubuläre Proteinurie



# Glomeruär-Tubuläre Proteinurie

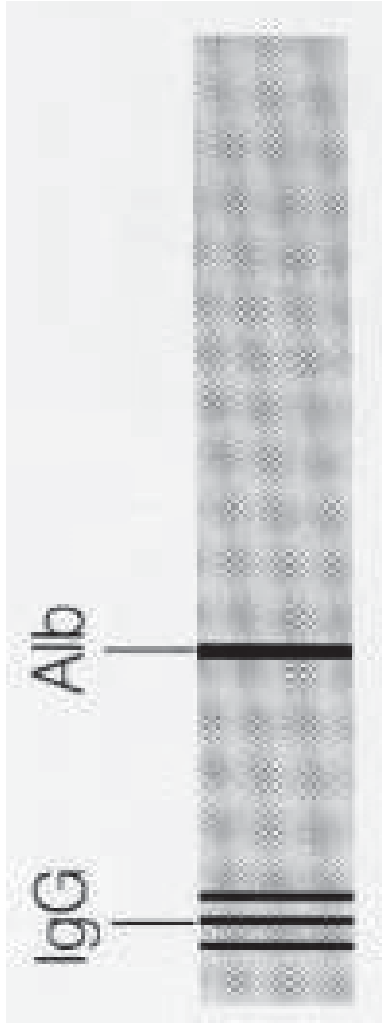






# Qualitative / quantitative Untersuchungen

## Postrenale Proteinurie



| Tabelle 1                                                             |                                                          |                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Wahl des geeigneten Materials für die gewünschte Untersuchung im Urin |                                                          |                                                            |
| Untersuchung                                                          | Harnprobe                                                | Begründung                                                 |
| Teststreifen<br>Sedimentanalytik                                      | Morgenurin<br>(Mittelstrahlurin)                         | Repräsentative Probe,<br>nicht alle Messgrößen sind stabil |
| Quantitative<br>Bestimmung von<br>Harnproteinen                       | Morgenurin (Mittelstrahlurin)<br>und Bezug auf Kreatinin | Durch Bezugsgröße<br>Vergleichbarkeit<br>gewährleistet     |

# Trübungen / Farbe

# Urinsticks

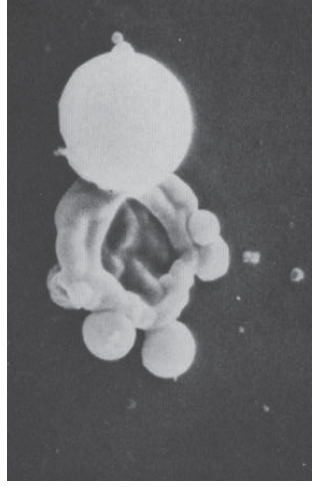
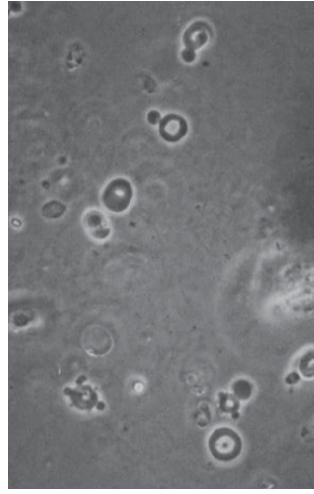
| Tabelle 2<br>Charakteristische Trübungen und Farbänderungen des Urins (modifiziert nach 3) |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                        |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Beobachtung                                                                                | Ursache                                                                                                                                                                                                | Bemerkungen                                                                                                            |  |
| Farblos                                                                                    | Verdünnter Urin                                                                                                                                                                                        | Polyuria, Hypostenurie                                                                                                 |  |
| Trüb                                                                                       | Phosphate (pH > 7), Carbonate (pH > 7), Urat (pH < 6), Leukozyten, Erythrozyten, Bakterien, Hefen, Muzin, Eiter, Rötterkontrastmittel, Kristalle (Harnstein, Vaginalsekret, Spermien, Stuhl et cetera) | Recto-vesicale Fistel, Fluor                                                                                           |  |
| Milchig                                                                                    | Pyurie, Fett, Chylurie, artifiziell (Paraffin)                                                                                                                                                         | Infektion Nephrose Lymphatische Obstruktion Vaginalcreme                                                               |  |
| Gelb                                                                                       | Flavine                                                                                                                                                                                                | Vitamin B <sub>2</sub>                                                                                                 |  |
| Gelb-orange                                                                                | Konzentrierter Urin, Urobilin, Bilirubin                                                                                                                                                               | Cholestase                                                                                                             |  |
| Gelbgrün                                                                                   | Bilirubin-Biliverdin                                                                                                                                                                                   | Cholestase, prähepatischer Ikterus                                                                                     |  |
| Gelb-braun                                                                                 | Bilirubin-Biliverdin (dunkelbraun), Nitrofurantoin                                                                                                                                                     |                                                                                                                        |  |
| Rot                                                                                        | Hämoglobin, Erythrozyten, Myoglobin, Porphyrin, Farbstoffe                                                                                                                                             | Kontamination durch Menstruation, Rhabdomyolyse, Nahrungsmittel, Medikamente, Rote Rüben, gelb bei alkalischem Urin-pH |  |
| Rot-orange                                                                                 | Rifampicin                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                        |  |
| Rot-purpur                                                                                 | Porphyria                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                        |  |
| Rot-braun                                                                                  | Erythrozyten, Hämoglobin, Methämoglobin, Myoglobin, Bilirubin, L-Dopa, Metronidazol                                                                                                                    | Bei saurem Urin-pH Rhabdomyolyse Resultiert aus instabilem Hämoglobin                                                  |  |
| Braun-schwarz                                                                              | Methämoglobin, Homogentinsäure, Melanin                                                                                                                                                                | Blut bei saurem Urin-pH Alkaptonurie, bei alkalischem Urin-pH                                                          |  |
| Blau-grün                                                                                  | Indikane, Pseudo, Chlorophyll                                                                                                                                                                          | Farbstoffe Pseudomonasinfektion Mundspüllösung                                                                         |  |

| Tabelle 3<br>Messprinzipien und Gründe für falsch-negative und falsch-positive Teststreifenergebnisse (4) |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                      |                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Teststreifenfeld                                                                                          | Messprinzip                                                                                                                                                            | Ursache für falsch-negative Ergebnisse                                                                                               | Ursache für falsch-positive Ergebnisse                                                                         |
| Protein (Albumin)<br>Nachweisgrenze:<br>circa 150 mg/l                                                    | „Indikatorfehlermethode“:<br>Proteine verändern die Ladung des Farbstoffs und damit seine Farbe. Albumin wird zu 100 %, IgG zu 50 %, Glycoproteine zu 10–30 % erfasst  | Immunglobulinmischkulturen (Bence-Jones-Proteine), tubuläre Proteinurie, gefärbte Urine                                              | Alkalischer Urin (pH 9), quartäre Ammonium-Detergenzien, Chlorhexidin, Polyvinylpyrrolidone (Blutersatzmittel) |
| Albumin (sensitiv),<br>Nachweisgrenze:<br>circa 20 mg/l                                                   | „Indikatorfehlermethode“, immunologischer Test                                                                                                                         | Verdünnte Urine                                                                                                                      |                                                                                                                |
| Erythrozyten                                                                                              | Pseudoperoxidaseaktivität durch Hämoglobin und Myoglobin, die die Umsetzung von Tetramethylbenzidin mit einem Oxidationsmittel katalysieren                            | Hohe Nitratkonzentration, verzögerte Untersuchung, Formaldehyd (0,5 g/l)                                                             | Bakterielle Peroxidasen, oxidierende Detergenzien, Hypochlorid                                                 |
| Leukozyten                                                                                                | Indoxyl-lactase-Aktivität, Spaltung des Farbstoffs mit Freisetzung eines gelblichen Produkts (Granulozyten und Makrophagen werden erfasst, nicht hingegen Lymphozyten) | Vitamin C (mehrere g/Tag), Proteinkonzentration > 5 g/l, Glucose > 20 g/l (Caphtalosporine, Gentamicin, Nitrofurantoin, 1% Borsäure) | Oxidierende Detergenzien, Formaldehyd (0,4 g/l), Natriumazid                                                   |
| Bakterien (Nitratreduktase positiv)                                                                       | Nitrit wird mit dem Griess-Test erfasst (Azo-Verbindung)                                                                                                               | Kurze Inkubationszeiten mit Bakterien, Ascorbinsäure (Vitamin C), grampositive Bakterien                                             | Gefärbte Urine, In-vitro-Wachstum von Bakterien                                                                |
| pH-Wert                                                                                                   | Zwei Indikatorfarben decken den pH-Bereich von 5–9 ab                                                                                                                  | Formaldehyd erniedrigt den pH-Wert                                                                                                   |                                                                                                                |
| Glucose                                                                                                   | Glucose-Oxidase und Peroxidase                                                                                                                                         | Ascorbinsäure (Vitamin C), Harnwegsinfekte                                                                                           | Oxidierende Detergenzien, Hydrochlorid                                                                         |
| Ketonkörper (Acetoacetat, Aceton)                                                                         | Nitroprussid-Reaktion (Legalischer Test)                                                                                                                               | Ungeeignete Lagerung                                                                                                                 | Freie Sulfhydrylgruppen (Captopril), gefärbte Urine, L-Dopa                                                    |
| „Spezifisches Gewicht“                                                                                    | Kationen des Urins reagieren mit Polyelektrolyt                                                                                                                        | Falsch/niedrig: Teststreifen reagiert nicht mit Glucose, Harnstoff                                                                   | Falsch/hoch: Proteinkonzentration > 1 g/l, Ketonurien erhöht                                                   |
| Urobilinogen                                                                                              | Azoreaktion mit Diazoniumsalz                                                                                                                                          | Formaldehyd (2 g/l), Lichtexposition                                                                                                 | Sulfonamide, gefärbte Urine                                                                                    |
| Bilirubin                                                                                                 | Azoreaktion mit Diazoniumsalz                                                                                                                                          | Vitamin C, hohe Nitratkonzentrationen, Lichtexposition                                                                               | Gefärbte Urine, Chlorpromazinmetabolite                                                                        |
| Ascorbinsäure                                                                                             | Redoxreaktion mit Indolcarbstoff                                                                                                                                       |                                                                                                                                      |                                                                                                                |

# Urinsediment

- 41 -

- Folie 1325 -

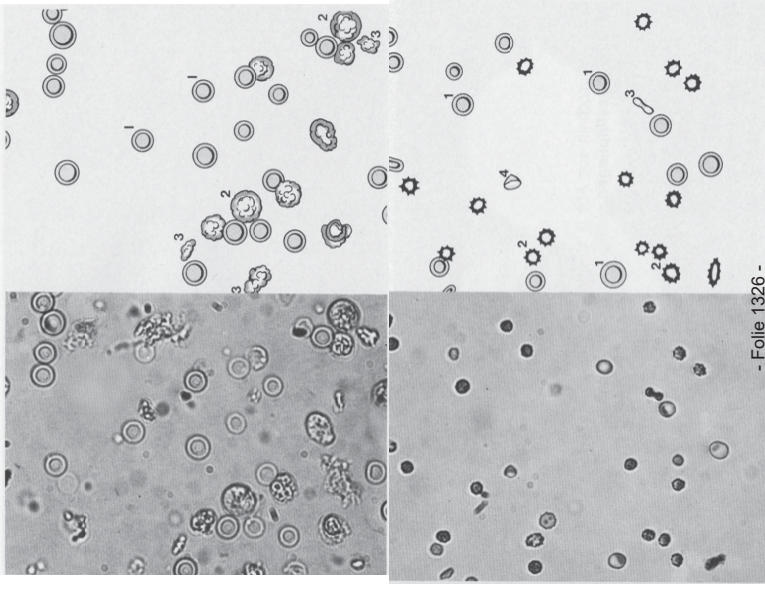


- Folie 1327 -

- 43 -

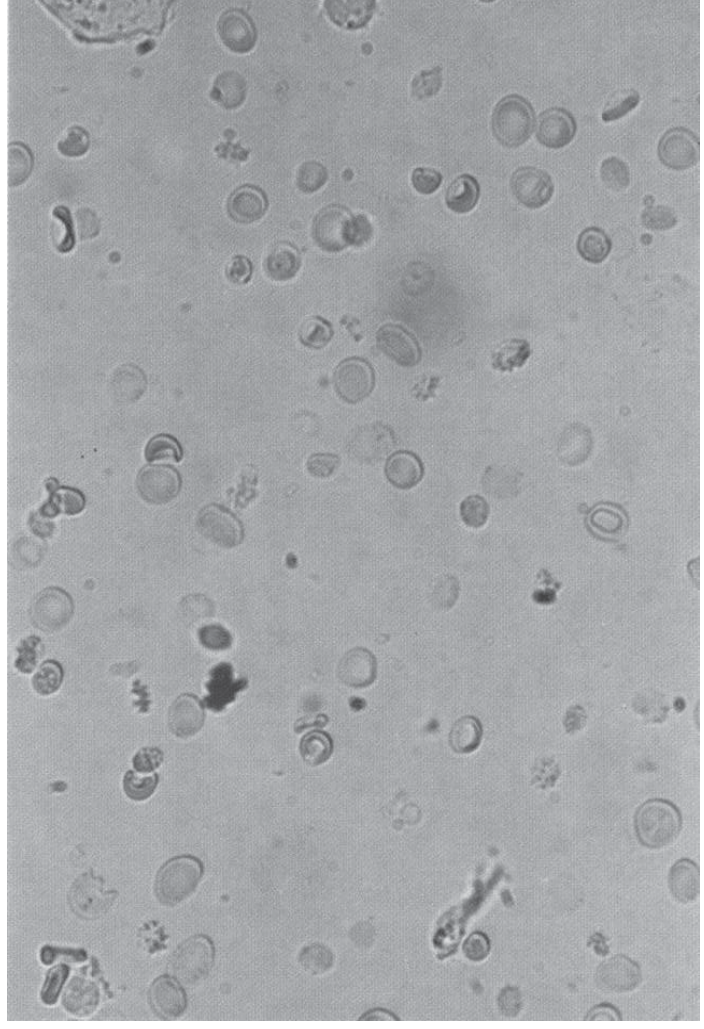
- 42 -

- Folie 1326 -

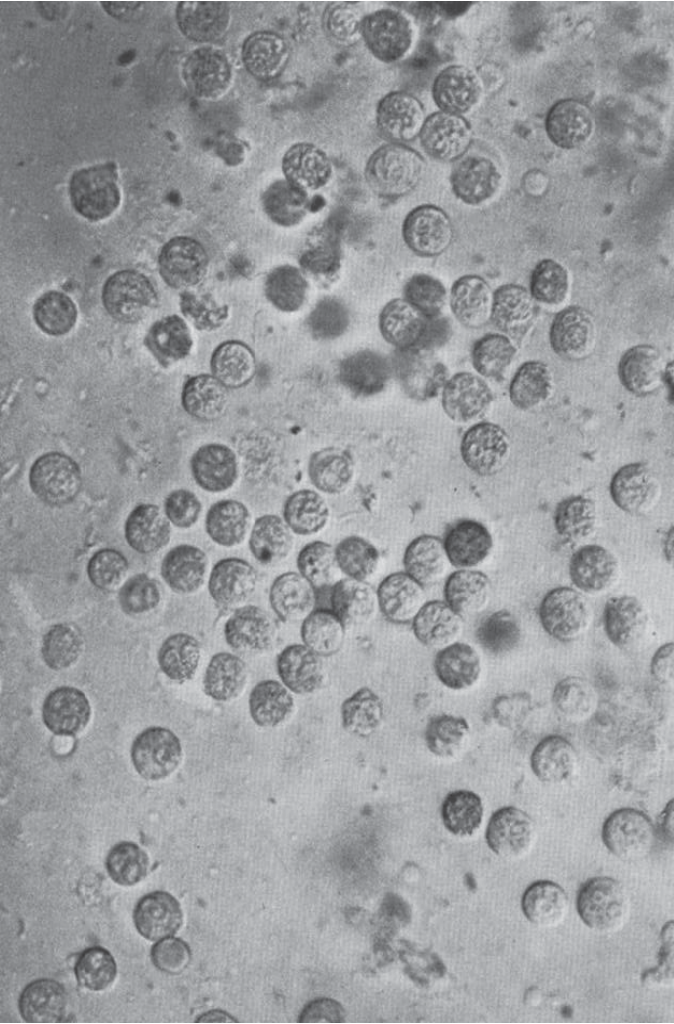


- Folie 1328 -

- 44 -

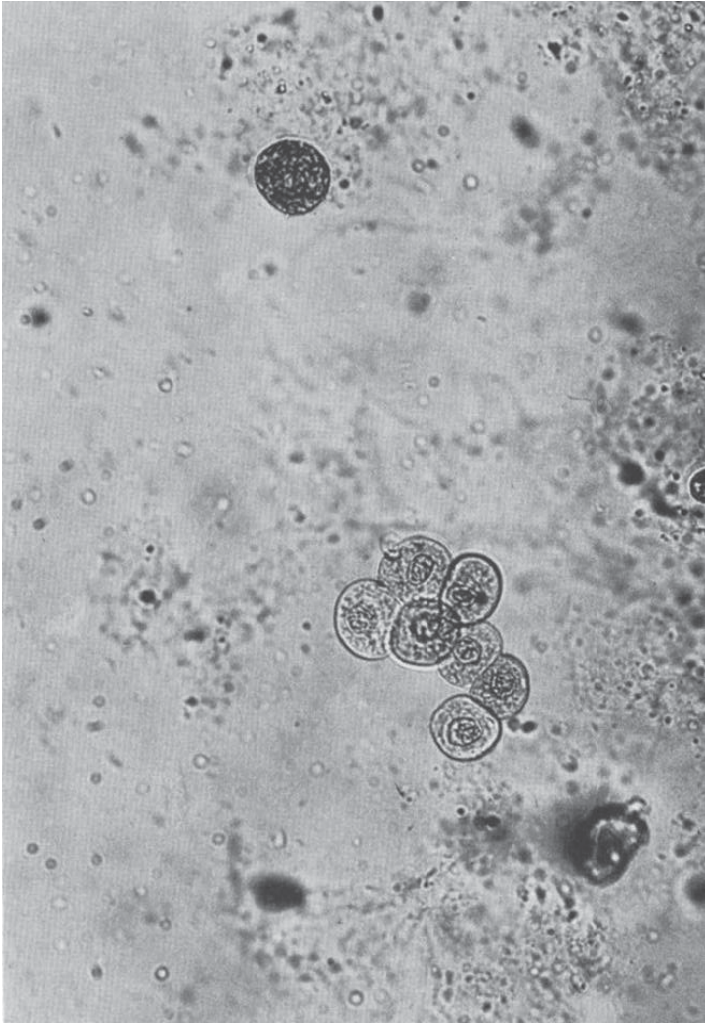






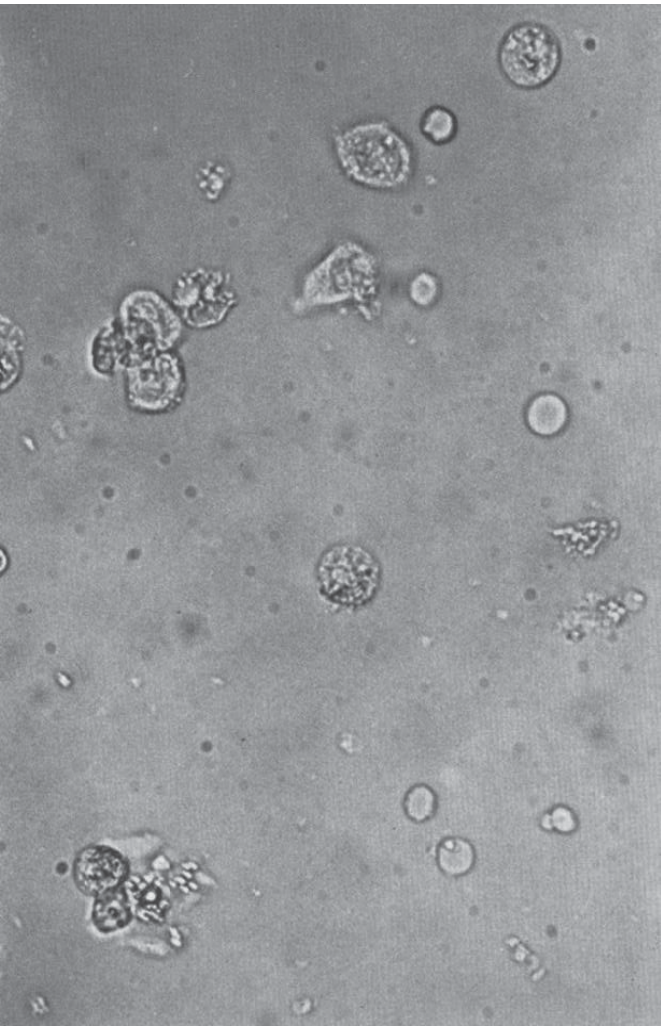
- 46 -

- Folie 1330 -



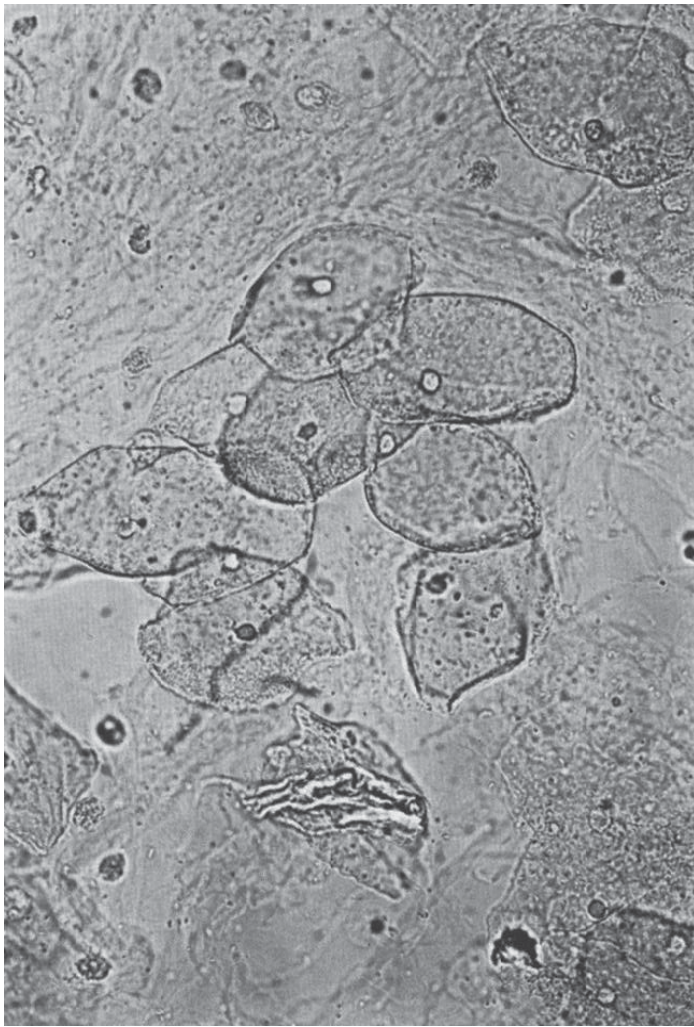
- 48 -

- Folie 1332 -



- 45 -

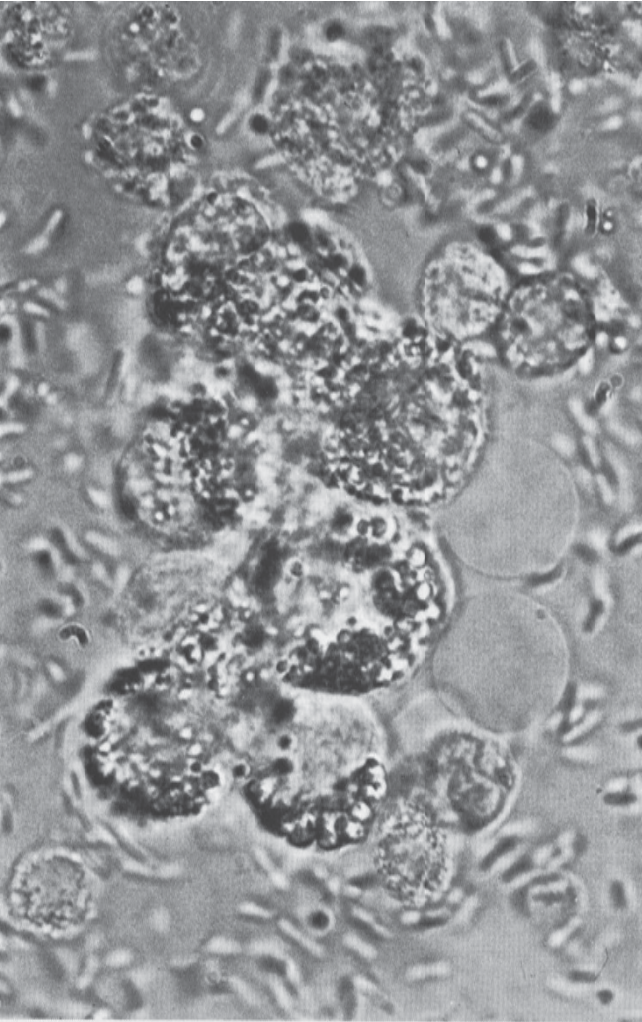
- Folie 1329 -



- 47 -

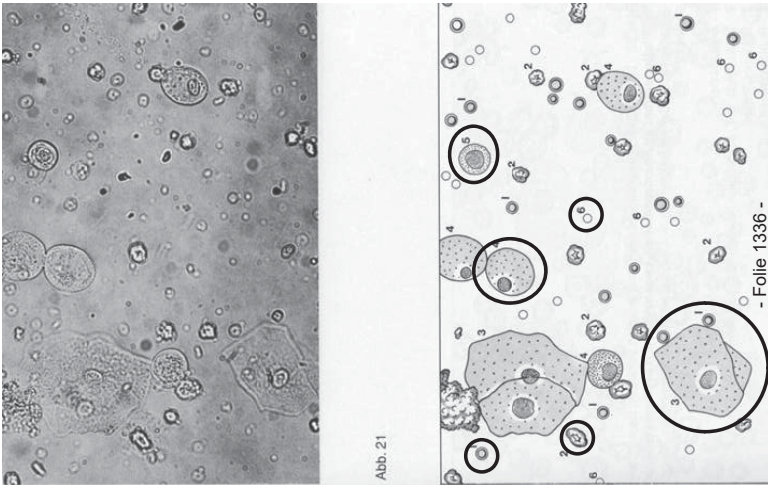
- Folie 1331 -





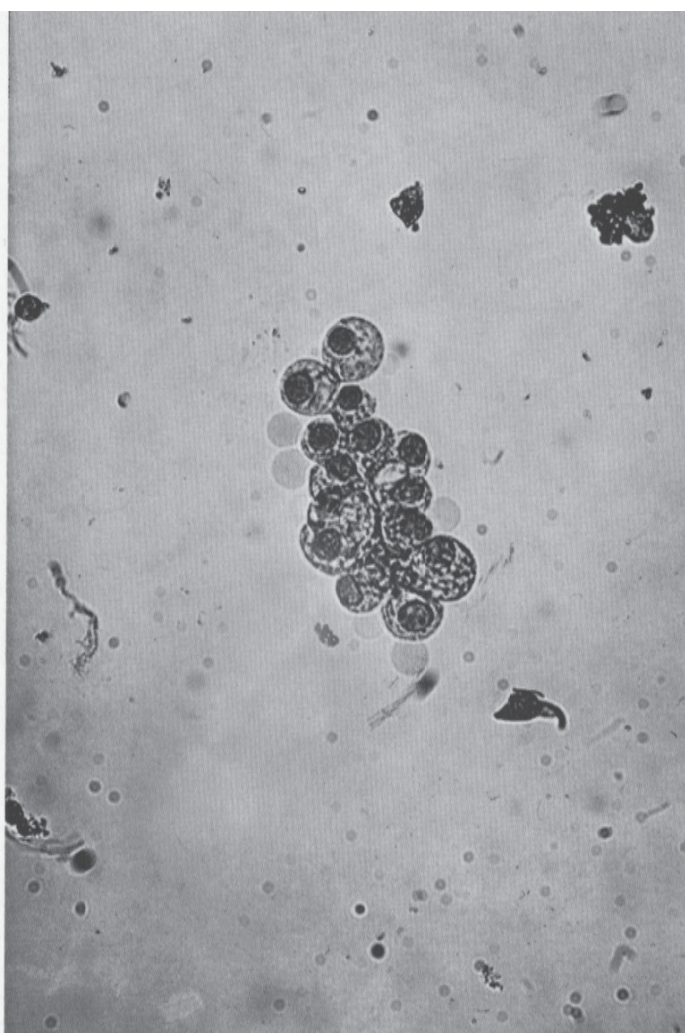
- 50 -

- Folie 1334 -



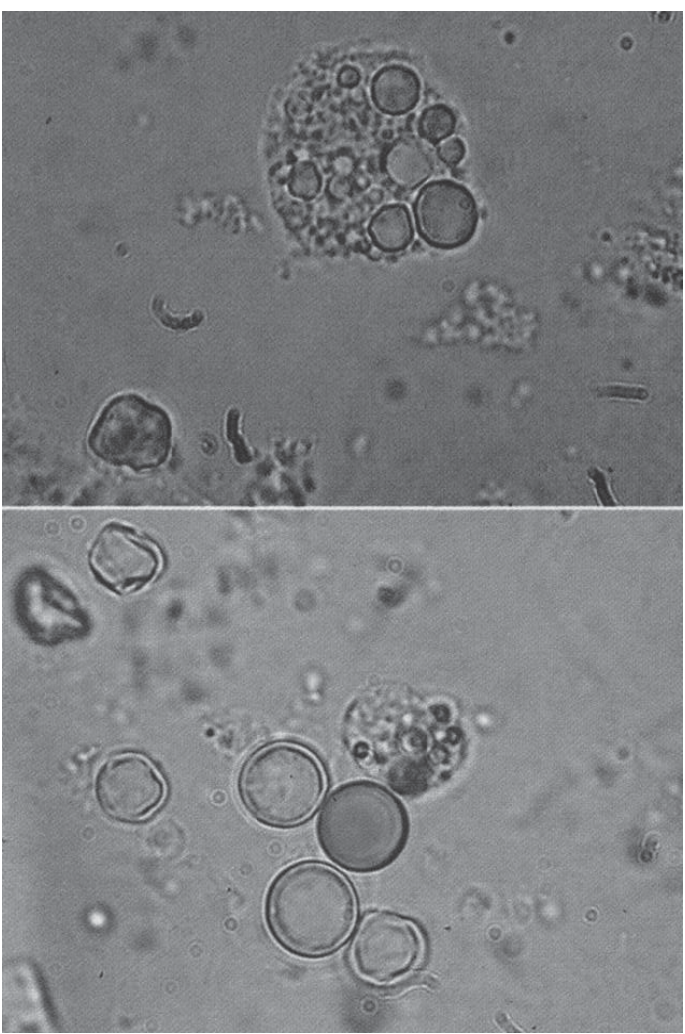
- 52 -

- Folie 1336 -



- 49 -

- Folie 1333 -



- 51 -

- Folie 1335 -

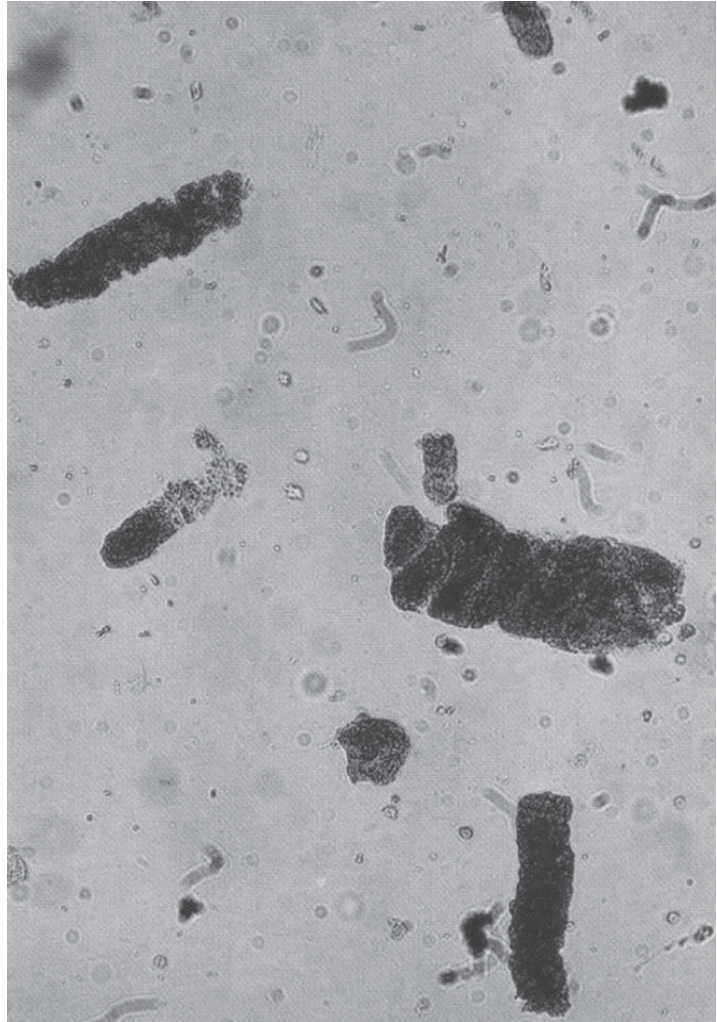




- 54 -

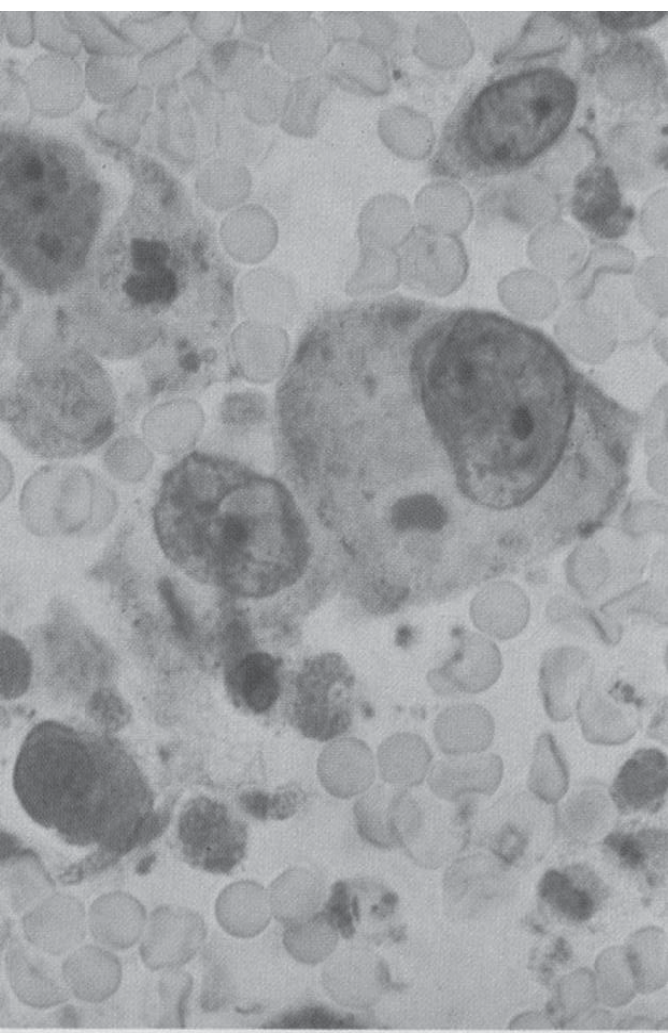


- Folie 1338 -



- 56 -

- Folie 1340 -



- 53 -

- Folie 1337 -



- 55 -

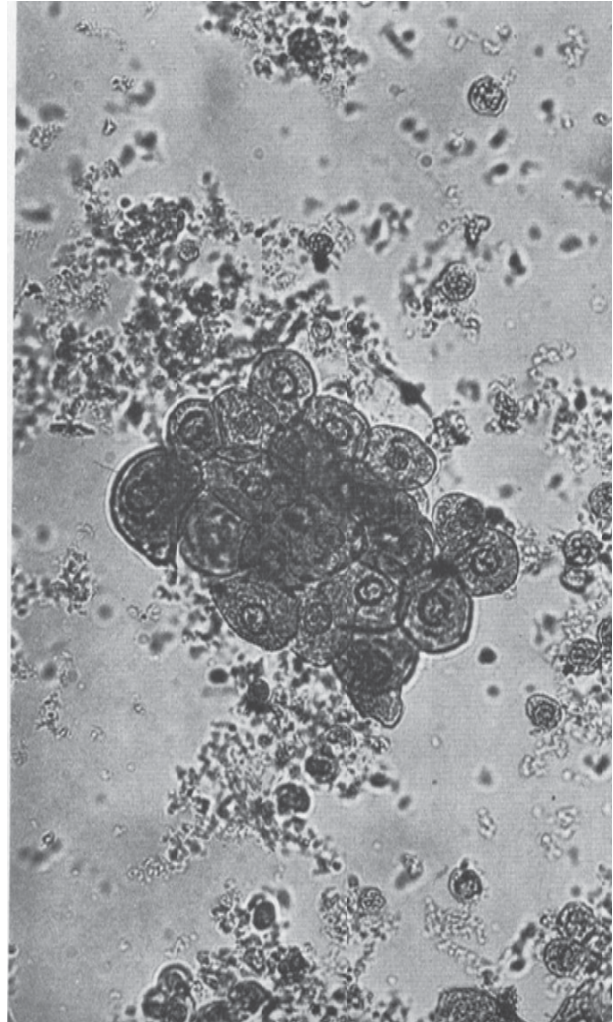
- Folie 1339 -





- 58 -

- Folie 1342 -



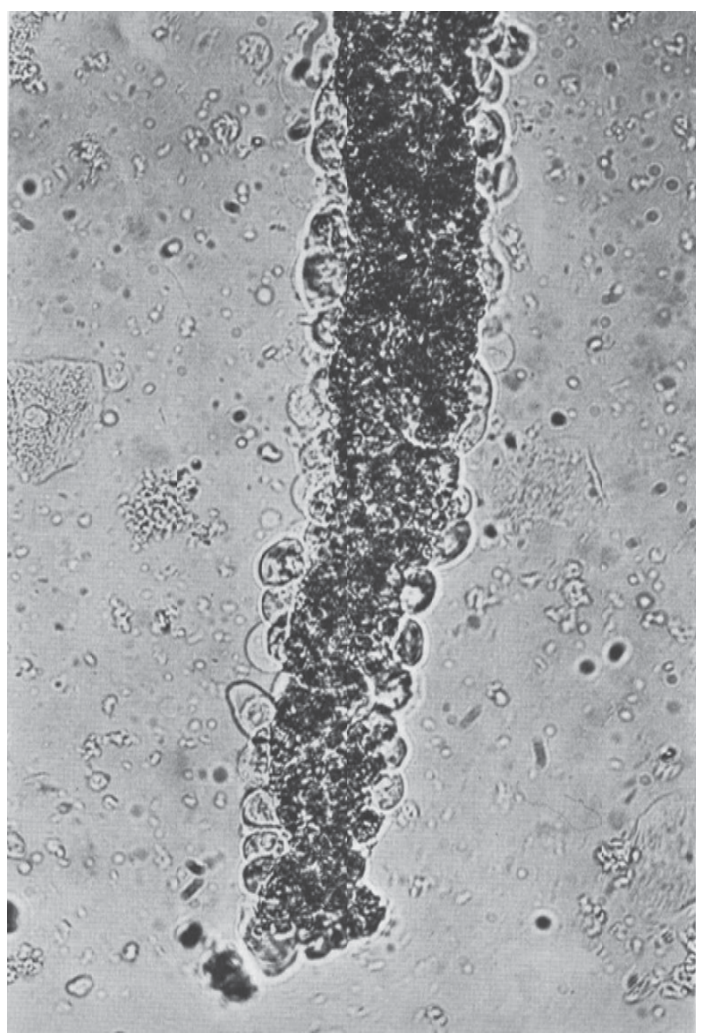
- 60 -

- Folie 1344 -



- 57 -

- Folie 1341 -



- 59 -

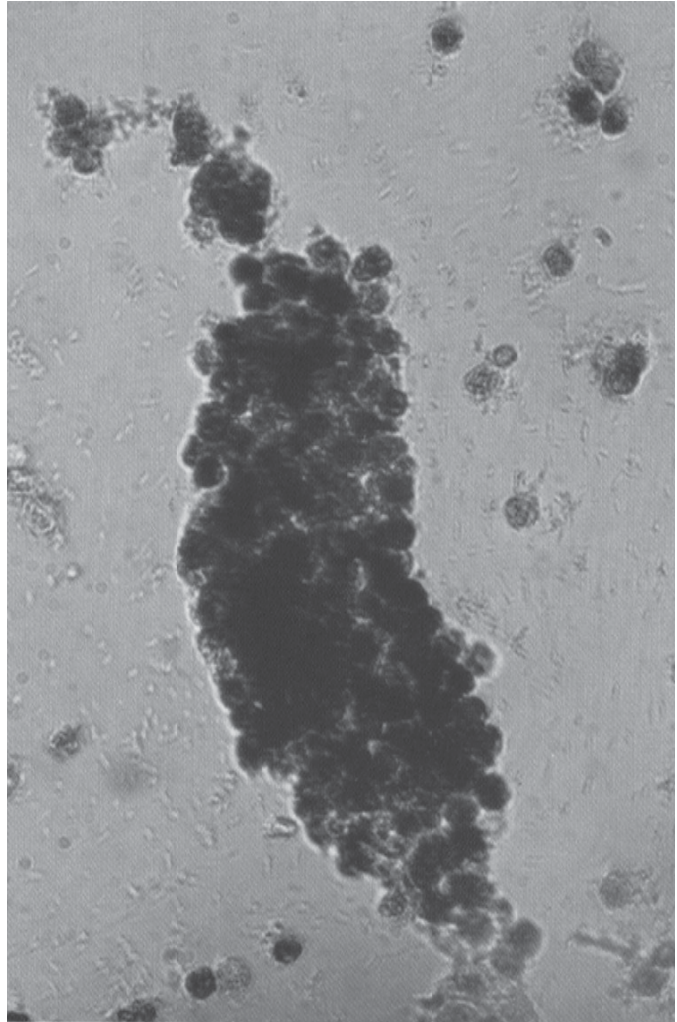
- Folie 1343 -





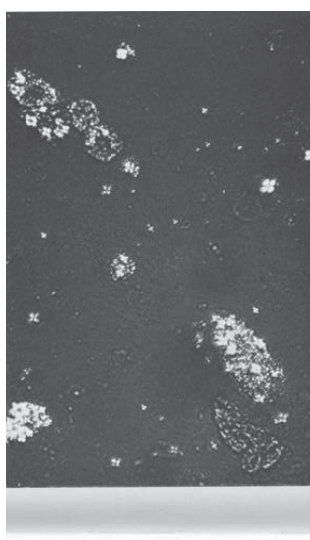
- 62 -

- Folie 1346 -



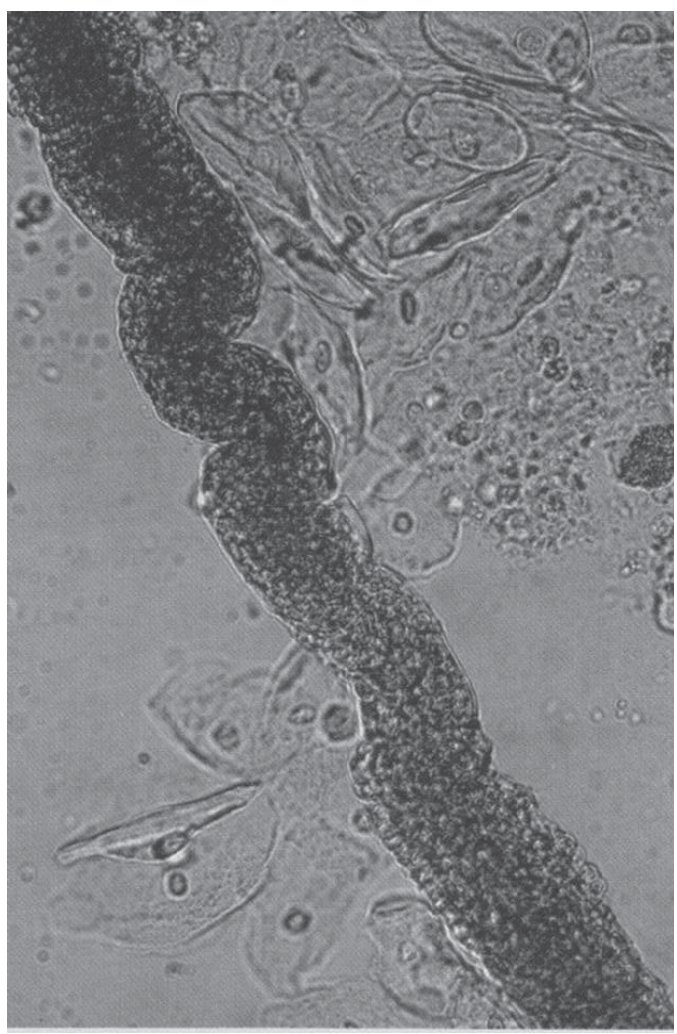
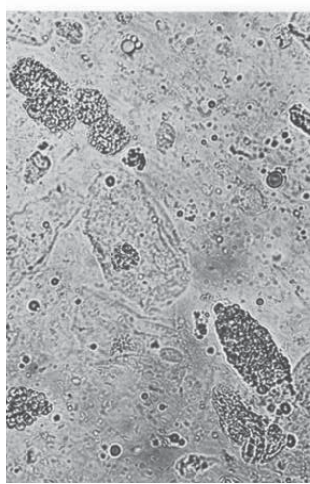
- 64 -

- Folie 1348 -



- 61 -

- Folie 1345 -



- 63 -

- Folie 1347 -





- 66 -

- Folie 1350 -

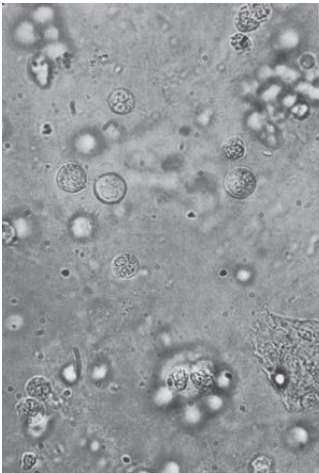
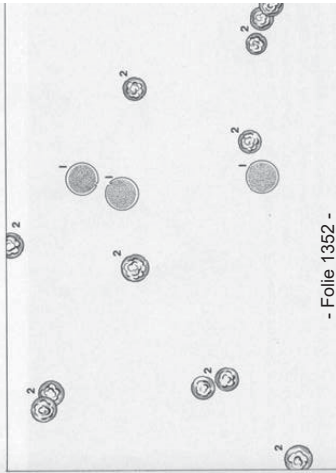
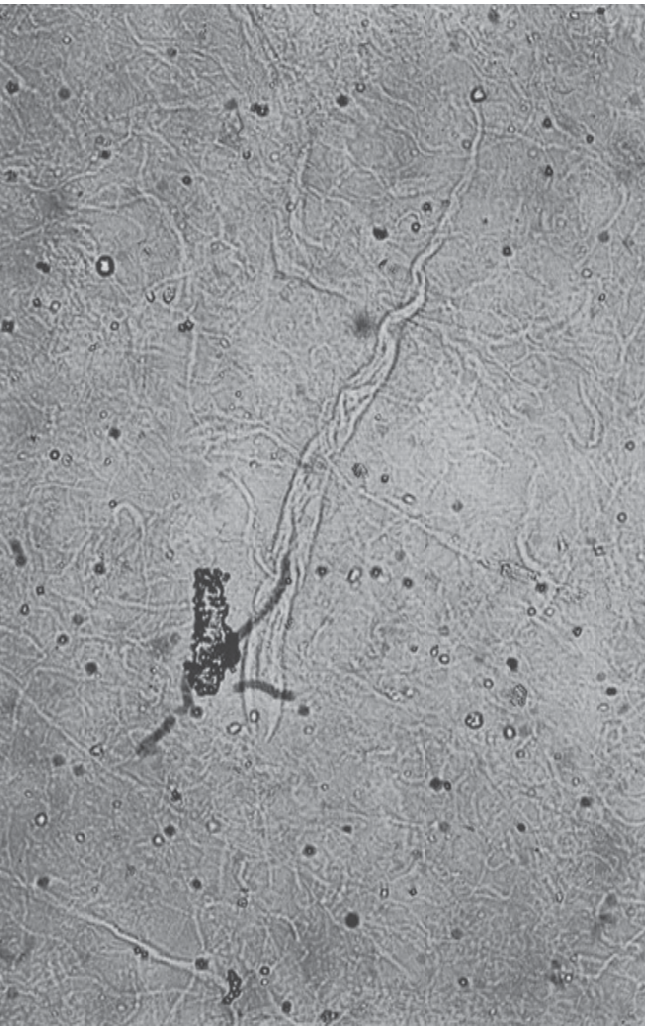


Abb. 77



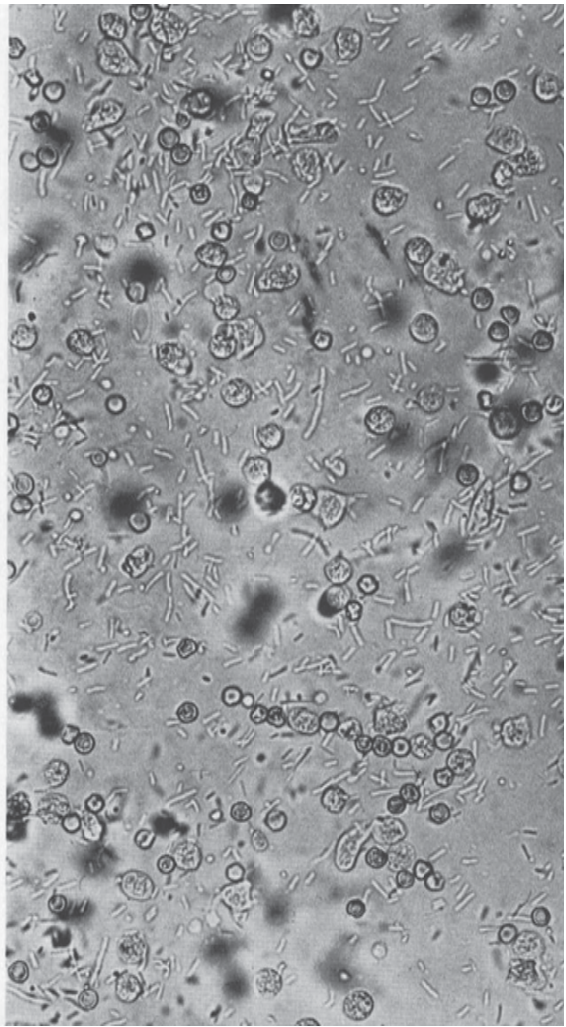
- Folie 1352 -

- 68 -



- 65 -

- Folie 1349 -

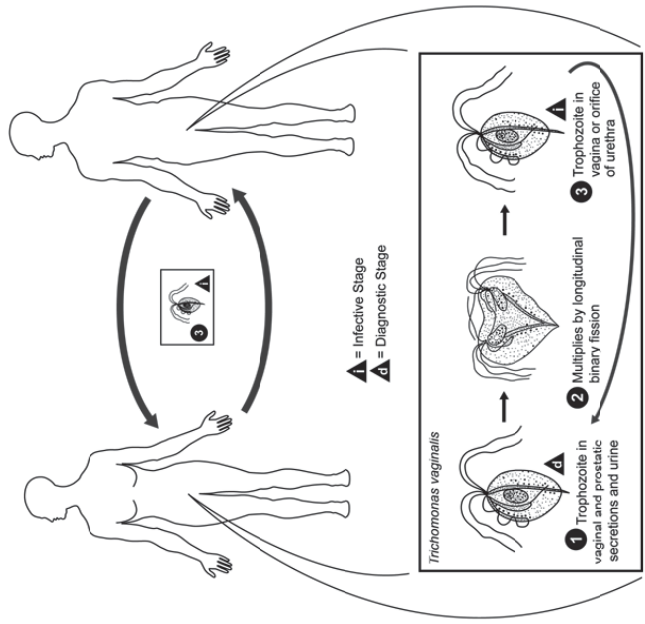


- 67 -

- Folie 1351 -

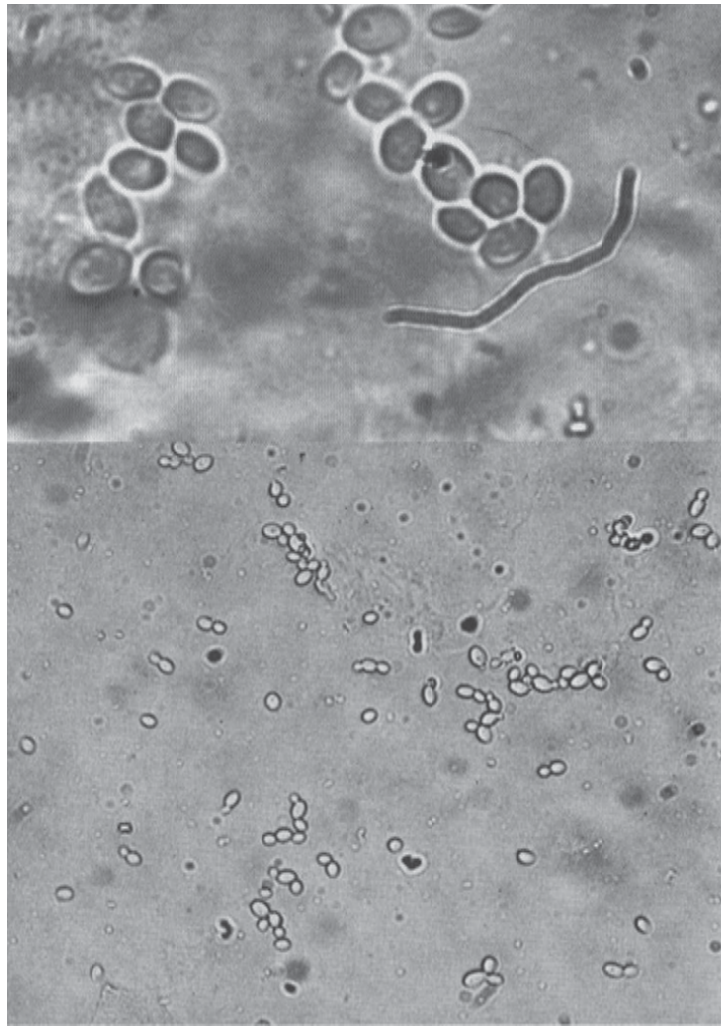


# Trichomoniasis (*Trichomonas vaginalis*)



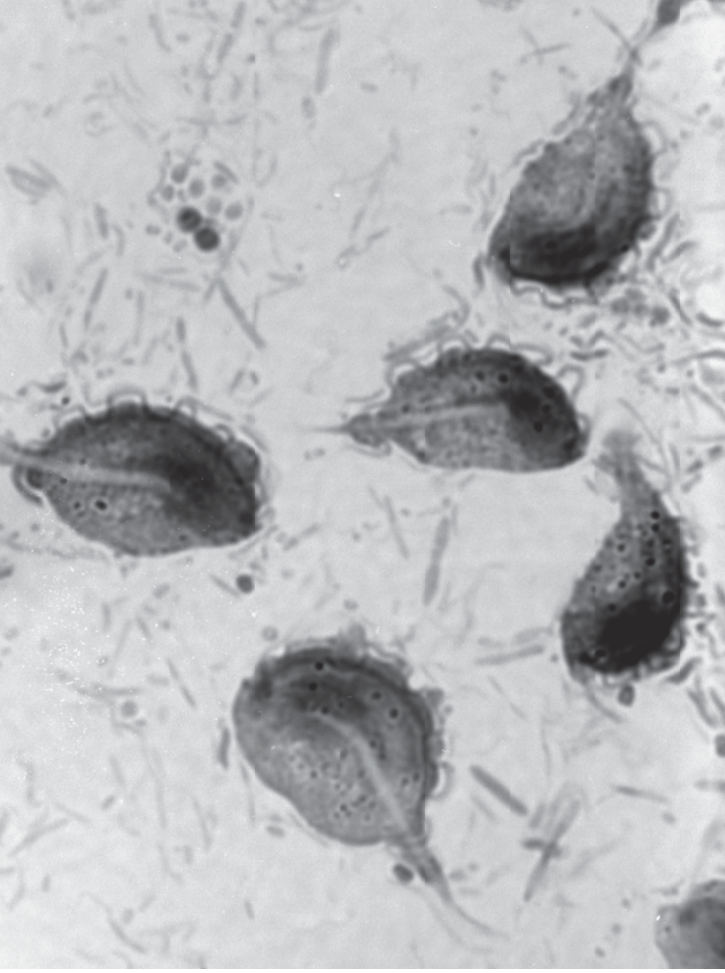
- 69 -

- Folie 1353 -



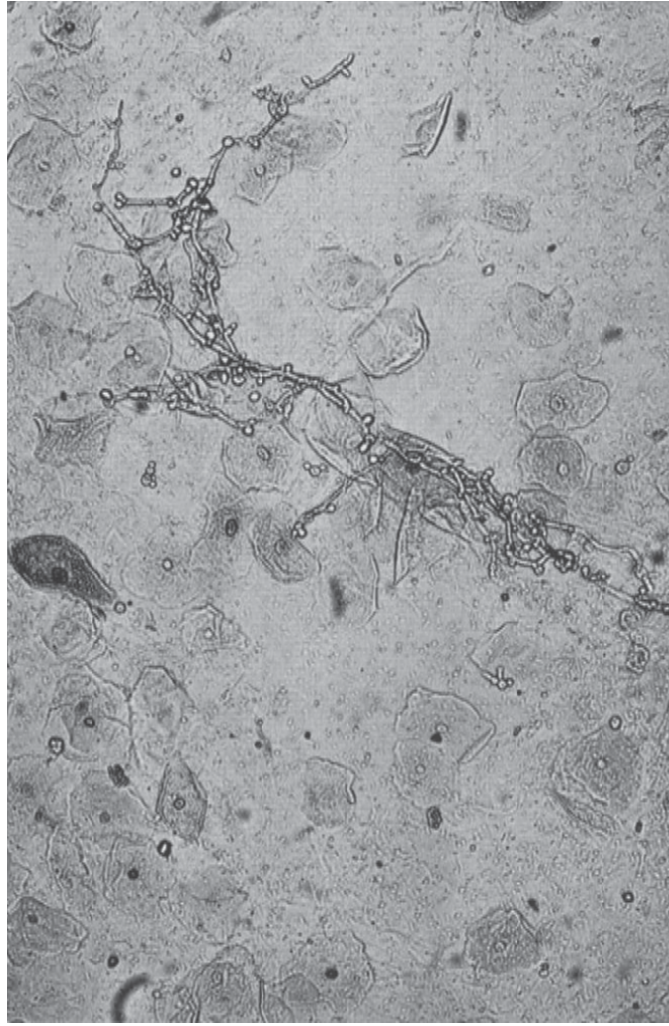
- 71 -

- Folie 1355 -



- 70 -

- Folie 1354 -

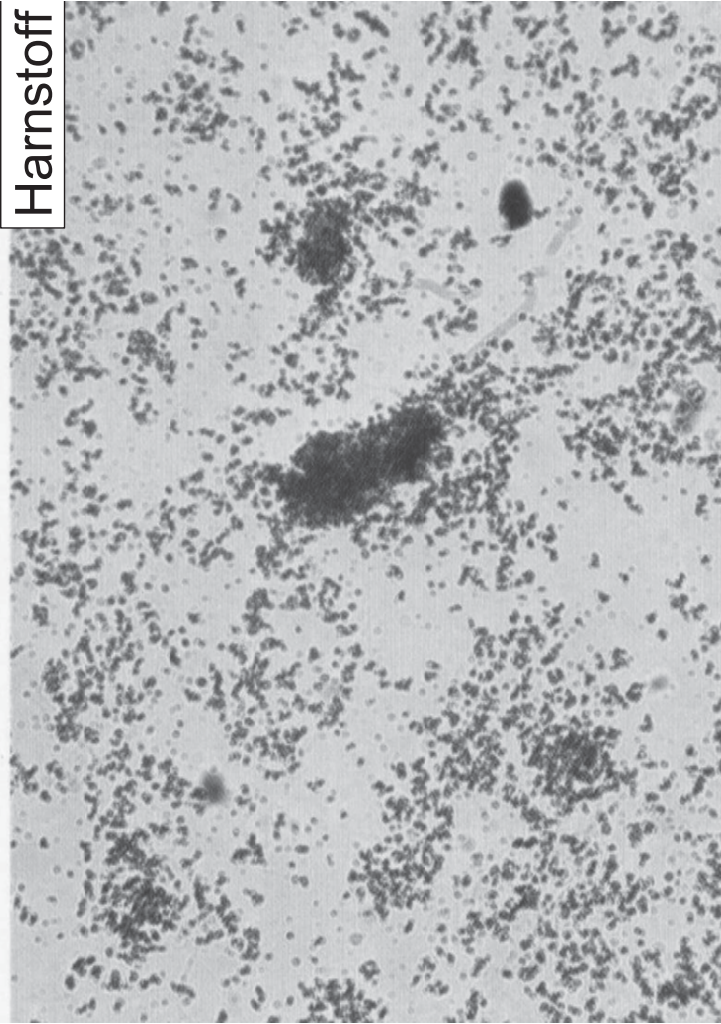


- 72 -

- Folie 1356 -



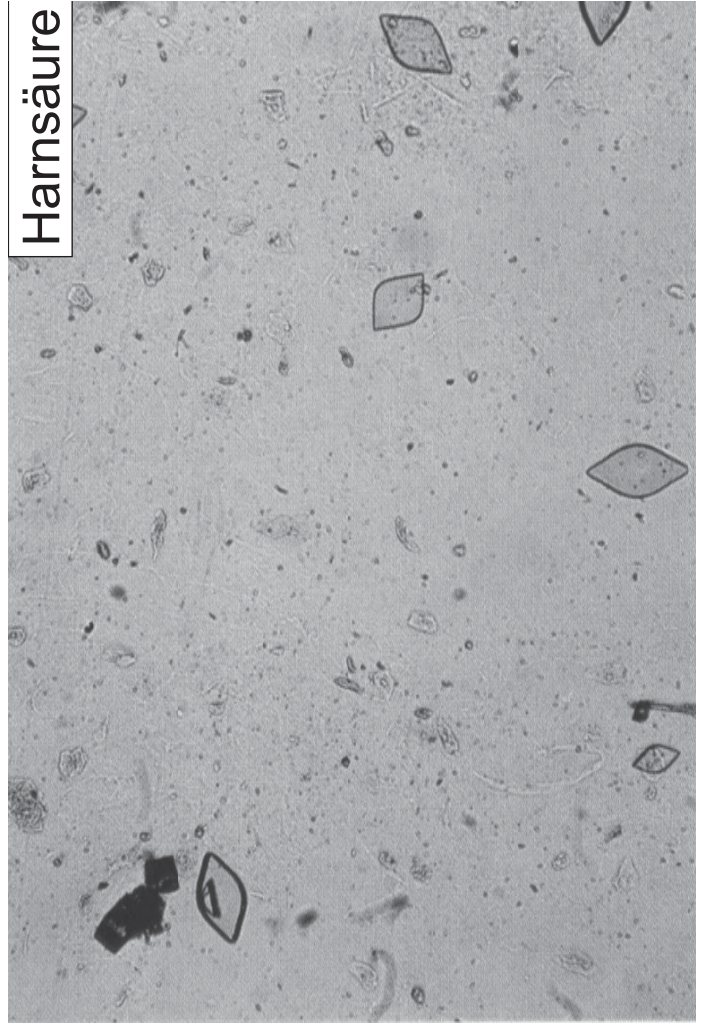
Harnstoff



- 74 -

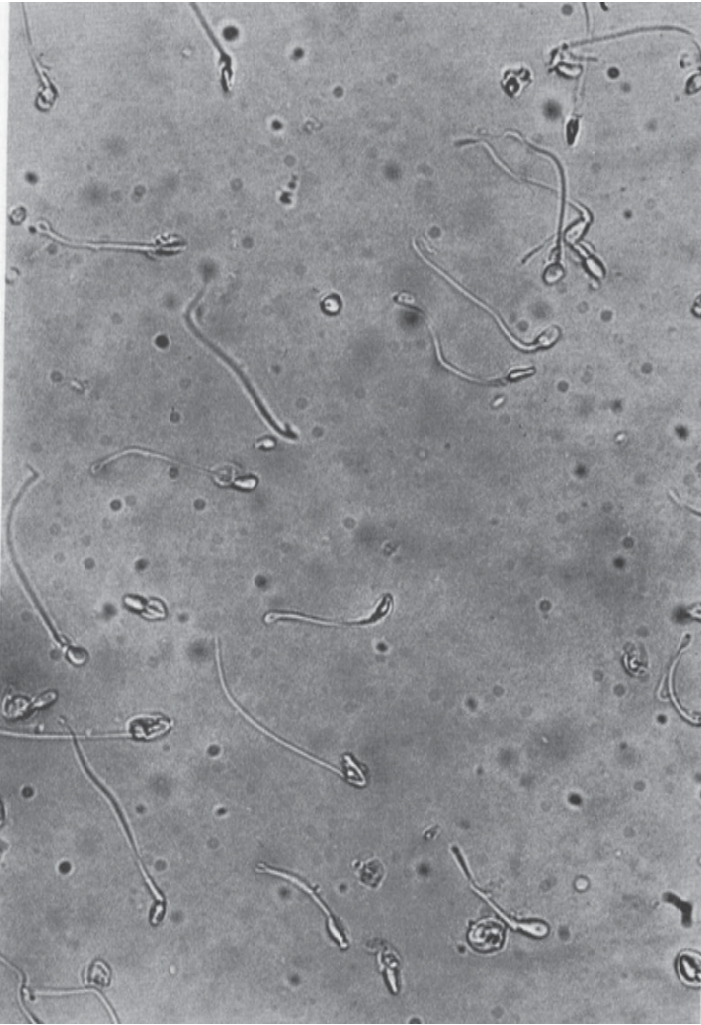
- Folie 1358 -

Harnsäure



- 76 -

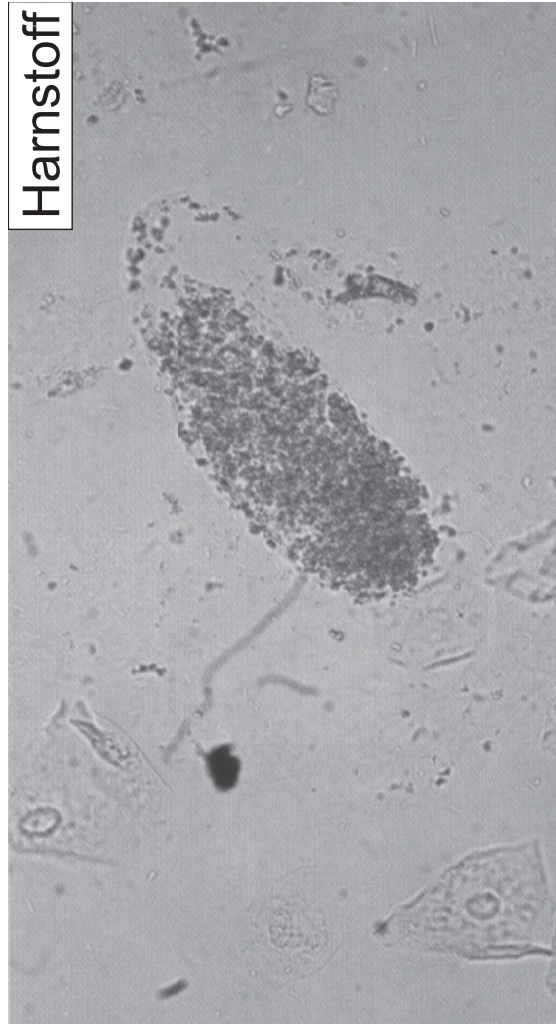
- Folie 1360 -



- 73 -

- Folie 1357 -

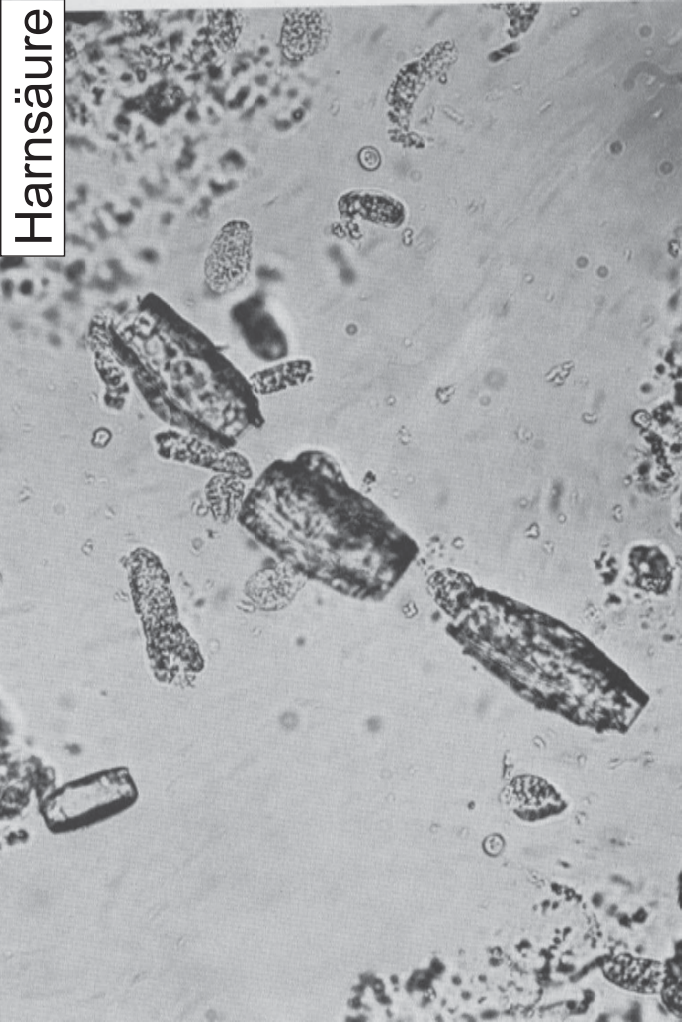
Harnstoff



- 75 -

- Folie 1359 -





Harnsäure

- Folie 1361 -

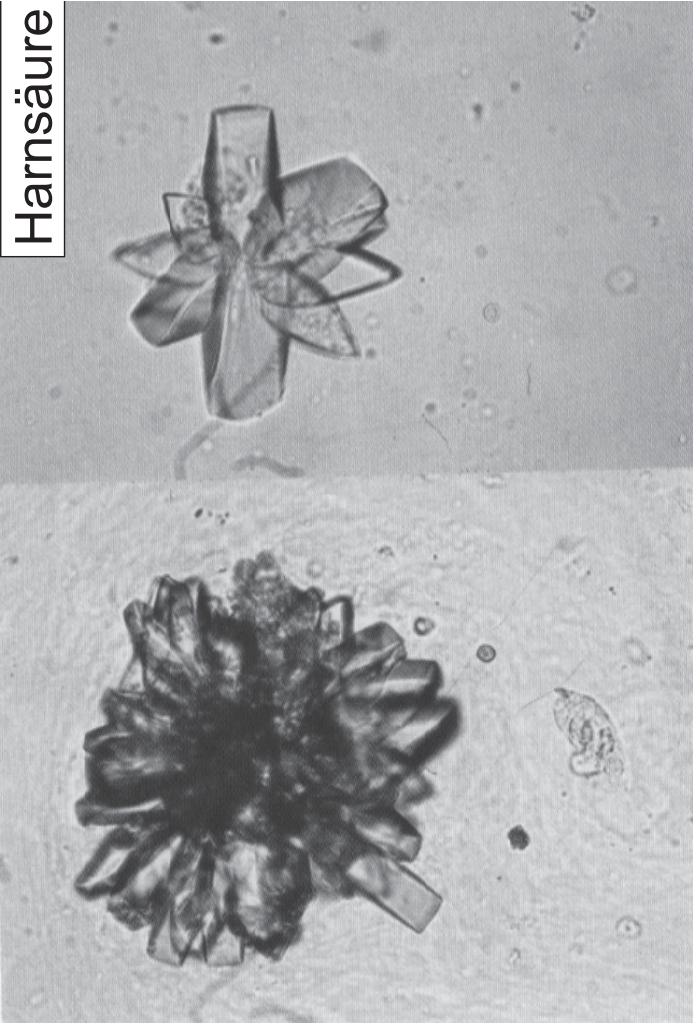
- 77 -



Harnsäure

- Folie 1363 -

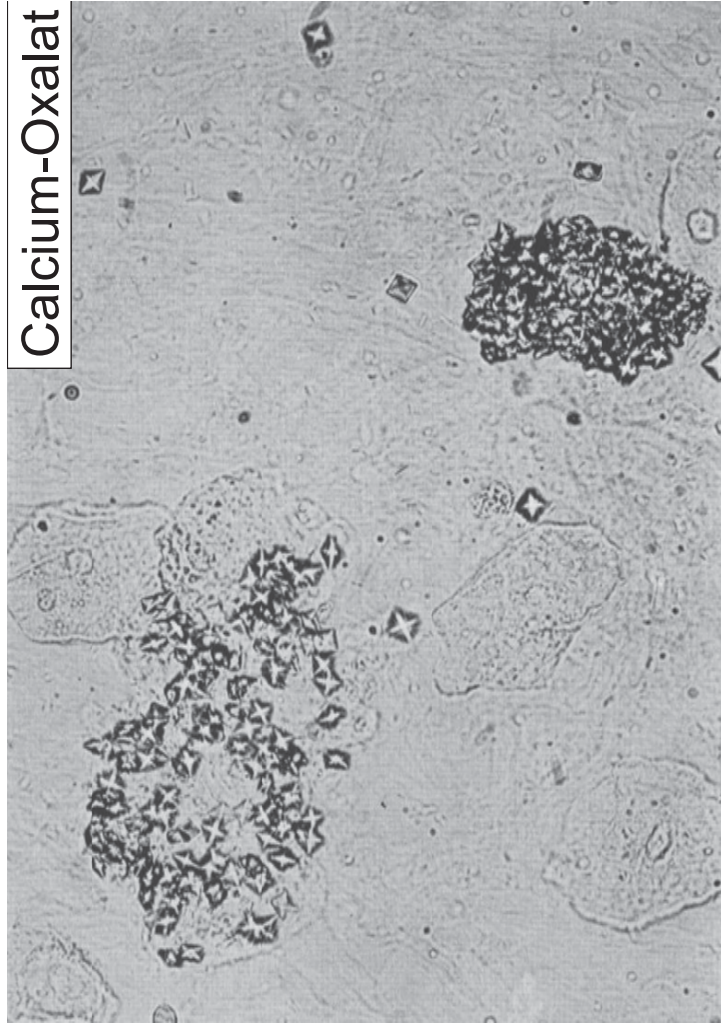
- 79 -



Harnsäure

- Folie 1362 -

- 78 -



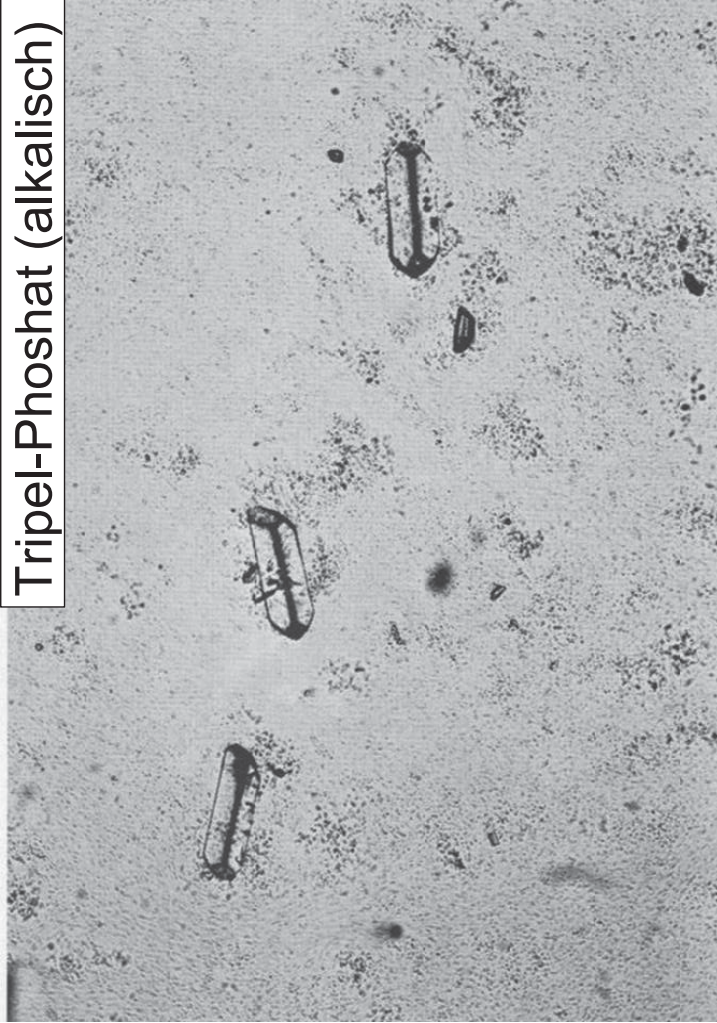
Calcium-Oxalat

- Folie 1364 -

- 80 -



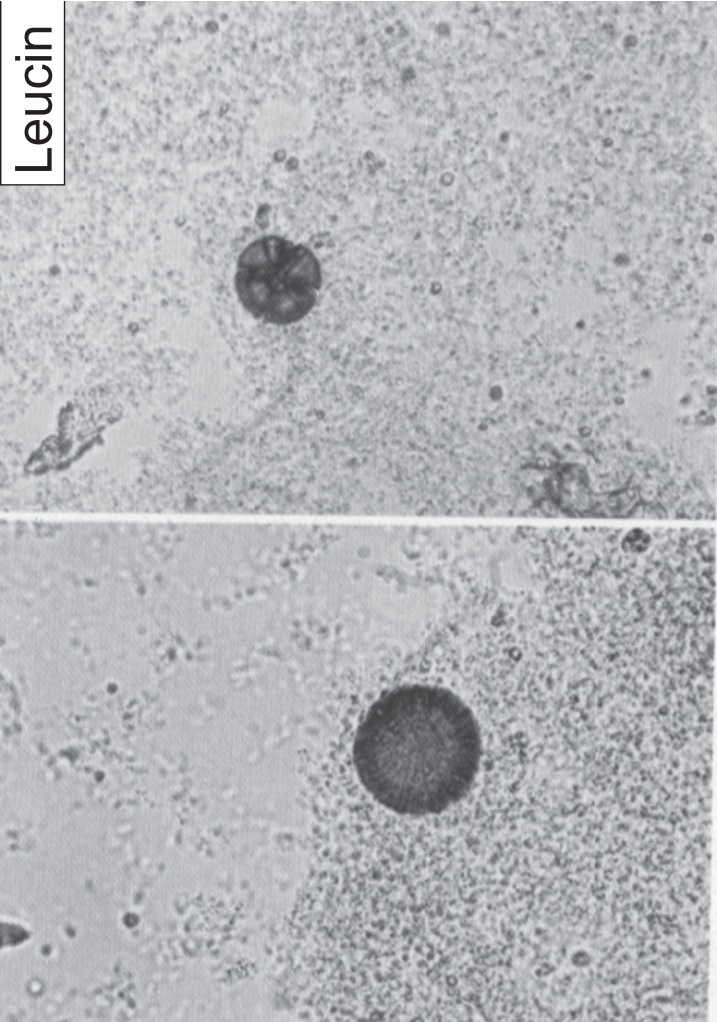
Tripel-Phoshat (alkalisch)



- Folie 1365 -

- 81 -

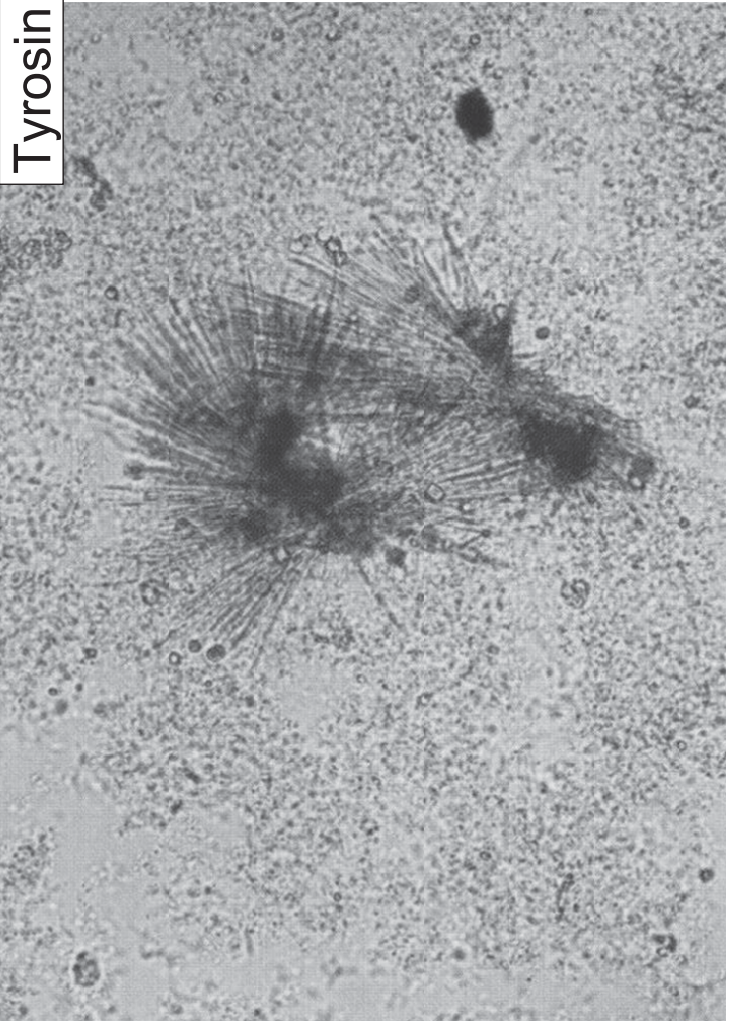
Leucin



- Folie 1366 -

- 82 -

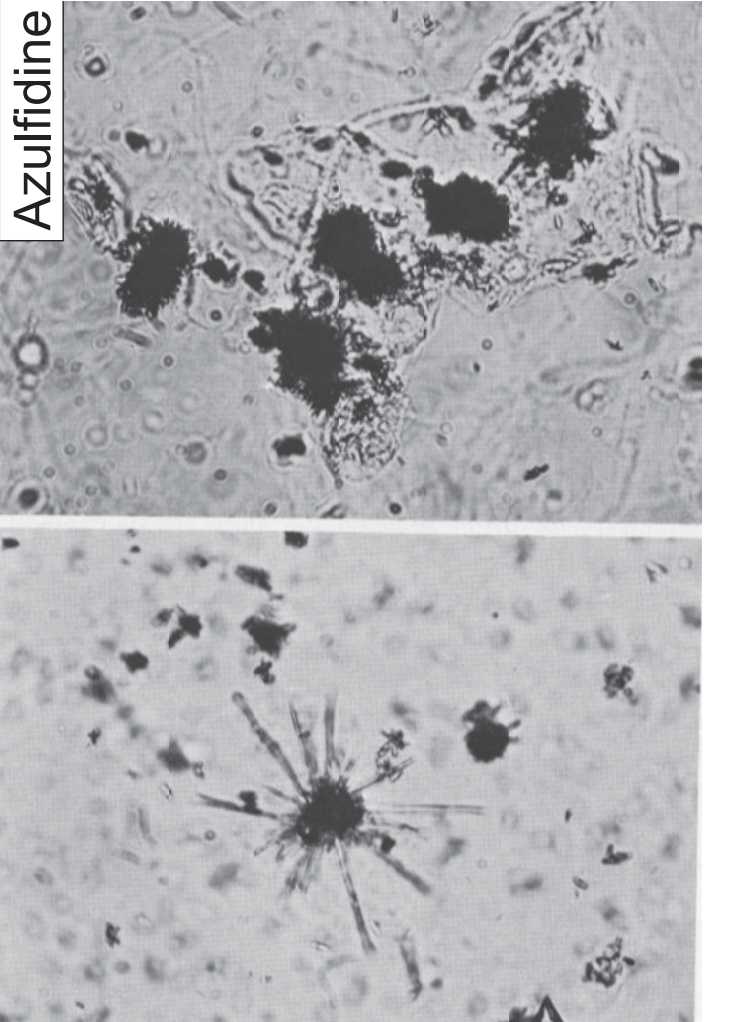
Tyrosin



- Folie 1367 -

- 83 -

Azulfidine



- Folie 1368 -

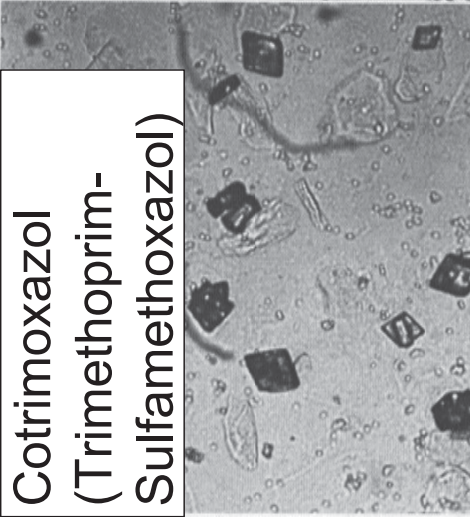
- 84 -



Sulfonamide



Cotrimoxazol  
(Trimethoprim-  
Sulfamethoxazol)



# Textskript

## Labordiagnostik rheumatische Erkrankungen

Dr. med. Bernhard Schlüter

Weitere Textskripte:  
[www.kichi.uni-muenster.de](http://www.kichi.uni-muenster.de)

### Einteilung rheumatischer Erkrankungen

Rheuma ist keine Krankheitsdiagnose, sondern bezeichnet einen Symptomenkomplex mit Schmerzen und Funktionsbeeinträchtigung des Bewegungsapparats sowie mit organbezogenen Beschwerden (in Abhängigkeit von der jeweiligen Rheumaform). Eine gezielte Therapie erfordert eine exakte diagnostische Einordnung der zugrundeliegenden rheumatischen Erkrankung.

Sie werden systematisch in vier Gruppen eingeteilt:

1. Weichteilrheumatismus (Erkrankungen von Muskeln, Sehnen, Schleimbeuteln, Nerven, sehr häufig)
2. Degenerative Erkrankungen (verschleißbedingte Erkrankungen an Gelenken  
= Arthrosen, Bandscheibenschäden, häufig)
3. Entzündlich-rheumatische Systemerkrankungen (z.B. Rheumatoide Arthritis, Kollagenosen, Vaskulitiden, Morbus Bechterew, deutlich seltener, aber durch potenziell schwerwiegende Organschäden und Funktionseinschränkungen bis zur Invalidisierung, medizinisch bedeutsam)
4. Pararheumatische Erkrankungen (= rheumatische Symptome bei einer primär nicht-rheumatischen Erkrankung, z.B. Gicht, Plasmozytom, etc., in Abhängigkeit von jeweiliger Grunderkrankung unterschiedliche Prävalenz)

### Labordiagnostik bei rheumatischen Erkrankungen

Die rheumatologische Labordiagnostik unterstützt den behandelnden Arzt vor allem bei der therapeutisch wichtigen Unterscheidung in entzündliches und nichtentzündliches Rheuma, in der Früh- und Differenzialdiagnostik der verschiedenen entzündlichen Rheumaformen, in der Beurteilung der Entzündungsaktivität (wichtig u.a. für die Erfolgskontrolle der Therapie) und der prognostischen Beurteilung.

Bei den Erkrankungsgruppen 1 und 2 dienen Labortests zur Ausschlussdiagnostik, die Ergebnisse sind in der Regel unauffällig. Bei den pararheumatischen Erkrankungen (Gruppe 4) können durch Laboruntersuchungen (z.B. Hyperurikämie bei Gicht, Nachweis monoklonaler Immunglobuline bei Plasmozytom) gegebenenfalls wertvolle Hinweise auf die Grunderkrankung gewonnen werden. Die Domäne der Labordiagnostik ist jedoch insbesondere die Gruppe der entzündlich-rheumatischen Systemerkrankungen (Gruppe 3). Bei diesen chronischen Entzündungskrankheiten führen immunpathologische Prozesse in verschiedenen Geweben und Organen zur Krankheitsausprägung. Pathogenetisch spielen häufig zelluläre und humorale (antikörpervermittelte) Autoimmunreaktionen gegen körpereigene Strukturen (Autoantigene) und eine individuelle genetische Prädisposition (u.a. gehäuftes Vorkommen bestimmter HLA-Merkmale bei Betroffenen) eine zentrale Rolle.

Die in der Routinediagnostik eingesetzten Laborparameter umfassen:

#### Klassische Entzündungsmarker

- Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)
- C-reaktives Protein (CRP)
- Blutbild
- Serumeiweißelektrophorese

#### Autoantikörper

- Rheumafaktor (RF)
- Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide (Anti-CCP)
- Antinukleäre Antikörper (ANA)
- Antikörper gegen neutrophile cytoplasmatische Antigene (ANCA)

1/4

#### Komplementfaktoren

- C3 und C4-Serumspiegel

#### Genetische Prädispositionsmarker

- HLA-B27

#### Synovia-Analyse

- Leukozytenzahl
- Kristallnachweis bei Gicht

#### Klassische Entzündungsmarker

Entzündungsmarker wie BSG und CRP geben bei variabler Sensitivität unspezifische Hinweise auf entzündliche Prozesse. Allerdings ist ein sicherer Ausschluss einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung bei unauffälligen Werten nicht möglich. CRP hat aufgrund einer kurzen Halbwertszeit den Vorteil einer besseren zeitlichen Auflösung gegenüber der BSG. Während bei rheumatoider Arthritis (RA) die CRP-Konzentration gut mit der Entzündungsaktivität korreliert, kann bei Kollagenosen der CRP-Anstieg auch in aktiven Krankheitsphasen gering ausfallen oder ausbleiben. Deutlich erhöhte CRP-Werte sprechen hier eher für eine interkurrente Infektion. Bei rheumatoider Arthritis findet sich typisch eine Leuko- und Thrombozytose. Bei Kollagenosen, dem Felty-Syndrom (Variante der RA mit Splenomegalie) oder aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen treten hingegen Leuko- und Thrombopenien auf. Die Serumeiweiß-Elektrophorese gibt durch charakteristische Phärogrammprofile Hinweise auf die Akuität/Chronizität der Entzündung sowie im Einzelfall auf die Ursache rheumatischer Beschwerden (z.B. M-Gradient bei Plasmozytom).

#### Rheumatoide Arthritis (RA)

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündlich-rheumatische Volkskrankheit (ca. 1 % der Bevölkerung betroffen). Durch einen bisher nicht aufgeklärten Autoimmunprozess kommt es insbesondere bei genetisch prädisponierten Individuen (HLA-DR4 Assoziation) zu einer erosiven (= destruierenden) Arthritis, häufig mit symmetrischer Verteilung, und verschiedenen extraartikulären Manifestationen (z.B. Bursitiden, Rheumaknoten, Vaskulitiden, etc.). Die häufig im mittleren Lebensalter beginnende Erkrankung verläuft chronisch-progredient, zum Teil mit Schüben, und bevorzugt das weibliche Geschlecht ( $w : m = 3 : 1$ ). Die internationalen Klassifikationskriterien (ACR 1987) basieren auf klinischen (u.a. Morgensteifigkeit, symmetrische Arthritis, Hand- und Fingergelenke betroffen, Rheumaknoten) und radiologischen Kriterien (gelenknahe Osteoporose/Erosionen) sowie dem Nachweis des Rheumafaktors (RF), sind jedoch für die Frühdiagnostik nicht gut geeignet.

#### Rheumafaktor (RF)

Der RF ist ein Autoantikörper meist vom IgM-Isotyp gegen körpereigenes IgG (Nachweistest: Immunelektrophorese oder Hämagglutinationstest). Er gilt als diagnostischer Marker für die RA mit einer Sensitivität von ca. 60 bis 80 % bei einer diagnostischen Spezifität von ca. 80% (Ausnahme: die meisten Formen der RA im Kindesalter sind RF-negativ). Hohe RF-Konzentrationen sind prognostisch ungünstig, da eine rasche Progredienz der Gelenkerosionen zu erwarten ist. Die RF-Konzentrationen spiegeln hingegen nicht die aktuelle Entzündungsaktivität wider. Der RF ist bei einer Reihe rheumatischer Kollagenosen, Kryoglobulinämie) und nichtrheumatischer (Infektionen, Sarkoidose, Lungenfibrose) Erkrankungen sowie bei gesunden älteren Menschen (> 60 Jahre in 10%) nachweisbar.

#### Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide (Anti-CCP)

Eine wesentliche Erweiterung der serologischen RA-Diagnostik ist durch die Bestimmung von Anti-CCP (Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide) gegeben. Diese Antikörper erkennen enzymatisch modifizierte körpereigene Proteine (z.B. Filaggrin, Fibrin, Vimentin; Nachweistest: ELISA). Der wesentliche Vorteil von Anti-CCP gegenüber RF ist die signifikant höhere diagnostische Spezifität bei vergleichbarer Sensitivität. Zudem ist Anti-CCP besonders für die Frühdiagnostik der RA geeignet (bei 1/3 der RF-negativen frühen RA-Fälle positiv). Die Anti-CCP positiven RA-Fälle zeigen einen prognostisch ungünstigeren Verlauf.

2/4

#### Systemischer Lupuserythematos (SLE)

Der SLE gehört zu den sog. Kollagenosen (Systemerkrankungen mit bevorzugter Bindegewebsbeteiligung). Typisch ist ein schwerer systemischer Multiorganbefall (u.a. Haut, Schleimhäute, Nieren, ZNS). Die Gelenke sind häufig betroffen, es treten jedoch keine Erosionen auf. Auffällig sind zahlreiche Autoimmunphänomene (> 200 verschiedene Autoantikörperspezies sind beschrieben), die mit einer verminderten Funktion regulatorischer T-Zellen und einer erhöhten B-Zellfunktion einhergehen. Die insgesamt relativ seltene Erkrankung (Prävalenz 50/100.000) betrifft weit überwiegend Frauen ( $w : m = 10 : 1$ ), ist mit HLA-DR2 und HLA-DR3 assoziiert und beginnt meist im mittleren Lebensalter.

#### Antinukleäre Antikörper (ANA)

Von diagnostischer Bedeutung ist der Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANA), die sich gegen zahlreiche Kernantigene (DNA, Histone, Ribonukleoproteine, etc.) richten (Nachweistexteniken: indirekte Immunfluoreszenz, ELISA und Immunoblot). ANA haben eine hohe diagnostische Sensitivität für SLE (hohe Ausschlusswahrscheinlichkeit für SLE bei negativem Befund und aktivem Krankheitsbild), jedoch nur geringe Spezifität (auch nachweisbar bei anderen rheumatischen und nicht-rheumatischen Erkrankungen sowie im höheren Alter bei Gesunden). Der ANA-Titer spiegelt nicht die Aktivität des SLE wider. Bei positivem ANA-Befund und klinischem Verdacht auf SLE ist die Differenzierung der Feinspezifität der Antikörper sinnvoll. Insbesondere Antikörper gegen doppelsträngige DNA (Anti-dsDNA) und gegen das sog. Sm-Ribonukleoprotein weisen eine hohe Spezifität für SLE auf und gelten als diagnostische Marker. Darüberhinaus korreliert die Anti-dsDNA Konzentration im Serum mit der Krankheitsaktivität – ein Hinweis auf die pathogenetische Bedeutung dieser Antikörper.

#### Komplementfaktoren

Durch die Reaktion der anti-dsDNA Antikörper mit dsDNA, die durch Apoptose aus dem Zellkern freigesetzt wird, bilden sich in vivo Immunkomplexe, die sich in Gefäßen und der Niere ablagern können und Komplement aktivieren. Als Ausdruck einer gesteigerten Komplementaktivierung und eines konsekutiven Komplementverbrauchs finden sich insbesondere bei aktivem SLE mit Nierenbeteiligung erniedrigte Komplementspiegel der Komponenten C3 und C4.

#### Morbus Wegener (WG)

Der Morbus Wegener, wegen der histologisch fassbaren Granulombildung in den Gefäßwänden auch Wegenersche Granulomatose (WG) genannt, ist eine systemische nekrotisierende Entzündung der kleinen Gefäße (Arterien und Venen, Arteriole). Die Erkrankung befällt bevorzugt den HNO-Trakt. Die Lungen sowie die Nieren, Haut und Gelenke können auch betroffen sein. Bei schweren Verläufen kommt es zur Einschmelzung des Lungengewebes mit Kavernenbildung oder einer rapid progressiven Glomerulonephritis mit Dialysepflichtigkeit. Die WG ist eher selten (Prävalenz ca. 5/100.000), betrifft mehr Männer als Frauen ( $m : w = 1,5 : 2 : 1$ ) und kann in jedem Lebensalter auftreten (Gipfel 5. Lebensjahrzehnt). Typisch ist eine ausgeprägte Rezidivneigung. Die Diagnose wird histologisch und klinisch gestellt.

#### Antikörper gegen cytoplasmatische neutrophile Antigene (ANCA)

Labortests auf Antikörper gegen neutrophile cytoplasmatische Antigene (ANCA) sind für die oft schwierige Diagnosefindung hilfreich (Nachweistexteniken: indirekte Immunfluoreszenz, ELISA). Sogenannte c-ANCA (verursachen in ethanolfixierten Neutrophilen ein cytoplasmatisches Fluoreszenzmuster), die sich gegen Proteinase 3 (Granulenbestandteil von Neutrophilen) richten, sind Marker mit hoher Spezifität für WG. Die diagnostische Sensitivität beträgt bis zu 85 % (deutlich abhängig vom Krankheitsstadium und der Aktivität). Die ANCA-Titer können daher zur Verlaufs- und Therapiekontrolle eingesetzt werden. Unter Therapie persistierende oder sogar ansteigende ANCA-Titer können auf eine hohe Rezidivgefahr hinweisen. Trotz dieser in der klinischen Diagnostik nützlichen Eigenschaften der ANCA ist ihre pathogenetische Bedeutung nicht eindeutig geklärt.

#### Morbus Bechterew

Der Morbus Bechterew gehört zur Gruppe der seronegativen Spondylarthropathien. Bei dieser relativ häufigen entzündlichen Erkrankung (Prävalenz ca. 1 %, Geschlechtsverhältnis  $m : w = 3 : 1$ , Beginn schon bei jüngeren Erwachsenen) kommt es zu einer Oligoarthritis (nur einzelne, meist größere Gelenke betroffen), Achsenskelettbefall (Wirbelsäulenbeteiligung mit Versteifung), einer Sakroiliitis (tiefisitzende Kreuzschmerzen am frühen Morgen typisch) und extraartikulären Manifestationen (u.a. Iritis, Enthesitis). Aufgrund des fehlenden Rheumafaktors wird die Erkrankung als seronegativ bezeichnet.

#### HLA-B27

Bei Morbus Bechterew finden sich neben den unspezifischen Entzündungsmarkern keine richtungsweisenden Antikörperbefunde. Charakteristisch ist jedoch, dass ca. 90 % aller Bechterew-Patienten HLA-B27 positiv sind. HLA-B27 kommt in der gesunden Normalbevölkerung nur in ca. 9 % vor. Dies bedeutet ein 91-fach erhöhtes relatives Krankheitsrisiko für Morbus Bechterew bei Nachweis des HLA-B27 Merkmals. Auch andere Erkrankungen aus der Gruppe der seronegativen Spondylarthropathien (Morbus Reiter, reaktive postinfektiöse Arthritis, Arthritis bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, Psoriasis-Arthritis) weisen eine HLA-B27 Assoziation auf. Das HLA-B Antigen ist ein Produkt des polymorphen Major Histocompatibility Complex (MHC) Klasse I Locus und wird als Oberflächenmarker auf allen kernhaltigen Zellen exprimiert. Die ausgeprägte Krankheitsassoziation mit HLA-B27 lässt eine pathogenetische Rolle des HLA-B27 vermuten (z.B. durch molekulare Mimikri mit mikrobiellen Antigenen). Da bei weitem nicht alle HLA-B27 positiven Individuen Betroffene sind, ist es sinnvoll, den HLA-B27 Nachweis in der Differenzialdiagnostik erst dann einzusetzen, wenn verdächtige klinische Symptome (entzündlicher Rückenschmerz, periphere Arthritis, Fersenschmerz, Augenbeteiligung) und eine positive Familienanamnese vorliegen.

#### Gicht (Arthritis urtica)

Die Gicht ist eine als Folge einer Hyperurikämie auftretende akute, teilweise auch chronische (tophöse) kristallinduzierte Arthritis. Der akute Gichtanfall führt meist zu plötzlicher, sehr schmerzhafter Monarthritis (häufig Großzehengrundgelenk). Extraartikuläre Uratablagerungen betreffen u.a. auch die Nieren (Uratnephrolithiasis, Uratnephropathie). Eine Hyperurikämie besteht bei ca. 20 bis 25 % der hiesigen Gesamtbevölkerung, häufig im Rahmen eines metabolischen Syndroms. Etwa jeder 10. Hyperurämiker entwickelt eine Gicht mit deutlicher Dominanz der Männer ( $m : w = 10 : 1$ ), der Manifestationsgipfel ist jenseits des 4. Lebensjahrzehnts. Pathogenetisch liegt eine Störung der Bilanz zwischen Harnsäurebildung und Harnsäureausscheidung zu Grunde. Die Hyperurikämie fördert die Auskristallisation von Uratsalzen im Gelenk, die von Granulozyten phagozytiert werden und eine Entzündungskaskade auslösen.

#### Synovia-Analyse

Beim akuten Gichtanfall sind die klassischen Entzündungsmarker erhöht (BSG, CRP, Leukozytose). Charakteristische Autoantikörper fehlen. In diagnostisch unklaren Fällen hilft eine Gelenkpunktion. Die Synovia weist deutlich erhöhte Leukozytenzahlen auf. Die polarisationsmikroskopische Untersuchung zeigt phagozytierte nadelförmige Uratkristalle in Leukozyten (pathognomonischer Befund).



## Klausur Klinische Chemie & Hämatologie

### Sitzordnung

- Jede zweite Reihe: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17

### Regularien

- Personal- und Studentenausweis bereithalten
  - Antwortbogen in **Blockschrift** mit Kugelschreiber ausfüllen und unterschreiben
  - Umfang und Art der Aufgaben: 30 Multiple-Choice-Fragen
  - Prüfungsdauer: 45 Min. (8<sup>15</sup> - 9<sup>00</sup> Uhr)
  - Bestehensgrenze: 60% = 18 richtige Antworten
  - Angabe des Lösungsschlüssels unmittelbar nach der Klausur
  - Mitteilung der Ergebnisse: Freitag 24.01.2003, ab circa 12 Uhr (i) Schwarzes Brett Lehrgebäude, (ii) [www.labor.uni-muenster.de/lehre](http://www.labor.uni-muenster.de/lehre) und (iii) Gruppen-Email an Paracelsus-Semester
  - Ausgabe der Scheine: Zentrallaboratorium, Ebene 05-Ost, AvD-Raum (05.116), ab Mittwoch dem 27.01.2003, Mo. - Do., 9<sup>00</sup> - 12<sup>30</sup> Uhr
- Voraussetzung: gültige Evaluationsbescheinigung, Testatbogen, Studentenausweis

# The Rulez!



## No calling home! - Handies aus -



20.04.2002

50:50

Verbinden...

Zum Immunmonitoring nach Organtransplantation wird welche Zellpopulation untersucht?

Professor Assmann:  
"Ganz klar, Antwort C"

|    |             |
|----|-------------|
| 15 | € 1 MILLION |
| 14 | € 500.000   |
| 13 | € 125.000   |
| 12 | € 64.000    |
| 11 | € 32.000    |
| 10 | € 16.000    |
| 9  | € 8.000     |
| 8  | € 4.000     |
| 7  | € 2.000     |
| 6  | € 1.000     |
| 5  | € 500       |
| 4  | € 300       |
| 3  | € 200       |
| 2  | € 100       |
| 1  | € 50        |

Zum Immunmonitoring nach Organtransplantation wird welche Zellpopulation untersucht?

-A: Eosinophile Granulozyten
-B: Basophile Granulozyten

-C: Lymphozyten
-D: Monozyten

**E**

"Wer besteht die Klausur"

Siegertypen trainieren online bei RTL WORLD oder bei den Vorlesungen

20.04.2002

50:50

2% 6% 92% 0%

Zum Immunmonitoring nach Organtransplantation wird welche Zellpopulation untersucht?

-A: Eosinophile Granulozyten    -B: Basophile Granulozyten

-C: Lymphozyten    -D: Monozyten

**E**

|    |             |
|----|-------------|
| 15 | € 1 MILLION |
| 14 | € 500.000   |
| 13 | € 125.000   |
| 12 | € 64.000    |
| 11 | € 32.000    |
| 10 | € 16.000    |
| 9  | € 8.000     |
| 8  | € 4.000     |
| 7  | € 2.000     |
| 6  | € 1.000     |
| 5  | € 500       |
| 4  | € 300       |
| 3  | € 200       |
| 2  | € 100       |
| 1  | € 50        |

"Wer besteht die Klausur"

Siegertypen trainieren online bei RTL WORLD oder bei den Vorlesungen

20.04.2002

5:10

23

Zum Immunmonitoring nach Organtransplantation wird welche Zellpopulation untersucht?

-A:    -B: Basophile Granulozyten

-C: Lymphozyten    -D:

**E**

|    |             |
|----|-------------|
| 15 | € 1 MILLION |
| 14 | € 500.000   |
| 13 | € 125.000   |
| 12 | € 64.000    |
| 11 | € 32.000    |
| 10 | € 16.000    |
| 9  | € 8.000     |
| 8  | € 4.000     |
| 7  | € 2.000     |
| 6  | € 1.000     |
| 5  | € 500       |
| 4  | € 300       |
| 3  | € 200       |
| 2  | € 100       |
| 1  | € 50        |

"Wer besteht die Klausur"

Siegertypen trainieren online bei RTL WORLD oder bei den Vorlesungen



# Klinische Chemie & Hämatologie

## Regularien:

- Studentenausweis und Personalausweis bereithalten.
- Antwortbogen in Blockschrift mit Kugelschreiber ausfüllen und unterschreiben.
- Umfang und Art der Aufgaben: 30 Multiple-Choice-Fragen.
- Prüfungsdauer: 45 Minuten ( $9^{15} - 10^{00}$  Uhr).
- Bestehensgrenze: 60% = 18 richtige Antworten.
- Ergebnismittelteilung: 1. August 2003, ab 13<sup>00</sup> Uhr (i) Schwarzes Brett Lehrgebäude, (ii) [www.labor.uni-muenster.de/lehre](http://www.labor.uni-muenster.de/lehre) sowie (iii) Gruppen-Email an das Waldeyer-Semester und persönliche Email.
- Scheinausgabe: Zentrallaboratorium, Ebene 05-Ost, AvD-Raum (05.116), ab Montag dem 1. September 2003, Mo. - Do., 9<sup>00</sup> - 12<sup>30</sup> Uhr  
Voraussetzung: gültige Evaluationsbescheinigung!

## Folgende Aufgabeformate werden verwandt:

1. Einfachauswahl: Bei diesem Typ ist von den fünf Antwortmöglichkeiten eine einzige auszuwählen. Als richtige Lösung wird die Wahl derjenigen Antwort gewertet, die die Aufgabe bestmöglich beantwortet; dies kann entweder die allein bzw. am ehesten zutreffende Antwort oder die einzig falsche bzw. am wenigsten zutreffende Antwort sein.
2. Aussagekombination: Bei diesem Typ ist die Richtigkeit mehrerer Aussagen zu beurteilen. Hierbei können auch nur eine oder keine Aussage richtig sein. Unter den fünf vorgegebenen Antwortmöglichkeiten ist die zutreffende auszuwählen.

## 1. Aufgabe

Bei der primären und sekundären Prävention der Koronaren Herzkrankheit (KHK) kommt folgenden Laborparametern eine kritische Bedeutung (Risiko für KHK erhöht) zu:

- (1) High Density Lipoprotein (HDL) Cholesterin erhöht
  - (2) Low Density Lipoprotein (LDL) Cholesterin erniedrigt
  - (3) Lipoprotein (a) [Lp(a)] erniedrigt
  - (4) Homocystein erhöht
  - (5) Triglyceride erhöht
- (A) Nur 5 ist richtig
  - (B) Nur 1, 3 und 5 sind richtig
  - (C) Nur 4 und 5 sind richtig
  - (D) Nur 3, 4 und 5 sind richtig
  - (E) Nur 2, 3, 4 und 5 sind richtig

## 3. Aufgabe

Bei einer 53-jährigen Patientin wurden die folgenden Größen gemessen:

- Urinausscheidung: 720 ml/24 Stunden
- Kreatinin-Konzentration im Plasma: 2,0 mg/dl
- Kreatinin-Konzentration im Urin: 100 mg/dl

Daraus errechnet sich folgende Kreatinin-Clearance:

- (A) 12,5 ml/Min.
- (B) 25 ml/Min.
- (C) 36 ml/Min.
- (D) 150 ml/Min.
- (E) 1500 ml/Min.

#### 4. Aufgabe

Für die endogene Kreatinin-Clearance gilt:

- (1) Ungenügende Blasenentleerung führt zu falsch niedrigen Ergebnissen.
- (2) Die Referenzwerte für Kinder sind höher als für Erwachsene.
- (3) Sie nimmt im Alter physiologischerweise ab.
- (4) Bei geringer Muskelmasse ist sie erniedrigt.
- (5) Sie kann trotz im Referenzbereich liegender Serumkreatinin-Konzentrationen vermindert sein.

- (A) nur 1 ist richtig  
(B) nur 1, 3 und 5 sind richtig  
(C) nur 2, 4 und 5 sind richtig  
(D) nur 3 und 5 sind richtig  
(E) 1-5 (= alle) sind richtig

#### 5. Aufgabe

Wegweisender Befund für eine Störung der renal-tubulären Rückresorption ist die erhöhte Ausscheidung im Urin von:

- (1)  $\alpha_1$ -Mikroglobulin
- (2) Albumin
- (3) IgG

- (A) nur 1 ist richtig  
(B) nur 2 ist richtig  
(C) nur 3 ist richtig  
(D) nur 1 und 3 sind richtig  
(E) nur 2 und 3 sind richtig

#### 6. Aufgabe

Bei einem Patienten ist ein Diabetes mellitus zu diagnostizieren, wenn

- (1) bei einer einmaligen Glucosemessung im Plasma die Glucosekonzentration 210 mg/dl beträgt,
- (2) die Glucosekonzentration im Plasma nach 6 Stunden Nahrungskarenz 120 mg/dl beträgt,
- (3) die Glucosekonzentration im Plasma 2 Stunden nach Einnahme von 75 g Glucose 160 mg/dl beträgt.

- (A) Nur 1 ist richtig  
(B) Nur 2 ist richtig  
(C) Nur 3 ist richtig  
(D) Nur 1 und 2 sind richtig  
(E) 1-3 (=alle) sind richtig

#### 7. Aufgabe

Bei einer 24-jährigen Frau finden sich bei der Untersuchung des Urinsediments mit dem Phasenkontrastmikroskop viele Erythrozyten und insbesondere Erythrozytenzylinder, wobei etwa 80% der Erythrozyten dysmorph sind, davon etwa 20% mit runden Aus- oder Einstülpungen (s. Zeichnung).



Dies spricht am ehesten für:

- (A) intravasale Hämolyse  
(B) glomeruläre Hämaturie  
(C) interstitielle Nephritis  
(D) hämorrhagische Zystitis  
(E) Konkrement im Ureter

#### 8. Aufgabe

Zur Kontrolle der Stoffwechseleinstellung bei Diabetes mellitus kann unter anderem das glykierte Hämoglobin ( $HbA_{1c}$ ) bestimmt werden. Über welchen zurückliegenden Zeitraum gibt dieser Parameter Auskunft über die Stoffwechselsituation?

- (A) 24 Stunden  
(B) 2-6 Tage  
(C) 1-3 Wochen  
(D) 4-8 Wochen  
(E) 4-6 Monate

#### 9. Aufgabe

Bei einem Patienten ist ein medulläres Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert worden. Welche der aufgeführten tumorassoziierten Kerngrößen ist für die Therapiüberwachung am besten geeignet?

- (A)  $\alpha$ -Fetoprotein (AFP)  
(B) Thyreoglobulin (TG)  
(C) CA 15-3  
(D) Calcitonin  
(E) Choriogonadotropin (hCG)



### 10. Aufgabe

Ordnen Sie den genannten Untersuchungen (Liste 1) das für die Blutentnahme richtige Antikoagulum (Liste 2) zu:

#### Liste 1

- (1) Blutglucose
- (2) Blutgerinnung
- (3) Blutbild
- (4) Blutgase

- (A) 1a, 2c, 3d, 4b
- (B) 1b, 2a, 3d, 4c
- (C) 1b, 2c, 3a, 4d
- (D) 1c, 2b, 3d, 4a
- (E) 1c, 2a, 3d, 4b

#### Liste 2

- (a) Citrat
- (b) Heparin
- (c) Natrium-Fluorid
- (d) EDTA

### 11. Aufgabe

Welche der folgenden klinisch-chemischen Kenngrößen weist einen klinisch relevanten circadianen Rhythmus auf?

- (1) Eisen
- (2) Cortisol
- (3) Kardiale Troponine (z. B. Troponin I)
- (4) Somatotropin (STH)

- (A) Nur 1 ist richtig
- (B) Nur 2 ist richtig
- (C) Nur 2 und 4 sind richtig
- (D) Nur 1, 2 und 4 sind richtig
- (E) 1-4 (=alle) sind richtig

### 12. Aufgabe

Welche Erkrankungen sind häufig mit einer malignen bzw. unkontrollierten Paraproteinbildung verbunden?

- (1) Multiples Myelom
- (2) Chronische Infektion
- (3) Primäre Amyloidose
- (4) Rheumatoide Arthritis
- (5) Schwerkettenerkrankung

- (A) Nur 1 ist richtig
- (B) Nur 1, 2 und 3 sind richtig
- (C) Nur 3, 4 und 5 sind richtig
- (D) Nur 1, 3 und 5 sind richtig
- (E) 1-5 (=alle) sind richtig

### 13. Aufgabe

Überprüfen Sie die folgenden Aussagen zur Tumordiagnostik:

- (1) Anhand des isolierten Anstiegs der  $\gamma$ -Glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT) können Lebermetastasen relativ frühzeitig erkannt werden.
- (2) Die Erhöhung der Konzentration von Laktat im Blut spricht für das Vorliegen eines Tumors.
- (3) Die alkalische Phosphatase ist von Bedeutung in der Diagnostik des Prostatakarzinoms.
- (4) Carcinoembryonales Antigen (CEA) ist ein sensibler Marker zum Screening des Mamma-Carcinoms.

- (A) Nur 1 ist richtig
- (B) Nur 1 und 2 sind richtig
- (C) Nur 2 und 4 sind richtig
- (D) Nur 3 und 4 sind richtig
- (E) Keine Aussage ist richtig

### 14. Aufgabe

Welche der folgenden Forderungen sollten erfüllt sein, um eine zuverlässige Bestimmung von  $pO_2$  und  $pCO_2$  im Blut zu gewährleisten?

- (1) Blutentnahme aus ungestauter Vene.
- (2) Luftzutritt zur Probe muss verhindert werden, um Veränderungen des  $pO_2$  oder  $pCO_2$  zu vermeiden.
- (3) Sofortige Zentrifugation der Probe und Aufbewahrung des Plasmas im Kühlschrank bis zur Messung.
- (4) Messung innerhalb von 30 Minuten nach der Blutentnahme.
- (5) Kann nicht sofort gemessen werden, so ist die Blutprobe bei  $37^\circ C$  aufzubewahren.

- (A) nur 1 und 2 sind richtig
- (B) nur 1 und 4 sind richtig
- (C) nur 2 und 3 sind richtig
- (D) nur 2 und 4 sind richtig
- (E) nur 2, 4 und 5 sind richtig

### 15. Aufgabe

Der empfindlichste Parameter für die Diagnose einer akuten Pankreatitis ist:

- (A) Lipase-Aktivität im Serum
- (B)  $\alpha$ -Amylase-Aktivität im Urin
- (C)  $\alpha$ -Amylase-Aktivität im Serum
- (D) Calcium im Serum
- (E) Elastase-Konzentration im Stuhl

### 16. Aufgabe

Bei welcher der nachfolgenden Befundkonstellationen für den Säure-Basen-Status im arteriellen Blut handelt es sich um eine „teilweise kompensierte nichtrespiratorische Alkalose“?

|     | pH   | PCO <sub>2</sub><br>in mmHG | Standardbicarbonat in<br>mmol/l Blut | Basenabweichung in<br>mmol/l Blut |
|-----|------|-----------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| (A) | 7,32 | 33                          | 17,7                                 | -8                                |
| (B) | 7,50 | 54                          | 33,8                                 | +10                               |
| (C) | 7,34 | 65                          | 28,7                                 | +5                                |
| (D) | 7,50 | 27                          | 17,7                                 | -8                                |
| (E) | 7,58 | 20                          | 24,4                                 | ± 0                               |

### 17. Aufgabe

Bei einem Patienten werden folgende Befunde erhoben:  
Hämatokrit, Erythrozytenkonzentration und mittleres Erythrozytenvolumen (MCV) erhöht; mittlere Hämoglobin-Konzentration in den Erythrozyten (MCHC) erniedrigt; Natrium-Konzentration im Serum 125 mmol/l; Proteinkonzentration im Serum 9 g/100 ml.

Es liegt wahrscheinlich vor:

- (A) hypotone Dehydratation
- (B) isotone Dehydratation
- (C) hypertone Dehydratation
- (D) hypotone Hyperhydratation
- (E) hypertone Hyperhydratation

### 18. Aufgabe

Welche Aussage(n) zur Labordiagnostik bei systemischem Lupus erythematoses (SLE) ist (sind) richtig ?

- (1) Das Fehlen antinukleärer Antikörper im akuten Krankheitsstadium schließt mit hoher Wahrscheinlichkeit das Vorliegen eines SLE aus.
- (2) Antinukleäre Antikörper sind spezifisch für SLE.
- (3) Zur Verlauf- und Therapiekontrolle bei SLE sind die Titer antinukleärer Antikörper wichtig.
- (4) Während aktiver Krankheitsphasen eines SLE ist das C-reaktive Protein (CRP) typischerweise erhöht.
- (5) Bei aktivem SLE sind die Serumspiegel der Komplementfaktoren C3 und C4 erhöht.

- (A) nur 1 ist richtig
- (B) nur 2 ist richtig
- (C) nur 3 und 4 sind richtig
- (D) nur 3 und 5 sind richtig
- (E) nur 5 ist richtig

### 19. Aufgabe

Welche Aussage(n) zur Labordiagnostik des Myokardinfarkts ist (sind) richtig?

- (1) Myoglobin ist herzspezifisch und bereits 4-6 Stunden nach einem Myokardinfarkt erhöht.
- (2) CK-MB ist herzspezifisch, bereits 4-6 Stunden nach einem Myokardinfarkt erhöht und 10-14 Tage mit erhöhter Aktivität nachweisbar.
- (3) Die kardialen Troponine eignen sich sowohl für die Früh- (4-6 Stunden nach Infarkt) wie Spätdiagnostik (10-14 Tage nach Infarkt).
- (4) Wird 2 Stunden nach Infarkt kein Anstieg von Troponin T oder I beobachtet, kann ein Infarkt mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.
- (5) Wird unter Lysetherapie ein Wiederanstieg von Troponin T oder Troponin I beobachtet, ist es wahrscheinlich zu einem Reinfarkt gekommen.

- (A) Nur 1 ist richtig
- (B) Nur 3 ist richtig
- (C) Nur 1 und 5 sind richtig
- (D) Nur 3 und 5 ist richtig
- (E) Nur 2, 3, 4 und 5 sind richtig

### 20. Aufgabe

Bei einem Patienten mit (aktivem) Morbus Basedow (Graves' disease) ist welcher der folgenden Befunde im Serum am wenigsten wahrscheinlich?

- (A) freies Triiodthyronin (FT3) erhöht
- (B) freies Thyroxin (FT4) erhöht
- (C) Thyreotropin (TSH) erhöht
- (D) Thyreoidea-Rezeptor-Antikörper (TRAK, TSH-R AK, TSI) nachweisbar
- (E) Gesamt-Thyroxin (TT4) erhöht

### 21. Aufgabe

Eine makrozytäre und hyperchrome Anämie (MCV und MCH oberhalb des Referenzbereichs) ist ein typischer Befund bei:

- (1) akutem Blutverlust
- (2) mechanischer Hämolyse
- (3) chronischen Lebererkrankungen
- (4) Alkoholismus

- (A) nur 1 ist richtig
- (B) nur 1 und 2 sind richtig
- (C) nur 1 und 4 sind richtig
- (D) nur 2 und 3 sind richtig
- (E) nur 3 und 4 sind richtig

## 22. Aufgabe

Prüfen Sie folgende Aussagen zum C-reaktiven Protein (CRP):

- (1) CRP wird vorwiegend von Immunzellen synthetisiert.
  - (2) CRP gehört zu den frühen und empfindlichen Reaktanten der Akute-Phase-Reaktion.
  - (3) Nach komplikationslosen großen operativen Eingriffen ist die CRP-Serumkonzentration nicht erhöht.
  - (4) Bei der Differenzialdiagnose zwischen akutem bakteriellem und viralem Infekt spricht eine stark erhöhte CRP-Serumkonzentration für einen viralen Infekt.
- (A) Nur 2 ist richtig  
(B) Nur 2 und 4 sind richtig  
(C) Nur 2, 3 und 4 sind richtig  
(D) Nur 4 ist richtig  
(E) 1–4 (=alle) sind richtig

## 23. Aufgabe

Klinische Indikationen zur Bestimmung der Aktivität der  $\gamma$ -Glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT) sind:

- (1) Verdacht auf Erkrankungen der Leber
  - (2) Verdacht auf Erkrankungen der Gallengänge
  - (3) Verdacht auf interstielle Nephritis
  - (4) Verdacht auf Lungenembolie
  - (5) Verdacht auf Alkoholabusus
- (A) nur 1 und 2 sind richtig  
(B) nur 1 und 5 sind richtig  
(C) nur 1, 2 und 5 sind richtig  
(D) nur 2 und 4 sind richtig  
(E) nur 3, 4 und 5 sind richtig

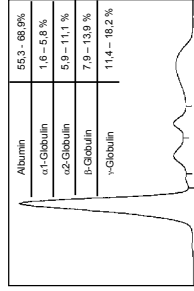
## 24. Aufgabe

Welche Aussage(n) zur chronisch-myeloischen Leukämie ist (sind) richtig?

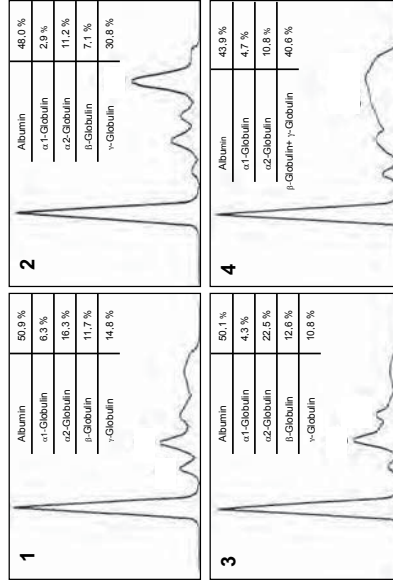
- (1) Die Zahl der basophilen Granulozyten im Blut ist häufig erhöht.
  - (2) Gumprecht-Kernschatten finden sich typischerweise im Blutaussstrich.
  - (3) Die Konzentration der Leukozyten im Blut ist im Referenzbereich oder leicht erniedrigt.
  - (4) Myelozyten fehlen im Blutaussstrich (Hiatus leucaemicus).
- (A) nur 1 ist richtig  
(B) nur 1 und 2 sind richtig  
(C) nur 2 und 4 sind richtig  
(D) nur 2, 3 und 4 sind richtig  
(E) 1–4 (=alle) sind richtig

## 25. Aufgabe

Ordnen Sie den dargestellten Eiweißelektrophorese-Befunden die wahrscheinlichste Diagnose zu (Zum Vergleich ist ein Normalbefund abgebildet).



Normalbefund



- (a) Akute Entzündung  
(b) Nephrotisches Syndrom  
(c) Multiples Myelom  
(d) Leberzirrhose

- (A) 1b, 2a, 3d, 4c  
(B) 1a, 2d, 3b, 4c  
(C) 1a, 2c, 3b, 4d  
(D) 1d, 2c, 3a, 4b  
(E) 1a, 2b, 3c, 4d

26. Aufgabe

Bei einer 28-jährigen Patientin mit leichten Druckbeschwerden im rechten Oberbauch findet sich bei der Aufnahmeuntersuchung bzw. nach einer Woche stationärem Aufenthalt im Serum folgendes Befundmuster klinisch-chemischer Kenngrößen:

|                                  | Aufnahmetag | 1 Woche später | Referenzbereich |
|----------------------------------|-------------|----------------|-----------------|
| Kreatinin                        | 0,56 mg/dl  | -              | 0,5-1,0 mg/dl   |
| ASAT (GOT)                       | 533 U/l     | 600 U/l        | 5-15 U/l        |
| ALAT (GPT)                       | 1.570 U/l   | 1.980 U/l      | 5-19 U/l        |
| Alkalische Phosphatase (AP)      | 267 U/l     | 253 U/l        | 40-190 U/l      |
| γ-Glutamyltransferase (γ-GT)     | 95 U/l      | -              | 4-18 U/l        |
| Pseudocholesterinesterase (PCHE) | 3.950 U/l   | 4.700 U/l      | 3.000-8.000 U/l |
| Bilirubin gesamt                 | -           | 9,33 mg/dl     | < 1,0 mg/dl     |

Welche Erkrankung liegt wahrscheinlich vor?

- (A) akute Hepatitis
- (B) chronisch persistierende Hepatitis
- (C) kompensierte Leberzirrhose
- (D) extrahepatischer Gallengangverschluss
- (E) chronische Schwermetallvergiftung

27. Aufgabe

Bei einem Patienten findet sich die nachfolgend dargestellte Befundkonstellation. Welche Diagnose ist am wahrscheinlichsten?

- Anti-HBc: positiv
  - Anti-HBc-IgM: negativ
  - Anti-HBe: negativ
  - Anti-HBs: positiv
  - HBeAg: negativ
  - HBsAg: negativ
- (A) akute Hepatitis B
  - (B) chronisch persistierende Hepatitis B
  - (C) Hepatitis B-Träger
  - (D) Immunstatus (Zustand nach ausgeheilter Hepatitis B)
  - (E) Impfstatus (Zustand nach Hepatitis B Impfung)

28. Aufgabe

Welche Aussagen zur Enzymdiagnostik treffen zu?

- (1) Die Messung von Enzymmustern im Serum kann die Lokalisation und Beurteilung von Schädigungen verschiedener Organe ermöglichen.
- (2) Das Auftreten mitochondrialer Enzyme im Plasma deutet auf einen leichten, reversiblen Organschaden hin.
- (3) Die Zuordnung zum Herkunftsorgan kann durch Isoenzymbestimmung ermöglicht werden.
- (4) Aufgrund der verschiedenen Halbwertszeiten der Enzyme kann sich das Enzymmuster im Laufe der Krankheit ändern.
- (5) Der Anstieg der Pseudocholesterinesterase (PCHE) gibt einen Hinweis auf das Fortschreiten einer Leberzirrhose.

- (A) nur 1 und 3 sind richtig
- (B) nur 1, 3 und 4 sind richtig
- (C) nur 1, 3, 4 und 5 sind richtig
- (D) nur 3 und 4 sind richtig
- (E) 1-5 (=alle) sind richtig

29. Aufgabe

Zur dargestellten Befundkonstellation passt welche Diagnose am besten?

- Prothrombinzeit (nach Quick): normal
  - partielle Thromboplastinzeit (PTT): verlängert
  - Blutungszeit: normal
- (A) schwere Leberzirrhose
  - (B) Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Marcumar®)
  - (C) Hämophilie A
  - (D) von-Willebrand-Erkrankung
  - (E) ausgeprägte Verbrauchskoagulopathie

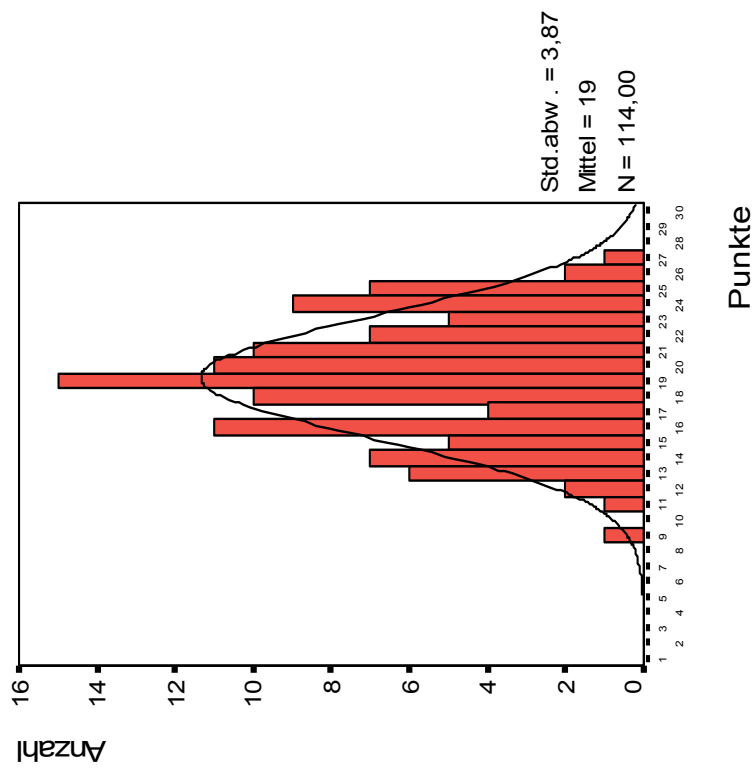
30. Aufgabe

Welche der Veränderungen ist bei durch Eisenmangel verursachter Anämie am wenigsten wahrscheinlich?

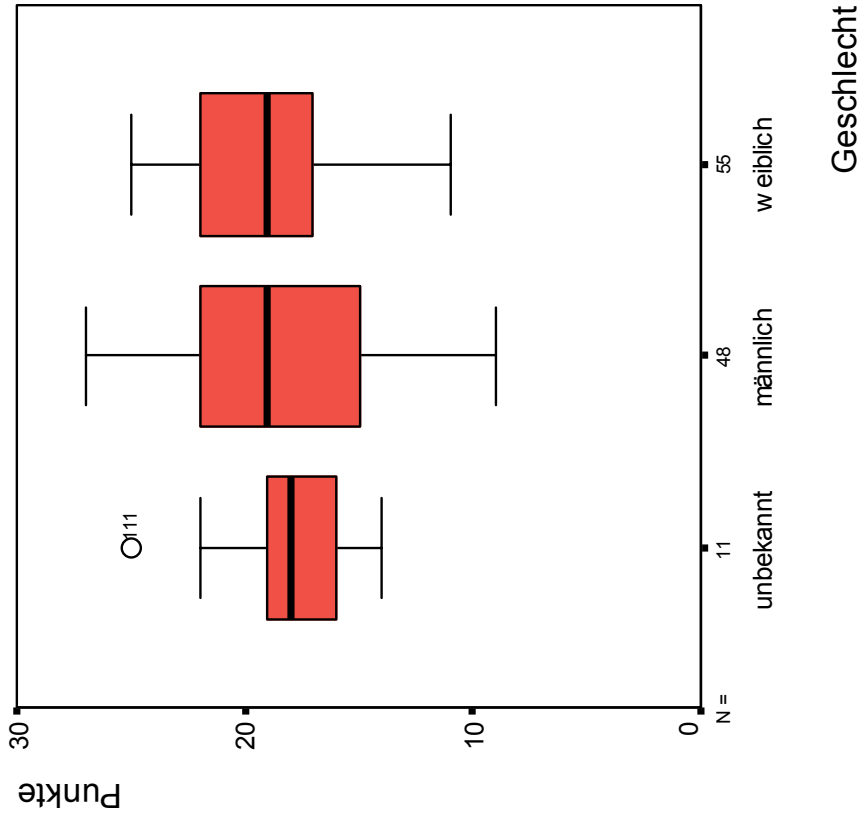
- (A) vermindertes mittleres Erythrozyten-Volumen (MCV)
- (B) verminderte mittlere Erythrozyten-Hämoglobinmasse (MCH)
- (C) verminderte Ferritinkonzentration im Serum
- (D) verminderte Transferrinsättigung im Serum
- (E) verminderte Konzentration des löslichen Transferrin-Rezeptors im Serum



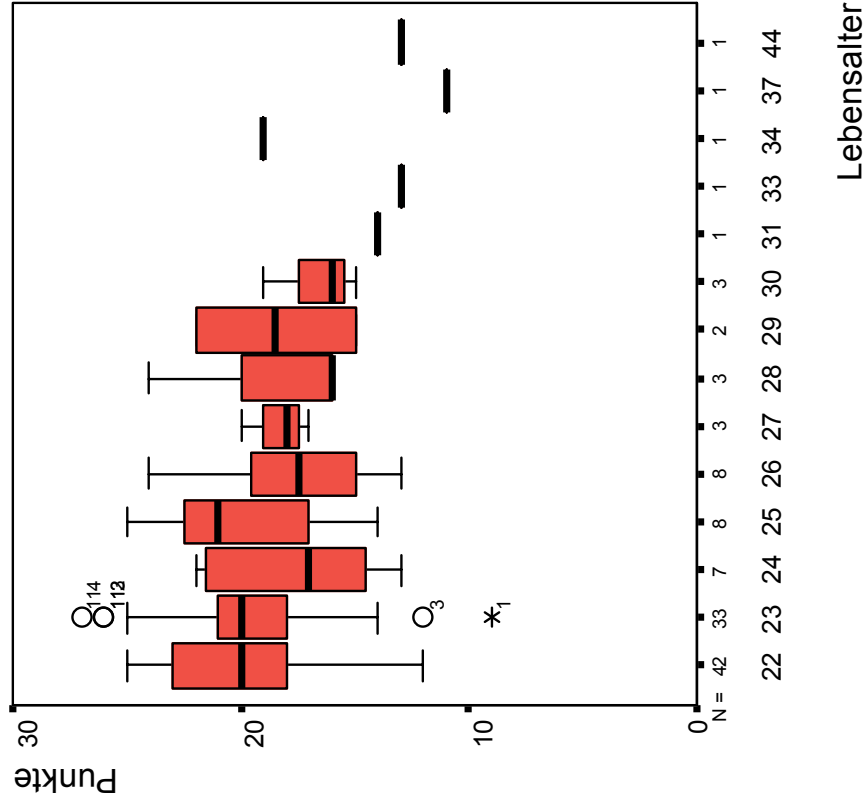
## Punkteverteilung



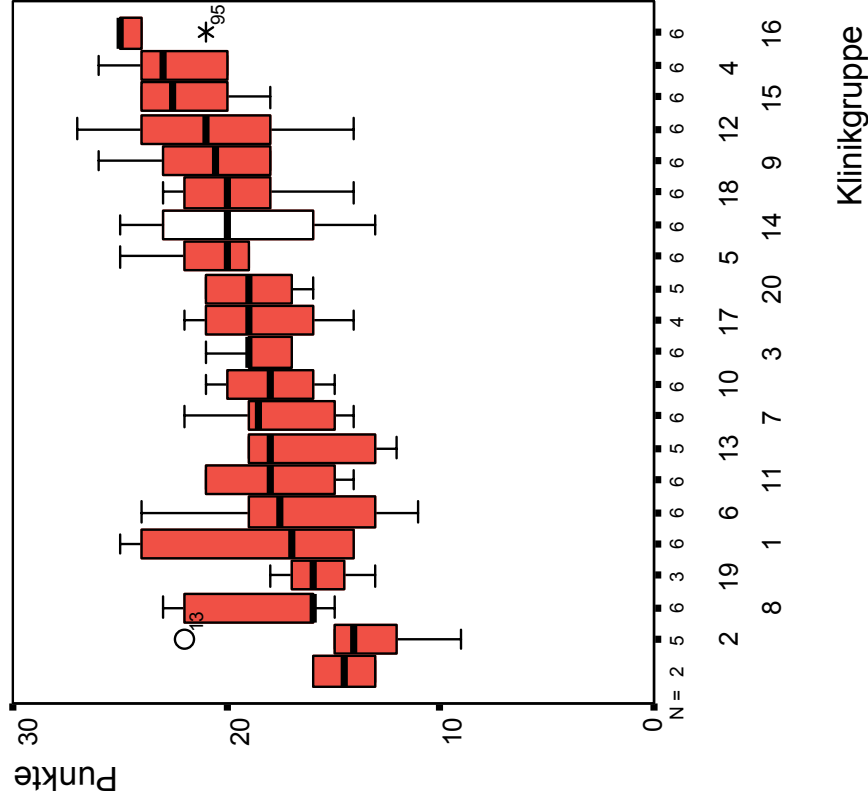
## Geschlecht (kein signifikanter Unterschied)



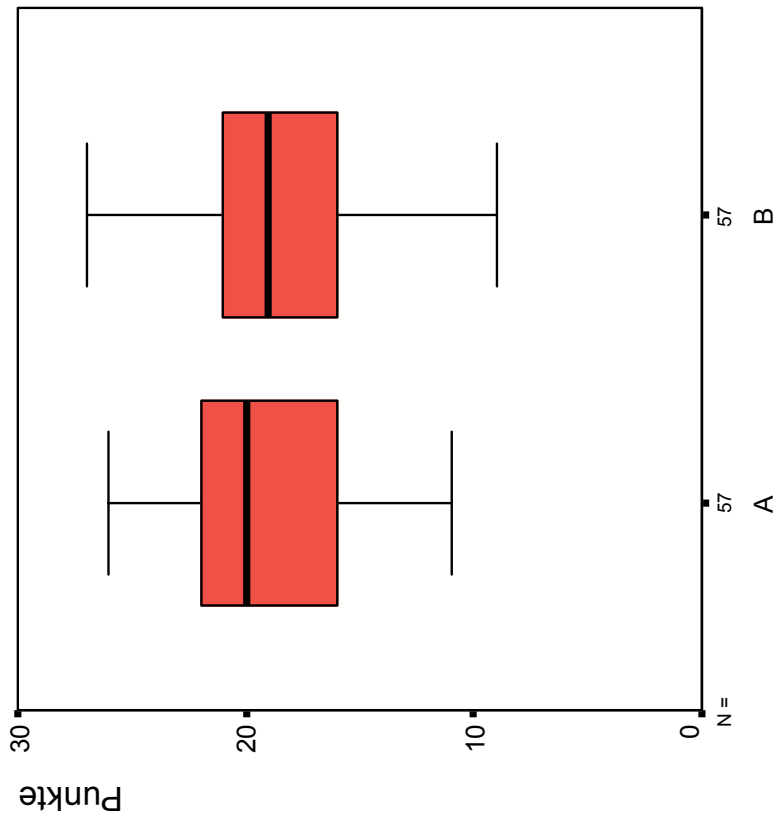
## Alterszenit



## Beste Gruppe

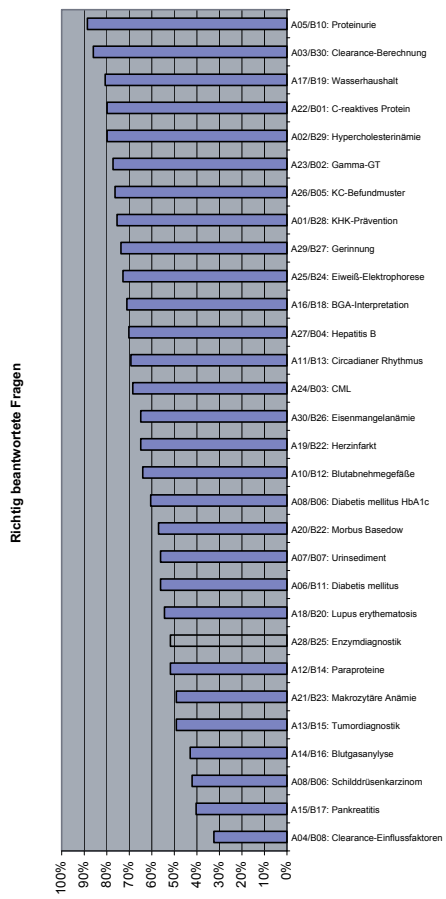


Antwortbogen Version A/B



Antwortbogen

Aufschlüsselung nach Aufgaben

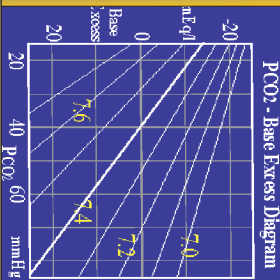
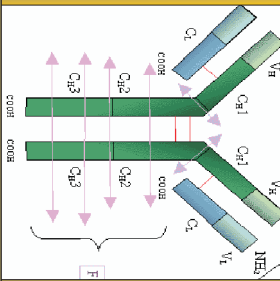
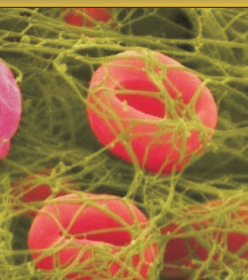
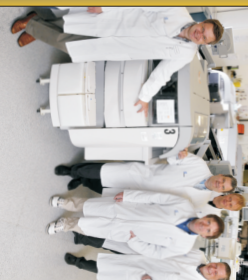
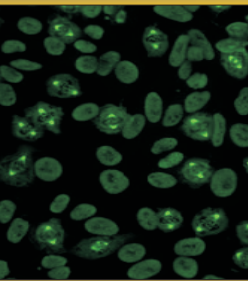
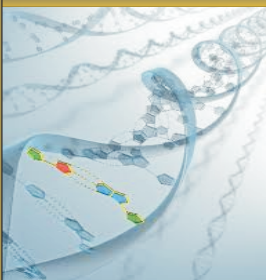
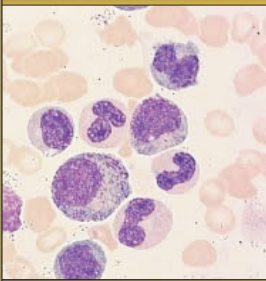


[illegible]



[illegible]

[illegible]

|                      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |                                                                                     |                                                                                      |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Klinische Chemie     |  | Blutgas-analyse                                                                     |  | Immunologie                                                                         |  |
| Hämostasologie       |   |  | Rheumatologie                                                                        |  |                                                                                      |
| Molekular-diagnostik |   | Drug Monitoring                                                                     |   | Hämatologie                                                                         |   |

