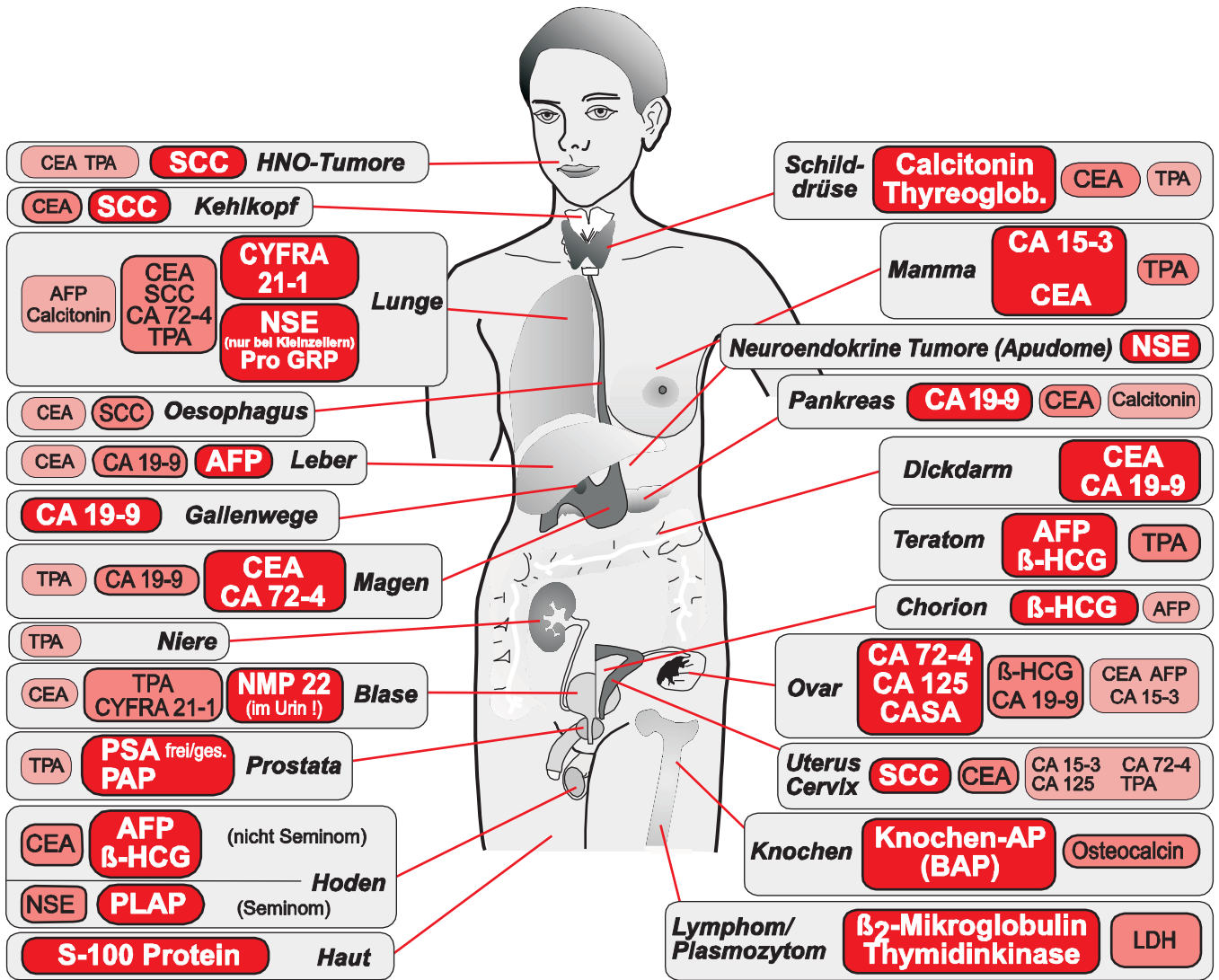


Übersicht empfehlenswerter Tumormarker



Marker erster Wahl

Marker zweiter Wahl

Markereinsatz möglich

Definitionen

Unter **Allergie** versteht man eine krankmachende Überempfindlichkeit aufgrund einer gesteigerten oder veränderten Reaktion des Immunsystems auf eine antigene Substanz. Nach Gell und Coombs werden die Reaktionsformen in 4 Typen eingeteilt:

- Typ 1 IgE-vermittelte Reaktion (Anaphylaxie)
- Typ 2 zytotoxische Reaktion
- Typ 3 immunkomplexvermittelte Reaktion
- Typ 4 zellulär vermittelte Reaktion

Das **Gesamt-IgE** umfaßt alle im Serum vorhandenen Antikörper der Klasse IgE. Unter **spezifischem IgE** versteht man alle Antikörper der Klasse IgE, die gegen ein bestimmtes Allergen gerichtet sind. Das spezifische IgE wird mit Hilfe des **RAST (Radio-Allergo-Sorbent-Test)** bestimmt. Hier werden Allergene an ein Trägermaterial gekoppelt, mit dem Patientenserum überschichtet und die an das Allergen bindenden IgE-Antikörper nachgewiesen. Bei den **Allergemischungen** besteht die Möglichkeit in einer Messung mehrere Allergene gleichzeitig zu testen. Die Allergemischung **SX-1** (alte Bezeichnung **Phadiatop**) umfaßt 8 für Mitteleuropa wichtige Inhalationsallergene.

Die **Pseudoallergie** umfaßt nicht IgE-vermittelte Reaktionen, deren Symptomatik der IgE-vermittelten Allergie gleicht. Darunter fallen in der Regel Reaktionen auf Medikamente und Nahrungsmittelzusätze (z. B. Acetylsalicylsäure, Tartrazin). Im **CAST (Cellulärer Antigen Stimulation Test)** kann ein Teil der Pseudoallergien, wie z. B. Reaktionen auf Nahrungsmittelzusätze und Medikamente, erfaßt werden. Dabei werden Leukozyten des Patienten mit dem Allergen inkubiert und ggf. freiwerdende Leukotriene gemessen.

Pathophysiologie der Typ-1 Reaktion

Der Kontakt des Immunsystems mit einem Antigen kann zur Produktion von spezifisch gegen dieses Antigen gerichteten IgE-Antikörpern führen. Diese binden an die Oberfläche von Mastzellen und Basophilen, die sich vor allem in der Schleimhaut des Respirations- und des Gastrointestinaltraktes finden. Bei erneutem Allergenkontakt kommt es zur Degranulation der Mastzellen und Basophilen. Die allergische Symptomatik ist Folge der dabei freiwerdenden Mediatoren wie Histamin, Prostaglandinen, slow reacting substance of anaphylaxis (SRSA) u. a.. Es wird angenommen, daß spezifisch gegen das Allergen gerichtete Antikörper der Klasse IgG das Allergen abfangen, seine Bindung an das zellständige IgE vermindern und damit eine schützende Funktion haben.

Klinik

Respirationstrakt	Rhinitis, Dyspnoe, Asthma bronchiale
Gastrointestinal	Brechreiz, Diarrhoe, Koliken
Augen	Tränenfluß, Juckreiz, Rötung
Haut	Juckreiz, Urtikaria, Angio-, Quinckeödem

Anforderung und Material

Eosinophile Granulozyten	gesamt-IgE	gesamt IgE, neonatal	spezifische Allergemischungen	spezifisches IgE	spezifisches IgG	CAST	3 ml EDTA-Blut	1 ml Serum	1 ml Nabelschnurblut	0,5 ml Serum	Bestimmung	CAST-Röhrchen
			siehe unseren RAST-Bogen									

Pseudoallergie (Nicht IgE-vermittelt)

Die Sensibilisierung auf die genannten Nahrungsmittel und Medikamente ist in der Regel im CAST zu erfassen.

Nahrungsmittelzusätze (CAST)	Medikamente (CAST)	Desinfektionsmittel	Spurenelemente/Metalle
Farbstoffe (z. B. Tartrazin, Chinolin), Benzoesäure, Glutamat, Amaranth, Sulfite (in Trockenobst, Wein, Bier, Fruchtsaft, u.a.)	Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Indometacin, Diclofenac, Muskelrelaxantien, Lokalanästhetika u. a.	Lindan u. a.	Amalgam (Quecksilber), PCP, Nickel, Chrom, Gold, Silber, Palladium u.ä. (Kontaktallergie)

Indikation und Ergebnisse verschiedener Parameter zur Allergiediagnostik

Parameter	Indikation	Ergebnis	Interpretation
gesamt IgE, neonatal	Neugeborenes: Atopieprognose, V. a. Neurodermitis	< 1 U/ml > 1.3 U/ml	normal frühzeitige Entwicklung einer Atopie in 70 - 80 % wahrscheinlich
gesamt IgE	Kleinkind: rez. Bronchitis, Pseudo-Croup Pat. > 14. Lebensjahr: "Heufieber", Rhinitis allergica, Dyspnoe, "Infektasthma", Urticaria, unklares Exanthem, Quincke-Ödem, unklare Magen-Darm-Beschwerden	< 25 U/ml > 100 U/ml 25-100 U/ml	Sensibilisierung unwahrscheinlich Sensibilisierung wahrscheinlich Sensibilisierung fraglich; hier ist u. a. die Bestimmung von Allergemischungen empfehlenswert
Allergemischungen z. B. SX-1 (Phadiatop) Getreide-, Kräuter-, Milbenmischung Nussmischung	Orientierung in der Allergengruppe V. a. Inhalationsallergie V. a. Nahrungsmittelallergie	negativ positiv	kein meßbares IgE gegen getestete Allergene spez. IgE gegen ein oder mehrere Allergene nachweisbar; Differenzierung im RAST-Einzeltest/Hauttest empfohlen
IgE, spezifisch	Sensibilisierung gegen ein bestimmtes Allergen; Verlaufskontrolle; V. a. IgE vermittelte Typ-1 Reaktion; Hauttest unmöglich, z. B. bei Ekzem, Dermatitis, Urtikaria, antiallergische Medikation, Antihistaminika, Glukokortikoiden, Kindern etc.	< 0,35 KU/l > 0,35 KU/l	kein meßbares spez. IgE. IgE-Produktion am Manifestationsorgan nicht ausgeschlossen. Das spez. IgE kann vermindert sein bei Hyposensibilisierung oder nach massiver Allergenexposition (Verbrauch) meßbares spezifisches IgE. Sensibilisierung anzunehmen
IgG, spezifisch	vor Hyposensibilisierung nach Hyposensibilisierung		Bei einer Hyposensibilisierung wird ein Anstieg des spez. IgG erwartet

Epidemiologie

Prävalenz über 20 % der Bevölkerung. Genetische Prädisposition. Sensibilisierung und Symptome ändern sich mit zunehmendem Lebensalter. Bei Säuglingen ist die Allergie häufig gegen Nahrungsmittel (Milch, Eier, Soja, Weizen und Erdnuß) gerichtet. Rückbildung in 40 - 50 %, jedoch selten bei Erdnuß-/Fischallergie.
 Bei Kindern unter 3 Jahren Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel und Inhalationsallergene, im weiteren Verlauf Tolerierung von Nahrungsmitteln mit Überwiegen der Inhalationsallergie.
 Bei fast einem Viertel der Pollenallergiker entwickelt sich nach mehr als 10 Rhinitisjahren ein allergisches Pollenasthma. Frühe Diagnosestellung und Therapie können diese Entwicklung günstig beeinflussen.
 Besserung der pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien über Desensibilisierung gegen Pollen nur in 30 % der Fälle.

Pathophysiologie

Bei Allergenkontakt IgE-vermittelte Mastzelldegranulation mit Histaminfreisetzung und -wirkung an Gefäßen, Schleimhaut mit der Folge Niesen, Rhinorrhoe, Schleimhautödem. Einwanderung vor allem von eosinophilen Granulozyten, die u. a. eosinophiles kationisches Protein (**ECP**) mit zelltoxischer Wirkung freisetzen. Entstehung einer chron. Schleimhautentzündung mit nasaler Obstruktion und Hyperreagibilität. Auslösung der Beschwerden in akuter Phase auch durch Zigarettenrauch, Sonneneinstrahlung, Temperaturwechsel, Staub, Düfte, Luftschadstoffe.
Bei IgE-vermittelter Reaktion auf Nahrungsmittel sind häufig Haut und Respirationstrakt mitbeteiligt,
bei IgG-vermittelter oder zellulärer Immunantwort ist häufig nur der Gastrointestinaltrakt betroffen.
 Wenn trotz überzeugender Anamnese keine nahrungsmittelspezifischen Antikörper nachweisbar sind, kann die Reaktion auch gegen Allergene gerichtet sein, die erst während der industriellen Verarbeitung, beim Kochen oder durch die Verdauung entstehen.

Klinik

Inhalationsallergie

Auge	Juckreiz, Rötung, Tränenfluß
Respirationstrakt	Rhinitis, Rachenjuckreiz, Dyspnoe, Asthma br.
Gastrointestinal	selten Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
Haut	selten saisonale Urtikaria, Lidekzem
Genitale (Mädchen)	selten Vulvo-Vaginitis

Nahrungsmittelallergie

Auge	Lidödem, Lidekzem
Respirationstrakt	Rhinitis, Rachenjuckreiz, Dyspnoe, Asthma br.
Gastrointestinal	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Enteritis
Haut	Urtikaria, Ekzem/atop. Dermatitis
Ohr (Kind)	rez. seröse Otitis media (fx5 in 80 % erhöht)

Differentialdiagnose Inhalationsallergie

Rhinitis vasomotorica	Auslösung durch unspezifische Reize
Rhinitis medicamentosa	chron. Gebrauch von Nasentropfen
Asthma bei ASS-Intoleranz	Prostaglandinsynthesehemmer (ASS u. a.)
exog.-allerg. Alveolitis	Vogelhalter-, Farmerlunge
intrinsisches Asthma	
Erkältung, Infektion	

Kinder

Aspiration	
Polyposis nasi	möglicher Hinweis für zystische Fibrose

Differentialdiagnose Nahrungsmittelallergie

Kleinkind/Kind	Labordiagnostik
Kuhmilchintoleranz (1. Lj.)	Kuhmilch-Ak
Zöliakie	Gliadin-, Endomysium-Ak
Laktasemangel	Lactosetoleranztest
hered. Fruktosemangel	
Disaccharidasemangel	

Jugendl./Erwachsene

Additivintoleranz	CAST
(Farb-, Konservierungsstoffe, etc.)	
Pilzvergiftung	
Staphylokokkentoxine	
Histamin in verdorbenem Fisch	

Häufige Inhalationsallergien

Klinik	Allergene	Labordiagnostik (CAP-Code)
Screening	Inhalationsallergenmix	SX-1
Screening	Nahrungsmittelmix	fx5
Frühjahr	Hasel, Erle, Esche, Birke	tx5, tx6
Frühsommer	Gräser, Getreide	gx1, gx4
Spätsommer	Beifuß	w6
Ganzjährig	Hausstaubmilben	d1, d2
	Tierepithelien	ex1, oder je nach Haustier
	Vogelfedern	ex71 oder je nach Anamnese
	Fischfutter	o202, o203, o204
	Schimmelpilze	mx1
	Berufsallergene z. B. Landwirt	abhängig von Exposition pax1, pax2, pax3

Pollenassoziierte Nahrungsmittelallergien

Syndrom	kreuzreakt. Pollen	kreuzreakt. Nahrungsmittel
Birkenpollen-Nuß-Kernobst	Birke , Erle, Hasel	roh: Hasel-, Walnüsse, Apfel , Pfirsich, Kirsche, Mandel, Erdbeere, Tomate, Kartoffel, Kiwi, Sellerie, Karotte, Petersilie, Anis, Fenchel, Kümmel, Koriander, Curry
Beifuß-Sellerie-Gewürz	Beifuß , Sonnenblume, Margerite, Kamille, Löwenzahn, Wermut u. a.	roh: Sonnenblumenkerne, Muskatnuß, Paprika, Ingwer, Karotte, Anis, Fenchel, Kümmel, Koriander, Kardamon, Petersilie roh und gekocht: Sellerie
Rag.-Melone	Ragweed	Melone, Gurke, Banane

Zu den genannten Syndromen kommt es durch Kreuzreaktion von Pollen mit Nahrungsmittelallergenen (häufig: fettgedruckt).

Labordiagnostik

CAP-System/Radio-Allergo-Sorbent-Test (RAST)

Der Nachweis von allergenspezifischem IgE erfolgt durch das **CAP-System** (CAP = Capacity), einer Weiterentwicklung des Radio-Allergo-Sorbent-Tests (RAST), das durch ein dreidimensionales Trägermaterial eine etwa dreimal so hohe Allergenbindung wie die Papierscheibe im RAST besitzt. Dadurch ergeben sich

- eine um 15 % höhere Sensitivität
- ein größerer Meßbereich mit Erweiterung von 4 RAST-Klassen auf 6 CAP-Klassen (**CAP-KI**, semiquantitative Angabe), insbesondere mit Unterscheidung in den klinisch bedeutsamen höheren Klassen
- höhere Meßergebnisse (meist etwa 2 Klassen) und damit eingeschränkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse
- internationale Standardisierung und quantitative Angabe der Meßergebnisse in **kU/l** statt wie bisher PRU/ml im RAST-System.

CAP-Klasseneinteilung und quantitative Angabe in kU/l

(semiquantitativ) CAP-KI	kU/l (quantitativ)
0	< 0,35
1	0,35 - 0,7
2	0,7 - 3,5
3	3,5 - 17,5
4	17,5 - 50
5	50 - 100
6	> 100

Anforderung und Material

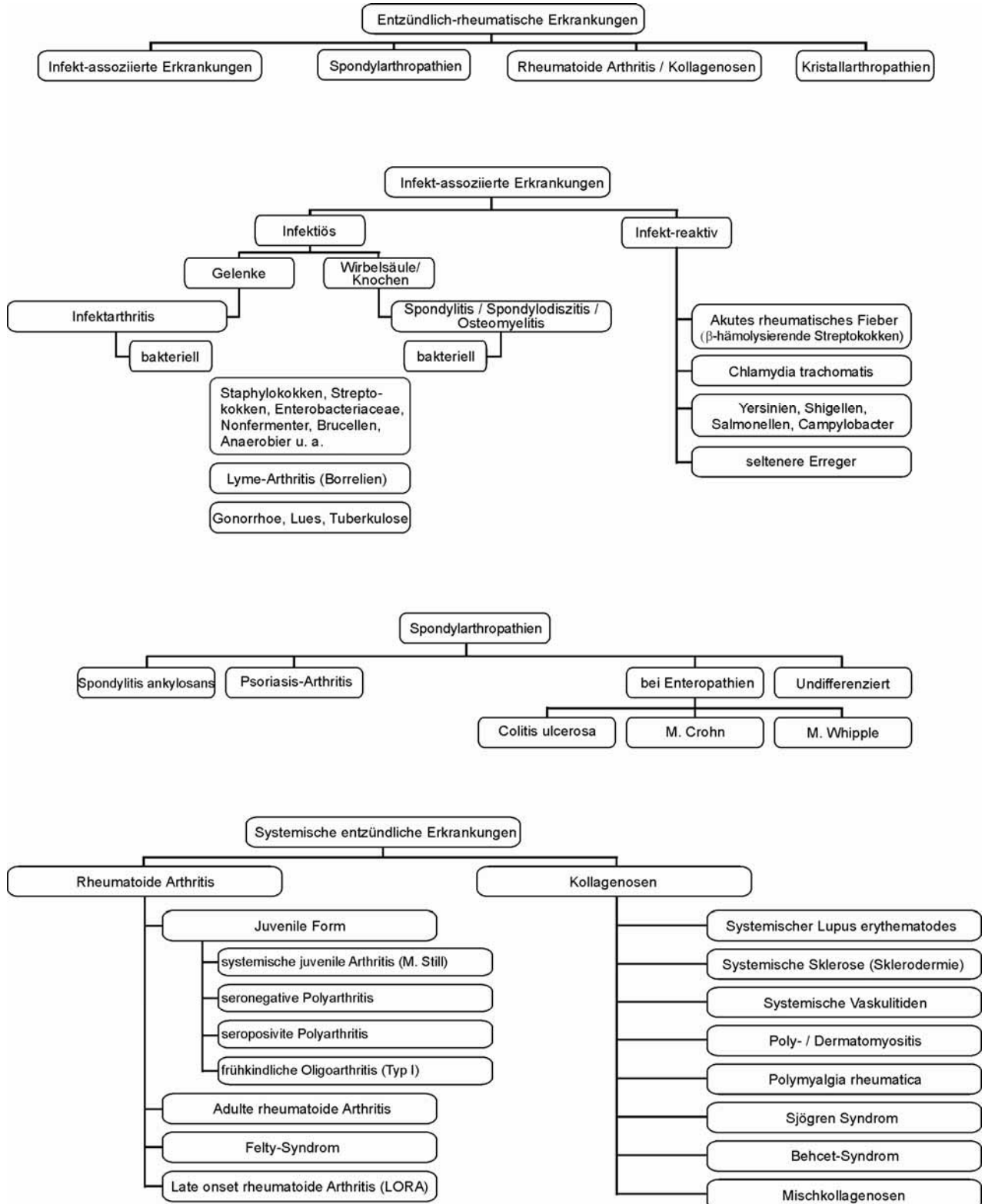
spezifisches IgE (siehe CAP-Anforderungsbogen)	4 ml Serum
gesamt IgE	1 ml Serum
gesamt IgE, neonatal	1 ml Nabelschnurblut
ECP	1 ml Serum
CAST (siehe CAST-Anforderungsbogen)	CAST-Spezialröhrchen

Arthritiden 1

Einteilung

Entzündlich-rheumatische Erkrankungen

umfassen Erkrankungen unterschiedlicher Genese und dem gemeinsamen Merkmal einer entzündlichen Reaktion an Gelenken und/ oder Knochen. Häufig handelt es sich um Multisystemerkrankungen mit Beteiligung des Bindegewebes innerer Organe (Gefäße, Herz, Lunge, Auge, Haut u. a.).



Basisdiagnostik und Screening: BSG, CRP, großes Blutbild, Elektrophorese, RF-IgM, CCP-Ak, ASL quant., ANA, HLA-B27, Urin-Status

Erkrankung	Klinik	Laborparameter	Material
Infektiöse Arthritis Akute bakterielle (septische) Arthritis Gelenk-, Knochen-tuberkulose Lyme-Arthritis (Borrelien) Lues	hochfieberhafte Monarthritis, purulenter Erguß chronisch destruierende Arthritis, bevorzugt Befall tragender Gelenke: Wirbel, Hüftgelenke, Knie. Tuberkulöse Spondylarthritis kombiniert mit tuberkulöser Osteomyelitis der Brustwirbelsäule wandernde Oligoarthritis, asymmetrischer Befall, am häufigsten große Gelenke betroffen (Knie, Sprunggelenke, Ellenbogen, weiterhin Finger- u. Kiefergelenke), massiver Erguß Osteochondritis und Perichondritis mit typischen Deformitäten bei Lues connata (sehr selten)	Erregeranzucht T-Spot-TB Erregeranzucht Mykobakterien-PCR Borrelien-Serologie Borrelien-PCR* TPHA, Cardiolipin-Mikrofloccungstest	Gelenkpunktat, Blutkultur, Eiter Heparinblut Gelenkpunktat, Biopsiematerial Serum Gelenkpunktat Serum
Infekt-reaktive Arthritis Akutes rheumatisches Fieber Reaktive Arthritis bei Urogenital- und Darminfektionen Begleit arthritis bei viralen Erkrankungen	wandernde Polyarthritis, kardiale und ZNS-Beteiligung (Chorea minor), subkutane Knötchen meist Oligoarthritis großer Gelenke im Gefolge eines enteralen oder urogenitalen Infektes (1-4 Wochen), ggf. kombiniert mit Urethritis und Uveitis (Reiter-Syndrom) meist transiente Mitbeteiligung von Gelenken im Rahmen akuter Virusinfektionen, chronische Arthritiden bei chron. Virushepatitis B und C	Nachweis β -hämolyzierender Streptokokken der Serogruppe A Antistreptolysin, Anti-DNAse B, Anti-Hyaluronidase, Anti-Streptokinase Antikörper gegen Chlamydia trachomatis, Yersinien, Campylobacter, Salmonellen, Shigellen Nachweis enteropathogener Erreger Nachweis von Mykoplasmen und Ureaplasmen PCR auf Chlamydia trachomatis HLA B27 (ca. 70% positiv) serologische Diagnostik: Parvo B19, Hepatitis B und C, EBV, CMV, Coxsackie, Dengue u.a.	Tonsillenabstrich, Eiter Serum Serum 3x Stuhl Urogenitalabstrich, Urin Morgenurin EDTA-Blut Serum
Spondylarthropathien Spondylitis ankylosans (M. Bechterew) Psoriasisarthritis Arthritis bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen <i>M. Crohn/ Colitis ulcerosa</i> <i>Zoeliakie M. Whipple</i>	Beginn meist als Sacroileitis, im Verlauf zunehmende Wirbelsäulen- und Thoraxversteifung, Augen- (Uveitis) und Herzbeteiligung (AV-Block) breites Spektrum unterschiedlicher Manifestationen an verschiedenen Gelenken möglich, geht in 15-20% der Fälle einer Psoriasis voraus Befall verschiedener Gelenke möglich, Aktivität korreliert oft mit Diarrhoe, meist keine erosiven Veränderungen	HLA-B27 (> 90 % positiv) keine spezifische Labordiagnostik HLA-B27 (ca. 70% positiv) x-ANCA, Becherzell-Ak/ Ak gegen exokrines Pankreas, Saccharomyces cerevisiae-Ak Calprotectin* Gliadin-Ak, Transglutaminase-Ak Nachweis von Tropheryma whipplei*	EDTA-Blut EDTA-Blut Serum Stuhl Serum Darmschleimhautbiopsie
Systemische entzündliche Erkrankungen Rheumatoide Arthritis Arthritis bei Kollagenosen und Vaskulitiden	Morgensteifigkeit der Gelenke, symmetrische Polyarthritis, primäre Lokalisation: Hand- und Fingergelenke, Rheumaknoten, erosive Arthritis, gelenknahe Osteoporose meist nicht erosive Oligo- oder Polyarthritis mit wechselndem Gelenkbefall	RF-IgM, CCP-Ak ANA, ENA, dsDNS-Ak, ANCA, zirkulierende Immunkomplexe, Komplement C3 und C4	Serum Serum
Kristallarthropathien Arthritis urica Pyrophosphat-Arthropathie (Pseudogicht)	Gichtanfall: meist Monarthritis im Großzehengrundgelenk mit Rötung und schmerzhafter Schwellung chronische Gicht: asymmetrische Arthritis mit periartikulären Tophi akuter Anfall gichtähnlich, am häufigsten Knie-, Schulter- u. Handgelenke befallen oft bei bereits bestehender Osteoarthrose und Chondrokalzinose, schwerer destruierender Verlauf	Harnsäure Harnsäurekristalle Kalziumpyrophosphatkristalle	Serum Gelenkpunktat Gelenkpunktat

* Untersuchungen sind keine oder stark eingeschränkte Kassenleistung

AAk-Abkürzung	AAk gegen
ACA	Centromere
AChRA	Acetyl-Cholin-Rezeptor
ACLA	Cardiolipin
AMA	Mitochondriale Antigene
ANA-IFT	Zellkerne von HEp-2 Zellen
ANCA	neutrophile Granulozyten
c-ANCA	cytoplasmat. Antigen in neutrophilen Granulozyten
p-ANCA	perinukleäres Antigen in neutrophilen Granulozyten
dsDNS	native Doppelstrang-DNS
GMA	glatte Muskulatur (alte Abkürzung: ASMA)
Golgi	Golgi-Apparat
Histon 1	Histoprotein H1
Jo -1	Histidyl-tRNS-Synthetase
LA	Lupus Antikoagulans
LKM	Liver-Kidney-Mikrosomen
LP	Leber-Pankreas-Ag
Mi-2	5 Proteine mit MG zwischen 30 und 220 kD
U ₁ -n-RNP	natives ribonukleäres Protein
PCNA	Zyclin
PM-Scl	(PM-1), Polymyositis/Sklerodermie-Übergangsgangantigenengruppe
rRNP	ribosomale Ribonucleoproteine
RF-IgM	Rheumafaktor
Scl-70	DNS Topoisomerase I
Sm	Glykoprotein mit MG 28, 29 kD
SS-A	Ribonucleoproteine mit MG 52 kD, 60 kD
SS-B	Phosphoproteine mit MG 48 kD
ssDNS	Einzelstrang-DNA

Abkürzung	Krankheit
MCTD	Multiple Connective Tissue Disease
CREST-Syndrom	Syndrom mit Calcinosis, Raynaud, Esophagitis (engl.), Sklerodaktylie, Teleangiektasie
SLE	systemischer Lupus erythematoses
PcP	primär chronische Polyarthrit
PBC	primär biliäre Zirrhose
RPGN	rapid progressive Glomerulonephritis
ai Hepatitis	autoimmun Hepatitis

Abkürzung Autoantikörper gegen

AChRA	Acetyl-Cholin-Rezeptoren
AMA-M 2	Mitochondrien, Subtyp M 2
ANA	nukleäre Antigene (Zellkerne von HEp 2-Zellen)
ANCA	cytoplasmatische Antigene in neutrophilen Granulozyten
EBM	epidermale Basalmembran
GBMA	glomeruläre Basalmembran
GMA	glatte Muskulatur
HMA	Herzmuskel
LBMA	Lungen-Basalmembran
LKM	Liver-Kidney-Mikrosomen, Leber-Nieren-Mikrosomen
MAK	Thyreoidea-Mikrosomen
NNR	Nebennierenrinde
PCA	Parietalzellen (Magen)
PTA	Parathyreoidea
SKMA	Skelettmuskel
STAK	Stachelzell-desmosomen
TAK	Thyreoglobulin
TRAK	TSH-Rezeptor

Krankheitsbild

ai Hepatitis	autoimmun Hepatitis
PBC	primär biliäre Zirrhose
RPGN	rapid progressive Glomerulonephritis
M. gravis	Myasthenia gravis

Definitionen

Antinukleäre Antikörper (ANA)

ANA umfassen alle Autoantikörper, die gegen Bestandteile des Zellkerns gerichtet sind, wie z. B. doppelsträngige DNS (dsDNS), einzelsträngige DNS (ssDNS), Histone und ENA.

Extrahierbare nukleäre Antigene (ENA)

Der Begriff **ENA-Ak** geht zurück auf die ersten Isolierungen von Zellkernantigenen mittels Extraktion und umfaßt Autoantikörper gegen definierte Zellkernantigene wie z. B. SS-A, SS-B, Sm, nRNP, Scl-70 oder Jo-1.

Vorkommen von dsDNS-Ak und ENA-Ak

ds-DNS-Ak werden vor allem bei aktivem SLE (systemischer Lupus Erythematoses) gefunden. Bei Remission kann die Konzentration bis unter die Nachweisgrenze abfallen. Anstieg von dsDNS-Ak kann einem SLE-Schub vorausgehen.

Sm-Ak sind hochspezifisch für SLE.

U₁nRNP-Ak sind pathognomonisch für das Sharp-Syndrom, auch MCTD (Mixed Connective Tissue Disease) genannt.

SS-A-Ak, Sjögren-Syndrom-A-Antikörper, auch Anti-Ro genannt. Vorkommen bei Sjögren-Syndrom, SLE, Vaskulitis. Bei Schwangeren mit SLE und positiven SS-A-Ak besteht die Gefahr eines kongenitalen AV-Blocks des Kindes. Bei Schwangeren ohne SLE aber positiven SS-A-Ak entwickeln die Kinder gehäuft einen SLE.

SS-B-Ak, Sjögren-Syndrom-B-Antikörper, auch Anti-La genannt. Vorkommen bei SLE, Sjögren-Syndrom und in 15% bei monoklonalen Gammopathien.

Scl-70-Ak, auch Topoisomerase-1-Ak genannt. Vorkommen bei Sklerodermie und CREST-Syndrom (Calcinosis, Raynaud, Esophagus Dismotility, Sclerodactyly, Teleangiectasia).

Jo-1-Ak, auch Histidyl-t-RNS-Ak genannt. Vorkommen bei Polymyositis, Dermatomyositis und Anti-t-RNS-Synthetase-Syndrom.

t-RNS-Synthetase-Ak

Indikation

ANA als Screeningtest bei Verdacht auf

Kollagenosen:

SLE, medikamenteninduzierter LE, subakut kutaner LE, Sharp-Syndrom (MCTD), CREST-Syndrom, Sjögren-Syndrom, Sklerodermie, Dermatomyositis, Polymyositis,

Polymyalgia rheumatica, rheumatoide Arthritis

andere Autoimmunerkrankungen:

chronisch aktive Hepatitis (CAH), Thyreoiditis, Myasthenia gravis, Polyendokrinopathiesyndrom, Panarteriitis nodosa.

dsDNS-Ak und ENA-Ak

nach positivem ANA-Ergebnis, Verlaufskontrolle, siehe auch Tabelle unten.

Hinweise zu Laborparametern

ANA werden mittels Immunfluoreszenztest (IFT) unter Verwendung von **HEp2-Zellen** (humane Epithelzellkarzinom-Linie 2) bestimmt und das ggf. vorliegende Fluoreszenzmuster angegeben. Positive ANA-Ergebnisse sollten z. B. mittels dsDNS-Ak und ENA-Ak differenziert werden.

ANA positiv, ENA-Ak negativ

ENA-Ak erfassen einen Teil der gegen bekannte Antigene gerichteten ANA. Daneben gibt es eine Vielzahl von ANA-Spezifitäten gegen bekannte und unbekannte Antigene, für die derzeit kein etabliertes Testverfahren existiert.

Nachweisbare ANA oder ENA-Ak sind kein Beweis für das Vorliegen einer Kollagenose, sondern ein Kriterium von mehreren.

LE-Zellen

Die Bestimmung des LE-Zellphänomens ist überholt und durch den Nachweis der ANA ersetzt.

Vorgehen bei V. a. Kollagenose

- ANA, falls positiv:
- dsDNS-Ak,
ENA-Ak-Screening, falls positiv:
- SS-A-, SS-B-, RNP/Sm-, Sm-, Scl-70-, Jo-1-Ak.

Anforderung

ANA, dsDNS-Ak, ENA-Screening, SS-A-, SS-B-, Sm-, U₁nRNP-, Scl-70-, Jo-1-Ak. Bitte gewünschten Antikörpernachweis explizit angeben.

Material

1 ml Serum je Antikörper

Häufigkeit von ANA, dsDNS-Ak, ENA-Ak und Klinik bei typischen Krankheitsbildern

Krankheitsbild	ANA	dsDNS	ENA-Screening						weitere AAK	Klinik
			SS-A	SS-B	Sm	nRNP/Sm	Scl-70	Jo-1		
SLE	+++	+++	++	+	+	++				Allgemeinsymptome, Muskel-, Gelenkbeschwerden, Hautveränderungen, Psychose, Epilepsie, Pleuritis, Kardiitis, pulmonale Infiltrationen, Nierenveränderungen, hämolytische Anämie u. a.
subakut kutaner LE	++		+							Schmetterlingserythem, Hyperästhesie, Tapeziernagelphänomen
Sharp-Syndrom	+++					+++				Überlappungssyndrom aus SLE, Sklerodermie, Polymyositis, rh. Arthritis
Sklerodermie	+++	+				+	+++		Centromer-Ak	Raynaud-Syndrom, Schluckstörungen, Herz-, Lungen-, Nierenbeteiligung
Polymyositis	++								PM-1-Ak	Myositis, lila Gesichtserythem, Ösophagus-, Nierenbeteiligung
Dermatomyositis	++									Polymyositis mit Hautbeteiligung
Rheumat. Arthritis	+++	+	+			+			RF, Keratin-Ak	symmetrische Arthritis an kleinen Fingergelenken, zentripetales Fortschreiten; Haut-, Gefäß-, Herzbeteiligung
Sjögren-Syndrom	+++		+++	+++					Parotis-Ak	trockene Augen, trockener Mund

Häufigkeit > 50 %: +++
 30-50 %: ++
 < 30 %: +

Lyme-Borreliose

Labordiagnostik

Laborinformation

Die **Lyme-Borreliose** ist eine durch die Spirochäte **Borrelia burgdorferi** hervorgerufene und die häufigste durch **Zecken** übertragene Infektionskrankheit. Sie ist eine Multisystemerkrankung, die mehrere Stadien durchlaufen kann.

Epidemiologie

Die drei häufigsten in Europa verbreiteten Unterarten der Gattung *Borrelia burgdorferi sensu lato* sind *Borrelia afzelii* (ca. 40%), *Borrelia garinii* (ca. 40%) sowie *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (ca. 20%). *Borrelia spielmanii* wurde kürzlich als neue Art beschrieben.

Borrelien werden durch Zecken der Gattung *Ixodes* (In Europa: *Ixodes ricinus* – Gemeiner Holzbock) übertragen. In Deutschland sind adulte Zecken im Durchschnitt zu 20%, Nymphen zu 10% und Larven nur zu etwa 1% infiziert. Die Übertragung erfordert einen längeren Saugakt (ca. 12-24 h). Nach bisherigen Erkenntnissen führt ein Zeckenstich bei 1,5 – 6% der Betroffenen zur Infektion (einschließlich der klinisch inapparenten Fälle); bei 0,3 – 1,4% ist mit einer manifesten Erkrankung zu rechnen. Erfolgt der Stich durch eine infizierte Zecke, erhöht sich die Übertragungswahrscheinlichkeit auf über 20%.

In Endemiegebieten sind bei bis zu 25% der Bevölkerung, bei Risikogruppen (Forstarbeiter, Jäger) bis zu 40% Borrelien-Ak nachweisbar. Viele Zeckenstiche bleiben unbemerkt. Die Infektion hinterlässt keine Immunität, Reinfektionen sind möglich.

Labordiagnostik

➤ Antikörperrnachweise:

- Borrelien-Ak IgG und IgM (LIA) im Serum als Suchtest
- Borrelien-Ak IgG und IgM (Immunblot) im Serum als Bestätigungstest
- Borrelien-spezifischer Antikörperindex im Liquor/Serum-Paar bei V. a. Neuroborreliose

➤ Erregernachweis mittels PCR in Hautbiopsat*, Synovialflüssigkeit oder -gewebe* und Liquor

➤ ELISPOT Borrelien* im Heparinblut

➤ Untersuchung der Zecke auf Borrelien mittels PCR*

*Keine Kassenleistung!

Hinweise zu den Untersuchungen

Antikörperrnachweise

Borrelien-Ak IgM werden in der Regel 2-6 Wochen nach Zeckenstich positiv und persistieren 3-6 Monate; in Einzelfällen längere Persistenz (bis zu 3 Jahren) möglich. Prädominanz im Stadium I.

Borrelien-Ak IgG erscheinen durchschnittlich nach 4-8 Wochen. IgG-Ak gegen VLsE sind jedoch gelegentlich schon vor dem Auftreten von IgM nachweisbar. Prädominanz bei längerer Krankheitsdauer. Persistenz über Jahrzehnte möglich, bei Kindern oft schnellerer Abfall.

Als Suchtest wird im Labor ein Lumineszenzimmunoassay (LIA) verwendet, positive oder grenzwertige Ergebnisse werden mit einem Immunblot bestätigt. Bei zweifelhaften Ergebnissen sollte der Befund innerhalb von 2 Wochen kontrolliert werden. Serologische Verfahren eignen sich nicht zur Kontrolle des Therapieerfolges.

PCR

Sensitivität im Hautbiopsat (Erythema migrans, Acrodermatitis) und in Synovialflüssigkeit oder -gewebe (Lyme-Arthritis) ca. 50-70%, im Liquor (bei akuter Neuroborreliose) nur ca. 10-30%.

ELISPOT Borrelien

Nachweis der Interferon-gamma Freisetzung von Lymphozyten nach Stimulation mit Borrelien-Antigenen. In Einzelfällen positive Reaktion noch vor der Bildung von IgM. Der ELISPOT wird im Vergleich zu IgG-Antikörpern wahrscheinlich früher negativ (nach ca. 6 Monaten bis 1 Jahr). Neues Verfahren mit noch begrenzter Datenlage.

Untersuchungen bei V.a. Neuroborreliose

Der Nachweis eines erhöhten Liquor/Serum-Antikörperindex (>1,5) gilt als das sensitivste Testverfahren (50-70%), die Sensitivität der PCR ist deutlich geringer.

Weitere Befunde: Zunahme der Liquorzellzahl auf einige Hundert/µl mit mononukleärem Zellbild und Erhöhung der Immunglobuline im Liquor (IgG, IgA und IgM: sogenannte Dreiklassenreaktion).

Stadien, Klinik und Antikörperrnachweis der Borreliose

	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3
Latenz	Tage bis Wochen	bis zu 1 Jahr	Jahre bis Jahrzehnte
Organsystem			
Haut (Erreger überwiegend <i>Borrelia afzelii</i>)	Erythema migrans	Lymphadenosis cutis benigna	Akrodermatitis chronica atrophicans
Gelenke			Lyme-Arthritis (meist ein großes Gelenk, Knie oder Sprunggelenk betroffen)
Nervensystem (Erreger überwiegend <i>Borrelia garinii</i>)	Akute Neuroborreliose meist mit Fazialisparese (häufig bei Kindern)	Lymphozytäre Meningoradikulitis Bannwarth Abduzens- oder Fazialisparese	Chronische Enzephalomyelitis
Herz		Lyme-Karditis, AV-Block Myoperikarditis	

Antikörper positiv in %			
Borrelien-IgG	10 - 50	50 - 100	90 - 100
Borrelien-IgM	50 - 90	15 - 70	3 - 7

Definition und Krankheitsbild

Das **Antiphospholipid-Syndrom (APS)** ist eine Autoimmunerkrankung, die durch das Auftreten von venösen und arteriellen Thrombosen, Spontanaborten oder anderen Komplikationen in der Schwangerschaft gekennzeichnet ist. Die Ursache ist das Auftreten von Antiphospholipid-Antikörpern. Diese Antikörper sind gegen Komplexe aus negativ geladenen Phospholipiden und Proteinen gerichtet, wie das Cardiolipin, β 2-Glykoprotein-1, Phosphatidylserin oder das Prothrombin. Durch die Antiphospholipid-Antikörper kommt es zu einer PTT-Verlängerung, die aber in vivo zu keiner Blutungsneigung führt, sondern im Gegenteil zu einer venösen (und z. T auch arteriellen) Thromboseneigung. Bei Schwangeren kommt es zu gehäuften Aborten.

Die Erkrankung tritt isoliert oder im Zusammenhang mit anderen Autoimmunerkrankungen auf, insbesondere dem systemischen Lupus erythematodes (aber auch bei M. Crohn, ITP, chronische Polyarthritis, Vaskulitis) und ist bei Frauen häufiger als bei Männern.

Außerdem muss zwischen Patienten mit eindeutigem APS und solchen unterschieden werden, bei denen nur vorübergehend Anti-Phospholipid-Ak nachweisbar sind (z.B. bei viralen oder bakteriellen Infektionskrankheiten). Bei Kindern können diese während und nach Infektionserkrankungen relativ häufig nachgewiesen werden. Patienten mit Malignomen oder arzneimittelbedingten Erkrankungen können ebenfalls Anti-Phospholipid-Ak entwickeln.

Der labordiagnostische Nachweis umfasst **Cardiolipin-Ak**, **β 2-Glykoprotein-1-Ak** (β 2-GP1-Ak) und die unten aufgeführten gerinnungsphysiologischen Tests auf **Lupus-Antikoagulans**.

Diagnosekriterien für das APS:

Ein APS ist anzunehmen bei Vorliegen eines der unten genannten Symptome zusammen mit mindestens einem Laborkriterium.

Klinische Symptome:	venöse oder arterielle Thrombose ein oder mehrere Aborte Frühgeburten wegen Eklampsie oder Plazentainsuffizienz
Laborteste:	Lupus antikoagulans im Plasma Anticardiolipinantikörper (IgG oder IgM) in mittleren oder hohen Titer (EIA) β2-Glykoprotein-1-Ak (IgG oder IgM) in mittleren oder hohen Titer (EIA)

→ Der labordiagn. Nachweis sollte bei mindestens **2 Untersuchungen im Abstand von 12 Wochen positiv** sein.

Klinische Symptome bzw. Indikationen Rezidivierende, ungeklärte Thrombosen

Venenthrombose

Beinvenen, Armvenen, Vena cava inferior, Nierenvene,
Budd-Chiari-Syndrom, Sinusvenenthrombose
Lungenembolie, Nierenvenenthrombose

Arterienthrombose

ZNS: Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken
Augenarterienthrombose
Koronarien: Herzinfarkt
Extremitäten: AVK

Schwangerschaftskomplikationen

rezidivierende Spontanaborte (2. - 3. Trimester),
intrauteriner Fruchttod, Frühgeburt, Präeklampsie,
Wachstumsretardierung des Föten

Thrombozytopenie

Meist gering ausgeprägte Thrombozytopenie.
unklare PTT-Verlängerung (oder unklarer niedriger Quickwert)

Lupus erythematodes bzw. verwandte Kollagenosen (und V.a.)

Labordiagnostik

Es findet sich meist schon als erster Hinweis eine verlängerte PTT und dann sollte nach der Ursache geforscht werden.

Gerinnungsphysiolog. Lupus-Antikoagulans (LA)-Nachweis

Darunter fallen folgende einzelne Gerinnungsuntersuchungen, die immer zusammen durchgeführt und bewertet werden:

(sie müssen nicht einzeln angefordert werden!)

Lupus sensitive PTT: PTT, die besonders empfindlich auf das Lupus antikoagulans reagiert

LA Screening: Ein Test basierend auf der dRVVT (diluted Russell's Viper Venom Time); der Test enthält wenig Phospholipide und ist deshalb sehr sensitiv gegenüber LA-Antikörper.

LA Bestätigungstest: Fällt der Screening-Test positiv aus, werden Phospholipide in hoher Konzentration eingesetzt, die die LA-Antikörper – falls vorhanden - neutralisieren und dadurch die Gerinnungszeit verkürzen.

Falls einer der oben aufgeführten Tests positiv ausfällt, wird zur Bestätigung die **Kaolin-clotting-time** durchgeführt. Dabei handelt sich um eine manuell durchgeführte PTT, die als Reagenz keine Phospholipide, stattdessen Kaolin enthält.

Cardiolipin-Ak EIA

Cardiolipin-Ak sind gegen den Komplex aus Cardiolipin und β 2-GP1 gerichtet. Falsch positive Ergebnisse durch Reaktion mit Phospholipiden werden bei Infektionskrankheiten (Lues, Hepatitis B, Borreliose, Helicobacter pylori-Infektion u. a.) und Malignomen gefunden. Bei Infektionen nachgewiesene Cardiolipin-Ak sind meist niedrig konzentriert. 30 - 50% der Patienten mit mittleren und hohen Cardiolipin-AK-Titern zeigen klinische Symptome des APS.

Cardiolipin-Ak IgG

Cardiolipin-Ak IgG in hohen Konzentrationen sind sehr stark mit dem Risiko für venöse Thrombosen und Lungenembolie assoziiert.

Cardiolipin-Ak IgM

Cardiolipin-Ak IgM sind nicht so spezifisch und kommen in niedriger Konzentration auch bei Gesunden, z.B. nach Infektionskrankheiten vor.

Hinweis: Zur Abklärung eines primären bzw. sekundären Antiphospholipid-Syndroms sollten immer sowohl die Cardiolipin-Ak als auch der Lupus-Antikoagulans-Nachweis durchgeführt werden.

β 2-GP1-Ak EIA IgG/IgM

Die Höhe der Antikörper korreliert eng mit dem Thromboserisiko bei APS. Falsch positive Ergebnisse treten seltener auf als bei den Cardiolipin-Ak.

β 2-GP1 hemmt die Bildung von Faktor Xa. Diese gerinnungshemmende Funktion wird durch β 2-GP1-Ak gestört.

Anforderung und Material

Cardiolipin-Ak EIA	1 ml Serum
β 2-GP1-Ak EIA	1 ml Serum
Lupus-Antikoagulans (Screening, Bestätigungstest, Kaolin-clotting-time)	3 ml Citratplasma gefroren

Hinweis

Bitte nicht **Cardiolipin-Ak Mikroflockungstest** anfordern. Dieser Test dient im Rahmen der Lues-Serologie zur Therapieerfolgskontrolle und ist zum Nachweis der Cardiolipin-Ak bei APS zu unempfindlich.

Chlamydia trachomatis

Laborinformation

Erreger

Chlamydia trachomatis ist ein Gram-negatives Bakterium, dessen Vermehrung obligat intrazellulär in Zylinderepithelzellen erfolgt. Verschiedene Serotypen (A,B,C; D bis K; L1-3) rufen vor allem Erkrankungen des Urogenitaltraktes und der Konjunktiven hervor (siehe Tabelle). Die in Mitteleuropa auftretenden Infektionen werden fast ausschließlich von den C. trachomatis Serotypen D bis K verursacht.

Klinische Bedeutung

Die genitale Chlamydieninfektion ist die häufigste sexuell übertragbare bakterielle Erkrankung. Unbehandelt persistieren die Erreger über einen Zeitraum von mehreren Jahren (durchschnittlich 4 Jahre). Die Erkrankung verläuft bei 80% der infizierten Frauen und bei 50% der Männer asymptomatisch. Die in der Regel leichte Symptomatik präsentiert sich bei Frauen als ungewöhnlicher vaginaler Ausfluss, Zwischenblutung, Blutung nach dem Verkehr oder Dysurie, bei Männern als Harnwegsinfekt mit Ausfluss, gelegentlich als Prostatitis/ Epididymitis oder Proktitis. Bei Frauen kann eine aufsteigende Infektion über die Tuben zu chronisch entzündlichen Veränderungen im kleinen Becken führen (Pelvic Inflammatory Disease, PID). Die Infektion mit C. trachomatis ist die häufigste infektiöse Ursache für Infertilität.

Reaktive Arthritis und M. Reiter sind mögliche immunologisch bedingte Folgeerkrankungen bei beiden Geschlechtern.

Eine Infektion mit C. trachomatis erhöht das Risiko für die Übertragung von HIV und kann als Kofaktor für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms bei HPV-positiven Frauen wirken.

Epidemiologie

- Übertragung sexuell oder intra partum als Schmierinfektion
- Inkubationszeit 1-3 Wo.
- 300.000 jährliche Neuerkrankungen in Deutschland
- Prävalenz: 2-5%, bei Personen unter 25 Jahre 5-10%.

Diagnostik

Erregernachweis

Der Nachweis des Erregers oder Erreger-spezifischer Nukleinsäure erfolgt im Urin, aus Urogenitalabstrichen oder im Sperma. Wegen der häufig sehr geringen Erregerkonzentration sollten hochsensitive Nukleinsäureamplifizierende Tests (NATs) zum Einsatz kommen.

Der Erregernachweis mittels Immunfluoreszenz (IFT) ist speziellen Indikationen (Trachom, Lymphogranuloma venereum) vorbehalten, da die für die Routine eingesetzten NATs die entsprechenden Serotypen nicht erfassen.

Antikörperrnachweis

Die Serologie kann den Erregernachweis nur ergänzen. Antikörper der Klasse IgA steigen 2-4 Wo., IgG-AK 6-8 Wo. nach Primärinfektion an, IgM-Ak spielen für die Diagnostik keine Rolle. Hohe IgG- und nachweisbare IgA-Ak sprechen für eine floride Infektion, hochtitrige oder lang persistierende IgA-Ak sind oft mit chronischen Infektionen oder einer reaktiven Arthritis assoziiert. Bei einer C. trachomatis bedingten Tubenschädigung mit Infertilität finden sich häufig Antikörper gegen chlamydiales Heat Shock Protein 60 (cHSP60-IgG). Der Abfall der Antikörperkonzentration nach ausgeheilter Infektion kann 1-2 Jahre dauern.

Weiterführende Diagnostik

In Risikogruppen sollten Doppelinfektionen mit Gonokokken und anderen Erregern sexuell übertragbarer Krankheiten in Betracht gezogen werden. Ggf. sinnvoll sind daher der Gonokokkennachweis im Urin (PCR) sowie der Ausschluss einer Lues (TPHA-Test) und einer HIV-Infektion.

Therapie

Antibiotika der Wahl gegen C. trachomatis sind Tetracykline, Makrolide und Gyrasehemmer. Sexualpartner müssen konsequent mitbehandelt werden, um eine Reinfektion zu verhindern.

Therapiedauer: mindestens 14 Tage

Screening auf genitale C. trachomatis-Infektionen bei Frauen

Das Screening auf C. trachomatis ist in den Mutterschafts-Richtlinien verankerter Bestandteil der Vorsorgeuntersuchungen für Schwangere und sollte bei der ersten Vorstellung nach Feststellung der Schwangerschaft erfolgen. Weiterhin können sexuell aktive Frauen bis zum vollendeten 25. Lebensjahr **einmal jährlich („im Krankheitsfall“=4 Quartale)** ein Screening auf C. trachomatis in Anspruch nehmen. Das Screening sollte auch im Zusammenhang mit einem Schwangerschaftsabbruch angeboten werden.

Im Rahmen von Screeninguntersuchungen stellt ausschließlich die Untersuchung einer Urinprobe mittels NAT eine über den EBM abrechnungsfähige Leistung dar.

Anforderung und Material	
Erregernachweise	
C. trachomatis-NAT	5-10 ml Spontanurin im Urinröhrchen oder Becher, keinen Urikulit verwenden! Bevorzugt 1. Portion vom Morgenurin einsenden (keinen Mittelstrahlurin), da hier die Erregerkonzentration am höchsten ist.
	Urogenitalabstrich (Roche-Amplicor-Besteck oder DNA-Sonden-Besteck) Kein Screening, nur als kurative Leistung bei Krankheitsverdacht!
	1 ml Sperma
C. trachomatis-DNA-Sonde	Urogenitalabstrich (DNA-Sonden-Besteck) <u>Hinweis:</u> weniger sensitives Verfahren, als IGEL-Leistung kostengünstiger als NAT; keine Kassenleistung
C. trachomatis-IFT	Urogenitalabstrich, Augenabstrich (spezielles IFT-Besteck verwenden) <u>Hinweis:</u> weniger sensitives Verfahren bei besonderer Indikation; keine Kassenleistung
Antikörperrnachweise	
C. trachomatis-AK (IgA, IgG, cHSP60-IgG)	1 ml Serum cHSP60-IgG bitte gezielt anfordern!

Serotyp	Assoziierte Erkrankungen	Vorkommen	Übertragung	Labordiagnostik bevorzugtes Verfahren fett
A-C	Trachom (chronische Keratokonjunktivitis, Erblindung)	Tropen	Schmierinfektion	IFT (Augenabstrich) Antikörper
D-K	Mann: Urethritis, Prostatitis, Epididymitis, Proktitis, Konjunktivitis Reaktive Arthritis, M. Reiter	weltweit	Sexualkontakte Schmierinfektion bei Konjunktivitis („Schwimmbadkonjunktivitis“)	NAT (Urin, Sperma, Prostatasekret, Harnröhrenabstrich) Antikörper
	Frau: Urethritis, Proktitis, Zervizitis, Bartholinitis, Endometritis, Salpingitis, Adnexitis, PID, Konjunktivitis, Infertilität, ektope Schwangerschaft Reaktive Arthritis, M. Reiter			NAT (Urin, Cervixabstrich) Antikörper incl. cHSP60-IgG
	Neugeborene: Einschlusskörperchen-Konjunktivitis, atypische Pneumonie	weltweit	intra partum bei Passage durch den Geburtskanal	NAT (Augenabstrich, Trachealsekret, Rachenspülwasser)
L1-3	Lymphogranuloma venereum	Tropen, weltweit als Koinfektion bei HIV zunehmend	Sexualkontakte	IFT (Ulcusabstrich, Lymphknotenaspirat)

Durchfallerkrankungen

Darminfektionen

Allgemeine wichtige Informationen

Das Erregerspektrum bei infektiöser Diarrhoe umfasst enteropathogene Bakterien (u. a. Salmonellen, Shigellen, Yersinien, Campylobacter), Viren (u. a. Rota-, Adeno-, Noroviren), Protozoen (u. a. Amöben, Lamblien, Cryptosporidien) sowie ggf. auch Pilze.

Die Einbeziehung klinischer und anamnestischer Angaben gestattet Rückschlüsse auf das wahrscheinliche Erregerspektrum.

Wir empfehlen, die in der rechten Spalte vorgeschlagenen symptom- und anamnese-orientierten Untersuchungsspektren bei der gezielten Testauswahl zu berücksichtigen (**Anforderung auf einzelne Erreger wird erbeten**).

Eine ausreichende Sensitivität wird durch die Untersuchung von **3 Stuhlproben (3 aufeinanderfolgende Tage)** gewährleistet.

Die Untersuchungen bei meldepflichtigen Erregern sind budgetfrei, bitte geben Sie die **Ausnahmekezziffer 32006** an.

Wichtige klinische Angaben

Bitte die **klinischen Angaben auf dem Überweisungsschein** genau **vermerken**.

Art der Diarrhoe

Wässrig oder blutig

Verlauf der Diarrhoe

Akut oder chronisch

Antibiotika

Insbes. Cephalosporine, Penicilline und Lincosamide (Clindamycin, Lincomycin)

Länger als 2 Wochen gegebenes Antibiotikum

Disposition/Immunschwäche

Immunsuppressiva, Zytostatika, Transplantation, Tumorerkrankung, HIV

Auslandsaufenthalt

Reiseland

Enteritisausbruch - Gemeinschaftseinrichtungen

Personen aus Lebensmittelproduktion, Küche, Gemeinschaftseinrichtungen (Kinder-, Alters-, Pflegeheim, Justizvollzugsanstalt etc.), bitte lokale epidemiologische Situation beachten.

Erläuterungen

TPE = „Typhus/Paratyphus/Enteritis“-Gruppe, umfasst Salmonella/Shigella/Yersinia/Campylobacter spp.

Darmpathogene E. coli = EHEC, EPEC

EHEC = Enterohämorrhagische E. Coli (u. a. Hämolytisch-Urämisches Syndrom - HUS) inkl. Shiga-like-Toxin

EPEC = Enteropathogene E. Coli, insb. bei Säuglingen („Dyspepsie-coli“)

Symptom- und anamnese-orientierte Untersuchungsspektren für Stuhlproben

Grundprogramm

TPE, darmpathogene E. coli

Zusatzuntersuchungen

Wässrige Diarrhoe

Amöben, Lamblien, Cryptosporidien, Rota-, Adenoviren, Noroviren

Wässrige Diarrhoe nach Antibiose

Clostridium spp., Pilze

Blutige Diarrhoe

Clostridium spp., Aeromonas spp., Balantidium coli, Amöben, Lamblien, Cryptosporidien

Immunschwäche

Fakultativ pathogene Darmkeime (Resistenztestung!), Mykobakterium spp. (Resistenztestung!), Wurmeier, Balantidium coli, Amöben, Lamblien, Cryptosporidien, Kokzidien, Mikrosporidien, Rota-, Adenoviren, Pilze

Auslandsaufenthalt

Aeromonas spp., Vibrio spp., Wurmeier, Balantidium coli, Amöben, Lamblien, Cryptosporidien, Kokzidien, Rota-, Adenoviren

Enteritisausbruch - Gemeinschaftseinrichtungen

Rota-, Adenoviren, Noroviren (nur bedingt Kassenleistung)

Besondere klinische Konstellationen - Stuhlproben

Chronische Diarrhoe und/oder Oberbauchbeschwerden, Völlegefühl, Meteorismus

Yersinia spp., Clostridium spp., Aeromonas spp., Wurmeier, Balantidium coli, Amöben (Stuhl + Serologie), Lamblien, Cryptosporidien, Kokzidien

M. Crohn, Colitis ulcerosa

TPE, Clostridium spp., Aeromonas spp.

Pruritus ani

Oxyureneier (Abklatschpräparat der Perianalfaltenregion mittels Klarsichtklebestreifen bitte auf Objektträger aufkleben)

Duodenalsekret

Untersuchung auf vegetative Lamblienformen

Zur Fixierung Duodenalsekret bitte sofort je 1 ml in Röhrchen mit Natrium-Essigsäure-Formalin (SAF)-Medium sowie in leeres Stuhl Röhrchen geben. Röhrchen mit SAF bitte im Labor anfordern.

Clostridium spp. = Clostridium difficile (pseudomembranöse Kolitis) + perfringens (Enterocolitis necroticans)

Kokzidien = Gruppe von Einzellern, umfasst Cryptosporidium parvum, Cyclospora cayetanensis, Isospora belli und Sarcocystis hominis.

Mikrosporidien = Einzeller, relevant bei HIV/AIDS

Noroviren = Norwalk-like-Viren

Definition und Pathophysiologie	Labordiagnostik	Parameter	Material
<p>Chronische Diarrhoe ist gekennzeichnet durch ein Stuhlgewicht > 250g/Tag bei über 3 Stuhlentleerungen/Tag, eher dünnflüssiger Konsistenz und einer Dauer > 2-3 Wochen.</p> <p>Je nach zugrunde liegender Funktionsstörung kommt es zu typischen Stühlen. Dabei können gleichzeitig mehrere Diarrhoeformen vorliegen (z. B. exsudative und osmotische Diarrhoe).</p> <p>Chronische Diarrhoe kann Manifestation einer ernsthaften organischen Erkrankung sein und erfordert eine weitergehende Diagnostik.</p>	<p>Basisdiagnostik Mikrobiologie</p> <p>Blut / Entzündung</p> <p>Verdauungssekrete</p> <p>Entzündungsstatus</p> <p>Malabsorption</p>	<p>TPE ("Typhus/Paratyphus/Enteritidis"-Gruppe), darmpathogene E.coli (inkl. Toxin)</p> <p>Hemofec, Albumin, Hämoglobin immunol.*, α-1-Antitrypsin, Lysozym, Calprotektin**</p> <p>Gallensäuren, Pankreatische Elastase β-Carotin (bei mangelnder Fettresorption im Serum vermindert < 470 μg/l hochspezifisch für Steatorrhoe, Parameter der Wahl, besser als Fett im Stuhl)</p> <p>CRP, Elektrophorese, Ferritin, IgG, IgA, IgM Differentialblutbild BKS</p> <p>Calcium, Phosphat, Albumin, Vitamin B12, Vitamin D25</p>	<p>3 x Stuhl</p> <p>Stuhl</p> <p>3 x Stuhl Serum</p> <p>Serum EDTA-Blut BKS-Röhrchen Serum</p>
Diarrhoeform	Ursachen	Parameter	
<p>Exsudative Diarrhoe Störungen von Sekretion und Resorption: • wässrige, schleimige Diarrhoe durch Adhäsion von Pathogenen oder Toxinen mit Zerstörung des Bürstensaums • oft blutige Diarrhoe durch Mucosainvasion • lokale Gewebeschädigung (Erosionen, Nekrosen, Ulcerationen) durch Autoimmunprozesse</p> <p>Stuhl: • eher dunkel, blutig • häufig schleimig • kleine Mengen</p>	<p>Vorwiegend Dickdarmbeteiligung Infektion</p> <p>Antibiotika assoziiert Colitis ulcerosa</p> <p>Morbus Crohn</p> <p>Dünndarmbeteiligung M. Whipple</p>	<p>TPE, darmpathogene E.coli (inkl. Toxin), Clostridium spp. (inkl. Toxine), Amöben (Stuhl + Serum), Lamblien, Cryptosporidien, Kokzidien, Wurmeier</p> <p>Nach Auslandsaufenthalt zusätzlich: Aeromonas spp., Vibrio spp., Balantidium coli</p> <p>Bei Immunschwäche zusätzlich: Fakultativ path. Darmkeime (u. a. Proteus spp., Aeromonas hydrophila / caviae, Pseudomonas spp., andere Nonfermenter) Mykobakterien spp., Mikrosporidien, Pilze</p> <p>Clostridium difficile (Kultur + Toxin)</p> <p>x-ANCA, Becherzell-Ak, Vitamin B12, Vitamin D25 α-1-Antitrypsin, Lysozym, Calprotektin**</p> <p>Exokrine Pankreas-Ak, Saccharomyces cerevisiae-Ak, Vitamin B12, Vitamin D25 α-1-Antitrypsin, Lysozym, Calprotektin**</p> <p>Tropheryma whipplei-Direktnachweis</p>	<p>3 x Stuhl</p> <p>3 x Stuhl Serum 3 x Stuhl</p> <p>Serum Serum 3 x Stuhl</p> <p>Dünndarm- biopsie (nativ)</p>
<p>Osmotische Diarrhoe Hyperosmolarer, nicht resorbierbarer Nahrungsbrei mit nachfolgendem Wassereinstrom bei Enzymmangel oder Resorptionsstörung, oft mit Gewichtsverlust und Ernährungsmängeln. Auslösung auch durch Fruktose, Sorbitol, Mannitol in Obst, Kaugummi, Diätahrung u. a..</p> <p>Stuhl: • fettig, übelriechend, • große Mengen, • Besserung durch Fasten</p>	<p>Malabsorption infolge Zöliakie (Sprue) Kohlenhydrat-Malabsorption • Laktoseintoleranz • Fruktoseintoleranz Nahrungsmittelallergie</p> <p>induzierter Diarrhoe Laxantienabusus Medikamente</p> <p>Maldigestion infolge Gallensäuremangel durch Cholestase Gallensäureverlustsyndrom (M. Crohn, Ileumresektion) Exokr. Pankreasinsuffizienz Sekretionsstörung bei Mukoviszidose</p>	<p>Gliadin-, Transglutaminase-Ak</p> <p>Laktosebelastungstest, Laktase-Genuntersuchung Fruktosebelastungstest</p> <p>RAST auf Nahrungsmittel (FX5 als Screening, Einzelallergene nach Anamnese)</p> <p>Laxantiennachweis Medikamentenscreening mit Angabe des nachzuweisenden Wirkstoffes</p> <p>GOT, GPT, γ-GT, AP, Bilirubin ges., β-Carotin, CEA, CA19-9 Gallensäuren gesamt, Pankreatische Elastase Gallensäuren gesamt</p> <p>Pankreatische Elastase, β-Carotin Pankreatische Elastase, β-Carotin Genetische Untersuchung auf Mukoviszidose</p>	<p>Serum</p> <p>Je 5 x NaF-Blut (s. Leistungsverz.) Serum</p> <p>24h-Urin Spontanurin</p> <p>Serum 3 x Stuhl 3 x Stuhl</p> <p>3 x Stuhl, Serum 3 x Stuhl, Serum EDTA-Blut</p>
<p>Sekretorische Diarrhoe Gesteigerte Elektrolyt- und Wassersekretion nach Aktivierung der Adenylatzyklase durch Bakterientoxine, Hormone des Gastrointestinaltraktes.</p> <p>Stuhl: • wässrig, schaumig, hell, • kein Blut/Schleim, • große Mengen, • unverdaute Nahrungsreste • keine Besserung durch Fasten</p>	<p>Vorwiegend Dünndarmerkrankung Bakterielle Enterotoxine</p> <p>Endokrine Ursachen Hyperthyreose Karzinoidsyndrom Zollinger-Ellison-Syndrom</p> <p>Verner-Morrison-Syndrom (VIPom)</p>	<p>TPE, darmpathogene E.coli (inkl. Toxin), Clostridien (inkl. Toxine), Vibrio spp.</p> <p>TSH basal, ggf. fT3, fT4 5-OH Indoleessigsäure, Chromogranin A Gastrin-Stimulationstest Genetische Untersuchung zum Ausschluss von MEN1 VIP</p>	<p>3 x Stuhl</p> <p>Serum 24h-Urin Serum gefr. EDTA-Blut 3ml EDTA-Plasma gefr. (Trasylol-röhrchen)</p>
<p>Wechsel Diarrhoe / Obstipation Bei Stenosen im distalen Colon (Carcinome, Divertikulitis)</p> <p>Stuhl: • bakterielle Verflüssigung im Wechsel mit Obstipation • kleine Stuhlmengen</p>	<p>Veränderte Darmmotilität Stuhleinklemmung / Tumor</p> <p>Diabetische Neuropathie Sklerodermie Aktives Glukagonom Reizkolon</p>	<p>Hämoglobin immunol.*, Hämoglobin/Haptoglobin-Komplex*, M2-PK* CEA, CA19-9</p> <p>HbA 1c ANA, Sci-70-Ak Glukagon Ausschlussdiagnose</p>	<p>Stuhl Serum</p> <p>EDTA-Blut Serum EDTA-PI. gefroren</p>

* keine Kassenleistung
 ** Kassenleistung nur bei gesicherter Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung bei Kindern unter 18 Jahren.
 Diagnose bitte auf Überweisungsschein angeben.

Klassifikation

Typ 1-Diabetes: Zerstörung der B-Zellen des Pankreas durch Autoimmunprozess (selten idiopathisch), führt in der Regel zum absoluten Insulindefizit

Typ 2-Diabetes: relativer Insulinmangel (nicht ausreichende Insulinsekretion bei peripherer Insulinresistenz)

Andere spezifische Diabetes-Typen: u. a. genetische Defekte, Endokrinopathien, Erkrankungen des exokrinen Pankreas, Medikamenten-assoziiert

Gestationsdiabetes: Formen der schwangerschafts-assoziierten Hyperglykämie

Komplikationen

akut: hypoglykämischer Schock, Ketoazidose (diabetisches Koma), Laktazidose (bei Behandlung mit Biguaniden)

chronisch: Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie, Makroangiopathie

Diagnosekriterien ^{1,2)}

A) Diabetes mellitus

- Klassische Symptome und ein Gelegenheits-Blutglukosewert ³⁾ von ≥ 200 mg/dl *oder*
- Keine Symptome und wiederholte Bestätigung einer Gelegenheits-Blutglukose ≥ 200 mg/dl *oder* Nüchternblutglukose ⁴⁾ ≥ 110 / ≥ 126 mg/dl (kapilläres Vollblut/venöses Plasma) *oder*
- 2h-Wert beim oralen Glukosetoleranztest (OGTT) ⁵⁾ ≥ 200 mg/dl

B) Abnorme Nüchternblutglukose

- Nüchternblutglukose ≥ 90 und < 110 mg/dl (kapilläres Vollblut) bzw. ≥ 100 und < 126 mg/dl (venöses Plasma)

C) Gestörte Glukosetoleranz

- 2h-Wert beim OGTT ≥ 140 und < 200 mg/dl

D) Gestationsdiabetes

- **Screening (24.-28.SSW):** 50g Glukose oral ³⁾
→ 1h-Wert ≥ 140 mg/dl = V. a. Gestationsdiabetes
- **Bestätigung:** OGTT (75g) mit 1h-Wert
2 Werte pathologisch lt. Tabellenangabe
= Gestationsdiabetes
1 Wert pathologisch lt. Tabellenangabe
= Gestörte Glukosetoleranz

	kapilläres Vollblut	venöses Plasma
Nüchtern	≥ 90	≥ 95
1h-Wert	≥ 180	≥ 180
2h-Wert	≥ 155	≥ 155

Anmerkungen:

¹⁾ Die Werte im Text gelten, sofern nicht explizit getrennt angegeben, sowohl für kapilläres Vollblut als auch für venöses Plasma.

²⁾ Umrechnung SI-Einheit: mg/dl x 0,0556 = mmol/l

³⁾ beliebiger Zeitpunkt ohne Bezug zur Nahrungsaufnahme

⁴⁾ nüchtern = mind. 8 h fasten

⁵⁾ 75g Glukose bzw. für Kinder 1,75g/kg KG

Hinweise zur Glukosebestimmung

- Wir empfehlen die Bestimmung im kapillären Vollblut (Hämolytat) oder im venösen Plasma (Röhrchen mit Na-Fluorid-Zusatz).

- Die Messung im Serum oder Nativblut ohne Zusatz von Glykolysehemmern ist ungeeignet!

- Für die Diagnosestellung sollte die Messung im Labor mit einer qualitätskontrollierten Methode erfolgen.

Laborparameter zur Verlaufskontrolle

HbA1c

- wichtigster Langzeitparameter für Stoffwechseleinstellung: erfasst einen Zeitraum von ca. 3 Monaten
- Normalwert: bis 6,1%

Therapieziele

- Typ 2-Diabetiker: $< 6,5\%$ (Interventionsgrenze: 7%)
- Typ 1-Diabetiker: so niedrig wie möglich ohne schwere Hypoglykämien, individuell $< 7,5\%$
- bei älteren Patienten und Kindern individuelle Therapieziele unter Beachtung des Hypoglykämierisikos
- Hinweis: kein verlässlicher Wert bei Störungen der Erythropoese, Hb-Anomalien und Thalassämien!
- Kontrollintervall: vierteljährlich

Lipidparameter

- Zielwerte (American Diabetes Association):
LDL-Cholesterol < 100 mg/dl (2,6 mmol/l)
HDL-Cholesterol > 45 mg/dl (1,15 mmol/l)
nüchtern Triglyceride < 150 mg/dl (1,7 mmol/l)
- Kontrollintervall: jährlich

Albumin im Urin – „Mikroalbuminurie“

- wichtigster Parameter zur Frühdiagnose einer diabetischen Nephropathie
- Nachweis von mind. 2 Albuminausscheidungsraten im Mikroalbuminuriebereich im Abstand von 2 - 4 Wochen
- Kontrollintervall: jährlich

Definition des Mikroalbuminbereiches:

befristete Urinsammlung	20–200 µg/min
24h-Urinsammlung	30–300 mg/24h
Bezug auf Urin-Kreatinin	♀ 30–300 mg/g Krea
	♂ 20–200 mg/g Krea
einfache Konzentrationsmessung	20–200 mg/l

Achtung: Die Sensitivität herkömmlicher Teststreifen ist für Messungen im Mikroalbuminbereich nicht ausreichend.

Weitere Parameter

Auto-Ak gg. Insulin, Inselzellen, Glutamatdecarboxylase (GAD2) und Tyrosinphosphatase (IA-2)

- sind oft Jahre vor der klinischen Manifestation eines Typ 1-Diabetes nachweisbar
- Unterscheidung zwischen Typ 1- und Typ 2-Diabetes

Insulin/C-Peptid

- Nachweis eines Hyperinsulinismus bei Typ 2-Diabetes
- Restinsulinsekretion bei Typ 1-Diabetes
- Parameter bei V. a. Insulinom

Weblinks

www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de

American Diabetes Association: www.diabetes.org

Hinweis zur Abrechnung

Laboruntersuchungen für Diabetiker sind **budgetfrei** (Kennziffer: 32022)

Diphtherie

Laborinformation

Einleitung

Diphtherie ist eine von *Corynebacterium diphtheriae* verursachte Erkrankung der Haut und Schleimhäute.

Corynebacterium diphtheriae ist ein grampositives keulenförmiges Bakterium mit sog. Polkörperchen, die mit einer Spezialfärbung (Neisserfärbung) nachgewiesen werden können. Das mikroskopische Präparat erlaubt keinen zuverlässigen Nachweis. Das therapeutische Vorgehen kann nicht darauf ausgerichtet werden.

Die in der älteren Literatur auch diagnostisch und zur Beurteilung der Virulenz verwendete Einteilung in die Typen (*Biovare*) *var. gravis*, *intermedius* und *mitis* ist ebenfalls von geringer Bedeutung.

Pathogenitätsfaktor

Diphtherietoxin (Exotoxin, MG 62000), Hemmung der Proteinsynthese der Zelle. Es wird nur von phageninfizierten *Corynebakterien* gebildet. Das Phagen-tox⁺-Gen eines Beta-Prophagen wird in das Genom von *C. diphtheriae* integriert und codiert die Toxinsynthese (lysogene Konversion).

Übertragungsweg: Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch, bei der Hautdiphtherie durch Schmierinfektion, nur selten über kontaminierte Gegenstände.

Inkubationszeit: 2 bis 5 (selten 8 Tage)

Dauer der Ansteckungsfähigkeit: Solange der Erreger in Sekreten oder Wunden nachweisbar ist. Ohne Behandlung zwei bis mehr als vier Wochen. Bei Antibiotikatherapie zwei bis vier Tage.

Organmanifestationen des Diphtherietoxins

Diphtherische Myokarditis

Herzinsuffizienz, Myokarddilatation, Herzrhythmusstörungen, Früh- (8 - 10 Tage) und Spätdodesfälle (bis 6 Wochen) nach Infektion in der symptomfreien Rekonvaleszenz.

Toxische Niereninsuffizienz

Nephrotisches Syndrom.

Polyneuritis diphtherica

Paresen der Hirnnerven (Hirnnervensyndrom, Gaumensegellähmung, Akkommodationsparese) und der peripheren Nerven (Tetraplegiesyndrom).

Klinische Verlaufsformen

Rachendiphtherie

Entzündung mit Bildung weißer Beläge, die beim Abstreifen bluten (sog. Pseudomembranen) im hinteren Gaumenbereich, auf den Tonsillen (Tonsillendiphtherie) sowie im Pharynx. Schmerzhaftes Schwellen der regionalen Lymphknoten. Übergang in den Heilungsprozess oder in eine **progrediente Diphtherie**.

Übergreifen auf die Nasenschleimhaut (Nasendiphtherie) und die tieferen Atemwege, Larynx (Kehlkopfdiphtherie), Trachea, Bronchien, Gefahr der systemischen Intoxikation.

Hypertoxische Diphtherie

Maligne Verlaufsform mit letalem Ausgang. Typische Rachenbeläge können weitgehend fehlen. Ödematöse Schwellung des Halses (Caesarenhals), Tod durch Herzversagen.

Haut- oder Wunddiphtherie

Findet sich in der Regel bei einer bereits vorhandenen Dermatose oder Verletzung. Vorkommen bei Reiserückkehrern aus tropischen Gebieten. Die Klinik entspricht der von sekundären bakteriellen Hautinfektionen.

Differentialdiagnose

Infektionen des oberen Gastrointestinal- bzw. Respirationstraktes, Tonsillitis, Angina (Streptokokkenangina oder Angina Plaut Vincentii), infektiöse Mononukleose, Mumps.

Epidemiologie

In Westeuropa tritt die Erkrankung sehr selten auf. Die Zahl der asymptomatischen Keimträger liegt in Deutschland unter einem Prozent.

Endemisch ist sie jedoch in Brasilien, Nigeria, der östlichen Mittelmeerregion, Indien, Pakistan, Indonesien und den Philippinen. Auch in den GUS-Staaten treten Erkrankungen auf. Bei Reiserückkehrern und Migranten ist mit Infektionen zu rechnen. In Deutschland wurde der letzte Diphtheriefall im Mai 2005 gemeldet, der letzte Todesfall an Diphtherie im Jahre 1997.

Meldepflicht

Nach § 6 des IfSG besteht für den behandelnden Arzt bereits bei Krankheitsverdacht eine Meldepflicht (namentliche Meldung). Das Labor meldet nach § 7 erst den Nachweis eines toxinbildenden Stammes.

Labordiagnostik

Diphtherie-Erregernachweis

Diphtherie-Antitoxin zur Kontrolle des Impfschutzes.

Anforderung und Material

Parameter	Material
Diphtherie-Erregernachweis	Rachen-, Kehlkopf-, Nasenabstrich, Wundabstrich (bei Hautdiphtherie)
Diphtherie-Antitoxin	1 ml Serum Serum-Entnahme vor beabsichtigter Grundimmunisierung oder Auffrischimpfung, sowie 4 – 6 Wochen nach Impfung.

Kontrolle des Impfschutzes	
Beurteilung der Diphtherie-Antitoxinbestimmung im Serum	
< 0,1 I.E./ml	Kein Impfschutz anzunehmen, Auffrischimpfung oder Grundimmunisierung entsprechend der Impfanamnese empfohlen
0,1 – 1,0 I.E./ml	Impfschutz unsicher, Auffrischimpfung empfohlen
> 1,0 I.E./ml	Impfschutz anzunehmen

Zum Drogennachweis bitten wir Sie folgende Punkte zu beachten:
 1. Drogennachweis ist nur aus humanem Material möglich (s. unten)
 2. Keine Drogen zur Untersuchung einsenden, da wir nach dem Betäubungsmittelgesetz keine Drogen entgegennehmen dürfen
 3. Unbedingt die zu bestimmenden Drogen oder Drogengruppe auf dem Überweisungsschein angeben
 4. Ggf. vor Einsendung Rücksprache mit dem Labor halten
 5. Bei nicht aufgeführten Drogen sofortige Probenentnahme (wegen des engen Zeitfensters) und Rückruf im Labor bezüglich der Untersuchungsmöglichkeit
 Die **Nachweisbarkeitsdauer** ist von zahlreichen Faktoren abhängig, z. B. Absorptions-, Resorptionsverhältnisse, Nahrung, Antazida, Pharmakokinetik, Alter, Krankheiten, Gewöhnung, Flüssigkeitsaufnahme, Clearance, pH, Applikationsmenge, -form, -frequenz. Durch diese multifaktorielle Abhängigkeit kann die Nachweisbarkeitsdauer nur ein Richtwert sein. Mit Abweichungen beträchtlichen Ausmaßes nach oben bzw. unten muss stets gerechnet werden.

Anforderung und Untersuchungsmaterial

Parameter	Material
Drogen (wie unten)	50 ml Morgenurin Haar*
Alkohol im Blut	10 ml Heparin-Blut
CDT	Serum

*Haarprobe als bleistiftdicken Strang von 5 cm Länge am Hinterkopf dicht über der Haargrenze abschneiden, Haarspitze und Haaransatz markieren, bei kürzerem Haar mehrere Entnahmen. Dabei entsprechen 3 cm Haar einem Untersuchungszeitraum von ca. 3 Monaten. Je weiter entfernt von der Haarwurzel die Entnahme erfolgt, desto länger zurückliegende Zeiträume werden untersucht.
 Im Serum sind Nachweisempfindlichkeit und Nachweisbarkeitsdauer der Drogen schlechter, da die Substanzen in niedrigen Konzentrationen vorliegen. Vor Einsendung anderen Materials (z. B. Magensaft) bitte mit Labor Rücksprache halten.

Substanz/-gruppe	Nachweisbarkeitsdauer	Wirkung	Hinweise
Alkohol (Äthanol) ETG/Ethylglucuronid (Ethanolmetabolit) CDT	abhängig v. d. Anfangskonz. Abbau pro h bis 0,2 Promille Nachweisbar i. Urin ca. 80 h nach Alkoholgenuß, Nachweis auch aus Serum u. Haar möglich HWZ ca. 14 Tage	reduz. Reaktion, verstärkte Diurese, Rausch u. a., psych./phys. Abhängigkeit	Zur Überwachung der Alkoholabstinenz Bestimmung von CDT im Serum CDT (wie GGT, MCV, Methanol) indirekter Marker des Alkoholkonsums ETG, CDT und Methanol können zur Abstinenzkontrolle eingesetzt werden.
Amphetamine Metamphetamine	48 h (stark vom pH-Wert des Urins abhängig)	Schlaflosigkeit, Depression, Erschöpfung, Apathie, Verfolgungswahn, aufputschend/halluzinogen, starke psychische Abhängigkeit	Im Gruppentest werden u. a. erfasst: Amphetamin, Metamphetamine, Designerdrogen, MDMA, MDE, MDA u. a. Phenylalkylamine. <i>Streetname in der Szene:</i> Adam, Arbeiterkoks, Crank, Crystal, Ecstasy, Eve, ICE, Schabo, Speed, XTC, u. a.
Barbiturate	24 h (kurz wirksame: z. B. Secobarbital) 2-3 Wochen (lang wirkende: z. B. Phenobarbital)	reduziertes Urteilsvermögen, Konzentrationsmangel, Angst, Psychosen, Depression, psych./phys. Abhängigkeit	Im Gruppentest werden u. a. erfasst: Secobarbital, Phenobarbital, Pentobarbital u. a. Barbituratderivate
Benzodiazepine (z. B. Diazepam)	klassische Benzodiazepine etwa 3 Tage nach therap. Dosis bis zu 4-6 Wochen nach Langzeitanwendung	reduziertes Urteilsvermögen, Konzentrationsmangel, Angst, Psychosen, Depression, psych./phys. Abhängigkeit	Im Gruppentest werden auch erfasst: Flunitrazepam (z. B. Rohypnol [®]), evtl. Bestandteil von K.O.-Tropfen, Bromazepam, Triazolam
Buprenorphin (Subutex [®])	24-28 h (Urin)		Opiatsubstitutionstherapie
Cannabinoide (z. B. Haschisch, Marihuana, THC)	24-36 h (einmaliges Rauchen) 5 Tage (mäßiger Raucher, 4x/Wo.) 10 Tage (starker Raucher, täglich) 20-70 Tage bei chron. Abusus	reduz. Kurzzeitgedächtnis, Reaktion und Motivation, Halluzinationen, Hirnzellschäden, gestörte Immunabwehr, Gefahr der psych. Abhängigkeit	Passive Inhalation führt zu keinem positiven Befund. THC-Mobilisierung aus Fettgewebe auch bei längerer Abstinenz bei Gewichtsabnahme, körperlicher Arbeit. <i>Streetname in der Szene:</i> Bommels, Bubble, Heck, Pickles, Piece, Sticks, Shit, Gras
GHB (Gamma-Hydroxi-Buttersäure) (Liquid-Ecstasy)	aus Urin ca. 3-4 h	euphorisierend, berauschend, Verstärkung v. Sinneseindrücken, erhöhtes Kontaktbedürfnis, bei Überdosierung schlagartige Bewusstlosigkeit	Neben Flunitrazepam, Chloraldrurat, Valiquid Bestandteil von K.O.-Tropfen.
GBL (Gamma-Butyrolacton)	aus Urin	Prodrug der GHB Umwandlung im Organismus in 60 Sekunden in GHB	Industriell in großen Mengen als Lösungsmittel in der chem. Industrie verwandt. (Keine illegale Substanz, Selbstkontrolle der Industrie bzgl. Abgabe) Nachweis über GHB
Kokain Metabolit: Benzoylcegonin	2-4 Tage	Schlaflosigkeit, Erschöpfung, Halluzinationen, Leberschäden, Depression, starke psychische Abhängigkeit	Es wird der Hauptmetabolit Benzoylcegonin erfasst. <i>Streetname in der Szene:</i> Cocam, Koks, Schnee, Crack
Methadon (Polamidon [®])	ca. 3 Tage	stark schmerzdämpfend, euphorisierende Wirkung der Opiate fehlt	Der Nachweis umfasst Methadon und seine Metabolite. Zur individuellen Dosisanpassung quantitative Bestimmung im Serum
LSD	Aus Urin dosisabhängig durchschnittlich 48 bis 72 h	verändertes Orts- und Zeitgefühl, Flashback-Psychose, halluzinogen, Verfolgungswahn, starke psychische Abhängigkeit	Nachweis von Lysergsäurediethylamid mittels EIA-Methode Bestätigung mit LCMS
Opiate	2 Tage (stark abhängig von der Dosis u. a. Faktoren) Ein immunchemisch positiver Opiatbefund muss - außer bei Pholcodin - innerhalb von 3-4 Tagen negativ werden, ansonsten ist an eine erneute Opiataufnahme zu denken	Euphorie, verengte Pupillen, Angst, Depressionen, Appetitlosigkeit, psych./phys. Abhängigkeit	Gruppentest: Nachweis von Heroin, Monoacetylmorphin (MAM), Morphin, Codein, Dihydrocodein (DHC) und anderen Opiatderivaten. Bei positivem Befund kann nur über eine Bestätigungsanalyse zwischen den verschiedenen Opiaten unterschieden werden, z. B. zwischen Codein (aus codeinhaltigen Hustensedativa), DHC (z. B. Remedac [®]), Monoacetylmorphin (ein Metabolit des Heroins) und Morphin.
Phencyclidin	2-4 Tage 2-4 Wochen bei chron. Abusus	halluzinogen, starke psychische Abhängigkeit	In Deutschland wenig verbreitet. <i>Streetname in der Szene:</i> Angel Dust, PCP

Drogennachweis 2

Bewertung und Interpretation

Negativer Befund

- Folgende Möglichkeiten sind zu berücksichtigen:
- es hat kein Drogenkonsum stattgefunden
 - der Konsum liegt weit zurück
 - die Konzentration ist zu niedrig (z. B. Spontanurin nach flüssigkeitsreicher Mahlzeit)
 - die konsumierte Droge wurde mit dem Verfahren nicht erfasst

Manipulation des Untersuchungsmaterials

Starke Flüssigkeitsaufnahme vor Arztbesuch
 Verdünnung der Originalprobe z. B. auf der Toilette in der Praxis
 Abgabe von Fremdurin
 Zusatz von Salzen, Zucker, Toilettenreiniger, Flüssigseife, Desinfektionsmittel, Säuren, Laugen, Vitaminen und anderem.

Ausschluss der Manipulation

Urinabgabe unter Sicht
 Überprüfung des Urinstatus: pH, Temperatur (frisch gewonnener Urin sollte ca. 35 – 38°C ergeben), Farbe, Kreatininwert, Dichte, Osmolalität.

Positiver Befund

Folgende Möglichkeiten sind zu bedenken:

- Unspezifische Gruppentests (immunologisch) durch:*
- unspezifische Kreuzreaktionen von in der Matrix vorhandenen körpereigenen Substanzen
 - vom Arzt verordnete Medikamente (z. B. bei Benzodiazepinen, Barbituraten, Amphetaminen und der Opiatgruppe)
- speziell bei der Opiatgruppe:*
- Drogenkonsum von Heroin
 - Einnahme von codein- und/oder dihydrocodeinhaltigen Präparaten oder anderen Opiaten
 - Verzehr größerer Mengen von morphinhaltigen Nahrungsmitteln (z. B. Mohnkuchen)

Bestätigungsanalyse

Immunologische Suchtests müssen lt. NUB-Richtlinien oder bei forensischer Fragestellung bei positiven Ergebnissen mit einem Test anderer Technologie und besserer Spezifität bestätigt werden.

Opiatgruppentest (GT) und Bestätigungsanalyse bei Gebrauch verschiedener Opiate

Heroin (Diamorphin) wird mit sehr kurzer Halbwertszeit – drei Minuten – überwiegend in 6-Mononacetylmorphin umgewandelt. In einem etwas langsameren Schritt erfolgt die Metabolisierung zu Morphin. Der Nachweis von Monoacetylmorphin ist beweisend für den Heroinkonsum.

GT	MAM	DHC	Codein	Morphin	Bewertung
+	+	-	-	+	Spektrum wie bei Heroingebrauch; Monoacetylmorphin ist im Urin nur in niedriger Konzentration für kurze Zeit (2-8 h) nachweisbar, so dass diese Befundkonstellation sehr selten auftritt.
+	-	+	-	-	Spektrum wie bei Dihydrocodein (Remedacen®)-Therapie; kein Hinweis auf Einnahme von Heroin u. a. morphinbildenden Substanzen
+	-	+	-	+	Dihydrocodein und Morphin nachgewiesen; V. a. Einnahme von morphinhaltigen Substanzen
+	-	+	+	+	V. a. zusätzliche Einnahme von codeinhaltigen Medikamenten und anderen morphinbildenden Substanzen (z. B. Heroin) neben Dihydrocodein (z. B. Remedacen®)
+	-	-	+	+/-	V. a. Einnahme von codeinhaltigen Medikamenten

Abkürzung	Bedeutung
+	positiv
-	negativ
MAM	Monoacetylmorphin
GT	Opiatgruppentest
DHC	Dihydrocodein

Hinweis

Bei einer Substitutionstherapie mit Methadon (Polamidon®) bzw. Buprenorphin (Subutex®) ist der Opiatgruppentest negativ, da Methadon und Buprenorphin analytisch keine Kreuzreaktivität zeigen. Bei positivem Opiatbefund ist in solch einem Fall von einem Beigebrauch von Opiaten (z. B. Heroin, Codein o. a.) auszugehen.

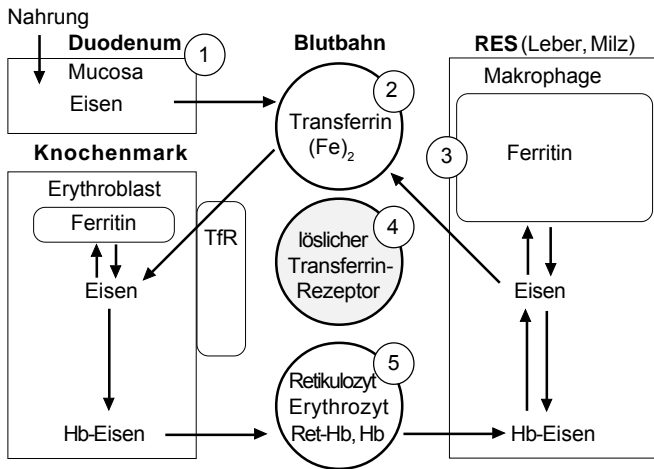
Gelegentlicher und regelmäßiger Cannabisgebrauch

Im Cannabisgruppentest im Urin werden THC-COOH, THC u. a. Cannabinoide des Haschisch und Marihuana nachgewiesen. Auf Grund großer Ergebnisschwankungen im Urin ist diese Matrix für die Unterscheidung von gelegentlichem und regelmäßigem Cannabisgebrauch nicht geeignet. Dagegen können aus der Bestimmung von THC und THC-COOH aus Serum Rückschlüsse auf die Konsumgewohnheiten von Cannabiskonsumenten erhalten werden.

Befund	Beurteilung
THC-COOH / <5,0 ng/ml THC negativ	Kein Konsum oder einmaliger oder gelegentlicher Konsum nicht auszuschließen.
THC-COOH / <5,0 ng/ml THC positiv	Verdacht auf gelegentlichen Konsum.
THC-COOH / ≥5,0 und <75 ng/ml	Verdacht auf regelmäßigen Konsum.
THC-COOH / ≥75 ng/ml	Regelmäßiger Konsum.

Weiterführende Literatur ist auf Anfrage im Labor erhältlich.

Schematische Darstellung des Eisenstoffwechsels



Eisen spielt vor allem bei der Hämoglobinsynthese eine zentrale Rolle. Die Bedeutung der Diagnostik zum Eisenstoffwechsel ergibt sich aus Häufigkeit (14% der Frauen, 1% der Männer) und Indikationsfunktion des Eisenmangels für schwerwiegende Erkrankungen.

Einteilung

1. Klassischer Speichereisenmangel mit erniedrigtem Ferritin u. a. bei Blutverlust, Malabsorption, Mehrbedarf.

Schweregrad	Ferritin	Transferrins.	sTfR	Ret-Hb	Hb
Latenter Eisenmangel	↓	↓	↑	n, ↓	n
Manifester Eisenmangel	↓	↓	↑	↓	↓

2. Funktionseisenmangel mit normalem/erhöhtem Ferritin durch gestörte Eisenabgabe aus Zellen des RES. Zusätzlich charakteristisch ist ein erhöhter löslicher Transferrinrezeptor (sTfR).

Vorkommen u.a. bei chronischen Erkrankungen, Entzündungen, Malignomen, Infektion, Autoimmunerkrankung, Lebererkrankung. Zur Differenzierung wird die Bestimmung des Ferritinindex und von CRP empfohlen.

Klinik bei Eisenmangel

Blässe, Schwäche, Belastungsdyspnoe, verminderte Vitalität, gehäufte Infekte, Konzentrationsschwäche, Mundwinkelrhagaden, Haut-, Nagel- Schleimhautatrophie, Haarausfall.

Legende: RES = Retikuloendotheliales System, Fe = Eisen, sTfR = löslicher Transferrinrezeptor, ACD = Anämie bei chronischen Erkrankungen (Diseases)

Labordiagnostik

Indikation	Laborparameter
V.a. Eisenmangel klassisch	Blutbild, Ferritin, (sTfR)
V.a. Eisenmangel funktionell	Blutbild, Ferritin, sTfR, Ferritinindex
Erythropoetin-Therapiekontrolle	Ret-Hb

Eisenresorption	① Eisenresorptionstest
Eisentransport	② Transferrin
Eisenspeicher	③ Ferritin
Eisenversorgung	④ sTfR, Ferritinindex
Erythropoese	⑤ Retikulozyten, Ret-Hb, Blutbild

Hinweise zu Laborparametern

Blutbild

Hämoglobin (Hb) Die Hb-Verminderung ist das wichtigste, aber zuletzt auffällige Maß für eine Eisenmangel-Anämie.

MCV (mittleres korpuskuläres Volumen) ist beim Eisenmangel vermindert. Reaktionszeit: Wochen.

Ferritin

Maß für Speichereisen. **Ferritin ist der Eisenbestimmung** als orientierende Untersuchung zum Eisenstoffwechsel **vorzuziehen**. Die Beurteilung muß bei V. a. funktionellen Eisenmangel unter Berücksichtigung des CRP erfolgen. Die Ferritin-Verminderung ist immer ein Hinweis auf Eisenmangel.

Löslicher Transferrinrezeptor (sTfR)¹

Maß für Funktionseisen (Eisenversorgung der Organe). TfR im Blut stammt zu 80% von Zellmembranen der Erythropoese-Vorläuferzellen. Erhöhung von sTfR bei ungenügender Eisenversorgung, z. B. bei klassischem und funktionellem Eisenmangel sowie Erythropoese-Steigerung (u. a. Erythropoetin-Therapie). sTfR-Verminderung bei hypoproliferativer Erythropoese z. B. bei renaler Anämie (Erythropoetin-Mangel).

Ferritinindex = sTfR (mg/l) / log Ferritin (µg/l)¹

Maß für Eisenversorgung der Erythropoese, auch bei Vorliegen einer Akute-Phase-Reaktion bzw. Erythropoetin-Behandlung.

1) Literatur: Deutsches Ärzteblatt 2005 Jg. 102 A 580-586 (Heft 9)

Retikulozyten-Hämoglobin (Ret-Hb)

Maß für den Eisenbedarf der Erythropoese. Verlaufsparemeter bei Dialysepatienten unter Erythropoetin-Therapie. Die Angabe erfolgt als Retikulozyten-Hb Äquivalent. Bei Ret-Hb < 28 pg besteht ein Funktionseisenmangel seit mindestens 2 Tagen.

Eisen

Eisen in der Blutbahn unterliegt physiologischerweise sehr starken Schwankungen (bis über 50% im Tagesverlauf), daher hat die Bestimmung des Eisenspiegels keinen Stellenwert.

Transferrinsättigung (%) = Eisen (µg/dl) x 70,9 / Transferrin (mg/dl)

Beurteilung des Eisenumsatzes, falls keine Akute-Phase-Reaktion vorliegt. Die Eisenspiegel-Schwankungen gehen in die Berechnung ein.

Transferrin

Eisen-Transportprotein. Erhöhung bei Eisenmangel. Als negatives Akute-Phase-Protein bei entzündlichen Erkrankungen vermindert.

Anforderung und Material

Ferritin, sTfR, CRP	3 ml Serum
Blutbild, Ret-Hb	3 ml EDTA-Blut

Typische Befundkonstellationen	Ferritin	Transferrin	Eisen	Transferrinsättig.	sTfR	Ferritin-Index	Retikuloz.	Ret-Hb	MCV
Speichereisenmangel	↓	n, ↑	n, ↓	n, ↓	n, ↑	n	n	n	↓
Funktionseisenmangel	n, ↑	n, ↑	n, ↓	n, ↓	↑	↑	n	↓	↓
Speicher- und Funktionseisenmangel	↓	n, ↑	n, ↓	↓	↑	↑	n	↓	↓
Anämie bei chronischer Erkrankung (ACD)	↑, n	↓	↓	↓	n	↓	n	n	n
ACD und Funktionseisenmangel	↑, n	↓	↓	↓	↑, n	↑, n	↓	↓	n, ↓
ineffektive Erythropoese	↑	n, ↓	n, ↑	n, ↑	n, ↑	n	n	n	↑
Hämochromatose	↑	↓, n	↑	↑	n	↓	n	n	n

Epstein-Barr-Virus (EBV)

Infektiöse Mononukleose

Laborinformation

Erreger

Das Epstein-Barr-Virus (EBV) gehört zur Familie der Herpesviren. Während einer Primärinfektion infiziert das Virus zunächst Epithelzellen des Rachenraumes und dann in einer zweiten Phase B-Lymphozyten des schleimhautassoziierten lymphatischen Gewebes. Nach Kontrolle der Primärinfektion durch das Immunsystem des Patienten wird das Virus nicht komplett eliminiert, sondern besitzt wie andere Herpesviren die Fähigkeit zur Persistenz. Daher besteht lebenslang die Möglichkeit der endogenen Reaktivierung einer EBV-Infektion, die bei Immungesunden in der Regel asymptomatisch verläuft, bei stark immunsupprimierten Patienten jedoch schwere, u.U. lebensbedrohliche Krankheitsbilder verursachen kann.

Epidemiologie

Die Übertragung erfolgt üblicherweise durch Speichel; eine Übertragung durch Blut- und Blutprodukte oder über Organpenden ist möglich, spielt jedoch in der Praxis nur eine untergeordnete Rolle. Die EBV-Infektion ist deshalb hauptsächlich eine Erkrankung des Kindes- und Jugendalters („Kissing Disease“), im Alter von 30 Jahren haben ca. 90 % aller Personen die Infektion durchlaufen.

EBV-assoziierte Erkrankungen

Das typische klinische Bild einer EBV-Primärinfektion ist die **infektiöse Mononukleose (IM)** mit Fieber, Tonsillitis, Exanthem, Milz- und Lymphknotenschwellung, sowie variabler Beteiligung anderer Organsysteme (Leber, Herz, ZNS). Die **chronisch aktive EBV-Infektion (CAEBV)** zeichnet sich durch rezidivierende IM-ähnliche Symptome wie Fieber, Lymphadenopathie, Erschöpfung, Hepatosplenomegalie, Arthralgien und Myalgien aus.

Der Verlauf ist variabel von moderat bis lebensbedrohlich. Eine schwere Komplikation nach Transplantationen ist die EBV-getriggerte **posttransplantative lymphoproliferative Erkrankung (PTLD)**. Ein seltener X-chromosomal-rezessiver Immundefekt, die **X-gebundene lymphoproliferative Erkrankung (XLD)** manifestiert sich bei betroffenen männlichen Individuen als Folge einer EBV-Primärinfektion im Kindes- oder frühen Erwachsenenalter. EBV ist die Ursache für das endemische **Burkitt-Lymphom** (Afrika) und das **Nasopharynxkarzinom** (Asien), weiterhin besteht eine Assoziation zum **M. Hodgkin**.

Labordiagnostik

Die Basisdiagnostik umfasst das **große Blutbild** sowie die Bestimmung von **CRP, GPT, GOT und GGT**. Die spezifische Diagnostik erfolgt über den Nachweis von Antikörpern gegen das Viruscapsid-Antigen (**Anti-VCA-IgG** und **-IgM**), das Nucleus-1-Antigen (**Anti-EBNA1-IgG**) und das Early-Antigen (**Anti-EA-IgG**; siehe Tabelle) mittels Enzym- oder Chemilumineszenzimmunoassay. Der **EBV-Immunist** mit paralleler Detektion von Antikörpern gegen verschiedene Virusproteine kommt in diagnostischen Problemfällen zum Einsatz.

Für die chronisch aktive EBV-Infektion sowie für Reaktivierungen im Zusammenhang mit Immunsuppression ist die Bestimmung der **EBV-Viruslast** mittels PCR richtungsweisend. Differentialdiagnostisch sollten ggf. eine Streptokokkenangina, eine Infektion mit anderen lymphotropen Erregern (insbesondere HIV und CMV) sowie ein Lymphom ausgeschlossen werden.

Material

Basislabor:	EDTA-Blut, Serum
Antikörpernachweise:	Serum
EBV-PCR:	EDTA-Blut
Streptokokkennachweis:	Tonsillenabstrich

Typische Veränderungen von Laborparametern bei einer EBV-Infektion

Parameter	Kommentar
Großes Blutbild	Meist geringe bis mäßige Erhöhung der Gesamtleukozytenzahl mit relativer Lymphozytose und Monozytose ; typisch: Nachweis „ lymphatischer Reizformen “ (Pfeiffer-Zellen) im Ausstrich.
CRP	Meist keine oder nur geringfügige Erhöhung bis ca. 20 mg/l
GPT (ALT), GOT (AST), GGT	Variable Leberbeteiligung: wenn vorhanden, dann Erhöhung auf das 2-5 fache des Referenzbereichs, selten Werte oberhalb des 10 fachen Referenzbereichs.
LDH	Erhöhung nahezu obligat als Ausdruck der Aktivierung von Lymphozyten und einer Leberbeteiligung.
Eiweiß-Elektrophorese	Vermehrung der γ -Globulinfraktion durch polyklonale Stimulation von B-Lymphozyten mit konsekutiver Immunglobulinsynthese (meist IgM).

Spezifische Diagnostik einer EBV-Infektion

Parameter	Kommentar
Anti-VCA-IgG	In den meisten Fällen zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation vorhanden; in einigen Fällen Serokonversion im Verlauf. Persistiert lebenslang.
Anti-VCA-IgM	Frühester serologischer Marker einer EBV-Infektion; persistiert ca. 3-6 Monate, gelegentlich länger. Cave: nicht alle Patienten bilden Anti-VCA-IgM !
Anti-EBNA1-IgG	Auftreten nach ca. 6 Wo. bis 3 Mon.: zeigt Ausheilung der Primärinfektion und Übergang in latente Phase an. Lebenslange Persistenz. Kann bei Patienten, die kein Anti-VCA-IgG bilden, einziger Marker einer durchlaufenen EBV-Infektion sein. 5% der Patienten bilden niemals Anti-EBNA1 !
Anti-EA-IgG	Positiv bei akuten Infektionen, chronisch aktiven Infektionen oder als Zeichen einer Reaktivierung.
EBV-PCR	Nachweis einer EBV-Virämie. Diagnostisch bedeutsam bei chronisch aktiver Infektion oder bei Reaktivierungen im Zusammenhang mit Immunsuppression.

Typische Parameterkonstellationen

Anti-VCA-IgG	Anti-VCA-IgM	Anti-EBNA1	Anti-EA	EBV-PCR	Beurteilung
–	–	–			Kein Anhalt für EBV-Infektion.
–	+	–			Mögliche Akutinfektion, Verlaufskontrolle zum Ausschluss unspezifischer Reaktionen.
+	+	–			Akute Infektion.
+	–	+			Abgelaufene Infektion.
+	+/-	–	+	+	Chronisch aktive Infektion.
+	+/-	+	+	+	Reaktivierte Infektion.

"+" = nachweisbar, "–" = nicht nachweisbar, keine Angabe: Bestimmung spielt für die Fragestellung keine Rolle, grau hinterlegt: Parameter ist für die Fragestellung richtungsweisend.

Helicobacter pylori

Gastritis, Magen-, Duodenalulcus

Laborinformation

Erreger und Krankheitsbilder

Helicobacter pylori ist ein gramnegatives Bakterium, das eine chronische Infektion der Magenschleimhaut verursacht. Assoziierte Krankheitsbilder: **Gastritis Typ B, Magen- und Duodenalulcera**, Riesenfaltengastritis, MALT-Lymphom, **Magenkarzinom**.

Bei Infektion mit Helicobacter pylori-Stämmen, die den Pathogenitätsfaktor **CagA (Cytotoxin assoziiertes Gen A)** exprimieren, besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für die genannten Erkrankungen. Es wird angenommen, dass CagA als bakterielles Onkoprotein direkt an der Tumorentstehung beteiligt ist. Eine Infektion mit CagA-positiven Helicobacter pylori-Stämmen wird im Helicobacter pylori IgG Westernblot erkannt.

Epidemiologie

Vorkommen bei 20-60 % der getesteten Personen je nach untersuchter Population. Helicobacter pylori verursacht jährlich weltweit ca. 500.000 Todesfälle durch Magenkarzinome.

Klinik

Oberbauchbeschwerden, Appetitverlust, Gewichtsabnahme, morgendlicher Nüchternschmerz, Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen unklarer Ursache. Häufig asymptomatischer Verlauf. Vor Therapiebeginn wird ein eindeutiger Helicobacter pylori-Nachweis gefordert.

Therapie (Beispiele)

Primäre Therapieschemata:

2 x 40mg Pantoprazol + 2 x 1.000mg Amoxicillin + 2 x 500mg Clarithromycin (7 Tage)
 oder
 2 x 20mg Omeprazol + 2 x 500mg Metronidazol + 2 x 250mg Clarithromycin (7 Tage)

Therapieversagen:

Bei Versagen der Primärtherapie wird generell die Helicobacter pylori-Kultur mit Resistenztestung empfohlen.

Labordiagnostik

gesicherte Indikationen: Ulkuserkrankungen, atrophische Gastritis, erstgradige Verwandtschaft mit Magenkarzinom-Patienten, MALT-Lymphom
ratsame Indikationen: Helicobacter pylori-assoziierte funktionelle Dyspepsie, Helicobacter pylori-Infektion bei gleichzeitiger Therapie mit Acetylsalicylsäure bzw. NSAR

Parameter	Erläuterung	Material
Helicobacter pylori-Kultur Sensitivität: 70 – 92% Spezifität: 90 – 100%	Indikationen: Bei klinischer Indikation zur Endoskopie. Zur Resistenztestung (nach 2x Therapieversagen obligat, nach 1x Therapieversagen empfohlen). Z. n. Magenteilresektion. - PPI, Wismut und Antibiotika mindestens 2 Wochen vor Biopsieentnahme absetzen - 2 Antrum- und 2 Korpusbiopsien empfohlen - Biopate tief in Transportmedium versenken (2 Biopate pro Röhrchen) - unverzüglich bei Raumtemperatur als eilig gekennzeichnet und lichtgeschützt an das Labor weiterleiten - bisherige Antibiotika-Therapie sowie Therapieresistenz unbedingt angeben! Häufige Ursachen für falsch negative Ergebnisse: Biopsie unter PPI, Antibiotika oder Wismut, Probe älter als 24 Stunden, Kontamination des Biopats mit Formalin, bakterizide Entschäumer vor Biopsie, Biopsie nur des Antrums, Test in akuter Blutungssituation	Biopate in Spezial-Transportmedium Portagerm pylori
Helicobacter pylori-Antigen-Nachweis im Stuhl Sensitivität: 90 – 100% Spezifität: 94 – 100%	Indikationen: Zur Therapiekontrolle (frühestens 2 Wochen nach Absetzen von PPI oder Wismut, 4 Wochen nach Absetzen von Antibiotika). Patient < 45 Jahre ohne Malignomverdacht. Kontraindikation für Biopsie (z. B. Gerinnungsstörung). Nachweis von Helicobacter pylori-Antigen in Stuhlproben. Der Stuhlantigen-EIA ist dem ¹³ C-Harnstoff-Atemtest gleichwertig.	Stuhlprobe
¹³C-Harnstoff-Atemtest Sensitivität: 93 – 96% Spezifität: 90 – 100%	Indikationen: wie bei Stuhlantigen-EIA ¹³ C-markierter Harnstoff wird oral verabreicht und vom Enzym Urease, das in höher Konzentration im Helicobacter vorliegt, in ¹³ CO ₂ und Ammoniak gespalten. ¹³ CO ₂ diffundiert ins Blut und wird in der Atemluft gemessen. Eine erhöhte ¹³ CO ₂ -Konzentration in der Atemluft ist Folge der Helicobacter pylori-Ureaseaktivität.	Atemluft in Spezial-Röhrchen vor und nach ¹³ C-Harnstoff
Helicobacter pylori-Antikörper Sensitivität: 94 – 97% Spezifität: 100%	Indikationen: Primärdiagnostik bei nicht vorbehandelten Patienten. Erkennung asymptomatischer Helicobacter pylori-Träger. Nicht zur Therapiekontrolle geeignet. Helicobacter pylori IgG EIA Helicobacter pylori IgG steigt bei Infektion in 95 – 97 % der Fälle mit der Infektion an und bleibt hoch. Vereinzelt wird langsames Absinken beobachtet. Nach erfolgreicher Therapie kommt es in bis 50 % zur Normalisierung nach 12 Monaten. Ein Wiederanstieg ist Hinweis auf Reinfektion. Helicobacter pylori IgA EIA Helicobacter pylori IgA-Konzentration korreliert mit der Gastritisaktivität. Nach erfolgreicher Therapie kommt es schon nach 6 Wochen zum Ak-Abfall. In 90 % Normalisierung nach 12 Monaten. Ein Wiederanstieg ist Hinweis auf Reinfektion. Helicobacter pylori IgG Westernblot Differenzierung von Helicobacter pylori-Stämmen mit hohem und weniger hohem Risiko für die Entwicklung von Gastritis, Ulcera und Magenkarzinom durch Nachweis von Ak gegen CagA .	3ml Serum

Chronische Hepatitis B und C

Therapiebegleitende Laboruntersuchungen

Laborinformation

Hepatitis B

Untersuchungen vor Therapie

Fragestellung	Parameter
Basislabor/Kontraindikationen	großes Blutbild, GPT, GOT, GGT, Bilirubin, Quick, Albumin, Glukose, Kreatinin, TSH
Koinfektionen	Anti-HCV, Anti-HDV, HIV-Test
Immunität Hepatitis A	Anti-HAV quantitativ
Autoimmunhepatitis/ PBC	bei Interferon α -Therapie: ANA, LKM, GMA, SLA, AMA
Hepatozelluläres Karzinom	AFP
Therapieplanung	HBV-Viruslast, HBe-Ag, Anti-HBe , wenn Anti-HDV positiv: HDV-RNA-PCR*, bei Interferon α -Therapie: HBV-Genotypisierung*, bei Therapieversagen in der Anamnese oder bei antiretroviraler Vortherapie mit Tenofovir oder Lamivudin: HBV-Resistenztestung*

Therapiebegleitende Untersuchungen

Parameter	Intervall/ Erläuterung
großes Blutbild	alle 3 Monate, bei Interferon α -Therapie: alle 4 Wo., in den ersten 2 Monaten 14-tägig
GPT, GOT, GGT, Albumin, Quick	alle 3 Monate
TSH	bei Interferon α -Therapie: alle 3 Monate bzw. sofort bei klinischem Verdacht auf Schilddrüsendysfunktion
AFP	1x jährlich
Virologische Untersuchungen	
HBV-Viruslast (HBV-DNA-PCR)	nach 4-6 Wochen, nach 12 Wochen, danach alle 3-6 Monate Therapieziel: Absinken der Viruslast nach 6 Monaten auf $<10^3$ Kopien/ml bzw. < 200 IU/ml (ideal: < 300 Kopien/ml bzw. < 60 IU/ml).
Hbe-Ag und Anti-HBe	Hbe-Ag alle 3 Monate, bei Verlust: Anti-HBe
HBs-Ag und Anti-Hbs	bei Verlust des HBeAg u./o. anhaltendem Abfall der HBV-DNA ($< 10^3$ Kopien/ml bzw. < 200 IU/ml)
HBV-Resistenztestung*	bei Anstieg der Viruslast trotz gesicherter Einnahme oder bei fehlendem initialen Ansprechen primäres virologisches Nichtansprechen: Abfall der Viruslast $<1\log_{10}$ nach 3 Monaten sekundäre Resistenz: nach primärem Ansprechen Anstieg der Viruslast um mindestens $1\log_{10}$ über den niedrigsten Wert unter fortgesetzter antiviraler Therapie

Hepatitis C

Untersuchungen vor Therapie

Fragestellung	Parameter
Basislabor/Kontraindikationen	großes Blutbild, GPT, GOT, GGT, Bilirubin, Quick, Albumin, Glukose, Kreatinin, TSH
Koinfektionen	HBs-Ag, HIV-Test
Immunität Hepatitis A	Anti-HAV quantitativ
Hepatozelluläres Karzinom	AFP
Autoimmunhepatitis/ PBC	ANA, LKM, GMA, SLA, AMA
Therapieplanung	HCV-Genotyp, HCV-Viruslast

Therapiebegleitende Untersuchungen

Parameter	Intervall/ Erläuterung
Allgemeinlabor	
großes Blutbild	in den ersten 2 Monaten 14-tägig danach alle 4 Wochen
GPT, GOT, GGT, Glukose, Kreatinin	alle 4 Wochen
TSH	alle 12 Wochen bzw. sofort bei klinischem Verdacht auf Schilddrüsendysfunktion
Virologische Untersuchungen	
HCV-Viruslast (HCV-RNA-PCR quantitativ)	nach 4 Wochen: wenn negativ (schnelles virologisches Ansprechen) eventuell Verkürzung der Therapiedauer nach 12 Wochen: Abfall der Viruslast um mindestens $2\log_{10}$ -Stufen auf weniger als 30.000 IU/ml; bei fehlendem Ansprechen Therapieabbruch nach 24 Wochen: Therapieabbruch wenn HCV-RNA nachweisbar bei Therapieende und 24 Wochen nach Therapie, danach jährlich: Monitoring des Therapieerfolges/ anhaltendes virologisches Ansprechen

* Untersuchung z. Z. keine Kassenleistung

Basisdiagnostik in Abhängigkeit von der Fragestellung

Fragestellung	Parameter
Screening	GPT [ALAT] und GGT
akute Hepatitis	GPT, GOT [ASAT] und GGT
Cholestase	GPT, GGT, AP, Bili gesamt und Lipase (bei Pancreasbeteiligung)
Ikterus	GPT, GGT, AP, Bili gesamt, direkt und indirekt, ggf. bei Hämolyse: LDH, Haptoglobin, kleines Blutbild mit Retikulozyten, Coombstest
Intoxikation	GPT, GOT, GGT und GLDH
Synthesefunktion/ Enzephalopathie	Cholinesterase, Quick, Gerinnungsfaktor VII, Albumin, Ammoniak

Spezielle Diagnostik ausgewählter Erkrankungen

Fragestellung	Parameter
Hepatitis A	
Suchtest	Anti-HAV [IgG+IgM], wenn positiv: Anti-HAV-IgM
akute Hepatitis A	Anti-HAV-IgM, (HAV-RNA im Stuhl*)
Immunität	Anti-HAV quantitativ
Hepatitis B	
Suchtest	HBs-Ag, Anti-HBc, (Anti-HBs)
akute Hepatitis B Diagnose Verlaufskontrolle	HBs-Ag, Anti-HBc, Anti-HBc-IgM, (HBe-Ag, HBV-DNA-PCR**) HBe-Ag, Anti-HBe, HBs-Ag, Anti-HBs
chronische Hepatitis B Diagnose Therapie	HBs-Ag: Persistenz > 6 Monate HBV-DNA-PCR**, HBe-Ag, Anti-HBe, (HBs-Ag, Anti-HBs)
Infektiosität	HBs-Ag, (HBe-Ag, HBV-DNA-PCR**)
Mutterschaftsvorsorge vor Impfung bzw. abgelaufene Hepatitis B	HBs-Ag Anti-HBc, wenn positiv: HBs-Ag, Anti-HBs
Immunität nach Impfung	Anti-HBs
Hepatitis C	
Suchtest	Anti-HCV
akute Hepatitis C	HCV-RNA-PCR qualitativ**, (Anti-HCV-Serokonversion)
chronische Hepatitis C Diagnose Infektiosität Therapie	HCV-RNA: Persistenz > 6 Monate HCV-RNA-PCR qualitativ HCV-RNA-PCR quantitativ**, HCV-Genotypisierung**
Hepatitis D	Anti-HDV, HDV-RNA-PCR*: nur sinnvoll bei gleichzeitig bestehender Hepatitis B
Hepatitis E	Anti-HEV-IgG, Anti-HEV-IgM
Weitere Infektionen mit variabler Leberbeteiligung	<i>viral:</i> Infektionen durch EBV, CMV, VZV, HIV, Dengue, Gelbfieber, West-Nil-Virus, Coxsackie <i>bakteriell:</i> Lues, Rickettsiosen, Brucellose, Leptospirose, Typhus <i>Protozoen u. Parasiten:</i> Malaria, Amöbiasis, Echinokokkose, Leberegel
Autoimmunhepatitis	ANA, Ak gegen Lebermikrosomen [LKM], glatte Muskelzellen [GMA], Leber-Pancreas-Antigen [SLA]
Primäre biliäre Zirrhose	Antimitochondriale Ak [AMA], AMA-M2
Primär sklerosierende Cholangitis	x-ANCA
Hämochromatose	Ferritin, HFE- C282Y (H63D, S65C)-Gen-Polymorphismus
M. Wilson	Coeruloplasmin, Kupfer im Urin, Mutationsanalyse des ATP7B-Gens
α_1-Antitrypsinmangel	α_1 -Antitrypsin, Mutationsanalyse des Protease-Inhibitor 1 (PI)-Gens
M. Meulengracht	Dinukleotid-Expansion im UGT1A1-Promotor [UDP-Glucuronyltransferase-Gen]

* Untersuchung z. Z. keine Kassenleistung

**Untersuchung eingeschränkte Kassenleistung (Diagnosebezug bzw. Häufigkeit der Anforderung)

1) Diagnosestellung (serologische Tests)

HIV-Suchtest: erfasst Antikörper gegen HIV 1/2 und HIV 1-p24-Antigen

Bestätigungsteste (bei positivem Suchtest): HIV 1-Westernblot, HIV 2-Westernblot, p24-Antigen-Nachweis

Material: 1 ml Serum

Untersuchungsgang und Interpretation der Ergebnisse

Bei negativem Suchtest ist die Untersuchung abgeschlossen, bei reaktivem Suchtest erfolgt als Bestätigungstest zunächst der HIV 1-Blot. Fällt dieser negativ aus, folgen HIV 2-Blot und HIV 1-p24-Ag-Nachweis. Ein positiver Befund sollte durch die Einsendung einer 2. Probe bestätigt werden. Es besteht nichtnamentliche Meldepflicht gemäß Infektionsschutzgesetz.

Unspezifisch (d. h. nicht im Blot oder p24-Ag-Nachweis bestätigte) grenzwertige und reaktive Ergebnisse des Suchtestes sollten durch eine Zweiteinsendung im Zeitraum von 2 Wochen überprüft werden, um eine Akutinfektion sicher auszuschließen.

Tab. 1: Interpretation der wichtigsten serologischen Befundkonstellationen

Suchtest	HIV 1 u./o. HIV 2-Blot	HIV 1-p24-Ag	Interpretation
negativ			HIV-negativ
grenzwertig/reaktiv	negativ	negativ	HIV-negativ, unspezifische Reaktion im Suchtest
grenzwertig/reaktiv	grenzwertig	negativ	mit hoher Wahrscheinlichkeit HIV-negativ unspezifische Reaktionen im Suchtest und Blot
reaktiv	positiv		Infektion mit HIV 1 oder (sehr selten) HIV 2
reaktiv	negativ	positiv	Akutinfektion mit HIV 1 wahrscheinlich

Leistungsfähigkeit und Grenzen der serologischen Testverfahren

Ein negativer Suchtest schließt eine HIV-Infektion aus, sofern kein Verdacht auf eine Akutinfektion besteht. Durch die Einbeziehung des p24-Ag in die Tests der 4. Generation können Akutinfektionen in der Regel bereits nach 2-4 Wochen diagnostiziert werden. Dennoch kann in Ausnahmefällen das Zeitfenster bis zur Serokonversion 3 Monate betragen.

Bei Neugeborenen gilt ein positives Ergebnis nicht als Nachweis einer HIV-Infektion, da mütterliche Leihantikörper bis zu 18 Monate im Serum des Kindes nachgewiesen werden können. In diesem Fall empfiehlt sich der Nachweis virusspezifischer Nukleinsäure mit einem Amplifikationsverfahren (s. u.).

2) Verlaufs- und Therapiekontrolle

HIV 1-RNA-PCR

Die HIV-Viruslast im Plasma ist im Zusammenhang mit der Zahl der CD4 (T_{Helfer})-Lymphozyten ein Entscheidungskriterium für den Therapiebeginn und das wichtigste Instrument zur Therapieüberwachung. Unter optimaler Therapie sollte nach 3-4 Monaten die Viruslast unter die Nachweisgrenze (ca. 50 Kopien/ml) absinken. Darüber hinaus eignet sich die HIV-PCR zur Diagnostik von Akutinfektionen und intrauterin oder peripartal erworbener Infektionen sowie zur Abklärung unklarer serologischer Befunde. Falsch negative Befunde der HIV 1-RNA-PCR können bei Infektionen mit HIV-1, Gruppe O, auftreten; eine Infektion mit HIV 2 wird derzeit mit Routineverfahren nicht erfasst.

Testfrequenz: alle 3-4 Monate, 2-8 Wochen nach Therapiebeginn oder Umstellung der Therapie, nach klinischem Ereignis oder bei signifikantem Abfall (> 30%) der CD4-Zellzahl

Material: 3 ml EDTA-Blut

Absolutzahl der CD4 (T_{Helfer})-Lymphozyten

Der langsame Abfall der Zahl der CD4 (T_{Helfer})-Lymphozyten ist die wesentliche Ursache für das zunehmende zelluläre Immundefizit im Verlaufe einer HIV-Infektion. Je geringer die Zahl der CD4-Zellen, desto wahrscheinlicher ist das Auftreten AIDS-definierender opportunistischer Infektionen und Tumore (siehe Tab. 2). Bei CD4-Zellzahlen < 350/µl sollte in der Regel unabhängig von der HIV-Viruslast eine Therapie in Betracht gezogen werden. Unter antiretroviraler Therapie beobachtet man im Mittel einen Anstieg der CD4-Lymphozyten um ca. 150/µl im ersten Jahr bei vorher unbehandelten Patienten. Von einem „immunologischen Therapieversagen“ ist auszugehen, wenn innerhalb eines Jahres die CD4-Zellzahl nicht um mindestens 25-50/µl über den Ausgangswert ansteigt.

Testfrequenz: alle 3-6 Monate, bei jeder wesentlichen Änderung des Gesundheitszustandes, vor Therapieänderungen, bei relevantem Anstieg der Viruslast (> 3fach bzw. > 0,5 log₁₀) insbesondere unter antiretroviraler Behandlung

Material: 3 ml EDTA-Blut

Tab. 2:

CD4-Zellen/µl	Häufige AIDS-Manifestationen
≥ 200	frühe Manifestationen eines Kaposi-Sarkoms, Non-Hodgkin-Lymphoms oder einer Tuberkulose
< 200	Pneumocystis carinii-Pneumonie, Candida-Infektionen, rezidivierende bakterielle Pneumonien
< 100	Toxoplasmose-Enzephalitis, Salmonellen-Septikämie, nekrotisierende Herpes-Infektionen
< 50	disseminierte CMV- u. Mykobacterium avium/intracelluläre Infektionen, Kryptokokken-Meningitis, Kryptosporidien-Infektion, invasive Aspergillose

HIV-Resistenztestung

Nachweis von Mutationen im HIV-1 Genom, die mit einer Resistenz gegen einzelne Virostatika oder Virostatikagruppen assoziiert sind. Sinnvoll bei Therapieversagen, signifikantem Anstieg der Viruslast unter Therapie sowie vor Therapie bei Patienten, die vorher mit anderen Regimes behandelt wurden.

Material: 3 ml EDTA-Blut, Medikamente angeben, vorherige Rücksprache erbeten!

Klinik/Fragestellung	Laborparameter												Abnahmehinweis / weitere Diagnostik	
	hypophysär			pla- zentar	ovariell			ovariell/NNR/peripher						
	LH	FSH	Prolaktin	bTSH	Beta-HCG	Östradiol	Progesteron	Testosteron ges.	DHEA-S	SHBG	Androstendion	17-OH-Progest.	Cortisol	
Hormonstatus	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>						Abnahme: Mitte Lutealphase
Sterilität bei Eumenorrhoe			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>						Abnahme: Mitte Lutealphase
Sterilität bei Amenorrhoe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>						
idiopath. Sterilität														Spermien-, Ovar-Ak
Amenorrhoe/Oligomenorrhoe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>						
Polymenorrhoe/C. luteum-Insuffizienz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>						Abnahme: Mitte Lutealphase
Hirsutismus, Akne, androg. Alopezie							<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
postpuberales AGS						<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Abnahme: in Follikelphase
PCO-Syndrom/Hyperthekosis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>			HOMA-Index (nüchtern Insulin + BZ), AMH
prämenstruelles Syndrom			<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>								Abnahme: Mitte Lutealphase
Klimakterium	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>									AMH
Abort					<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					<input type="radio"/>		ANA, Cardiolipin-Ak, Lupus Antikoagulans
Libidostörung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>						
Mastopathie, -dynie			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>								Abnahme: Mitte Lutealphase
Pubertas praecox	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>			<input type="radio"/>						
Pubertas tarda	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>									
Alopezie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>						BB, Ferritin

⊗ Zur DD: AGS/PCO

Typische Befundkonstellationen, Klinik und weitere Diagnostik

Verdachtsdiagnose	Laborparameter												weitere Diagnostik	
	LH	FSH	Prolaktin	bTSH	Östradiol	Progesteron	Testosteron ges.	DHEA-S	SHBG	Androstendion	17-OH-Progest.	Cortisol		
Klimakterium	↑	↑			↓									AMH
Follikelreifungsstörung					↓	↓								
Corpus-luteum-Insuffizienz					N↓	↓								
Gonadendysgenese	↑	↑			↓									genetische Untersuchung
Turner-Syndrom	↑	↑			↓									Chromosomenanalyse
Gonadotropinresistente Ovarien	↑	↑			N↓									Ovar-Ak
testikuläre Feminisierung	N,↑				↓	↑	↑							Chromosomenanalyse
PCO-Syndrom	↑	N↓			N	↑	↑	↓	↑	↑				HOMA-Index, AMH
postpuberales AGS						↑	↑		↑	↑	↓			ACTH-Test
Hyperthekosis	N					↑	N↑	↓	↑					
Hyperandrogenämie, eher ovariell						↑	(↑)	↓	↑					Cyproteronacetat: Abfall v. Testosteron ges.
Hyperandrogenämie, eher adrenal						(↑)	↑	↓	↑		(↑)			DXM-Test: Abfall von DHEA-S
M. Cushing												↑		DXM-Test, Cortisol i. Speichel 23:00 Uhr
Hyperprolaktinämie, funktionell			bis 40	(↑)										Nach Ausschl. Pharmaka, Stress etc.: bTSH, HGH, MCP Test
Hyperprolaktinämie, tumorverdächtig	↓	↓	ab 40		↓		↑							MCP-Test, bTSH, HGH / CCT, NMR
Kraniopharyngeom	N,↓	N↓	N↓	N↓										CCT, NMR / HGH-Stimulationstest
Anorexia nervosa	N,↓	N↓		↓	↓	↓	↓							GnRH-Stimulationstest
Kallmann-Syndrom	↓	↓			↓	↓	↓N							Geruchssinnprüfung
Panhypopituitarismus	↓	↓	↓	↓	↓		↓					↓		TRH-Test, GnRH-Test, ACTH-Test
Mayer-von Rokitansky-Küster-Syndr.	N	N			N									(bei prim. Amenorrhoe) US, i. v. Pyelogramm

Einleitung

Lipoproteine sind aus Lipiden (Cholesterin [Chol], Triglyceride [TG], Phospholipide) und Apolipoproteinen zusammengesetzte Partikel mit micellarer Struktur, die den Lipidaustausch zwischen verschiedenen Organen und Geweben gewährleisten. Man unterscheidet die Triglycerid-reichen **Chylomikronen** und **VLDL** (Very-low-density-Lipoproteine) von den vorwiegend Cholesterin transportierenden **LDL** (Low-density-Lipoproteine) und den überwiegend Cholesterinester und Proteine enthaltenden **HDL** (High-density-Lipoproteine; siehe Tabelle). Hyper- und Dyslipoproteinämien sind durch Konzentrations- u./o. Kompositionsveränderung eines oder mehrerer Lipoproteine im Plasma gekennzeichnet. Die Einteilung erfolgt auf genetischer und pathophysiologischer Grundlage in primäre oder sekundäre Formen; die Einteilung aufgrund des Phänotyps in der Lipidelektrophorese nach Fredrickson hat nur noch untergeordnete Bedeutung für die Klassifizierung primärer Hyperlipoproteinämien. Für die Praxis bewährt sich die Einteilung in Therapiegruppen nach Art und Intensität der lipidsenkenden Therapie auf der Basis der unter Berücksichtigung des kardiovaskulären Risikos anzustrebenden Zielwerte.

	Lipidanteil	Stoffwechsel/ Hauptfunktion	Atherogenität
	Hauptapolipoproteine		
Chylomikronen	>98%, überwiegend TG	Synthese im Darm aus Nahrungstriglyceriden. Transport über D. thoracicus in die V. cava. Im Plasma Abbau der TG durch Wirkung der endothelständigen Lipoproteinlipase (Kofaktor: Apo CII). Umwandlung in Chylomikronen-Remnants, Abbau in der Leber. Funktion: Transport exogener TG.	- Remnants: ++
	Apo B48, Apo C, Apo E		
VLDL	88%, überwiegend TG (ca. 15% Chol)	Synthese in der Leber. Im Plasma Abbau der Triglyceride durch Wirkung der Lipoproteinlipase. Umwandlung in Intermediate Density-Lipoproteine (IDL) und LDL. Funktion: Transport der endogen aus Kohlenhydraten synthetisierten Triglyceride in die Peripherie.	- IDL: ++
	Apo B100, Apo C, Apo E		
LDL	75%, überwiegend Chol	Cholesterintransport in periphere Gewebe über Bindung von Apo B an LDL-Rezeptor. Alternativer Abbau über Scavenger-Rezeptor auf Makrophagen: Bildung von Schaumzellen als atherogener Mechanismus.	+++
	Apo B100		
HDL	50%, überwiegend Cholesterin-Ester und Phospholipide Apo A1, Apo E	Lipidaustausch zwischen peripheren Geweben und der Leber sowie mit anderen Lipoproteinen im Plasma.	antiatherogen

I. Basisdiagnostik

Gesamt-Cholesterin (Chol), Triglyceride (TG), LDL-Cholesterin (LDL-C), HDL-Cholesterin (HDL-C)

Material: Serum

Blutentnahme nüchtern, d.h. >12h Nahrungskarenz, >48h Vermeidung kalorischer Exzesse. Die übermäßige Zufuhr von Vitamin C stört die Bestimmung und führt zu falsch niedrigen Werten.

Auffällige Befunde sollten vor einer Therapieentscheidung bei einer erneuten Blutentnahme nach zwei bis vier Wochen bestätigt werden.

Auf der Basis dieser Werte ergibt sich folgende einfache Einteilung der Hyperlipoproteinämien für die Praxis:

	Chol	TG	LDL-C	HDL-C
LDL-Hypercholesterinämie	↑	—	↑	—
Hypertriglyceridämie	↑	↑	—	(↓)
Kombinierte Hyperlipoproteinämie	↑	↑	↑	(↓)
HDL-Erniedrigung	—	—	—	↓

II. Weiterführende Diagnostik

Apolipoprotein A1, Apolipoprotein B und Quotient ApoB/ApoA1, Lipidelektrophorese, Lipoprotein (a)

III. Ausschluss sekundärer Hyperlipoproteinämien

Phänotyp	Mögliche Ursachen
Hypercholesterinämie (LDL ↑)	Hypothyreose Akute intermittierende Porphyrrie
Hypertriglyceridämie (VLDL ↑ u./o. Chylomikronen ↑)	Diabetes mellitus Typ 2 Alkoholabusus (HDL oft ↑) Chronische Niereninsuffizienz Übermäßige Kalorienzufuhr Medikamente: β-Blocker
Kombinierte Hyperlipoproteinämie (LDL ↑ u. VLDL ↑)	Nephrotisches Syndrom Cushing Syndrom Hypothyreose Medikamente: Thiazide, Glukokortikoide

IV. Diagnostik primärer Hyper- und Dyslipoproteinämien (Auswahl)

Bezeichnung	Vermehrte Fraktion	KHK-Risiko	Pankreatitis-Risiko	Häufigkeit	Gendefekt*
Polygene Hypercholesterinämie	LDL; Chol ~ 250-400 mg/dl	↑↑	normal	sehr häufig	polygen
Familiäre Hypercholesterinämie (FH)	LDL; LDL-C heterozygot 220-650 mg/dl homozygot 500-1000 mg/dl	↑↑↑	↑	heterozygot 1:500 homozygot: 1:10 ⁶	LDL-Rezeptor
Familiäres defektes Apo B100 (FDB)	LDL; Cholesterinerhöhung geringer als bei FH, korreliert mit Art der Mutation	↑↑	↑	heterozygot 1:750	ApoB100
Familiäre Dysbetalipoproteinämie (Hyperlipidämie Typ III)	Chylomikronen und VLDL-Remnants; „broad-β“-Fraktion in der Lipidelektrophorese	↑↑	↑	1:5000	ApoE (E2-Homozygotie)
Familiäre Hypertriglyceridämie	Chylomikronen und VLDL; TG ~ 200-500 mg/dl	normal	↑	1:500	unbekannt
Lipoproteinlipase-Defizienz	Chylomikronen, (VLDL); TG >> 1000 mg/dl	normal	↑↑↑	1:10 ⁶	LPL
Apolipoprotein C-II-Defizienz					ApoC2
Familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie	VLDL und LDL; LDL-C mäßig erhöht bis 220 mg/dl, TG ~ 180-300 mg/dl	↑↑	normal	1:300	unbekannt
Hepatischer Lipase Mangel	VLDL-Remnants; TG deutlich; Chol mäßig erhöht	↑	↑↑	< 1:10 ⁶	HTGL

Isolierte HDL-Erniedrigung

HDL-C unter 40 mg/dl ist ein unabhängiger Risikofaktor für eine KHK. HDL-Verminderungen treten überwiegend sekundär im Rahmen eines Metabolischen Syndroms oder einer durch andere Ursachen bedingten Hyperlipoproteinämie auf. Extreme Verminderungen (HDL-C < 10 mg/dl) sind meist Ausdruck einer genetisch bedingten Hypo- oder An-Alphaipoproteinämie. Primäre HDL-Mangel-Syndrome können molekulargenetisch diagnostiziert werden.

Bezeichnung	Zugrunde liegender Gendefekt
Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase-Defizienz (Fish-Eye-Disease)	LCAT
Apolipoprotein A1-Defizienz	Apo A1
An-Alpha-Lipoproteinämie (Tangier-Krankheit)	ABCA1

*Für die grau hinterlegten Defekte ist eine molekulargenetische Diagnostik etabliert (Material: EDTA-Blut).

Die Atherosklerose ist eine Ablagerung fibrös-fettiger Läsionen (Atherome) in der Intima großer und mittlerer Arterien, die zur Gefäßverengung und zur Verminderung des Blutflusses in den betroffenen Stromgebieten führt. Eine Ruptur der Atherome stellt eine Verletzung dar, die über die nachfolgende Thrombozytenaggregation den akuten Verschluss eines Gefäßes (Infarkt) bewirken kann. Am häufigsten sind die Gefäße der folgenden Organe betroffen: Herz (koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz), Gehirn (transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) und Extremitäten (periphere arterielle Verschlusskrankheit). Die koronare Herzkrankheit (KHK) und ihre Folgen sind die Haupttodesursachen in allen europäischen Ländern. Die Bestimmung des Atherosklerose-Risikos ist für eine frühzeitige Prävention entscheidend. Bisher wurden über 200 teils voneinander abhängige Risikofaktoren der Atherosklerose beschrieben, von denen etwa 20 für die Entscheidungsfindung in der klinischen Routine herangezogen werden.

1. Etablierte Atherosklerose-Risikofaktoren

Zu den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren zählen das Alter, der Blutdruck, ein bestehender Diabetes mellitus, das Rauchen sowie eine positive Familienanamnese. Die für die Beurteilung des Gesamtrisikos entscheidenden Laborparameter sind **LDL- und HDL-Cholesterin** und die **Triglyceride**. Das individuelle Risiko kann mit Hilfe von Scores ermittelt werden (siehe www.chd-taskforce.com). Gebräuchlich sind z.B. der PROCAM- oder der Framingham-Score. Die Eingruppierung erfolgt anhand des Risikos, innerhalb von 10 Jahren an einer manifesten KHK zu erkranken, und bestimmt die Art und Intensität einer lipidsenkenden Therapie. Es werden 3 Kategorien unterschieden:

- niedriges Risiko: < 10%
- intermediäres Risiko: 10-20%
- hohes Risiko: >20%

Bei Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko wird empfohlen, zusätzlich **Lipoprotein (a)**, **CRP sensitiv** und **Homocystein** zu bestimmen. Sind zwei dieser drei Parameter auffällig (Lp(a) >300 mg/l, CRP sensitiv >3 mg/l, Homocystein >12 µmol/l), so muss die Eingruppierung in die nächsthöhere Risiko-Kategorie erfolgen.

Hinweise zu den Laborparametern

LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride

Wesentliche therapeutisch beeinflussbare Risikofaktoren. Das höchste atherogene Potential hat das LDL-gebundene Cholesterin (siehe Tabelle). Erhöhungen der Triglyceride (≥200 mg/dl; Grenzbereich: 150-199 mg/dl) stellen in der Wichtung einen schwächeren Risikofaktor dar, treten aber häufig kombiniert mit anderen Risikofaktoren im Rahmen eines Metabolischen Syndroms auf. Demgegenüber wirkt HDL-Cholesterin antiatherogen, anzustreben sind Konzentrationen ≥ 60 mg/dl.

Lipoprotein (a)

Zur LDL-Fraktion gehörendes Lipoprotein, das neben dem Apolipoprotein B das Apolipoprotein (a) enthält. Die Konzentration ist genetisch determiniert und therapeutisch kaum beeinflussbar. Erhöhte Lp(a)-Konzentrationen stellen unabhängig vom LDL einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor da.

2. Weitere Laborparameter zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos

Albumin im Urin

Die Mikroalbuminurie ist als früher Marker für mikro- und makrovaskuläre Schädigungen der Niere bei Patienten mit Diabetes mellitus und Hypertonie etabliert. Da der Nutzen einer Behandlung mit ACE-Hemmern oder Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten erwiesen ist, gehört die Bestimmung von Albumin im Urin bei diesen Patienten zum diagnostischen Standard. Mehrere Studien haben gezeigt, dass auch in der allgemeinen Bevölkerung das Vorliegen einer Mikroalbuminurie unabhängig von anderen Faktoren zum kardiovaskulären Risiko beiträgt.

Cystatin C

Sensitiver, dem Kreatinin überlegener Serumparameter, der eine Einschränkung der Nierenfunktion bereits im Frühstadium erfassen kann. Oberhalb des Referenzbereiches ansteigende Cystatin C-Werte korrelieren mit einer Zunahme der kardiovaskulären Mortalität.

Proinsulin intakt

Die vermehrte Freisetzung von Proinsulin ist Zeichen einer Sekretionsstörung der β -Zelle. Ursache ist die erhöhte Belastung der β -Zelle (erhöhte Insulinausschüttung bei zunehmender peripherer Insulinresistenz). Bedeutung als unabhängiger kardiovaskulärer Risikoparameter mit zusätzlichem Einfluss auf das Fibrinolyse-System. Maßnahmen zur Verminderung der Insulinresistenz senken auch den Proinsulinspiegel.

Risikoeinstufung LDL-Cholesterin und Zielwerte unter Therapie (mg/dl)		
<70		Zielwert bei sehr hohem Risiko
<100	optimal	Zielwert Sekundärprophylaxe Zielwert bei hohem Risiko
100-129	normal	Zielwert bei intermediärem Risiko
130-159	grenzwertig erhöht	Zielwert bei niedrigem Risiko
160-189	erhöht	
>190	stark erhöht	

CRP sensitiv

CRP-Messung im unteren Messbereich unterhalb der Schwelle, ab der der Parameter als Akute-Phase-Protein für die Beurteilung entzündlicher Reaktionen relevant wird. Einteilung in 3 Risikogruppen:

- geringes Risiko: < 1 mg/dl
- intermediäres Risiko: 1-3 mg/dl
- hohes Risiko: > 3 mg/dl

Die Messung sollte nur bei Gesunden in Abwesenheit einer chronisch-entzündlichen oder akuten Erkrankung erfolgen. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine lipidsenkende Therapie auch zu einer Senkung des CRP sensitiv führt.

Homocystein

Abbauprodukt der Aminosäure Methionin: erhöht bei Niereninsuffizienz, Vitamin B12-, B6-, und Folsäuremangel; massiv erhöht bei genetisch bedingter Hyperhomocysteinämie. Therapeutisch durch Vitaminsubstitution gut beeinflussbar. Da in mehreren größeren Studien die Senkung des Homocystein-Spiegels nicht zur Verminderung der kardiovaskulären Mortalität beitrug, ist die Rolle leicht erhöhter Homocysteinwerte als unabhängiger Risikofaktor für die Atherosklerose z.Z. umstritten.

Adiponektin

Im Fettgewebe synthetisiertes so genanntes Adipokin, wirkt als physiologischer Insulinsensitizer. Die Plasma-Adiponektin Konzentration korreliert invers mit der Insulinresistenz und dem Atheroskleroserisiko, eine positive Korrelation besteht zum HDL-Cholesterin. Einzelwerte sind diagnostisch bedeutungslos, die Bestimmung eignet sich in erster Linie für die Verlaufskontrolle im Rahmen einer therapeutischen Intervention.

Fibrinogen

Wie das CRP ist auch Fibrinogen ein Akute-Phase-Protein; wie beim CRP sind erhöhte Fibrinogenkonzentrationen mit einer Zunahme des kardiovaskulären Risikos assoziiert. In der Mehrzahl der Studien wurde eine Fibrinogenkonzentration >3,5 g/l als diagnostischer Cut-off verwendet, jedoch besteht darüber kein internationaler Konsens. Bei fehlender Standardisierung der Fibrinogenmessung sind erhebliche Unterschiede zwischen verschiedenen Meßmethoden zu verzeichnen. Der Einfluss therapeutischer Maßnahmen auf diesen Risikofaktor wurde bisher nicht untersucht.

Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA)

ADMA ist ein endogener Hemmer der NO-Synthetase und vermindert deshalb die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO), das eine gefäßerweiternde Wirkung besitzt. Kardiovaskulärer Risikofaktor mit besonderer Bedeutung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, da die Ausscheidung über die Niere erfolgt. Beeinflussbar durch Gabe von L-Arginin.

Keuchhusten Pertussis-Diagnostik

Laborinformation

Definition

Keuchhusten ist eine durch das Bakterium Bordetella pertussis verursachte Infektionskrankheit, die typischerweise in mehreren Stadien verläuft und mit charakteristischen, im Säuglingsalter lebensgefährlichen Hustenanfällen einhergeht.

Epidemiologie

Übertragung durch Tröpfcheninfektion mit sehr hoher Kontagiosität. Pertussis-empfindlich sind ungeimpfte Kinder, junge Erwachsene mit unvollständigem Impfschutz, Erwachsene ab ca. 10 Jahre nach letzter Impfung und ältere Menschen nach durchgemachter Infektion, deren Immunität unvollständig wurde. Als mögliche Infektionsquelle sollten also auch ältere Menschen in Betracht gezogen werden.

Infektiosität besteht schon in der Inkubationsphase, ist im Stadium katarrhale am höchsten und besteht bis ca. 3 Wochen nach Beginn des Stadium konvulsivum.

Klinik

Inkubationszeit

Dauer 1 – 2 Wochen

Stadium katarrhale

Dauer 1 – 2 Wochen

Rhinopharyngitis, uncharakteristischer Husten, Niesen, Konjunktivitis

Stadium konvulsivum

Dauer 4 – 6 Wochen

Hustenanfälle, inspiratorischer Stridor, Apnoe-, Zyanose-episoden, resistenter Husten, Erbrechen, subfebrile

Temperatur

Säuglinge: schwerer Verlauf

Kleinkinder: protrahierte Bronchitis

Stadium decrementi

Dauer 6 – 10 Wochen

Symptome abnehmend, Bronchitis

Komplikationen

Pneumonie, Bronchiektasien, Atelektasen, Otitis media, Apnoe, Konvulsionen, Zwerchfellruptur, Nabelhernie, Rektalprolaps, Nasenbluten, blutige Konjunktiven, Meningoenzephalitis

Labordiagnostik

Indikation

V. a. Pertussis

Inkubation, St. katarrhale

St. konvulsivum

St. decrementi

Laborparameter

Pertussis Erregernachweis

Pertussis Erregernachweis,

Pertussis-Ak

Pertussis-Ak

Differentialdiagnose

Mycoplasma pneumoniae Mycoplasma pneumoniae-Ak

RS-Viren

RSV-Ak

Parainfluenza-Viren

Parainfluenza-Ak

Adenoviren

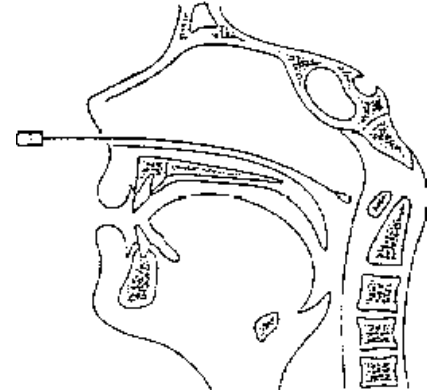
Adenoviren-Ak

Hinweise zu Laboruntersuchungen

Pertussis Erregernachweis aus Nasopharyngeal-Abstrich

Die Nachweisrate ist im Stadium katarrhale mit 60 – 90 % am höchsten und sinkt ab 21 Tage nach Beginn des St. katarrhale deutlich ab.

Schematische Darstellung zum Nasopharyngealabstrich



Pertussis Kultur

Probengewinnung und Verarbeitung

Pertussis-Spezialnährboden auf ca. 30 Grad erwärmen, da Ausstreichen auf kaltem Nährboden zur Keimabtötung führen kann. Sterilen Tupfer flach durch den unteren Nasengang bis vor die Rachenhinterwand einführen, dort einige Sekunden belassen und dann sofort auf dem Pertussis-Spezialnährboden ausstreichen.

Der Spezialnährboden sollte bis zur Abholung vorbebrütet werden.

Das Husten auf den Spezialnährboden führt durch zu niedrige Keimzahl zu falsch negativen Ergebnissen und ist nicht zu empfehlen.

Pertussis PCR

Empfindlicher als Erregernachweis mittels Kultur.

Probengewinnung

Sterilen Tupfer flach durch den unteren Nasengang bis vor die Rachenhinterwand einführen, dort einige Sekunden belassen und dann im Behälter ins Labor schicken.

Achtung, keinen Ca-Alginat-enthaltenden Tupfer verwenden.

Pertussis Antikörper

Ak-Nachweis IgG, IgM und IgA ab 3. Woche nach Erkrankungsbeginn mit maximaler Antikörperproduktion in 8. – 10. Woche. IgA-Ak sind beweisend für Infektion,

Persistenz wenige Monate:

Bei Primärinfektion werden in der Regel Antikörper der Klassen IgM, IgA und IgG gebildet, nach Impfung meist nur IgM- und IgG-Antikörper.

Anforderung und Material

Pertussis Erregernachweis aus Nasopharyngealabstrich

Kultur

Entnahmetupfer und Spezialnährboden im Labor anfordern.

PCR

Entnahmetupfer im Labor anfordern.

Pertussis Antikörper

2 ml Serum

Mineralstoffe und Spurenelemente sind für den Organismus lebensnotwendige Bestandteile von Proteinen, Hormonen und Enzymen. Sie spielen eine Rolle bei der Erregungsleitung, dem Elektronen- und Sauerstofftransport, als Cofaktor bei enzymatischen Reaktionen, als anorganische Matrix von Knochen und Zähnen oder bilden selbst das aktive Zentrum von Enzymen.

Mineralstoffe werden auch als Mengenelemente bezeichnet (mehr als 0,01 % der Körpermasse). Zu ihnen zählen Calcium, Magnesium, Natrium, Kalium, Chlorid und Phosphor.

Als essentielle **Spurenelemente** (meist deutlich weniger als 0,01 % der Körpermasse) gelten Chrom, Cobalt, Eisen, Fluor, Jod, Kupfer, Mangan, Molybdän, Selen und Zink.

Parameter	Mangelursachen	Mangelfolgen	Vorkommen	Material
Chrom (Cr)	parenterale Ernährung Malabsorption, Diät	verminderte Glucosetoleranz, periphere Neuropathie	Bierhefe, Leber, Fleisch, Käse, Vollkorn, Nüsse	(S*)
Calcium (Ca)	Vit. D-Mangel , Malabsorptions syndrome, Hypoparathyreodismus, Niereninsuffizienz, renal tubuläre Azidose, Medikamente: Diuretika, Antiepileptika, Laxantien, Glucocortikoide Verwendung von enthärtetem Wasser (Filter!)	Rhachitis (Kinder), Osteoporose/ Osteomalazie (Erwachsene), Tetanie	ubiquitär, besonders in Milch und Milchprodukten, Vollkornbrot, Nüssen, grünem Gemüse, Sonnenblumenkernen	S, HB
Jod (J)	endemischer Mangel, jodarme Ernährung	Hypothyreose, Struma, fetale Entwicklungs- störungen	jodiertes Speisesalz, Seefische, Muscheln, Schweineleber	S, U
Kupfer (Cu)	einseitig kuhmilchernährte Kinder, parenterale Ernährung, Malabsorption, Menkes-Syndrom	hypochrome makrozytäre Anämie, Neutropenie, Knochen- und Bindegewebs- veränderungen, neurologische Störungen	Leber, Fische, Schalen, Nüsse, Kakao, grünes Gemüse	S, HB
Magnesium (Mg)	Fasten, Malabsorption, gastrointestinale Verluste, Alkoholismus, Tubulusscha- den, nephrotisches Syndrom, Diuretika, Laxantien, Leistungssport	Neuromuskuläre Übererregbarkeit, Herzrhythmusstörungen	Hülsenfrüchte, Vollkornbrot, Käse, Schokolade, Nüsse, Milch	S, HB
Mangan (Mn)	Mangel sehr selten parenterale Ernährung	Dermatitis, Knochendeformation, Haarpigmentstörung, Gerinnungsstörungen	ubiquitär, besonders in Vollkornprodukten, Hülsenfrüchten, grünem Gemüse, Tee	HB, (S*)
Molybdän (Mo)	Mangel sehr selten, Malabsorption, parenterale Ernährung	Störungen des Purin- und Aminosäurestoffwechsels (?)	Milchprodukte, Innereien, Hülsenfrüchte, Spinat	(S*)
Selen (Se)	Mangeldiät, Malabsorption, parenterale Ernährung, Alkoholismus	Kardiomyopathie, Muskelschwäche, erhöhtes Krebs- u. Arterioskleroserisiko (?)	Fleisch, Fisch, Eier, Linsen, Knoblauch	S, HB
Zink (Zn)	veganische Ernährung, parenterale Ernährung, Malabsorptionssyndrome, Alkoholismus, nephrotisches Syndrom, Penicillaminthera- pie, Acrodermatitis entero- pathica	Dermatitiden, Wundheilungsstörungen, Akne, Alopezie, Immundefekte	Fleisch, Innereien, Milchprodukte, Fisch, Schalentiere (Muscheln)	S, HB

Material: 2 ml Serum (**S**) bzw. für die Bestimmung von **Mineralien im Vollblut:** 2 ml Lithium-Heparinblut (**HB**),
10 ml Urin (**U**) für die Jodbestimmung

Hinweise: (**S***) = Bestimmung im Serum möglich, jedoch nur im Zusammenhang mit arbeitsmedizinischen bzw.
toxikologischen Fragestellungen, Mangelzustände nicht erfassbar !
Abrechnungseinschränkungen bei Patienten der GKV (max. zwei Spurenelemente pro Überweisung)

Monoklonale Gammopathie

Immunfixation und freie Leichtketten

Laborinformation

Definition und Pathophysiologie

Eine Monoklonale Gammopathie ist durch eine erhöhte Konzentration eines (seltener zwei oder mehr) monoklonalen Immunglobulins charakterisiert. Es wird von einem autonom proliferierenden Klon eines B-Lymphozyten oder einer Plasmazelle gebildet. Das monoklonale Paraprotein ist in der **Elektrophorese** normalerweise als sogenannter M-Gradient in der γ -Fraktion (seltener im β - oder α_2 -Bereich) zu sehen. In der **Immunfixation** kann es dann definitiv nachgewiesen und nach Typ differenziert werden.

Es können sowohl vollständige Immunglobuline vom Typ IgG, IgA oder IgM (sehr selten IgD oder IgE) mit den entsprechenden Leichtketten κ (kappa) oder λ (lambda), als auch nur die freien Leichtketten (sogenanntes Leichtketten- bzw. Bence-Jones-Plasmozytom) gebildet werden. Selten werden nur Schwerketten synthetisiert.

Einteilung der Gammopathien

Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)

Der Nachweis eines monoklonalen Paraproteins ist ein Hinweis – kein Beweis – für ein multiples Myelom. Die Unterscheidung benigner und maligner Gammopathien wird aufgrund von Klinik, Knochenmarkzytologie und Röntgenbefunden des Skeletts getroffen (siehe auch Tabelle). Die Bestimmung der **freien Leichtketten im Serum** trägt zusätzlich zur Unterscheidung zwischen MGUS und Plasmozytom bei. Eine MGUS erfordert keine spezifische Therapie, kann jedoch im langfristigen Verlauf in ein Plasmozytom übergehen. Deshalb werden regelmäßige Verlaufskontrollen empfohlen.

Fakultative/begleitende Monoklonale Gammopathie

Bei B-CLL (und anderen Non-Hodgkin-Lymphomen), bei HIV (sehr häufig polyklonale Ig-Vermehrung), chronischer Hepatitis, Vaskulitis und passager bei akuten oder chronischen Infektionen

Multiples Myelom (Plasmozytom)

Eindeutiges monoklonales IgG, IgA oder IgM, (sehr selten auch IgD oder IgE), >10% atypische Plasmazellen im Knochenmark, Knochenherde, Anämie, Hypercalcämie

Makroglobulinämie (M. Waldenström)

IgM-Paraproteinämie, in ca. 40% der Fälle auf der Basis eines Immunozytoms. In bis zu 60 % kann im Knochenmark kein malignes Lymphom nachgewiesen werden und es muss von einer MGUS ausgegangen werden.

Polyklonale Immunglobulinvermehrung

Bei chronischer Hepatitis, Leberzirrhose, Autoimmunerkrankungen (rheumatoide Arthritis, Kollagenosen, primär biliäre Zirrhose), HIV

Labordiagnostik

Basisdiagnostik:

Großes Blutbild, Kreatinin, Calcium, Eiweißelektrophorese, IgG, IgA, IgM

Hinweis zur Eiweißelektrophorese im Serum:

Nur bei ausreichender Konzentration (etwa 1g/l) ist ein monoklonales Paraprotein als eigener spitzer Peak (M-Gradient) erkennbar.

Bei V. a. monoklonale Gammopathie sollten deshalb immer (auch bei unauffälliger Eiweißelektrophorese) eine Immunfixation im Serum und Urin sowie eine Bestimmung der **freien Leichtketten im Serum** durchgeführt werden.

Bei Bence-Jones-, IgD- und IgE-Myelomen ist in der Elektrophorese in der Regel **kein** M-Gradient nachweisbar.

Immunfixation im Serum mit Bestimmung von IgG, IgA, IgM

V. a. monoklonale Gammopathie, Plasmozytom, M. Waldenström, Amyloidose, ungeklärter Antikörpermangel, auffällige Serum-Eiweißelektrophorese, (M-Gradient), Rezidivdiagnostik nach Knochenmarktransplantation

Immunfixation im Urin

V. a. Leichtketten-Proteinurie, Amyloidose, nachgewiesene monoklonale Gammopathie im Serum

Freie Leichtketten im Serum/Urin

Freie Leichtketten erscheinen zuerst im Serum, werden frei glomerulär filtriert und schließlich im Tubulus rückresorbiert und degradiert. Erst bei Überschreitung der Resorptionskapazität der Tubuluszellen oder bei bestehendem Tubulusschaden werden sie im Urin ausgeschieden. Die Ablagerung freier Leichtketten in Organen und Geweben kann Ursache einer Amyloidose sein.

Der empfindliche Nachweis von freien Leichtketten κ oder λ ist ein früher Hinweis auf ein Plasmozytom. Bei den meisten Plasmozytomen (nicht nur bei Leichtketten-Plasmozytomen) ist der Quotient der freien Leichtketten (κ/λ) signifikant verschoben. Auch bei 50% der sogenannten non-sekretorischen Myelome findet sich eine sehr geringe, aber nachweisbare Menge an monoklonalen Leichtketten.

β_2 -Mikroglobulin (B2M)

B2M wird in hoher Dichte auf Lymphozyten exprimiert. Daher korreliert die Serumkonzentration mit dem Lymphozytenumsatz. Die Konzentration hängt aber auch von der renalen Elimination ab. B2M ist ein wichtiger Tumormarker, sofern bei normaler Nierenfunktion keine interkurrente Infektion vorliegt.

Proteinurie

Nachweis einer beginnenden tubulären Schädigung mittels SDS-PAGE-Elektrophorese oder durch die Bestimmung der entsprechenden kleinemolekularen Marker (z.B. α_1 -Mikroglobulin) im Urin. Bei einem Fortschreiten der Erkrankung kann sich auch eine glomeruläre Proteinurie entwickeln.

Anforderung und Material

Parameter	Material
Immunglobuline, Immunfixation, freie Leichtketten im Serum	1ml Serum
Immunfixation, freie Leichtketten, SDS-PAGE-Elektrophorese im Urin	20ml Urin
β_2 -Mikroglobulin	1ml Serum

Kriterien zur Unterscheidung der wichtigsten Gammopathien

	Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz	Plasmozytom (Multiples Myelom)	Plasmazell-Leukämie
Immunglobulinkonzentration	<30 g/l, andere Klassen normal	variabel, andere Ig-Klassen vermindert	variabel, andere Ig-Klassen vermindert
Plasmazellen im Knochenmark	<10%	>10%	40-95%
Knochenläsionen	nein	vorhanden	vorhanden
Anämie	nein	80%	80%
Eingeschränkte Nierenfunktion	nein	25%	75%
Bence-Jones-Proteinurie	seltener	50%	75-90%
Quotient freie Leichtketten (κ/λ)	meist normal	meist pathologisch	meist pathologisch
Hypercalcämie	nein	20%	40%
Behandlung	Beobachtung Kontrolle alle 4-6 Monate	Chemotherapie	Chemotherapie

Definition

Die **pathologische Proteinurie** mit vermehrter Eiweißausscheidung im Urin ist der wichtigste labordiagnostische Hinweis auf eine Nierenerkrankung. Höhe und Muster der Eiweißausscheidung geben Hinweise auf Lokalisation und Schwere des Nierenschadens, bzw. erlauben die Abgrenzung renale/extrarenale Proteinurie.

Hinweise zu Laborparametern

Es gibt kein Laborverfahren, das alle Eiweiße gleichermaßen vollständig erfasst. Daher existiert auch keine optimale Screeningmethode zur Erfassung oder zum Ausschluß einer pathologischen Proteinurie.

Bei V. a. Proteinurie auch bei unauffälligem Eiweiß im Urin-Streifentest Bestimmung von Eiweiß gesamt quantitativ empfohlen.

Bei V. a. beginnende glomeruläre Proteinurie Bestimmung von Albumin im Urin empfohlen.

Eiweiß im Urin-Streifentest

Erfasst insbesondere Albumin und Transferrin, jedoch in der Regel erst ab Konzentrationen, welche fortgeschrittenen glomerulären Proteinurien entsprechen.

Zur Erkennung reversibler Glomerulopathien ist die Empfindlichkeit herkömmlicher Eiweiß im Urin-Streifenteste nicht ausreichend.

Albumin quantitativ im Urin

Identisch mit "Mikro"-Albumin-Bestimmung. Grenzwert 30 mg/24h. Erfassung noch reversibler Glomerulopathien, z. B. bei Diabetes mellitus, Hypertonie, generalisierter Gefäßsklerose.

DISK-Elektrophorese

Derzeit **empfindlichste Methode** zur Erfassung und Differenzierung pathologischer Proteinurien. Beurteilung unter Berücksichtigung von Eiweiß gesamt quantitativ im Urin.

Differenzierung von prärenal, renaler oder postrenal sowie tubulärer/glomerulärer Proteinurie durch qualitativen Nachweis aller Urinproteine. Erkennung des Fortschreitens einer Proteinurie von hohem Selektivitätsgrad bis hin zur Mischproteinurie. Zur Verlaufskontrolle durch quantitative Urinprotein-Bestimmung von z. B. Albumin, Alpha-1-Mikroglobulin, Transferrin, IgG zu ergänzen.

Analytische Sensitivität von Laborparametern

Parameter	Erfasst	Erfasst nicht/weniger
DISK-Elektrophorese im Urin	alle Urinproteine	
Albumin im Urin quantitativ	"Mikro"-Albuminurie	tubuläre, BJ-Proteine
Eiweiß im Urin-Streifentest	vor allem Albumin, Transferrin	tubuläre, BJ-Proteine "Mikro"-Albumin
Gesamteiweiß im Urin quant.	vor allem Albumin	tubuläre, BJ-Proteine "Mikro"-Albumin

Labordiagnostik

Indikation

Proteinurie-Screening

Risikopatienten

Diabetes, Hypertonie etc.

Proteinurie-Differenzierung

renal, prärenal, postrenal

renal

prärenal

postrenal

Verlaufskontrolle

Parameter im Urin

Eiweiß gesamt quant. im Urin
Albumin quantitativ im Urin

Albumin quantitativ im Urin

DISK-Elektrophorese im Urin

Albumin-, IgG-, Transferrin-,
alpha-1-Mikroglobulin quant.

Myoglobin, Hb, Immunfixation

Alpha-2-Makroglobulin
Albumin, IgG

Eiweiß gesamt quant. im Urin
Albumin-, IgG-, Transferrin-,
alpha-1-Mikroglobulin quant.

Anforderung und Material

Parameter

Albumin quant. im Urin

Alpha-1-Mikroglobulin quant.

Alpha-2-Makroglobulin im Urin

DISK-Elektrophorese im Urin

Eiweiß gesamt quant. im Urin

Hämoglobin im Urin

IgG im Urin

Immunfixation im Urin

Myoglobin im Urin

Transferrin im Urin

Material

20 ml 24h-Urin, 3-h-Urin

20 ml Morgenurin, Spontanurin

10 ml Morgenurin, 24h-Urin

10 ml 2. Morgenurin

50 ml 24h-Urin

50 ml 24h-Urin

50 ml 24h-Urin

20 ml 24h-Urin

20 ml 24h-Urin

50 ml 2. Morgenurin

20 ml 2. Morgenurin

Urinproteine, geschädigte Struktur, Beurteilung der Proteinurie und in Frage kommende Erkrankungen

geschädigte Struktur	KD	Protein im Urin	nachweisbare Proteine im Urin	Beurteilung der Proteinurie	Erkrankung
Tubulus Reabsorption	11	Beta-2-Mikroglobulin		tubulär	Pyelonephritis (bakteriell) interstitielle Nephritis, Plasmozytom toxisch (Blei, Cadmium etc.) Medikamente (Analgetika, Aminoglykoside, Methicillin, Cephalosporine etc.) hypokaliämische Nephropathie, renal-tubuläre Azidose, Fanconi-Syndrom
	16	Hämoglobin			
	22	Leichtketten			
	33	Alpha-1-Mikroglobulin			
Basalmembran negative Ladung vermindert reversibel	67	Albumin		physiologisch	
	90	Transferrin		glomerulär, hoch selektiv	diabetische Nephropathie, Hypertonie Minimal Change Glomerulonephritis paraneoplastisch, Streß, Fieber Glomerulonephritis, nephrot. Syndrom Systemerkrankung (SLE etc.) koninatale/familiäre Nephrose
kollagenes Maschenwerk	160	IgG		glomerulär, mittlere Selektivität	Übergang von Proteinurie hoher Selektivität hin zur Mischproteinurie mit dem Krankheitsfortschritt.
	700	Alpha-2-Makroglobulin		glomerulär, nicht selektiv	
				glomerulär, mikromolekulare Anteile	
				Mischproteinurie, glomerulär-tubulär	

Erreger

Das Parvovirus B19 ist der einzige humanpathogene Vertreter der Gattung *Parvoviridae*; Familie *Erythroviridae*. Das kleine („parvus“) hüllenlose Virus besteht aus einer einzelsträngigen DNA, die von einem Viruscapsid aus 2 Proteinen (VP1, VP2) umgeben ist. Parvovirus B19 infiziert in erster Linie erythroide Vorläuferzellen und benutzt dazu das Blutgruppenantigen P als Rezeptor. Das P-Antigen wird von Erythroblasten aber auch von Megakaryozyten, Endothelzellen, fetalen Myokardzellen und in der Plazenta exprimiert, wodurch sich die große Bandbreite klinischer Manifestationen erklärt.

Epidemiologie

Einziges Erregerreservoir ist der Mensch. Parvovirus B19 wird durch respiratorische Sekrete und Speichel als Tröpfchen- oder Kontaktinfektionen übertragen und daher hauptsächlich durch engen Körperkontakt oder kontaminierte Gegenstände innerhalb der Familie oder in Kinderinstitutionen weitergegeben. Die Übertragung über Blut- und Blutprodukte sowie über den Kontakt mit Ausscheidungen ist ebenfalls möglich, spielt jedoch epidemiologisch eine geringere Rolle. Für das Personal in Kinderinstitutionen ist das Risiko einer Infektion an der Arbeitsstätte etwa fünfmal höher als in der übrigen Bevölkerung. **Für seronegative Schwangere, die in solchen Einrichtungen tätig sind, wird deshalb lt. Mutterschutzgesetz ein Beschäftigungsverbot bis zum Ende der 20. Schwangerschaftswoche ausgesprochen.**

Bei immunkompetenten Patienten beginnt die virämische Phase etwa 4-5 Tage nach Infektion und erreicht zwei bis drei Tage später ihren Höhepunkt mit sehr hohen Viruskonzentrationen von 10^{11} - 10^{13} Partikeln/ml Blut, um danach zügig wieder abzufallen. Beim Auftreten des Exanthems nach durchschnittlich 14 Tagen enthalten Blut und Speichel noch etwa 10^4 - 10^8 Viruskopien/ml. Kinder im Exanthemstadium sind praktisch nicht mehr ansteckungsfähig! Bei Kindern ist das Virus in der Regel nach 3-4 Wochen eliminiert; bei Erwachsenen kann die virämische Phase mit 10^3 - 10^7 Viruskopien/ml mehrere Monate, gelegentlich länger, andauern. Die Infektion hinterlässt eine lebenslange Immunität. Die Durchseuchungsraten nehmen proportional zum Alter zu und betragen im Erwachsenenalter ca. 60-70 %.

Häufige Manifestationen

Ringelröteln (*Erythema infectiosum*): Nach einem unspezifischem Prodromalstadium entwickelt sich ein makulopapulöses Exanthem mit charakteristischer Ring- oder Girlandenbildung. Es beginnt meist mit feurig-roten Eruptionen an den Wangen und geht dann auf die Streckseiten der Gliedmaßen, den Stamm und das Gesäß über. **Keine Schleimhautbeteiligung!**

Arthralgien/Arthritis: Überwiegend bei Erwachsenen treten sehr häufig Arthropathien verschiedener Schweregrade auf. Die Parvovirus B19-induzierte Arthritis mit symmetrischem Befall der Handgelenke, aber auch der Fuß-, Knie- und Ellenbogengelenke kann der rheumatoiden Arthritis ähneln. Spontanheilung meist nach 10-14 Tagen, chronische Verläufe sind möglich.

Anämie/Thrombozytopenie: Akute, meist transiente Anämie/Thrombozytopenie auch bei asymptomatischem Verlauf. Bei Patienten mit chronischer hämolytischer Anämie besteht die Gefahr aplastischer Krisen. Chronische Verläufe werden hauptsächlich bei immunsupprimierten Patienten beobachtet.

Ca. 30% der Infektionen verlaufen asymptomatisch.

Therapie

Unkomplizierte Infektionen erfordern keine Therapie, ggf. ist eine symptomatische antirheumatische Behandlung erforderlich. Die Anämie wird selten transfusionspflichtig, schwere und chronische Verläufe können mit hochdosierter intravenöser Immunglobulingabe behandelt werden.

Parvovirus B19 und Schwangerschaft

Bei einer akuten Infektion der Mutter in der Schwangerschaft wird das Virus in ca. 30 % der Fälle transplazentar übertragen. Das gilt auch für symptomlose Infektionen. Infizierbare fetale Erythroblasten bilden sich ab der 10.-12. Schwangerschaftswoche. Komplikationen beim ungeborenen Kind entwickeln sich verzögert, meist 2-8 Wochen nach der akuten Infektion der Schwangeren, gelegentlich später. Im ersten Trimenon kann die fetale Infektion zum Abort führen. Nach dem ersten Trimenon führen ca. 20% der Infektionen durch Zerstörung der Erythroblasten zum Hydrops fetalis, der unbehandelt in $\frac{2}{3}$ der Fälle den intrauterinen Fruchttod zur Folge hat. Weitere Komplikationen sind eine über den Geburtstermin hinaus bestehende Anämie und eine fetale Myokarditis. Embryopathien (Fehlbildungen) werden nicht beobachtet.

Überwachung infizierter Schwangerer

Ca. 90 % aller Schwangerschaften verlaufen nach einer Parvovirus B19-Infektion ungestört, so dass eine invasive Pränataldiagnostik nicht routinemäßig indiziert ist. Bei gesicherter Infektion der Schwangeren (typische Klinik u./o. labordiagnostisch gesicherte Infektion) sollten wöchentliche Ultraschall-Kontrollen (Dopplersonographie zur Erfassung der fetalen Anämie) erfolgen. Bleibt der Befund bis 12 Wochen nach der Infektion der Mutter regelrecht, so ist mit fetalen Komplikation nicht zu rechnen. Auffällige Ultraschallbefunde, die auf einen Hydrops fetalis hindeuten, sollten in einer spezialisierten Einrichtung weiter abgeklärt werden. Durch intrauterine Bluttransfusionen über die Nabelschnurvene können mehr als 80 % der infizierten Feten gerettet werden.

Labordiagnostik in Abhängigkeit von der Indikation

Parvovirus B19 IgG- und IgM-Antikörper im Serum:

- V.a. akute Infektion oder Kontakt zu infizierten Personen während der Schwangerschaft
- Differentialdiagnostik unklarer Exantheme,
- Differentialdiagnostik von Arthritiden

IgM-Antikörper treten meist zeitgleich mit dem Exanthem auf und persistieren ca. 3 Monate, gelegentlich auch nur 3-4 Wochen. Ihr Nachweis gilt als Bestätigung einer Akutinfektion. IgG-Antikörper werden 3-7 Tage später positiv und persistieren viele Jahre.

Als Suchtest wird ein Enzymimmunoassay durchgeführt, bei Infektionen während der Schwangerschaft empfiehlt sich zusätzlich die Durchführung der IgG- und IgM-Immunoassays als Bestätigungsteste. Der Nachweis von IgG-Antikörpern gegen das NS1-Protein im Immunblot deutet darauf hin, dass die Infektion mindestens 6 Wochen zurückliegt, da diese Antikörper erst sehr spät gebildet werden.

Parvovirus B19 IgG-Antikörper im Serum:

- Immunitätsaussage im Rahmen arbeitsmedizinischer Untersuchungen von Schwangeren, die in Einrichtungen mit erhöhtem Infektionsrisiko tätig sind

Parvovirus B19-PCR im EDTA-Blut, Fruchtwasser oder Biopsiematerial (eingeschränkte Kassenleistung):

- V.a. chronische Infektion
- V.a. Infektion immunsupprimierter Patienten
- Zusatzdiagnostik bei Infektionen während der Schwangerschaft und V.a. auf fetale Infektion

Schilddrüsen-Diagnostik

Bewertung

Laborinformation

Die freien peripheren Schilddrüsenhormone **ft4** (Thyroxin) und **ft3** (Trijodthyronin) spielen eine wesentliche Rolle bei der Regulation des Energieumsatzes des Organismus. Ein Regelkreis Hypothalamus → Hypophyse → Schilddrüse → Hypothalamus hält die Schilddrüsenhormonspiegel innerhalb eines bestimmten Konzentrationsbereiches konstant. Niedrige freie Hormonspiegel führen über die Freisetzung des Releasing Hormons TRH zur Synthese von **TSH** (Thyreoida-stimulierendes Hormon) im Hypophysenvorderlappen, das das Wachstum der Schilddrüsenfollikel und die Hormonsynthese stimuliert. Umgekehrt unterdrücken hohe Hormonspiegel die Freisetzung von TSH. Über diesen Mechanismus können Funktionseinschränkungen der Schilddrüse über sehr lange Zeiträume kompensiert werden, so dass subklinische Hyper- oder Hypothyreosen (gekennzeichnet durch erniedrigte bzw. erhöhte TSH-Spiegel bei noch normalen Spiegeln von ft3 und ft4) sehr viel häufiger anzutreffen sind als klinisch manifeste Störungen als Folge überschießender oder fehlender Hormonproduktion. Krankheitsbilder mit hoher Prävalenz sind der Jodmangel, Formen der Autoimmunthyreoiditis sowie Knotenstrumen mit oder ohne autonome Hormonproduktion. In der Genese der Autoimmunthyreoiditiden spielen Autoantikörper gegen Strukturen der Schilddrüse die entscheidende Rolle: sie sind u.a. gerichtet gegen die Thyreoida-Peroxidase (**TPO-Ak**), das Thyreoglobulin (**TAK**) und den TSH-Rezeptor (**TRAK**).

Als Tumormarker zur Verlaufskontrolle nach Strumektomie bei follikulären Schilddrüsenkarzinomen eignen sich das humane Thyreoglobulin (**hTG**) und das CEA. Bei medullären C-Zell-Karzinomen bzw. beim Krankheitsbild der Multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) sollte das **Calcitonin** bestimmt werden.

Typische Befundkonstellationen bei Schilddrüsenerkrankungen und Therapiekontrolle

Biochemischer Befund	bTSH	ft4	ft3	Diagnosen	Zusätzliche Untersuchungen
Euthyreose	n	n	n	Struma nodosa Kompensiertes Adenom	Sonographie, Szintigramm, ggf. Punktion
Subklinische (latente) Hyperthyreose	↓	n	n		
Primäre Hyperthyreose	supprimiert	↑ – ↑↑	↑ – ↑↑	M. Basedow Dekompensiertes Adenom	TRAK, TPO-Ak Sonographie, Szintigramm, ggf. Punktion
Isolierte T3-Hyperthyreose	supprimiert	n – ↑	↑↑		
Sekundäre Hyperthyreose	↑	n – ↑	n – ↑	TSH-produzierendes HVL-Adenom (selten)	MRT Sella
Subklinische (latente) Hypothyreose	↑	n	n	Jodmangel Struma(teil)resektion Thyreostatische Therapie Immunthyreoiditis Hashimoto	TPO-Ak, TAK
Primäre Hypothyreose	↑↑	↓	↓ (n)		
Sekundäre Hypothyreose (HVL-Insuffizienz)	↓ (n)	↓	↓	HVL-Adenom Z.n. Hypophysen-OP	MRT Sella, TRH-Test, Hypophysenhormonbestimmung
Low-T3-Syndrom	n – (↓)	n – (↓)	↓	Schwere extrathyreoidale Erkrankung (NTI)	

Therapiekontrolle	Ziel	Ziel	Ziel	Zusätzliche Untersuchungen
Hormonsubstitution bei Hypothyreose	n (unterer NB)	n	n	
Suppressionskontrolle bei Struma maligna	supprimiert	n (↑)	n	Thyreoglobulin, TSH-Test, Ganzkörperszintigramm
Thyreostasekontrolle	n	n	n	TRAK (Verlaufskontrolle M. Basedow)

Diagnoserelevante Stör- und Einflussgrößen bei der Bestimmung von Schilddrüsenparametern

Parameter	Erhöhung bei	Verminderung bei
basales TSH	Schlafentzug, Erholungsphase nach schwerer Krankheit, Hypokalzämie, HIV-Infektion, Nebennierenrindeninsuffizienz Chlorpromazin, Haloperidol, Lithium, Sulpirid, Metoclopramid, Domperidon, Naloxon, Östrogene Amiodaron (initial)	Fasten, Mangelernährung, Anorexia nervosa Depression, Hyperkaliämie Hypercortisolismus L-DOPA, Amiodaron (Langzeittherapie) Corticoide, Somatostatin, Verapamil, Nifedipin, Diphenylhydantoin, Jod-Kontrastmittel
ft4	Salizylate, Heparin, Furosemid, Amiodaron	Barbiturate Rifampicin
ft3	T ₃ -Präparate	schwere extrathyreoidale Erkrankung (NTI) hochdosierte Jodgabe Propranolol, Corticoide, Amiodaron

Sexuell übertragbare Krankheiten

STD

Laborinformation

Der Begriff Geschlechtskrankheiten, der bis zum Inkrafttreten des Infektionsschutzgesetzes 2001 für die von den vier klassischen Erregern (*Treponema pallidum*, *N.gonorrhoeae*, *H. ducreyi* und *Chl.trachomatis* L1-L3) verursachten Erkrankungen gebräuchlich und mit einer Meldepflicht verbunden war, hat nur noch historische Bedeutung. Von ihnen ist nur noch die Lues nicht-namentlich meldepflichtig. Unter dem Begriff STD (Sexually transmitted Diseases) sind weitere sexuell übertragbare

Erkrankungen zu verstehen, von denen einige auch nur zu einem Teil auf diese Weise übertragen werden. (z. B. *Candida species*).

Zu den STD gehören auch die von *Phthirus pubis* (Filzlaus) und von *Sarcoptes scabiei* (Krätze) im Anogenitalbereich verursachten Parasitosen, die Systemerkrankungen AIDS, Hepatitis B und -C sowie Cytomegalie (CMV). Hier sind lediglich die Erkrankungen, die zunächst im Genitalbereich Symptome verursachen, aufgeführt.

Erreger	Erkrankung Klinik	Labordiagnostik			
		Antigennachweis / Erregernachweis		Antikörpernachweis / Serologie	
		Methode	Material	Methode	Anmerkung
<i>Treponema pallidum</i>	Lues	Mikroskopie	Kein Versand möglich! Reizserum aus Primäraffekt/Condylomata lata 2.-5. Wo.	TPHA FTA-ABS Lues-IgM-EIA Cardiolipin	Screeningtest, positiv ab 4.-5. Woche Bestätigungstest, positiv ab 4.-5. Woche Akutinfektion Akutinfektion, Therapieverlauf/Kontrolle positiv ab 5.-6. Woche
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Gonorrhoe	Mikr./Kultur DNA-Sonde PCR	Abstrich (anal, rectal, Urethra, Zervix, Rachen) ab 3.-5. Tag nach Infekt Spezialröhrchen Abstr. morgens vor 1. Wasserlassen	KBR	Serologie wegen unspezifischer Reaktion und geringer Sensitivität eingeschränkt anwendbar. Nicht empfohlen!
<i>Haemophilus ducreyi</i>	Ulcus molle	Mikroskopie Kultur	ungefärbter fix. Ausstrich Geschabsel Abstr. im Transportmedium Bubopunktat		Keine Serologie verfügbar.
<i>Chlamydia trachomatis</i> Serovar L1-3	Lymphogranuloma venereum (LGV)	Mikroskopie IFT DNA-Sonde	Abstrich aus Granulom fixierter Ausstrich (mit Methanol oder Aceton) Abstrich (Spezialröhrchen)	EIA (IgG, IgA)	Ak-Nachweis gattungsspezifisch. Ak-Nachweis nicht serotyp-spezifisch. Keine Unterscheidung von <i>Chlamydia trachomatis</i> L1-3 zu D-K.
<i>Chlamydia trachomatis</i> Serovar D - K	Frau: Cervicitis, Salpingitis, Perihepatitis Endometritis post partum, Arthritis, M.Reiter Mann: Urethritis, M.Reiter	IFT DNA-Sonde PCR EIA	Abstrich (fixierter Ausstrich) Abstrich (Spezialröhrchen) Urin Abstrich (Spezialröhrchen)	EIA (IgG, IgA)	Ak-Nachweise gattungsspezifisch. Nicht spezifisch für die Serotypen D-K. Bei Verdacht auf M.Reiter HLA-B27 empfohlen.
HSV II > 90% HSV I < 10 %	Herpes genitalis	IFT	Bläscheninhalt (2 fix. Ausstriche)	EIA (IgG, IgM)	Bei Erstinfektionen IgM-positiv. Bei Rezidiv oft nicht positiv, nur geringer oder kein IgG-Titer Anstieg.
HPV 6 + 11	Condylomata acuminata Low-Risk-Typen	Genotypisierung nach PCR	Abstrich aus Läsion im Spezialröhrchen		Keine Serologie verfügbar.
HPV 16 + 18 Hum. Papillomavirus	CIN, Cervix-CA High-Risk-Typen	PCR, DNA-Sonde	Urogenitalabstrich im Spezialröhrchen		
<i>Gardnerella vaginalis</i>	Aminkolpitis mit Anaerobiern wie <i>Bacteroides/Mobiluncus</i>	Mikroskopie Kultur	Abstrich (fix. Ausstrich) Abstrich in Transportmedium		Keine Serologie verfügbar.
<i>Mycoplasma hominis</i> , genital. <i>Ureaplasma urealyticum</i>	Mann: Urethritis, Prostatitis Frau: Cervicitis Vaginalerkrankung nicht gesichert	Kultur	Abstrich in Spezialröhrchen oder Transportmedium Urin/Sperma im Transportmedium	Neutralisations-test	
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Trichomoniasis Frau: Kolpitis Mann: Urethritis	Mikroskopie	Kein Versand möglich! Abstrich aus Sekret bzw. Urin		Keine Serologie verfügbar.
<i>Candida albicans</i>	Candidiasis Frau: Vaginitis, Kolpitis Mann: Balanitis, Prostatitis Balanoposthitis	Mikroskopie Kultur	Abstrich Abstrich	EIA (IgA, IgG, IgM)	Serologie wegen unspezifischer Reaktion und geringer Sensitivität eingeschränkt anwendbar.
<i>Klebsiella granulomatis</i> (früher <i>Calymnabact. Granulomatis</i>)	Granuloma inguinale Donovaniasis (Granuloma inguinale)	Mikroskopie	Ungefärbter fixierter Ausstrich		

Thrombophilie

Thrombose/Embolie

Laborinformation

In den vergangenen Jahren wurden verschiedene Risikofaktoren von thrombo-embolischen Komplikationen beschrieben. Derzeit können etwa bei der Hälfte der Thrombose-Fälle angeborene und/oder erworbene Gerinnungsstörungen als begünstigende Ursache identifiziert werden. Unter Berücksichtigung von Patienten-Anamnese und aktueller Klinik kann eine sinnvolle Stufendiagnostik im Labor erfolgen, die in Anbetracht der Erfordernisse an eine wirtschaftliche Vorgehensweise angezeigt ist.

Allgemeine Hinweise

Die Vitamin K-Abhängigkeit einzelner Faktoren (Protein C-Aktivität, Protein S-Aktivität) stört die Diagnostik während der Zeit der Medikation mit oralen Antikoagulantien. Die Blutentnahme frühestens 14 Tage nach Ende der Medikation durchführen, eine Rezidiv-Thrombose kann durch Gabe von niedermolekularem Heparin in dieser Zeit verhindert werden. Einzelne Faktoren zeigen auch eine Abhängigkeit zu Akut-Phasen-Reaktionen. Die erfolgreiche Labordiagnostik zur Abklärung einer Thrombophilie ist nur aus richtig entnommenem und versandtem Material möglich: Citrat-Plasma **sofort** nach Blutabnahme **20 Minuten zentrifugieren**, den Überstand abheben und einfrieren (siehe Hinweise im Leistungsverzeichnis).

Bei begründetem Verdacht auf eine hereditäre Thrombophilie bleibt durch die Indikationsziffer 3487 eine laboratoriumsmedizinische Diagnostik budgetfrei.

Stufendiagnostik bei Thrombophilie

Indikation für die Eingangsdagnostik:

Patienten (Patientenalter > 45 Jahre) mit Anhalt für Thrombophilie mit einem der folgenden Kriterien:

- Erste spontane Thrombose
- Proximale Beinvenen-Thrombose und/oder Lungenembolie nach:
 - chirurgischem Eingriff
 - Trauma
 - Immobilisation

Indikation für die Eingangs- und Zusatzdiagnostik:

Patienten (Patientenalter < 45 Jahre) mit spontaner Thrombose mit einem der folgenden Kriterien:

- Thrombose
 - in der Schwangerschaft
 - nach Sepsis
 - bei oraler Kontrazeption
- Rezidiv einer Thrombose
- Positive Familienanamnese
- Cerebral- oder Visceral-Venen-Thrombose
- Totgeburt
- Drei oder mehr ungeklärte Spontanaborte

Anforderung und Material

Siehe Aufstellung in Tabelle – Materialangabe in Klammern – siehe auch Fußnote 1

Eingangsdagnostik		Häufigkeiten (%)	
Parameter	Diagnose	Normalkollektiv	Thrombose-Pat.
APC-Resistenz (CP)	Faktor V-Mutation (Typ Leiden)	2 – 7 %	bis 20 %
Protein C (CP)	Protein C-Mangel	0,2 – 0,4 %	bis 5 %
Protein S (CP)	Protein S-Mangel	0,2 – 0,4 %	bis 5 %
Antithrombin III (CP)	Antithrombin III-Mangel	0,2 – 0,4 %	bis 5 %
Lupus Antikoagulans (CP)	Anti-Phospholipid-Syndrom	2 – 3 %	bis 15 %
Homocystein (NaF)	Hyperhomocysteinämie	5 – 10 %	bis 20 %

Zusatzdiagnostik			
Faktor VIII-Aktivität (CP)	Erhöhte Aktivität	1 – 3 %	bis 10 %
Faktor XII-Aktivität (CP)	Verminderte Aktivität	1 – 3 %	bis 10 %
Prothrombin-Mutation (EDTA)	Erhöhte Aktivität	2 – 3 %	bis 7 %
Cardiolipin-Antikörper (S)	Anti-Phospholipid-Syndrom	2 – 3 %	
β-2-Glykoprotein-Antikörper (S)	Anti-Phospholipid-Syndrom	2 – 3 %	

Sonstige Parameter	
Fibrinogen (CP)	Dysfibrinogenämie, Hyperfibrinogenämie
Plasminogen (CP)	Verminderte Aktivität
MTHFR-Mutation (EDTA)	Milde Hyperhomocysteinämie
Plasminogen-Aktivator-Inhibitor PAI-1 (CP)	Erhöhte Aktivität

Fußnote: (CP) – Citrat-Plasma, gefroren; (EDTA) – EDTA-Blut (Blutbild-Röhrchen); (NaF) – Natriumfluorid-Plasma
 N Engl J Med, Vol. 344, No. 16 – S. 1222 – 1231
 Dtsch Arztebl 2002; Vol. 99, Nr. 31-32 – S. A 2111 – 2118

Toxoplasmose

Laborinformation

Erreger und Epidemiologie

Die Toxoplasmose ist eine durch das Protozoon *Toxoplasma gondii* hervorgerufene Anthroozoonose, die weltweit bei Säugetieren und Geflügel verbreitet ist. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt über drei Wege:

- Verzehr von rohem Gewebssystem-haltigen Fleisch (Schwein, Wiederkäuer, Geflügel);
- Orale Aufnahme von Oozysten aus Katzenkot. Sporulierte Oozysten bleiben im Erdboden mehrere Jahre lebensfähig, eine Infektion ist deshalb auch bei der Gartenarbeit oder durch kontaminierte Nahrungsmittel möglich.
- Intrauterin (diaplazentar).

Die Inkubationszeit beträgt ca. 2-3 Wochen.

Die Durchseuchung mit *Toxoplasma gondii* nimmt proportional mit dem Alter zu, sie liegt in Deutschland im Mittel bei ca. 50-60%. Nur etwa 30-40% aller Frauen im gebärfähigen Alter haben eine Toxoplasmose durchgemacht.

Klinik

90% aller Toxoplasmoseinfektionen bei Immunkompetenten verlaufen asymptomatisch. Symptomatische Infektionen ähneln einem grippalen Infekt und sind in erste Linie durch Lymphknotenschwellungen im Kopf- und Halsbereich (selten generalisierte LKS) gekennzeichnet. Eine Augenbeteiligung (Chorioretinitis) und eine Enzephalitis sind bei ansonsten gesunden Personen äußerst selten. Nach Ablauf der akuten Infektion gehen die Erreger in einen Latenzzustand über und bilden Zysten in verschiedenen Geweben. Bei schwerer Immunsuppression (AIDS, Z.n. Organtransplantation) ist eine Reaktivierung der Infektion möglich, die sich hauptsächlich als Enzephalitis, seltener als Chorioretinitis manifestiert; generalisierte Verlaufsformen mit Dissemination in verschiedene Organsysteme können auftreten.

Toxoplasmose und Schwangerschaft

Eine akute Toxoplasmoseinfektion der Mutter kann während der Schwangerschaft auf den Feten übertragen werden, unabhängig davon, ob Symptome beobachtet wurden oder nicht. Das Risiko der Transmission nimmt mit zunehmendem Gestationsalter zu (ca. 15% im ersten, ca. 60% im dritten Trimenon), die Häufigkeit symptomatischer fetaler Infektionen sinkt dagegen von ca. 70% im ersten auf ca. 10% im 3. Trimenon. Im 1. Trimenon kann eine unbehandelte Infektion mit einem Abort enden, im 2. und 3. Trimenon dominieren Schädigungen des Gehirns (Hydrocephalus, Mikrocephalie, intracerebrale Verkalkungen), Chorioretinitis sowie Anämie und Thrombozytopenie. Der Schweregrad der Schädigung variiert in weiten Bereichen, diskrete Schäden werden u.U. erst in den ersten Lebensjahren sichtbar (Chorioretinitis, Netzhautnarben, Hörschäden, mentale Retardierung und Epilepsie).

Therapie während der Schwangerschaft

- bis zum Ende der 15. SSW: Spiramycin 3,0 g/d in drei Teildosen
- ab der 16. SSW: Kombinationstherapie mit Sulfadiazin (50 mg/kg/d bis max. 4 g/d in vier Teildosen) und Pyrimethamin (50 mg am 1. Tag, danach 25 mg als Einmaldosis). Zusätzlich Gabe von Folsäure 10-15 mg/d zur Vermeidung von Nebenwirkungen auf die Hämatopoese

Die Therapiedauer sollte mindestens 4 Wochen betragen. Es besteht z.Z. kein Konsens darüber, ob die Therapie bis zum Ende der Schwangerschaft fortgeführt werden muss oder ob eine Kombinationstherapie alternierend in 4-wöchigem Rhythmus durch Therapiepausen oder durch Therapiephasen mit Spiramycin unterbrochen werden sollte.

Labordiagnostik der Toxoplasmoseinfektion

Parameter	Erläuterung	Material
Toxoplasmose-IgG (EIA)	IgG-Ak sind etwa zwei Wochen nach Infektion nachweisbar und persistieren lebenslang. Ein positiver IgG-Nachweis vor der Schwangerschaft gilt als Immunitätsnachweis; während der Schwangerschaft oder bei V.a. Akutinfektion sollte eine IgM-Bestimmung angeschlossen werden. Ein negatives Testergebnis schließt eine Toxoplasmoseinfektion mit hoher Wahrscheinlichkeit aus, da im Anfangsstadium nur sehr selten ausschließlich IgM-Ak gefunden werden. Bei Neugeborenen sprechen im Verlauf persistierende oder ansteigende IgG-Antikörper für eine konnatale Toxoplasmose und gegen einen mütterlichen Leittiter.	Serum
Toxoplasmose-IgM (EIA)	IgM-Ak werden wenige Tage nach Infektion gebildet. Sie erreichen nach 2-5 Wochen ein Maximum und persistieren ca. 6 Monate. Nicht selten sind IgM-Ak in niedriger Konzentration über mehrere Jahre nachweisbar.	Serum
Toxoplasmose-IgM (ISAGA)	Zusatz- und Bestätigungstest bei auffälliger Toxoplasmoseserologie in der Schwangerschaft	Serum
Toxoplasmose-IgA (EIA)	Der Nachweis von IgA-Ak deutet auf eine akute oder kurz zurückliegende Infektion. Als Zusatztest bei der Fragestellung „konnatale Toxoplasmose“ indiziert: ein positives Testergebnis beim Neugeborenen beweist eine konnatale Infektion. Wertigkeit des Testes bei Immunsuppression oder Chorioretinitis umstritten.	Serum
Toxoplasmose-IgG-Avidität	Zusatztest zur Eingrenzung des Infektionszeitpunktes bei auffälliger Toxoplasmoseserologie (positiver IgM-Nachweis) in der Schwangerschaft. Mit zunehmendem Abstand zur Infektion steigt die Avidität der gebildeten IgG-Antikörper. Eine hohe Avidität schließt eine Akutinfektion in den vergangenen 4 Monaten aus.	Serum
Toxoplasmose-DNA-PCR	Direktnachweis des Erregers bei V.a. fetale Infektion, V.a. Reaktivierung einer Toxoplasmose bei Immunsuppression, V.a. cerebrale Toxoplasmose	Fruchtwasser, Liquor, Bioplat

Interpretation serologischer Befundkonstellationen während der Schwangerschaft

IgG (EIA)	IgM (EIA)	IgM (ISAGA)	IgG (Avidität)	Interpretation
-	-	-	-	Kein Hinweis auf Infektion, keine Immunität.
+	-	-	-	Abgelaufene Infektion, für die Schwangerschaft besteht kein Infektionsrisiko.
-	+	-	-	Wahrscheinlich unspezifischer IgM-Nachweis, Kontrolle notwendig.
-	+	+	-	Auffälliger Befund. Eine Serokonversion der IgG-Antikörper bei kurzfristiger Verlaufskontrolle beweist eine Akutinfektion.
+	+	+	hoch	Zurückliegende Infektion (> 4 Monate) mit persistierenden IgM-Antikörpern.
+	++	++	niedrig	Akute oder kurz zurückliegende Infektion.
+	+	+	niedrig/mittel	Kurz zurückliegende Infektion oder abgelaufene Infektion mit persistierenden IgM-Antikörpern. Eine eindeutige Aussage über den Zeitpunkt der Infektion ist nicht möglich.

Laborinformation

Untersuchung	Material	Vorkommen	Belastung von	Symptome (chron.Intox.)
Holzschutzmittel Gamma HCH (Lindan) Alpha-HCH Beta-HCH	4 ml Blut im Spezialgefäß	Insektizid (u. a. Bodenschädlinge) Holzschutzmittel Begleitstoff des Lindans Begleitstoff des Lindans	Fettgewebe Muttermilch Blutbildung	Allergien Antriebslosigkeit Atemwegsreizung Augenreizung
Hexachlorbenzol	4 ml Blut im Spezialgefäß	Pflanzenschutzmittel, (wird im Körper zu PCP umgewandelt)	Gehirn, Nerven	Blutung Diarrhoe Gedächtnisstörung
Pentachlorphenol PCP	4 ml Blut im Spezialgefäß	Pilzbekämpfungsmittel, Nahrungsmittel imprägniertes Holz, Leder, Tapeten, Textilien	Leber, Niere	Hautveränderungen Konzentrationsstörung
Ameisensäure (Formaldehyd)	10 ml Urin	Spanplatten, Isolierschaum, Kosmetika Papier, Desinfektionsmittel, Zigarettenrauch etc.	Atemwege	Infekte, gehäuft Kopfschmerz Müdigkeit Muskelschmerz Parästhesien
Pyrethroide	10 ml Urin	Holzschutzmittel, Insektizid (-Sprays), (Woll-)Teppiche, Textilien	Schleimhaut, Gehirn, Nerven Gerinnung	Übelkeit Schleimhautreizung Schwindel
Weichmacher/ Bodenbelastung Polychlorierte Biphenyle PCB	3 ml Serum	Weichmacher in Kunststoff, Kitt, Papier Klebstoff, Spachtel, Dichtungsmasse Teppichboden, Imprägnierung, Transformatoren, Kondensatoren , etc. Trägerstoff für Insektizide Herstellung in BRD bis 1983.	Fettgewebe	
Nitrat im Trinkwasser	50 ml Trinkwasser	Düngung	Säugling	Zyanose (Methämoglobin)
Lösungsmittel chlorierte Kohlenwasserstoffe (Perchloräthylen, Dichlormethan, Tri u.a.)	4 ml Blut im Spezialgefäß	Lacke, Farben, Klebstoff Textil- und Fleckenreiniger Abbeizmittel, Verdüner	Leber, Nervensystem	Augenreizung Atemwegsreizung Gedächtnisstörungen Koordinationsstörung Kopfschmerz
aromat. Kohlenwasserstoffe (Benzol, Toluol, Xylole u. a.)	4 ml Blut im Spezialgefäß	Antiklopfmittel in Treibstoff (Benzol) Klebstoffe (Toluol)	Blutbildung (Leukämie)	Nervenentzündung Ohrensausen Verdauungsstörung Schläfrigkeit
polare Kohlenwasserstoffe (z. B. Alkohole, Ketone)	4 ml Blut im Spezialgefäß	Lösungsmittel, Kosmetika, Polituren Lacke, Beizen	Leber	Schwäche Schwindel
Schwermetalle Cadmium	3 ml EDTA-Blut	Tabakrauch, Batterien, Rostschutz Löten, Schweißen, Keramik	Nerven, Leber, Pankreas, Niere, Schilddrüse	Geruchsverlust, Husten Proteinurie, Zähne, gelb
Chrom	3 ml EDTA-Blut	Farben, Mörtel, Gerberei, Galvanisierung, Imprägnierung (z. B. Holz)	Haut Magendarmtrakt Atemwege	Ekzem (Kontaktallergie) Gastroenteritis Katarrh
Blei	3 ml EDTA-Blut	Rostschutz (Mennige), Keramikglasuren bleihaltige Wasserrohre verbleites Benzin	Blutbildung Nervensystem glatte Muskulatur Niere	Blässe, Bleisaum Gedächtnisstörung Kopfschmerz, Krämpfe Müdigkeit Potenzverlust Schrumpfniere Zittern
Quecksilber	3 ml EDTA-Blut	Pilzbekämpfungsmittel, Amalgam Holzbeize, Thermometer Quecksilberdampflampen (Höhensonne etc.)	Blutbildung Leber Nervensystem Niere	Anämie metallischer Geschmack Kopfschmerz Nebenhöhleninfekte Nervosität, Zittern Zahnausfall

Definition

Vaskulitiden sind charakterisiert durch typische entzündliche Gefäßwandveränderungen verschiedener Blutgefäßtypen. Es werden primäre und sekundäre Vaskulitiden unterschieden. Primäre Vaskulitiden gelten als seltene Erkrankungen. Unter der Annahme, daß sie häufig nicht diagnostiziert werden, sind die bisherigen Inzidenzraten als zu niedrig anzusehen. Für einige der primären Vaskulitiden hat sich in den letzten Jahren die Bestimmung der **ANCA (Anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper)** etabliert. Jedoch stehen nicht für alle Vaskulitiden spezifische Laborparameter zur Verfügung.

Klinik

Allgemeinsymptome

Abgeschlagenheit, Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust
 Vaskulitis kleiner Gefäße *1

Purpura, Livedo reticularis, Ulcera
 Polyneuritis, Kribbeln, Hörsturz, Schwindel,
 Episkleritis, Doppelbilder, Sehunschärfe, Blindheit
 Hämoptysen, Hämaturie, Teerstuhl, Perimyokarditis etc.

Vaskulitis mittlerer Gefäße

Infarkte verschiedener Organe, wie Herz, ZNS, Niere, Darm,
 Extremitäten u. a.

Vaskulitis großer Gefäße

Aortenbogensyndrom, Subclavian-Steal-Syndrom,
 Venenthrombosen

Einteilung

Primäre Vaskulitiden (Chapel Hill Consensus Conference 1992)

Gefäße Arteriitis

klein	Morbus Wegener Churg-Strauss-Syndrom	Labordiagnostik ANCA, PR-3-Ak ANCA, PR-3-Ak, MPO-Ak, Eosinophile
	mikroskopische Arteriitis	ANCA, MPO-Ak
	Purpura Schoenlein-Henoch	ANCA-IgA
	essent. kryoglob. Vaskulitis	Kryoglobuline, Immundefixation
	kutane leukozytoklast. Angiitis	ANA, AMA, Cardiolipin-Ak Kryoglobuline
mittel	Panarteriitis nodosa M. Kawasaki	ANCA, HBsAg Endothelzell-Ak
groß	Riesenzellarteriitis (= Temporalarteriitis) Takayasu-Arteriitis	BSG

Sekundäre Vaskulitiden

Lupus erythematodes	ANA, dsDNS-Ak
rheumatoide Arthritis	RF-IgM, ANA, ANCA
Anti-Phospholipid-Syndrom	Cardiolipin-Ak
Urtikariavaskulitis	ANA, C1q-Ak
M. Winiwarter-Buerger	Elastin-Ak
Infektion	Kryoglobuline
Kryoglobulinämie	Hepatitis C-Ak, HBsAg, Anti-HBc, Anti-HBs
paraneoplastische Vaskulitis	
Medikamente, Ergotismus	

Legende

- *1 Definition der Arteriengröße
 groß Aorta, größte Äste
 mittel hauptviszerale Arterien, z. B. Niere, Leber, Herz, Mesenterium etc.
 klein kleinere Arterien, Arteriolen, Kapillaren
 *2 Derzeit bekannt, etabliert und überwiegend bei genanntem IFT-Muster vorkommend.
 *3 GN Glomerulonephritis

Labordiagnostik bei Vaskulitis

Indikation

Basisdiagnostik	BSG, CRP
V. a. Vaskulitis	ANCA, ANA, AMA, RF-IgM Endothelzell-Ak Eosinophile, Kryoglobuline, Immundefixation
Entzündungsaktivität	Faktor 8-ass. Antigen Blutbild CH50, C3, C4
Nierenfunktion	Kreatinin im Serum Urinstatus, Urinsediment Eiweiß im Urin

Information zu Laborparametern

ANCA

ANCA sind u. a. gegen Enzyme neutrophiler Granulozyten gerichtet. Sie werden im indirekten Immunfluoreszenztest (IFT) unter Verwendung humaner, äthanol- bzw. formalinfixierter Granulozyten bestimmt. Zur Zeit werden die IFT-Muster c-, p- und x-ANCA unterschieden. Bei ausschliesslicher Verwendung äthanolfixierter Granulozyten können in der Regel x-ANCA nicht von p-ANCA unterschieden werden.

ANA und ANCA

ANA stellen sich auf äthanolfixierten Granulozyten in der Regel wie p-ANCA dar. Bei ausschliesslicher Verwendung äthanolfixierter Granulozyten können in der Regel ANA nicht von p-ANCA und x-ANCA unterschieden werden.

MPO-Ak und PR-3-Ak

Zur weiteren Differenzierung hat sich bisher die Bestimmung von Proteinase-3-Ak (PR-3-Ak) und Myeloperoxidase-Ak (MPO-Ak) durchgesetzt. PR-3-Ak finden sich überwiegend bei c-ANCA, MPO-Ak überwiegend bei p-ANCA.

Weitere, insbesondere bei p-ANCA gefundene Ak-Spezifitäten sind Kathepsin-D-, Lactoferrin- und Elastase-Ak, die sich bisher in der klinischen Diagnostik nicht durchgesetzt haben. Bei allen ANCA-Mustern finden sich derzeit noch unbekannte Ak-Spezifitäten nicht bekannter Krankheitsassoziation.

IFT-Muster

c-ANCA
zytoplasmatisch

p-ANCA
perinukleär

x-ANCA

Ak-Spezifität

PR-3*2

MPO*2

unbekannt

Assoziation

M. Wegener,
mikroskop. Polyarteriitis
Churg-Strauss-Syndrom
Colitis ulcerosa
mikroskop. Polyarteriitis
Panarteriitis nodosa
pauciimmune nekrotis. GN*3
Churg-Strauss-Syndrom
Colitis ulcerosa
primär skleros. Cholangitis
autoimmune Hepatitis
rheumatoide Arthritis

Anforderung und Material

Autoantikörper	je 1 ml Serum
ANCA, MPO-, PR-3-Ak	
ANA, Endothelzell-Ak, AMA	
Faktor 8 ass. Antigen	1 ml Citratplasma gefroren
Kryoglobuline	3 ml Serum <i>Abnahmeinweise beachten!</i>
CH50 (Gesamtkomplementaktivität)	1 ml Serum gefroren
C3-, C4-Komplement	1 ml Serum

Einleitung

Die **Zöliakie** (Syn.: **einheimische Sprue, Gluten-sensitive Enteropathie**) ist eine durch autoimmune Zerstörung des Dünndarmepithels verursachte Malabsorptionsstörung.

Als Autoimmunerkrankung nimmt die Zöliakie insofern eine Sonderstellung ein, dass sie durch exogene Zufuhr von Gluten ausgelöst wird. Gleichzeitig gehört sie mit einer geschätzten Prävalenz von 1:300 bis 1:150 zu den häufigsten Autoimmunerkrankungen.

Gluten ist das Klebeeiweiß einiger Getreidearten, das sich aus Glutelin und einer alkohollöslichen Fraktion, den sogenannten Prolaminen, zusammensetzt. Diese Prolin- und Glutamin-reichen Proteine werden **Gliadin** genannt und sind die eigentlichen für die Entstehung der Zöliakie verantwortlichen Eiweiße. Gliadin wird in der Lamina propria durch die Wirkung der Gewebstransglutaminase deamidiert (Umwandlung der Glutaminreste in Glutamat). Bei Patienten mit Zöliakie finden sich charakteristischerweise Antikörper gegen Gliadin u./o. Gewebstransglutaminase. Diese Antikörper stellen jedoch lediglich ein diagnostisch genutztes Epiphänomen dar, die eigentliche Zerstörung des Zottenepithels erfolgt über komplexe T-Zell-abhängige Mechanismen. Dafür spricht auch die genetische Assoziation mit den MHC-Klasse II-Allelen HLA DQ2 und HLA DQ8.

Die Klebeeiweiße der in Deutschland hauptsächlich angebauten Getreidearten (Weizen, Roggen, Gerste einschließlich ihrer Kreuzungen und Urformen; sog. Triticeen) sind chemisch eng verwandt und können alle eine Zöliakie auslösen bzw. unterhalten. Betroffene sollten deshalb Nahrungsmittel, die Produkte aus diesen Getreidearten enthalten, strikt meiden. Als alternative Stärkequellen kommen z. B. Mais, Reis, Buchweizen und Amaranth in Betracht. Von der Ernährung mit Produkten aus Hafer wird in Deutschland abgeraten, da die Verarbeitung oft nicht getrennt von den anderen Getreidearten erfolgt und deshalb mit Kontaminationen zu rechnen ist.

Klinik

Kleinkinder

Symptombeginn in der Regel 6 bis 9 Monate nach Einführung glutenhaltiger Kost in die Nahrung. Klassische Symptomtrias etwa im Alter von 9 bis 18 Monaten: chronischer Durchfall (Steatorrhoe), vorgewölbter Bauch und Gedeihstörung. Manifestation prinzipiell in jedem Alter möglich.

Ältere Kinder und Erwachsene

Manifestation überwiegend atypisch. Unspezifische gastrointestinale Symptomatik variabler Ausprägung sowie Folgen der Malabsorption und des damit einhergehenden Mangels an Vitaminen, Mineralien und Spurenelementen.

Anämie, Osteoporose

Laktoseintoleranz (sekundär)

Amenorrhoe, Aborte

Neurologische Symptome

Chronisches Müdigkeitssyndrom

T-Zell-Lymphome des Gastrointestinaltraktes

Assoziation mit anderen Erkrankungen

Autoimmunerkrankungen treten bei Patienten mit Zöliakie etwa 10-mal häufiger auf als in der Normalpopulation.

Nicht selten wird die Autoimmunerkrankung vor der Zöliakie diagnostiziert!

Die häufigste Begleiterkrankung ist ein Diabetes mellitus Typ I, der sich oft als schwer einstellbar erweist. 5-10% aller Patienten mit Zöliakie leiden zusätzlich an einem Diabetes Typ I und umgekehrt 5-10% aller Typ I-Diabetiker an einer Zöliakie. Ebenfalls häufig sind eine Hashimoto-Thyreoiditis und eine Dermatitis herpetiformis Duhring.

Etwa 10% der Patienten mit angeborenem selektiven IgA-Mangel entwickeln im Laufe ihres Lebens eine Zöliakie.

Labordiagnostik

Die Diagnostik der Zöliakie stützt sich auf die Beurteilung einer Dünndarmzottenbiopsie und auf die Besserung der klinischen Symptomatik und histologischen Befunde unter glutenfreier Diät. Die Bestimmung spezifischer Antikörper (siehe unten) besitzt jedoch als Eingangs- bzw. Screeningtest einen hohen positiven und negativen prädiktiven Wert (Sensitivität und Spezifität der serologischen Diagnostik ca. 95%) und stellt einen wichtigen Verlaufsparemeter dar. Weiterhin ermöglicht die Labordiagnostik eine Aussage über das Ausmaß der Malabsorption und assoziierter Mangelkrankungen.

Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass gerade im Erwachsenenalter die Konkordanz klinischer, serologischer und histologischer Befunde in bis zu 10% der Fälle nicht gegeben ist.

Antikörper gegen Endomysium und Gewebstransglutaminase

Die Bestimmung von **IgA-Antikörpern gegen Endomysium** in der Immunfluoreszenz war lange Zeit der Goldstandard der serologischen Diagnostik der Zöliakie. Nach Entdeckung der Gewebstransglutaminase (tTG) als eigentliches Zielantigen dieser Antikörper stehen auch Immunoassays zum Nachweis von **IgA-Antikörpern gegen Gewebstransglutaminase (tTG-IgA)** zur Verfügung. **tTG-IgA** sind mittlerweile der **wichtigste Screeningparameter** bei v. a. Zöliakie. IgG-Antikörper gegen Gewebstransglutaminase (tTG-IgG) können ebenfalls bestimmt werden, besitzen aber nur eine geringe Sensitivität von ca. 50%. Eine Indikation zur Bestimmung von **tTG-IgG** besteht explizit **bei Patienten mit selektivem IgA-Mangel**.

Antikörper gegen Gliadin

Die Mehrzahl der Zöliakie-Patienten bildet **IgA- und IgG-Antikörper gegen Gliadin**. Während bei konventionellen Verfahren zum Nachweis von Gliadin-IgG mit einer hohen Rate an unspezifischen Testergebnissen zu rechnen war, ist dies bei neueren Testen, die deamidiertes Gliadin oder modifizierte Peptide (GAF-3X) als Antigen verwenden, nicht mehr der Fall. Sensitivität und Spezifität des Nachweises von **IgA und IgG-Antikörpern gegen GAF X3-Peptide** bzw. **deamidiertes Gliadin** entsprechen dem Nachweis von tTG-IgA.

Gliadinantikörper verhalten sich proportional zur Krankheitsaktivität. Gliadin-IgA werden bereits nach ca. 6-8 Wochen glutenfreier Ernährung negativ, während tTG-IgA wesentlich länger positiv bleiben.

HLA DQ2 und HLA DQ8

90-95% aller Zöliakiepatienten tragen das Merkmal HLA DQ2, die verbleibenden Patienten sind meist HLA DQ8 positiv. Da allerdings auch ca. 30% der Normalpopulation entweder HLA DQ2 u./o. DQ8 positiv sind, eignet sich der Nachweis dieser Allele nicht als Screeningparameter. Die relativ kostenintensive Bestimmung ist daher nur in diagnostischen Problemfällen als Zusatztest sinnvoll. Das Fehlen beider Merkmale bei einem Patienten hat dabei einen hohen negativen prädiktiven Wert und schließt eine Zöliakie mit großer Wahrscheinlichkeit aus.

Diagnostik der Malabsorption

Blutbild, Ferritin, Ca, Mg, Zn, Vitamin A, 25(OH)Vit.-D3, Vitamin B12

Anforderung und Material	
tTG-IgA, Endomysium-IgA	Serum
IgA gesamt, tTG-IgG	Serum
Gliadin-Ak (IgA und IgG)	Serum
HLA DQ2/DQ8	EDTA-Blut
Blutbild	EDTA-Blut
Ferritin, Ca, Mg, Zn, Vitamin A, 25 (OH) Vit.-D3, Vitamin B12	Serum

Arterielle Hypertonie

Laboruntersuchungen

Laborinformation

Definition

Als arterielle Hypertonie wird eine dauerhafte Blutdruck-erhöhung auf Werte von ≥ 140 mmHg (systolisch) und/oder ≥ 90 mmHg (diastolisch) bezeichnet.

Das kardiovaskuläre Risiko steigt nahezu linear mit dem systolischen und diastolischen Blutdruck, ein eigentlicher Schwellenwert existiert nicht. Ab dem 50. Lebensjahr ist in Deutschland fast jeder Zweite betroffen.

Klassifikation nach Schweregrad

Grad		systolisch	diastolisch
	optimal	<120	<80
	normal	<130	<85
	noch normal	130-139	85-89
1	leicht	140-159	90-99
2	mittelschwer	160-179	100-109
3	schwer	>180	>110
	isolierte systolische Hypertonie	>140	<90

Die **primäre (essentielle) Hypertonie** umfasst ca. 90% aller Hypertonien, manifestiert sich in der Regel jenseits des 30. Lebensjahres und ist multifaktoriell bedingt.

Nicht beeinflussbare Risikofaktoren sind Alter, Geschlecht und genetische Disposition, beeinflussbar sind dagegen Übergewicht, körperliche Inaktivität, Alkoholkonsum und vermehrte Salzaufnahme.

Die essentielle Hypertonie tritt oft im Rahmen eines **metabolischen Syndroms** mit Hyperlipoproteinämie, Hyperurikämie, Insulinresistenz und Adipositas auf.

Sekundäre Hypertonieformen sind im Gegensatz zur Primären Hypertonie auf eine organische Ursache zurückzuführen. Dazu zählen renoparenchymatöse und renovaskuläre Hypertonie, endokrine Hochdruckformen, neurogen bedingter Hochdruck, die Aortenisthmusstenose und sehr seltene monogenetische Hochdruckformen.

Eine Sonderform der sekundären Hypertonie stellt die **schwangerschaftsbedingte Hypertonie (Gestationshypertonie)** dar. Sie tritt meist im 3. Trimenon einer Schwangerschaft auf und klingt 1-6 Wochen nach Entbindung wieder ab. Eine Gestationshypertonie mit Proteinurie (≥ 0.3 g/24h) wird als **Präeklampsie (Gestose)** bezeichnet. Die schwersten Formen der schwangerschaftsbedingten Hypertonie sind die **Eklampsie** und das **HELLP-Syndrom** (Haemolysis; Elevated Liver enzyme levels; Low Platelet count). Hypertonie in der Schwangerschaft ist eine der häufigsten Ursachen der Müttersterblichkeit und der perinatalen Mortalität.

Die empfohlenen Basisuntersuchungen erfassen kardiovaskuläre Risikofaktoren und können erste Hinweise auf sekundäre Hypertonieformen geben (renoparenchymatöse Hypertonie: Kreatinin, Albumin im Urin; primärer Hyperaldosteronismus: Kalium; Schlafapnoe: Blutbild).

Weitere zum Ausschluss sekundärer Hypertonieformen geeignete Laborparameter sowie Laboruntersuchungen bei schwangerschaftsbedingter Hypertonie sind in den folgenden Tabellen aufgeführt.

Fragestellung	Parameter	Material
Basisuntersuchungen	Na, K, Kreatinin (GFR), Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride Blutzucker nüchtern Blutbild, HbA _{1c} Urinstatus (Albumin, Sediment)	Serum Kapillarblut EDTA-Blut Urin
Sekundäre Hypertonie		
Hyperaldosteronismus	Aldosteron Aldosteron/Renin-Quotient	Serum EDTA-Plasma gefr.
DD: primär vs. sekundär	Captopril-Test: Aldosteron/Renin-Quotient basal und 60/120 min nach 25 mg Captopril	EDTA-Plasma gefr.
DD: Nierenarterienstenose	Captopril-Test: Renin basal und 60/120 min nach 25 mg Captopril	EDTA-Plasma gefr.
Hypercortisolismus (Cushing-Syndrom)	Dexamethason-Hemmtest: Cortisol basal (8:00 Uhr), Gabe von 2mg Dexamethason (23:00 Uhr), Cortisol 2 (2. Tag, 8:00 Uhr)	Serum
	Cortisol im Speichel 23 Uhr	Speichel
	freies Cortisol im Urin	24h-Urin ohne Zusatz
Phäochromozytom	Metanephrin frei, Normetanephrin frei	EDTA-Plasma gefr
	Adrenalin, Noradrenalin, (Dopamin), Metanephrin, Normetanephrin	24h-Urin mit Salzsäurezusatz
Hyperthyreose	TSH, ft4	Serum
Adrenogenitales Syndrom	17-OH-Progesteron, 11-Desoxycortisol, Cortisol, Aldosteron, DHEA, Testosteron gesamt	Serum
Hyperparathyreoidismus	Parathormon intakt Calcium, Phosphat	EDTA-Plasma Serum

Typische Veränderungen klinisch-chemischer Laborparameter bei Gestationshypertonie

Hämatokrit	>38%
Thrombozyten	<100.000/ μ l, progredienter Abfall (auch bei Werten im Normbereich) muß innerhalb weniger Stunden kontrolliert werden (HELLP-Syndrom !)
GOT (AST), GPT (ALT), LDH	Anstieg über Normbereich
Bilirubin (indirekt)	>1,2 mg/dl
Harnsäure	>5 mg/dl ab 32. SSW
Kreatinin	>0,9 mg/dl
Eiweiß im Urin	≥ 0.3 g/24h: Präeklampsie; > 2g/24h engmaschige Überwachung notwendig
Haptoglobin	Abfall unter Normbereich
D-Dimer	Verlaufsbeobachtung: rapider Anstieg spricht für disseminierte intravasale Gerinnung (DIG)
Fibrinogen	<150 mg/dl

Bei ambulanter Betreuung leichter Formen der Gestationshypertonie Kontrolle der Laborparameter mind. 1x wöchentlich; bei Überwachung in der Klinik ggf. tägliche Laborkontrollen

Das Labor stellt neben der neurologischen Funktionsdiagnostik und bildgebenden Verfahren eine wesentliche Säule der Diagnostik neurologischer Erkrankungen dar. Laboruntersuchungen in Blut und Liquor liefern wertvolle Hinweise bei Autoimmunneuropathien und sind richtungweisend bei Stoffwechselerkrankungen und Intoxikationen. Bei Neuropathien im Rahmen paraneoplastischer Syndrome sichert der Nachweis neuronaler Autoantikörper die Diagnose und gibt einen Hinweis auf die zugrunde liegende Tumorerkrankung.

Die folgenden Tabellen geben eine Übersicht über mögliche Laboruntersuchungen bei Autoimmunneuropathien, paraneoplastischen Syndromen und Stoffwechselerkrankungen mit Beteiligung des ZNS.

Material
 Autoantikörper: Serum
 Liquordiagnostik: Liquor/Serum-Paar
 Abnahmehinweise im Leistungsverzeichnis beachten !
 Weitere Parameter: siehe Leistungsverzeichnis

Autoimmunneuropathien

Erkrankung	Autoantikörper	Weitere Labordiagnostik
Multiple Sklerose	Ak gegen Myelin Oligodendrozyten Glycoprotein (MOG) und Myelin basisches Protein (MBP); Prognose- und Verlaufparameter, zur Diagnosesicherung nicht geeignet	Liquor: Zellzahl/-art: gering erhöht/ mononukleäres Zellbild; intrathekale IgG-Synthese und Nachweis oligoklonaler Banden ; erhöhter Antikörperindex für <u>M</u> asern/ <u>R</u> öteln/ <u>V</u> arizella <u>Z</u> oster Virus (MRZ-Reaktion)
Neuromyelitis optica	Aquaporin 4-Ak	Ausschluss einer Multiplen Sklerose
Guillain-Barré-Syndrom	Gangliosid-Ak	Liquor: reine Schrankenstörung mit Albuminerhöhung, meist kein wegweisender Befund
Myasthenia gravis	Acetylcholin-Rezeptor-Ak Muskel-spezifische Tyrosinkinase (MuSK)-Ak, Titin-Ak	
Kollagenosen und Vaskulitiden mit neurologischer Beteiligung	Antinukleäre Antikörper (ANA) mit Differenzierung, ANCA, Cardiolipin-Antikörper	BSG, CRP, grosses Blutbild, Kreatinin, IgG, IgA, IgM, Rheumafaktor, Komplementfaktoren C3 und C4, zirkulierende Immunkomplexe
Sarkoidose		ACE, löslicher Interleukin 2-Rezeptor, Ausschluss einer Tuberkulose

Autoimmunneuropathien bei paraneoplastischen Syndromen

Einige Tumoren exprimieren Antigene, die auch in Nervenzellen auftreten. Die Immunantwort gegen diese Tumorantigene kann zur Autoimmunreaktion gegen Neuronen mit Ausbildung paraneoplastischer Syndrome führen. Diese durch Bildung **neuronaler Autoantikörper** gekennzeichneten Krankheitsbilder sind eng mit bestimmten Karzinomen wie Mammakarzinom oder kleinzelligem Bronchialkarzinom assoziiert. Da die neurologischen Symptome vor der Diagnose des Karzinoms auftreten können, weist ein positiver Autoantikörpertest frühzeitig auf ein okkultes Karzinom hin.

Erkrankung	Autoantikörper	Assoziierte Tumore
Gastrointestinale Pseudoobstruktion	Anti-Hu (ANNA1)	kleinzelliges Bronchialkarzinom
Hirnstamm-Enzephalitis	Anti-Hu (ANNA1) Anti-Ma2 Anti-PCA2	kleinzelliges Bronchialkarzinom Seminom kleinzelliges Bronchialkarzinom
Kleinhirndegeneration	Anti-Hu (ANNA1) Anti-Yo (PCA1) Anti-Tr Anti-CV2 (CRMP5)	kleinzelliges Bronchialkarzinom Ovarialkarzinom, Mammakarzinom, kleinzelliges Bronchialkarzinom M. Hodgkin Thymom, Hodenkarzinom, kleinzelliges Bronchialkarzinom
Lambert-Eaton-Syndrom	Kalzium-Kanal-Ak	kleinzelliges Bronchialkarzinom
Limbische Enzephalitis	Anti-Hu (ANNA1) Anti-Ma2 Anti-PCA2	kleinzelliges Bronchialkarzinom Seminom kleinzelliges Bronchialkarzinom
Neuropathie bei IgM-Gammopathie	Ak gegen Myelin-assoziiertes Glykoprotein (MAG)	M. Waldenström
Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom	Anti-Ri (ANNA2)	Mammakarzinom
Sensorische Neuropathie	Anti-Hu (ANNA1) ANNA3 Anti-CV2 (CRMP5)	kleinzelliges Bronchialkarzinom kleinzelliges Bronchialkarzinom Thymom, Hodenkarzinom, kleinzelliges Bronchialkarzinom
Stiff-Man-Syndrom	Anti-GAD Anti-Amphiphysin	kleinzelliges Bronchialkarzinom, Mammakarzinom kleinzelliges Bronchialkarzinom, Mammakarzinom

Stoffwechselerkrankungen/ Intoxikationen

Erkrankung	Labordiagnostik
Vitamin B12-Mangel	Vitamin B12, Holotranscobalamin, Intrinsic-Faktor-Ak, Parietalzell-Ak
Diabetes mellitus	Blutzucker, HbA _{1c}
Leberzirrhose	Ammoniak, Cholinesterase, Quick, Gerinnungsfaktor VII, Albumin
Porphyrien	Delta-Aminolävulinsäure, Porphobilinogen und Porphyrine im 24h-Sammelurin, Porphyrine im Plasma
Schwermetall-intoxikationen	Quecksilber-/Cadmiumintoxikation: Bestimmung im EDTA-Blut und im Urin; Bleivergiftung: kleines Blutbild, Blei im EDTA-Blut, Delta-Aminolävulinsäure im Urin
Morbus Wilson	Coeruloplasmin, Kupfer im Urin, Mutationsanalyse des ATP7B-Gens

Einführung

Freie Radikale wie z. B. reaktiver Sauerstoff sind chemisch extrem aggressiv, da sie ihr gesamtes Energiepotential augenblicklich und irreversibel freisetzen und dabei die Struktur von z. B. Proteinen, Fetten und Nukleinsäuren verändern können.

Antioxidantien schützen vor unerwünschten Wirkungen freier Radikale. Freie Radikale sind im Menschen nicht direkt meßbar. Zur Abschätzung der Belastung mit freien Radikalen werden daher ihre Reaktionsprodukte und Antioxidantien bestimmt.

Physiologie und Pathophysiologie

Reaktiver Sauerstoff entsteht u. a. in Mitochondrien bei der Atmungskette, in Phagozyten bei Infektabwehr und Entzündung sowie in ischämischem Gewebe.

Wirkung

Lipidoxidation, Enzymdenaturierung, Kollagendepolymerisation Zerstörung von Leukozyten und Erythrozyten.

Gefäßpermeabilitätserhöhung, Bildung leukotaktischer Faktoren Mitwirkung bei Erreger-Abtötung

Oxidativer Streß, die erhöhte Belastung mit freien Radikalen, wird in Verbindung gebracht mit der Entstehung von Atherosklerose, Herz- und Gefäßkrankungen, Katarakt, Karzinomen von Lunge, Zervix, Haut, Ösophagus, Magen, Darm und Prostata sowie Hautalterung und abnehmender Leistungsfähigkeit. Zu oxidativem Streß führen u. a. Pestizide, Medikamente, Luftverschmutzung, Zigarettenrauch, ionisierende Strahlung, Streß oder Zuviel an intensiver sportlicher Aktivität.

Zur Prophylaxe wird derzeit eine an Antioxidantien reiche Kost und die planmäßige Einnahme von Antioxidantien diskutiert. Bei Patienten mit einseitiger Ernährung oder Malabsorption, z. B. nach Gastrektomie, chron. atrophischer Gastritis, chron. Enteritis, Darmteilresektion und Fettmalabsorption sind verminderte Konzentrationen exogener Antioxidantien zu erwarten.

Beispiele freier Radikale

OH Hydroxyl-Radikal

Entstehung u. a. durch energiereiche Strahlung und in entzündetem Gewebe. Es ist davon auszugehen, daß OH biologische Strukturen schädigt, da die Entgiftungsmechanismen nicht mit der extrem schnellen Reaktion konkurrieren können.

O₂ Superoxid-Radikal

Entstehung u. a. in mitochondrialer Atmungskette, in Phagozyten und Endothelzellen bei NADPH-Oxidase-Reaktion, bei Oxidation von Fe²⁺ in Fe³⁺ im Hämoglobin, aus Wasser durch ionisierende Strahlen; vermehrt bei Xenobiotika wie z. B. Paraquat. Primärprodukt für weitere toxische Metaboliten. Abgabe in Extrazellulärraum bei Phagozytose als "oxidative Burst". Abfangendes System ist Superoxiddismutase.

H₂O₂ Peroxid

Entstehung u. a. als Nebenprodukt z. B. der Monoaminoxidase, Uratoxidase und Katalase oder indirekt aus O₂ durch Dismutation, katalysiert durch Superoxiddismutasen. Abfangendes System u. a. Glutathion-Peroxidase.

organische Hydroperoxide

Entstehung bei Peroxidation ungesättigter Fettsäuren aus Membranlipiden bei Oxidantienbelastung, Zerfall in Aldehyde, wie z. B. **Malondialdehyd**.

Labordiagnostik

Indikation

oxidative Belastung	Parameter	Material
Basisuntersuchung	Antioxid. Kapazität	Heparin-Plasma, gefr.
	Malondialdehyd	Heparin-Plasma, gefr.
	Met-Hb in Erythrozyten	EDTA-Blut
endogene Antioxidantien	Glutathion-Peroxidase	EDTA-Blut
	G-6-PDH	EDTA-Blut
	Superoxiddismutase	EDTA-Blut
exogene Antioxidantien	beta-Carotin	Serum, lichtges.
	Vitamin C (Ascorbinsäure)	Serum, gefr.
	Vitamin E (α-Tocopherol)	Serum
	Selen	Serum

Information zu Laborparametern

antioxidative Kapazität

Messung der extrazellulären antioxidativen Kapazität u. a. von Plasmaproteinen, Harnsäure, Vitamin-C und -E. Zu unterscheiden vom mit Elektroden zu messenden Redox-Potential.

Malondialdehyd (MDA)

MDA ist ein Indikator der Lipid-Peroxidation und für oxidativen Stress.

Glutathion-Peroxidase, Selen, Met-Hb

Glutathion-Peroxidase mit dem katalytischen Zentrum **Selen** schützt Enzyme unter Oxidation von Glutathion, indem es z. B. Met-Hämoglobin, H₂O₂ und andere Peroxide reduziert. Glutathion-Reduktase reaktiviert das dabei oxidierte Glutathion unter Verbrauch von NADPH.

Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G-6-PDH) regeneriert NADPH. Bei oxidativem Streß oder Enzymmangel z. B. von G-6-PDH kommt es u. a. zur Glutathion-Verarmung der Erythrozyten, vermehrtem Anfall von Met-Hb und Zersetzung von H₂O₂ in OH und OH.

Superoxiddismutase (SOD)

Enzymgruppe, Katalysator der Umsetzung von Superoxid-, Peroxidradikalen. Kupfer-Zink-haltige SOD in Erythrozyten, Mangan-haltige SOD in Mitochondrien.

beta-Carotin

Vitamin A-Vorläufer; Beteiligung am Sehvorgang, Wachstum, Entwicklung von Epithelgewebe, Reproduktion (Spermatogenese, Plazenta, Fetalentwicklung), Testosteronproduktion. Zur Abschätzung einer Fett-Malabsorption. Antioxidans in vitro für Singulett-Sauerstoff.

Vitamin C (Ascorbinsäure)

Redox-System u. a. bei Kollagen-, Carnitin-, Katecholamin-, Tetrahydrofolsäure- und Steroid-Synthese; fördert Eisenresorption, hemmt Nitrosaminbildung, beeinflusst Immunsystem.

Vitamin E (α-Tocopherol)

Wird als Antioxidans u. a. für LDL diskutiert. Redox-System mit Schutzfunktion für Ubichinon.

Erreger

Plasmodium falciparum
Plasmodium vivax, ovale
Plasmodium malariae

Erkrankung

Malaria tropica
Malaria tertiana
Malaria quartana

Epidemiologie

Häufigste und gefährlichste importierte Tropenkrankheit. Die Plasmodien werden durch Mücken der Gattung Anopheles übertragen.

Jährlich etwa 800-1000 gemeldete Fälle in Deutschland. Ca. 60% der Fälle betrafen Touristen und Geschäftsreisende, die anderen 40% Einwanderer aus Endemiegebieten. Ca. 70% der in Deutschland diagnostizierten Malariafälle waren durch P. falciparum, weitere 20% durch P. vivax verursacht. Afrika ist das wichtigste Infektionsgebiet (Ursprung für 80% aller Erkrankungen), gefolgt von Asien (10%) und Mittel- und Südamerika (5%). Bei 60% der erkrankten Patienten erfolgte keine oder nur eine unzureichende Chemoprophylaxe.

In Deutschland verlaufen ca. 2-3% der Erkrankungen tödlich; Hauptursache ist fast immer zu spät eingeleitete Diagnostik und Therapie!

Reiseanamnese

Aufenthaltsorte, Reisedauer, Rückflugroute, Datum der Rückkehr. Prophylaxe: Art, Dauer und Dosierung unter Beachtung der aktuellen Resistenzsituation im Reisegebiet (Informationen können bei der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit e.V. unter www.dtg.mwn.de abgerufen werden).

Selten sind Bewohner in der Umgebung von internationalen Flughäfen betroffen (Airport- und Baggage-Malaria).

Klinischer Verdacht

Bei Patienten mit unklaren Beschwerden nach Aufenthalt in Malariagebieten.

Inkubationszeiten: P. falciparum: ab 7–15 Tage, P. vivax und P. ovale: 12–18 Tage, P. malariae: 18–40 Tage. Längere Inkubationszeiten sind bei allen Formen möglich. Durch die Bildung von Ruheformen (P. vivax, ovale und malariae) können Rezidive noch nach Jahren auftreten.

Bei jedem fieberhaftem Infekt auch längere Zeit nach Aufenthalt im Endemiegebiet muß eine Malaria differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden!

Klinik

Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Fieber, Schüttelfrost. Typischer Fieberverlauf nur bei Malaria tertiana oder quartana, jedoch nicht bei Malaria tropica! Kopf-, Glieder-, Muskelschmerzen, Diarrhoe, gastrointestinale Beschwerden, Ikterus, Hepatosplenomegalie.

Diagnostik

Erregernachweis

1. Malaria „Dicker Tropfen“

Standardmethode in der Malariadiagnostik. Einen Tropfen Blut auf etwa Daumennagelgröße auf einem fettfreien Objektträger verteilen. Bei korrekter Ausführung ist die Schrift einer untergelegten Zeitung gerade noch lesbar. 30 min lufttrocknen lassen. Bitte immer 2 „dicke Tropfen“ und 2 Blutausstriche einsenden. Bei positivem „dicken Tropfen“ ist im Ausstrich die Differenzierung der Plasmodien und die Abschätzung der Erregerdichte möglich.

2. Malaria-Antigen Schnellteste

Fluoreszenzmikroskopischer („QBC-Methode“) oder immunologischer Antigennachweis („Schnelltest“) aus dem EDTA-Blut.

Die parallele Untersuchung des „dicken Tropfens“ und die Durchführung beider Schnellteste erhöhen die diagnostische Sensitivität. Da in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Entnahme (z. B. außerhalb des Fieberschubs, anbehandelte und chronische Fälle) alle Teste falsch negativ ausfallen können, empfiehlt es sich, bei negativem Ergebnis die Diagnostik solange zu wiederholen, wie klinisch ein Krankheitsverdacht besteht.

Malaria-Antikörperrnachweis

Indikation: bei unklarem chronischen Verlauf zur Ergänzung des Erregernachweises

Der Antikörper-Nachweis ist zur Diagnose einer akuten Infektion nicht geeignet!

Basisdiagnostik

kleines Blutbild;

Hämolyseparameter: LDH, Bilirubin, Haptoglobin;

bei Leberbeteiligung: GOT, GPT

Anforderung und Material

Material als „eilig“ kennzeichnen!

Wir bitten um Angabe einer Telefonnummer, um Ihnen ggf. außerhalb der Praxisöffnungszeiten einen positiven Befund übermitteln zu können.

1. Malaria-Erregernachweise

Malaria Dicker Tropfen	luftgetrocknet auf 2 Objektträgern
Blut-Ausstrich	luftgetrocknet auf 2 Objektträgern
Malaria Ag QBC-FT	3 ml EDTA-Blut
Malaria Ag Schnelltest	3 ml EDTA-Blut

2. Malaria-Antikörper	2 ml Serum
-----------------------	------------

Bestimmung der Blutungszeit

Die Bestimmung der Blutungszeit ist eine einfache, aber wichtige Orientierungsmethode für die Funktion der primären Hämostase. Dazu zählen die Thrombozyten und ein fein abgestimmtes und kompliziertes System aus Gerinnungsfaktoren des Blutes und des Gewebes, die bei Funktionseinbußen oder Verminderungen Störungen der primären Blutungsstillung verursachen können. Eine Kontrolle der Blutungszeit ist besonders vor operativen Eingriffen und bei einer Therapie mit gerinnungshemmenden Medikamenten (z. B. ASS) wichtig.

Zur Bestimmung der Blutungszeit in der Arztpraxis gibt es mehrere Methoden:

Blutungszeit nach Ivy

Methode: An der Innenseite des Unterarmes, an einer Stelle ohne oberflächliche Venen, Narben usw., wird nach entsprechender Desinfektion mit einem vollautomatischen Schneideinstrument (z. B. Surgicut[®], Firma Loxo) ein Schnitt von definierter Länge und Tiefe gesetzt ohne ein sichtbares Gefäß zu verletzen. Während des Vorgangs wird am Oberarm mit einer Blutdruckmanschette ein Druck von 40 mm Hg aufrechterhalten, um den Gewebsdruck so gut wie möglich zu standardisieren. Ohne die Bildung des hämostatischen Pfropfes zu stören, wird das hervorquellende Blut mittels Filterpapier alle 30 Sekunden entfernt. Die Zeitspanne zwischen dem Setzen der Wunde und Eintritt der Blutstillung entspricht der Blutungszeit.

Referenzbereich: bis 5 Minuten

Blutungszeit nach Duke

Methode: Messung der Zeit nach Einstich in den Ohrläppchenrand mit einer Lanzette ca. 3 mm tief, alle 15 Sekunden absaugen des austretenden Bluttröpfens mit Filterpapier ohne Berührung des Wundrandes.

Referenzbereich: 3 bis 5 Minuten

Blutungszeit subaqual nach Marx

Methode: Messung der Blutungszeit nach Lanzettenstichverletzung in der Fingerbeere und Eintauchen in ein wassergefülltes Kolbenglas (37 Grad Celsius) bis zum Blutungsstillstand.

Referenzbereich: bis 2 Minuten

Beurteilung: Eine verlängerte Blutungszeit wird bei hämorrhagischen Diathesen, Thrombozytopenien mit Werten $< 100/\text{nl}$, Thrombozytenfunktionsstörungen (Thrombopathien), Einnahme aggregationshemmender Substanzen und von Willebrand-Jürgens-Syndrom gefunden.

Die Blutungszeit wird durch andere Erkrankungen, wie z. B. Urämie, Dysproteinämien, schwere Hypo- bis Afibrinogenämien und Medikamenteneinnahmen (Acetylsalicylsäure, nichtsteroidale Antirheumatika, hohe Heparindosen) beeinflusst. **Bei ausschließlich plasmatischen Gerinnungsstörungen ist die Blutungszeit normal!** Eine stark verlängerte Blutungszeit zeigt immer eine bedrohliche Blutungsneigung an.

Abrechnung: nach EBM Ziffer 32110 – Blutungszeit (standardisiert)

Abschätzung der GFR

Parameter, Formeln, Grenzen der Verfahren

Laborinformation

Die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) stellt das wichtigste Maß zur Beurteilung der Nierenfunktion dar. Die direkte Messung der GFR mit Hilfe der Clearance exogen zugeführter Markersubstanzen ist keine Routineuntersuchung. In der Praxis ergibt sich daraus die Notwendigkeit, mit Hilfe einfach bestimmbarer Laborparameter einen Näherungswert für die GFR zu ermitteln. Die folgende Tabelle enthält eine Auswahl der gebräuchlichen Parameter und Formeln.

<p>Inulin-Clearance</p> <ul style="list-style-type: none"> - gilt als Referenzmethode für die Bestimmung der GFR - aufgrund des hohen methodischen Aufwands in der Praxis nicht realisierbar
<p>Serum Kreatinin</p> $GFR = \frac{100}{Krea}$ <ul style="list-style-type: none"> - statistische Korrelation der Kreatininbildung mit Alter (Abnahme), Geschlecht (♂ > ♀), Muskelmasse (Zunahme), Rasse (Afrikaner > Weiße) - beeinflussbar durch exogene Proteinzufuhr (Fleischaufnahme↑, Mangelernährung ↓) - falsch hohe Werte durch bestimmte Medikamente und bei Ketoazidose (methodenabhängig) - bei verminderter Nierenfunktion verstärkte tubuläre Sekretion: Krea-Anstieg erst bei Einschränkung der Nierenfunktion um ca. 50 % → kreatininblinder Bereich
<p>MDRD-Formel (Krea, Alter, Geschlecht, Rasse)</p> $GFR = 175 \times (Krea)^{-1,154} \times (Alter)^{-0,203} \times 0,742 \text{ wenn wbl.} \times 1,21 \text{ wenn Afrikaner}$ <ul style="list-style-type: none"> - Annäherung an die GFR durch Berücksichtigung zusätzlicher Parameter mit statistischer Korrelation zum Krea - Krea ist einzige Messgröße: Einflüsse und Störfaktoren werden durch Berechnungsalgorithmus nicht korrigiert, kreatininblinder Bereich wird nicht adäquat abgebildet
<p>MDRD-Formel erweitert (Krea, HS, Alb, Alter, Geschlecht, Rasse)</p> $GFR = 170 \times (Krea)^{-0,999} \times (Alter)^{-0,176} \times (0,47 \times HS)^{-0,17} \times (0,1 \times Alb)^{0,318} \times 0,762 \text{ wenn wbl.} \times 1,18 \text{ wenn Afrikaner}$ <ul style="list-style-type: none"> - im Vergleich zur einfachen MDRD-Formel wird durch Einbeziehung von Alb und HS der Proteinmetabolismus in der Formel berücksichtigt - durch Verknüpfung von 3 Messgrößen können sich analytische und biologische Streuungen aufheben aber auch potenzieren - Störfaktoren der Krea-Messung und Problem des kreatininblinden Bereichs werden nicht eliminiert
<p>CKD-EPI-Formel (Krea, Alter, Geschlecht, Rasse)</p> <p>♀, Krea ≤ 0,7 $GFR = 144 \times (Krea/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{Alter} \times 1,159 \text{ wenn Afrikaner}$</p> <p>♀, Krea > 0,7 $GFR = 144 \times (Krea/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{Alter} \times 1,159 \text{ wenn Afrikaner}$</p> <p>♂, Krea ≤ 0,9 $GFR = 141 \times (Krea/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{Alter} \times 1,159 \text{ wenn Afrikaner}$</p> <p>♂, Krea > 0,9 $GFR = 141 \times (Krea/0,9)^{-1,209} \times 0,993^{Alter} \times 1,159 \text{ wenn Afrikaner}$</p> <ul style="list-style-type: none"> - zuverlässiger als MDRD-Formel bei GFR > 60 ml/min
<p>Cockcroft-Gault-Formel (Krea, Alter, Geschlecht, Gewicht)</p> $GFR = \frac{(140 - Alter) \times Gewicht}{72 \times Krea} \times 0,85 \text{ wenn wbl.}$ <ul style="list-style-type: none"> - in Studien schlechtere Korrelation mit der GFR als MDRD-Formel bezogen auf Referenzmethode - Störfaktoren und kreatininblinder Bereich wie beim Serum-Kreatinin
<p>Schwartz-Formel (Krea, Körpergröße) für Kinder</p> $GFR = \frac{0,55 \times Körpergröße [cm]}{Krea}$ <ul style="list-style-type: none"> - basiert auf annähernd linearer Korrelation der Körpergröße mit der Muskelmasse im Kindesalter - relativ ungenau, jedoch einfacher und praktischer Kompromiss
<p>Kreatinin-Clearance (Krea, U-Krea, Urinmenge pro Sammelperiode)</p> $C_{Krea} = \frac{UKrea \times Urinmenge [ml]}{Krea \times Sammelzeit [Min]}$ <ul style="list-style-type: none"> - bildet kreatininblinden Bereich besser ab als einfache Krea-Messung - mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion wird im Vergleich zur Referenzmethode die GFR überschätzt, bei Krea >2-3 mg/dl ist die Kreatinin-Clearance in der Regel entbehrlich (schlechtere Korrelation zur GFR als Krea) - falsch niedrige Clearance bei schwerer Herzinsuffizienz (tubuläre Kreatininabsorption ↑), falsch hohe Clearance bei Proteinurie > 3g/24 h durch erhöhte tubuläre Sekretion - erfordert 24 h-Urinsammlung, Sammelfehler sind häufig
<p>Cystatin C, GFR nach Larsson</p> $GFR = \frac{77,25}{CysC^{1,26}}$ <ul style="list-style-type: none"> - stabile Syntheserate, freie glomeruläre Filtration, keine tubuläre Sekretion, keine Rückresorption in die Blutbahn - kein Einfluss von Alter, Geschlecht, Muskelmasse, Proteinaufnahme - für Kinder geeignet - Störfaktoren der Kreatininbestimmung spielen keine Rolle

Hinweise:

Die Angabe der GFR erfolgt in ml/Min und bezieht sich auf eine Standardkörperoberfläche von 1,73 m² (Ausnahmen: Schwartz-Formel und Cystatin C). Die Darstellung der Formeln im Text berücksichtigt die in unserem Labor gebräuchlichen konventionellen Einheiten sowie die Angabe von Harnstoff anstelle von Harnstoff-N bei der erweiterten MDRD-Formel.

Abkürzungen:

Serum-Kreatinin – Krea, Urin-Kreatinin – U-Krea, Serum-Harnstoff – HS, Serum-Albumin – Alb, Krea-Clearance – C_{Krea}, Cystatin C – CysC

Multiresistente Erreger

MRSA, PVL-MRSA, VISA, VRE, ESBL

Multiresistente Erreger breiten sich rasant aus. Sie führen über häufiges Therapieversagen zu **schwereren Krankheitsverläufen und erhöhter Letalität**.

Die derzeit 5 wichtigsten multiresistenten Erreger

MRSA (Methicillin resistenter Staphylococcus aureus)

Ca. **25-30%** aller klinisch relevanten S. aureus-Isolate, in einzelnen Einrichtungen bis zu 40-60%. Resistenz gegen alle Betalaktam-Antibiotika, zusätzlich häufig gegen Ciprofloxacin, Makrolide, Clindamycin.

PVL-MRSA

(Synonym: „community“-MRSA = **c-MRSA**).

Resistenz gegen alle Betalaktam-Antibiotika, Carbapeneme und Aztreonam. Dieser derzeit gefährlichste multiresistente Erreger dringt mittels **Pathogenitätsfaktor PVL** (Panton-Valentin-Leukozidin) in Gewebe ein. Folgen sind u. a. Abszesse, chronische Furunkulose sowie nekrotisierende Fasciitis /Pneumonie als **potentiell letale Verläufe** mit Gewebeeinschmelzung. Vorerkrankung fehlt häufig. Übertragung auf enge Kontaktpersonen.

VISA (Vancomycin intermediäre Staphylokokken)

Resistenz gegen alle Betalaktam-Antibiotika. Ein geringer Anteil der Erreger ist auch vermindert sensibel gegen Glykopeptid-Antibiotika. Ggf. Therapieversagen bei Behandlung mit Glykopeptid-Antibiotika durch Keimselektion.

VRE (Vancomycin resistente Enterokokken)

Ca. **15%** aller klinisch relevanten Enterokokken-Isolate. Resistenz gegen Glykopeptid-Antibiotika, ggf. sensibel gegen wenige Reserveantibiotika (z. B. Quinupristin-Dalfopristin oder Linezolid).

ESBL (Extended Spectrum Betalaktamase) bildende gram-negative Stäbchen

Resistenz gegen alle Penicilline und Cephalosporine sowie Aztreonam.

MRSA-Risikopatienten

Positive MRSA-Anamnese, Risikoeinrichtung, chronische Pflege, Katheterisierung, Dialysepflicht, Hautläsion, Brandverletzung, Kontaktperson von MRSA-Trägern.

MRSA-Risikoeinrichtungen

Ambulant: Pflegeeinrichtungen, Dialysestationen, hämatologisch/onkologische Praxen u. a.
 Stationär: MRSA-Risikostationen (hohe MRSA-Prävalenz) Intensivstationen, Stationen mit operativem Schwerpunkt u. a.

Legende zu Antibiotikagruppen

Betalaktam-Antibiotika	Alle Penicilline (inkl. Kombinationen von Amino- und Ureido-Penicillinen mit Betalaktamasehemmern), alle Cephalosporine, Carbapeneme, Aztreonam
Aminopenicillin/Betalaktamase-Hemmer-Kombination	Ampicillin + Clavulansäure (Augmentan)
Ureidopenicillin/Betalaktamase-Hemmer-Kombination	Ampicillin + Sulbactam (Unacid)
Makrolide	Piperacillin + Tazobactam (Tazobac)
	Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin
Glykopeptid-Antibiotika	Vancomycin, Teicoplanin

Labordiagnostik

Indikation

Pathogene Keime inkl. MRSA

V. a. Infektion/Besiedelung mit MRSA, PVL-MRSA, VISA, VRE, ESBL.

MRSA-Screening

V. a. Infektion/Besiedelung mit MRSA, PVL-MRSA, VISA. MRSA-Risikopatient - prästationär, auf Risikostationen, ambulant. Personal bei Ausbruchssituation. Sanierung, Verlaufskontrolle.

VRE, ESBL

V. a. Infektion/Besiedelung mit VRE, ESBL. Poststationäre Kontrolle VRE-, ESBL-positiver Patienten.

Hinweise zu Laborverfahren

Neben der Speziesbestimmung sind - zur Angabe noch wirksamer Antibiotika - ausreichend viele Resistenztestungen durchzuführen, Reserveantibiotika eingeschlossen.

VRE, ESBL

Bitte explizit anfordern; werden bei Anforderung „MRSA“ nicht erfasst.

Material-Abnahme

MRSA, PVL-MRSA, VISA

Abstrichstellen: Nasenvorhöfe, Wunden, Rachen, Stirnhaargrenze, Leisten, Dammregion, Katheter-, Sonden-, Drainagen-Eintrittsstellen u. a.

Bei Hinweis auf PVL-MRSA auch enge Kontaktpersonen.

VRE, ESBL

Abstrichstellen, an denen diese Erreger vermutet werden.

Vorgehen bei Nachweis von MRSA, PVL-MRSA, VISA

1. Therapie infizierter Patienten

Wundinfektionen: primär lokal.

Bei befürchteter Komplikation: Systemantibiose mit in der Regel 2 Staphylokokken-wirksamen Antibiotika unter Berücksichtigung der Infektlokalisation und erreichbarer Wirkspiegel.

2. Hygienemanagement

Stationäre Patienten: Isolation bei Besiedlung/ Infektion.

Patientenkontaktverbot bis zur ersten negativen Abstrichserie.

Sanierung besiedelter Patienten (MRSA, PVL-MRSA, VISA)

Stationäre Patienten oder medizinisch/pflegerisches Personal.

Dekolonisation über 5 Tage (Nasenvorhöfe, Rachenraum, Körper inkl. Haare), haushaltshygienische Maßnahmen.

Erfolgskontrolle: 5 - bei Personal 6 - Abstrichserien nach Ende der Sanierungsmaßnahmen (s. u.) Bei Erregernachweis Sanierungsmaßnahmen wiederholen.

Weitere Informationen zum Hygienemanagement:

www.dgkh.de/cgi-local/byteserver.pl/pdfdata/empfehlung_mrsa.pdf sowie www.uni-rostock.de/fakult/medfak/mibi/Doku/AblaufschemaMRSA.pdf

Anforderung und Material

Path. Keime inkl. MRSA	Abstrichupfänger im Transportmedium
MRSA vor Therapie	Abstrichupfänger im Transportmedium
nach Therapie	1 Abstrichserie
	5 Abstrichserien (3 an 3 Tagen frühestens am 4. Tag, eine 7 und eine 20 Wochen nach Ende der Sanierungsmaßnahmen)
bei Personal	6 Abstrichserien (3 an 3 Tagen frühestens am 4. Tag, eine 10 Tage, eine 1 Monat und eine 3 Monate nach Ende der Sanierungsmaßnahmen)
VRE, ESBL	Abstrichupfänger im Transportmedium

Erreger

Umhüllte RNA-Viren aus der Familie *Orthomyxoviridae*.

Man unterscheidet **Influenza A-** und **B-Viren**.

Influenza A-Viren spielen epidemiologisch die größte Rolle: sie sind verantwortlich für 4 große Pandemien im 20. Jahrhundert sowie für die Mehrzahl der Grippeerkrankungen in den alle 1-3 Jahre wiederkehrenden Epidemien. Die für den viralen Lebenszyklus und für die Erkennung durch das Immunsystem bedeutsamen Proteine der Virushülle der Influenza A-Viren sind das **Hämagglutinin (H)** und die **Neuraminidase (N)**. Man kennt zurzeit 16 verschiedene Hämagglutinine (H1-H16) und 9 verschiedene Neuraminidasen (N1-N9). Die Nomenklatur der Influenza A-Subtypen (HxNx) basiert auf der Kombination jeweils eines Hämagglutinins mit einer Neuraminidase in einem bestimmten Virusstamm.

Die Mehrzahl der Influenza A-Infektionen beim Menschen werden durch die Subtypen **H1N1** und **H3N2** hervorgerufen. Der Subtyp H2N2 (Asiatische Grippe 1957) wurde beim Menschen in den letzten Jahren nicht mehr nachgewiesen. Daneben zirkuliert eine Vielzahl von Influenza A-Viren in verschiedenen Tierpopulationen. Epidemiologisch bedeutsam sind vor allem die Subtypen **H5N1**, H9N2 (verantwortlich für mehrere Ausbrüche der Vogelgrippe in Asien seit 1997) und H7N7 (Geflügelpest in Europa), die auch Infektionen beim Menschen verursacht haben.

Influenza A-Viren des Subtyps H5N1 haben seit 2003 bei insgesamt 421 registrierten Infektionen zu 257 Todesfällen geführt. Auch im Jahre 2009 wurden noch kleinere Ausbrüche in Ägypten, China und Vietnam verzeichnet. Der Subtyp H5N1 wird offensichtlich nur schwer von Mensch zu Mensch übertragen und konnte sich deshalb bisher nicht stabil in der menschlichen Population etablieren.

Influenzaviren unterliegen mutationsbedingt einer hohen Variabilität: dieses auch als **Antigendrift** bezeichnete Phänomen ist eine wesentliche Ursache für regelmäßig wiederkehrende Grippe-Epidemien. Demgegenüber droht die Gefahr einer Pandemie, wenn neue, durch genetisches Reassortment verschiedener Influenza A-Stämme (**Antigenshift**) entstandene Subtypen auf eine immunologisch nicht vorbereitete Population treffen.

Der aktuell neu aufgetretene **mexikanische Subtyp der Influenza A/H1N1 („Schweinegrippe“)** ist eine solche aus menschlichen, Schweine- und Vogelinfluenzaviren entstandene Variante mit hohem Potential für eine neue weltweite Grippe-Pandemie.

Übertragung

Übertragung durch Tröpfchen und Aerosole

hohe Kontagiosität

Inkubationszeit: 1-5 Tage

Klinik

Hohes Fieber, Kopfschmerz, Schwächegefühl, Husten, Dyspnoe, Muskel- und Gelenkschmerzen, gastrointestinale Symptome. Charakteristisch:

abrupter Symptombeginn - „Sudden Onset“

Komplikationen: Pneumonie, bakterielle Superinfektion (Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae!), kardiale Beteiligung

Labordiagnostik

Basisdiagnostik:

- *Blutbild* (EDTA-Blut): Leukopenie charakteristisch

- *CRP* (Serum): Anstieg > 35 mg/l

→ V.a. bakterielle Superinfektion

- *Eisen* (Serum): häufig Abfall < 10 µg/dl

- *Sputum für bakterielle Erregerdiagnostik*

Spezielle Diagnostik:

Influenza A/B-Schnelltest

Methode der Wahl für patientennahe

Sofortdiagnostik in der Praxis!

Sensitivität ca. 70-90% (geringer bei aviärer Influenza); Spezifität >95%

Das positive Ergebnis des Influenza-Schnelltestes bestätigt bei entsprechender Klinik das Vorliegen einer Grippe-Infektion. Fast alle kommerziell verfügbaren Teste weisen Influenza A und B-Viren nach und können zwischen den Typen differenzieren. Eine Unterscheidung der Subtypen bzw. von Varianten ist jedoch nicht möglich.

Ein negatives Ergebnis des Schnelltestes schließt eine Influenza-Infektion nicht aus: in diesem Fall sollte die sensitive PCR durchgeführt werden.

Material: Nasensekret, Nasen- oder Rachenabstrich mit trockenem Tupfer; **keine Geltupfer verwenden!**

Der Schnelltest ist zurzeit keine Kassenleistung!

Influenza-PCR

Hochsensitives Verfahren zur Detektion von Influenza A- und B-Viren in respiratorischen Sekreten. Die Methode kann nicht zwischen Typen und Subtypen der Influenzaviren differenzieren. Im Zusammenhang mit epidemiologischen Fragestellungen kann bei einem positiven Ergebnis ggf. eine Subtypen- bzw. Varianten-spezifische Methode eingesetzt werden.

Material: Nasensekret, Nasen- oder Rachenabstrich mit trockenem Tupfer; **keine Geltupfer verwenden!**

Influenza A/B-Serologie

Nachweis von IgA- und IgG-Antikörpern gegen Influenza A- und B-Viren. Die Serologie kann bei Krankheitsbeginn noch negativ sein, da die Antikörperbildung verzögert einsetzt.

Material: Serum

Meldepflicht

Lt. § 6 IfSG – Auftreten einer bedrohlichen Krankheit –

Es besteht namentliche Meldepflicht bei Verdacht, Erkrankung und Tod hervorgerufen durch den neuen mexikanischen Subtyp der Influenza A/H1N1 („Schweinegrippe“).

Meldepflichtig ist der behandelnde Arzt.

Lt. § 7 IfSG ist der direkte Nachweis von Influenzaviren (Schnelltest, PCR) durch das Labor meldepflichtig.

Therapie

Neuraminidase-Hemmer:

Oseltamivir (Tamiflu®), Zanamivir (Relenza®)

Frühe Gabe, möglichst innerhalb der ersten 24-48 h!

Eingeschränkte Wirksamkeit aufgrund von Resistenzentwicklung einzelner Varianten möglich: aktuelle epidemiologische Situation beim Einsatz beachten!

Antibiotische Behandlung einer bakteriellen Superinfektion

Entzündliche Darmerkrankungen

Epidemiologie

- Über 300.000 Menschen leiden in Deutschland an Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa. Es handelt sich um schubweise verlaufende chronische Entzündungen des Darms, deren Beginn meist in der Jugend bzw. im jungen Erwachsenenalter liegt.

Calprotectin

Beschreibung:

- Calprotectin ist Diagnostikmarker und Aktivitätsmarker für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen.

Physiologie:

- Das Calprotectin ist ein Calcium- und Zinkbindendes Protein mit antimikrobiellen Eigenschaften. Es stellt einen wesentlichen Zytoplasmabestandteil von neutrophilen Granulozyten und Monozyten dar. Die Calprotectin-Konzentration korreliert daher mit der Anzahl der migrierten Granulozyten im Darmlumen.

Indikationen für diese Untersuchung:

- Differentialdiagnose zwischen einer chronischen Darmentzündung und einem Reizdarmsyndrom
- Früher Marker bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)
- Aktivitätsmarker zum Therapiemonitoring von entzündlichen Darmerkrankungen

Statistische Bewertung:

- Bei einem Cut-Off von 30 mg/l besteht eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 97% bezüglich der Diagnose einer entzündlichen Darmerkrankung.

Positive Ergebnisse:

- Stark erhöhte Werte finden sich bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.
- Erhöhte Werte finden sich bei Darminfektionen (Chemotaxis begünstigt Leukozytenmigration durch die Darmwand), bei Erkrankungen mit verstärkter Proliferation (z. B. Neoplasien) und bei Patienten mit Mukoviszidose.
- Neugeborene und Säuglinge zeigen ebenfalls erhöhte Werte (wahrscheinlich auf Grund der Anpassungsvorgänge und Besiedlung des frühkindlichen Darms mit der aufkeimenden Darmflora).

Vermeidung falsch positiver Ergebnisse:

- Zur Vermeidung falsch-positiver Ergebnisse ist ein Ausschluss einer infektiösen Ursache anzuraten (Stuhluntersuchung auf enteropathogene Erreger).

Anforderung und Material:

- Als Untersuchungsmaterial wird eine bohnen-große Stuhlprobe benötigt.
- Das fäkale Calprotectin ist sehr stabil und auch ungekühlt mindestens eine Woche haltbar.

Neben dem Ersttrimester- und Zweittrimester-Screening haben sich auch neuere Verfahren wie das integrierte und das sequenzielle Screening als Pränatalscreeningmethoden mit höherer Aussagekraft etabliert (siehe Abbildung A).

Integriertes Screening

- BE (Erstuntersuchung) bevorzugt zwischen SSW 10+0 und 11+6, bis 13+6 möglich (siehe Abbildung B).
Parameter: PAPP-A
- NT-Wert: Kann 11+0 bis 13+6 gemessen und nachgereicht werden. Keine FMF-Lizenz erforderlich, stattdessen wird eine untersucherspezifische NT-Referenz erstellt (kostenlos).
- BE (Folgeuntersuchung) zwischen SSW 14+0 und 17+6 (in Ausnahmefällen bis 19+6)
Parameter: AFP, HCG, uE3, Inhibin A
- Bestimmung Gestationsalter bevorzugt nach früher SSL

Sequenzielles Screening (Risiko nach Ersttrimester-Screening)

- Präzisierung bisher vorliegender Ergebnisse aus Ersttrimester-Screening (PAPP-A, NT)
- Nur zwischen SSW 11+1 bis 13+6 durchführbar
- NT-Messung und BE möglichst am selben Tag
- Parameter: PAPP-A, freies β -HCG
- Bestimmung Gestationsalter ergibt sich aus Vorbefund Ersttrimester-Screening

Sequenzielle Folgeuntersuchung:

- BE zwischen SSW 14+0 bis 17+6 (in Ausnahmefällen bis 19+6)
- Parameter: AFP, HCG, uE3, Inhibin A
- Bestimmung Gestationsalter basiert auf SSL (CRL) 2-67 mm (aus 1. Trimenon) oder auf BPD 29-51 mm (zum Zeitpunkt der BE)
- Präzisierung bisher vorliegender Ergebnisse aus Ersttrimester-Screening

Sequenzielles Screening (Risiko bei niedrigem AFP-Wert)

- Neuralrohrdefekt-Screening (AFP < 0,5 MoM)
- BE zwischen SSW 14+0 bis 17+6 (in Ausnahmefällen bis 19+6)
- Bestimmung Gestationsalter bevorzugt nach früher SSL (aus 1. Trimenon)

Sequenzielle Folgeuntersuchung:

- BE zwischen SSW 14+0 bis 17+6 (in Ausnahmefällen bis 19+6)
- Parameter: HCG, uE3, Inhibin A
- Bestimmung Gestationsalter ergibt sich aus Vorbefund Neuralrohrdefekt-Screening

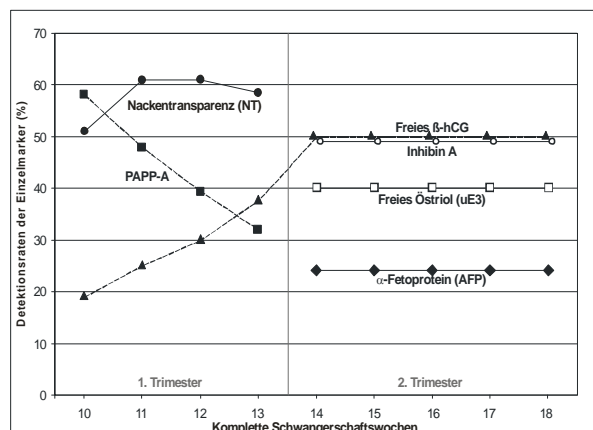


Abb. B Detektionsraten von einzelnen Screening-Markern im Verlauf des 1. und 2. Trimenons der Schwangerschaft (nach einer Zusammenstellung aus Daten der SURUSS- und FASTER-Studie [1. Trimenon] und des britischen HTA-Reports über Marker im zweiten Trimenon).

Ersttrimester-Screening

- Nur zwischen SSW 11+1 bis 13+6 durchführbar
- NT-Messung und BE möglichst am selben Tag
- Parameter: PAPP-A, freies β -HCG
- Bestimmung Gestationsalter basiert auf SSL (CRL) 45-82 mm

Zweittrimester-Screening (Triple-Test)

- BE zwischen SSW 14+0 bis 17+6 (in Ausnahmefällen bis 19+6)
- Parameter AFP, HCG und uE3
- Bestimmung Gestationsalter bevorzugt nach früher SSL (aus 1. Trimenon) basiert auf SSL (CRL) 2-67 mm (aus 1. Trimenon) oder auf BPD 29-51 mm (zum Zeitpunkt der BE)

Zweittrimester-Screening (Quadruple-Test)

- BE zwischen SSW 14+0 bis 17+6 (in Ausnahmefällen bis 19+6)
- Parameter: AFP, HCG, uE3, Inhibin A
- Bestimmung Gestationsalter bevorzugt nach früher SSL (aus 1. Trimenon)

Zweittrimester-Screening (isolierte AFP-Messung)

- Neuralrohrdefekt-Screening
- BE zwischen SSW 14+0 bis 17+6 (in Ausnahmefällen bis 19+6)
- Bestimmung Gestationsalter bevorzugt nach früher SSL (aus 1. Trimenon)

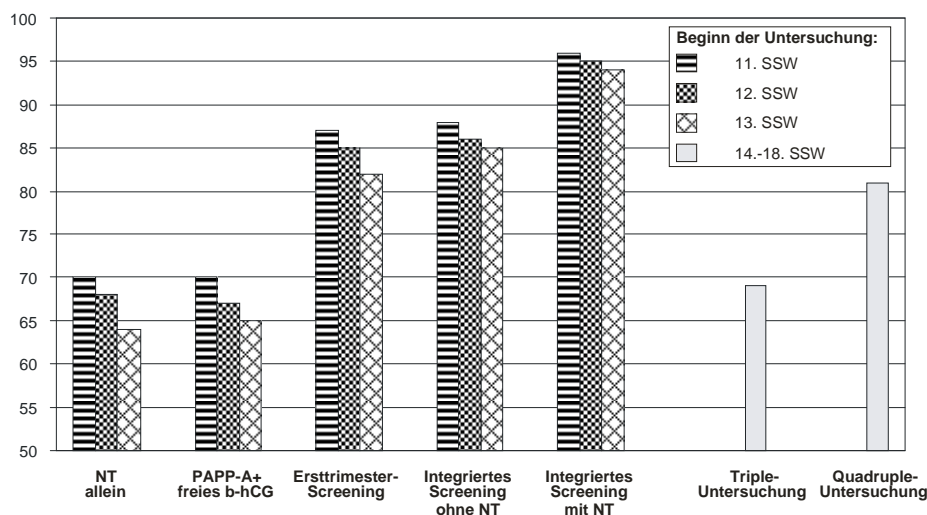
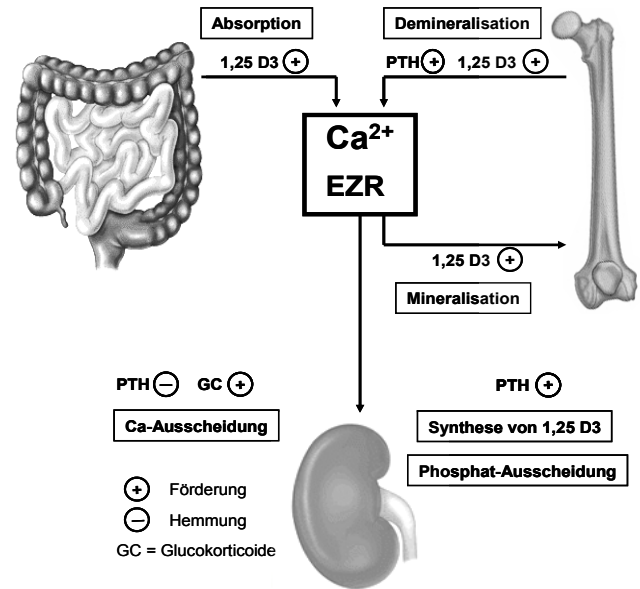


Abb. A Detektionsraten verschiedener Screening-Methoden bei einer vorgegebenen Falsch-Positiv-Rate von 5% (Daten aus FASTER-Studie). Die unterschiedlichen Grauschattierungen bezeichnen die Schwangerschaftswoche zum Untersuchungszeitpunkt bzw. zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung beim integrierten Screening.

Knochenstoffwechsel 1

Calcium und Phosphat

Der Knochen besteht aus einer Calcium-reichen Mineralsubstanz (vor allem Hydroxylapatit: ein hydroxyliertes Calciumphosphatsalz von hoher Härte), einer organischen Matrix (90 % Kollagen Typ I, Osteonectin, Osteocalcin, Proteoglycane) sowie Knochenzellen (Osteozyten, Osteoblasten und Osteoklasten), die in die Knochenmatrix eingebettet sind. Im Skelettsystem sind ca. 90 % des Gesamtkörperbestandes an Calcium und 85 % des anorganischen Phosphats gebunden, die permanent mit dem extrazellulären Pool ausgetauscht werden. Die Regulation der Calciumhomöostase erfolgt vorrangig über die gemeinsame Wirkung von Parathormon und Vitamin D3. Stellgröße ist die extrazelluläre Ca-Konzentration im Blut. Zielorgane der Hormonwirkung sind der Knochen (Mineralisation, Demineralisation), der Darm (Ca-Absorption) und die Niere (Ca- und Phosphatausscheidung). Störungen der Calciumhomöostase führen nicht nur zu pathologischen Veränderungen der Knochenstruktur (Osteoporose, Osteomalazie) sondern auch zu Störungen der muskulären Erregung (Hypocalcämie: Tetanie; Hypercalcämie: Muskelschwäche). Weiterhin begünstigt eine erhöhte Ausscheidung von Calcium und Phosphat die Steinbildung in der Niere. Der Calciumstoffwechsel ist eng mit dem Phosphatstoffwechsel gekoppelt.



Parameter des Calcium- und Phosphatstoffwechsels

Name	Physiologische Funktion	Indikation	Material
Calcium (Ca)	Mineralisation des Knochens, neuromuskuläre Erregungsleitung; Abfall der Ca-Konzentration stimuliert Sekretion von PTH aus den Nebenschilddrüsen	Basisparameter, ggf. bei Dysproteinämien (Hypoalbuminämie) Berechnung des ionisierten Ca erforderlich	Serum, 24h-Urin (HCl)
Phosphat anorganisch	Mineralisation des Knochens, Puffer im Säure-Basen-Haushalt	Basisparameter	Serum, 24h-Urin
Parathormon (PTH)	Erhöhung der Ca-Konzentration durch Mobilisation aus dem Knochen und Förderung der Ca-Rückresorption aus dem Glomerulumfiltrat; stimuliert Phosphatausscheidung	Hyperparathyreoidismus Hypoparathyreoidismus (Z.n. Thyreoidektomie, autoimmun)	EDTA-Plasma
25 (OH)-Vit. D	Hauptanteil der im Serum zirkulierenden Vitamin D-Metabolite, entsteht durch 25-Hydroxylierung in der Leber aus in der Haut gebildeten bzw. mit der Nahrung aufgenommenen Vorstufen	Indikator für Vitaminmangel: Mangel- und Fehlernährung, chronisch entzündliche Darmerkrankungen	Serum
1,25(OH)₂-Vit. D3/ Calcitriol	aktive Form von Vitamin D3, entsteht unter Einfluss von PTH durch 1-Hydroxylierung in der Niere; fördert die Ca- und Phosphataufnahme aus dem Darm; komplexe Wirkung auf Osteoblasten und Osteoklasten	Niereninsuffizienz, Hypoparathyreoidismus, granulomatöse Erkrankungen, Vit. D-Rezeptordefekte	Serum
Calcitonin	von den C-Zellen der Schilddrüse gebildetes Hormon; senkt den Ca-Spiegel, spielt aber nur untergeordnete Rolle bei der Ca-Homöostase und im Knochenstoffwechsel	Tumormarker beim medullären Schilddrüsenkarzinom und bei multipler endokriner Neoplasie Typ 2 (MEN2)	Serum gefroren
Parathormon related Peptide	Sekretionsprodukt endokriner aktiver Tumoren, imitiert durch Bindung an den gleichen Rezeptor die Parathormonwirkung	Hypercalcämie bei Tumoren (insbes. Mamma-CA, kleinzelliges Bronchial-CA und Nierenzell-CA)	EDTA-Plasma gefroren

Befundkonstellationen bei Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels

Ursache	Ca Serum	Phosphat Serum	Ca Urin	Phosphat Urin	PTH intakt	25 (OH)-Vit. D3	1,25(OH) ₂ -Vit. D3	weitere Diagnostik
primärer Hyperparathyreoidismus	↑	↓-n	n-↑	n-↑	↑	↓	n-↑	Ausschluss MEN1 und MEN2
sekundärer Hyperparathyreoidismus renal	↓	↑-↑↑			↑↑-↑↑↑		↓-↓↓	
sekundärer Hyperparathyreoidismus intestinal	↓-n	↓-n	↓-n	↓-n	↑-↑↑	↓↓	↓-n	Ausschluss chron. entz. Darmerkrankung
Hypoparathyreoidismus	↓	↑			↓		↓	Ausschluss Mg-Mangel, Nebenschilddrüsen-Ak
Tumorhypercalcämie	↑	↓-n	n-↑	n-↑	↓-n			PTH-related Peptide
Sarkoidose	↑	n-↑	n-↑	n-↑	↓-n		↑	ACE, sIL2-Rezeptor
Vit. D-Überdosierung	↑	n-↑	n-↑	n	↓-n	↑↑	↑	
Hyperthyreose	↑	n	n-↑	n	↓-n			TSH, fT4
Glucokortikoidmangel	↑	n	↓	n	n			Cortisol, ACTH
Glucokortikoidexzess	↓	n	↑	n	n			DXM-Hemmtest
Thiazideinnahme	↑	n	↓	n	↓-n			

"↑" = erhöht, "↓" = erniedrigt, "n" = normal; grau hinterlegt: Parameter ist für die Fragestellung richtungsweisend; keine Angabe: Bestimmung spielt für die Fragestellung keine Rolle

Knochenstoffwechsel 2

Osteoporose, Knochenauf- und abbau

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, bei der eine unzureichende Knochenfestigkeit ein erhöhtes Frakturrisiko bedingt. Die verminderte Knochenfestigkeit resultiert aus reduzierter Knochendichte und/ oder Knochenqualität. Hauptmanifestationen sind Frakturen der Wirbelkörper (Sinterfrakturen) und Schenkelhalsfrakturen, die oft eine erhebliche Behinderung der Betroffenen zur Folge haben. Daher sind besonders bei älteren Menschen (Frauen in der Menopause, Männer >60 Jahre) unter Berücksichtigung individueller Risikofaktoren rechtzeitige präventive Maßnahmen angezeigt.

Risikofaktoren: Alter (Verdoppelung des Risikos pro Lebensdekade beim älteren Menschen), Geschlecht (Frauen: 2fach höheres Risiko als Männer), Rauchen, Immobilität, Untergewicht (BMI <20), genetisches Risiko (anamnestisch proximale Femurfraktur bei einem Elternteil), Einnahme bestimmter Medikamente (z.B. Glukokortikoide, Antiepileptika)

Die Primärdiagnostik schließt neben Anamnese und klinischem Befund eine Knochendichtemessung und ggf. eine Röntgenuntersuchung der Brust- und Lendenwirbelsäule ein.

Die in diesem Rahmen empfohlenen Laboruntersuchungen (Basis- und Erweiterungsdiagnostik; siehe Tabelle 1) ermöglichen in erster Linie die Unterscheidung zwischen einer primären und sekundären Osteoporose bzw. Osteopathie.

Viele Knochenerkrankungen gehen mit einem erhöhten Knochenumsatz einher. Bei der Osteoporose unterscheidet man low- und high-Turnover Varianten, wobei letztlich immer in der Bilanz ein Verlust an Knochenmasse zu verzeichnen ist. Für die Beurteilung des Knochenumsatzes stehen verschiedene biochemische Marker des Knochenauf und -abbaus zur Verfügung. Diese Parameter haben in der Primärdiagnostik nur einen begrenzten Nutzen, ermöglichen aber eine Therapieüberwachung und Verlaufsbeurteilung der Osteoporose. Ein weiterer Vorzug der Knochenumbaumarker besteht darin, dass sie Veränderungen der Knocheneigenschaften unter Therapie anzeigen, bevor sich die Knochendichte messbar verändert hat. Da Kollagen auch Bestandteil anderer Bindegewebe ist, kann die Spezifität einzelner Marker eingeschränkt sein (Tabelle 2).

Tabelle 1: Basisdiagnostik der Osteoporose

Parameter	Fragestellung	Material
Calcium und Phosphat im Serum	Basisuntersuchungen zur Erkennung von Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels	Serum
AP (+ Gamma-GT)	Erhöhter Knochenumsatz, Metastasen (Gamma-GT zum Ausschluss einer hepatischen AP-Erhöhung)	Serum
Kreatinin	Renale Osteopathie (Kreatinin >2-3 mg/dl)	Serum
Serum-Eiweißelektrophorese	Suchtest für Plasmozytom	Serum
TSH	Ausschluss Hyperthyreose	Serum
BSG/ CRP/ grosses Blutbild	Ausschluss entzündlicher Ursachen	EDTA, Serum
25 (OH)-Vit. D	Vitamin D-Mangel, Malabsorption	Serum

Erweiterungsdiagnostik in Abhängigkeit von der Fragestellung

Parameter	Fragestellung	Material
Parathormon intakt	Hyperparathyreoidismus	EDTA-Plasma
Cortisol/ DXM-Hemmtest	Hyperkortisolismus/ M. Cushing	Speichel, Serum
Immunfixation/ freie Leichtketten	Plasmozytom	Serum, Urin
FSH/ Östradiol	Hypogonadismus (junge Frau)	Serum
Testosteron gesamt	Hypogonadismus (Mann)	Serum

Tabelle 2: Parameter des Knochenumsatzes

	Indikation (I)/ Besonderheiten (B)	Spezifität	Material
Knochenaufbau: Osteoblasten			
Knochen-AP (BAP)	I: M. Paget, Knochenmetastasen , prim. und sek. Hyperparathyreoidismus, Osteomalazie, high-Turnover Osteoporose (Verlaufskontrolle), funktionelle Osteoblastendefekte (Hypophosphatasämie) B: keine Beeinträchtigung durch Niereninsuffizienz	++	Serum
Osteocalcin (OC)	I: Glukokortikoid-bedingte Osteopenie (Osteoblastenaktivität vermindert), Knochenmetastasen , high-Turnover Osteoporose (Verlaufskontrolle) B: Akkumulation bei Niereninsuffizienz	+++	Serum gefroren
Prokollagen I N-termiales Propeptid (PINP)	I: Monitoring einer Therapie mit rekombinantem Parathormon , M. Paget B: Akkumulation bei Niereninsuffizienz, Beeinflussung durch Leberfunktionsstörungen, eingeschränkte Spezifität	+	Serum
Knochenabbau: Osteoklasten			
Pyridinolin (PYD)/ Desoxypyridinolin (DPD) "Crosslinks"	I: Osteoporose (Verlaufskontrolle), Erkrankungen mit erhöhter Knochenresorption B: Pyridinolin kommt auch im Knorpel vor: Erhöhung auch bei Arthritiden	PYD: ++ DPD:+++	Morgenurin lichtgeschützt
Tartrat-resistente saure Phosphatase (TRAP 5b)	I: Osteoporose (Verlaufskontrolle), Erkrankungen mit erhöhter Knochenresorption: wenig etablierter Parameter B: keine Beeinträchtigung durch Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Nahrungsaufnahme stört nicht, keine Tagesrhythmik, Erhöhung durch Hämolyse	+++	Serum
C-terminales Telo-peptid (CTX, β -Crosslaps)	I: Osteoporose (Verlaufskontrolle), Erkrankungen mit erhöhter Knochenresorption: wenig etablierter Parameter B: Akkumulation bei Niereninsuffizienz, Beeinflussung durch Leberfunktionsstörungen, Erniedrigung durch Hämolyse, Abnahme nüchtern !	++	EDTA-Plasma

Knochenumsatzparameter unterliegen meist einer zirkadianen Rhythmik. Zur Vergleichbarkeit der Werte Blutabnahme zwischen 7:00 und 9:00 Uhr morgens empfohlen. Urinproben zur Therapiekontrolle zur gleichen Tageszeit gewinnen.

Tropen-/ Reisemedizin I

Leitsymptom Diarrhoe

Laborinformation

Die am häufigsten nach einer Tropenreise auftretenden Symptome sind Diarrhoe, gefolgt von Fieber und Hautveränderungen. Nur bei Reisen in südlich der Sahara gelegene Gebiete Afrikas nimmt als Folge der Malaria tropica das Leitsymptom Fieber die erste Stelle ein.

Insgesamt hängen aber weniger als 20% der nach einer Reise zum Arztbesuch führenden fieberhaften Erkrankungen ursächlich mit der Reise zusammen.

Zu den häufigeren Reise-assoziierten Infektionserkrankungen gehören auch Harnwegsinfektionen und Pneumonien.

Anamnese

Reiseland, Aufenthaltsorte im Reiseland, Transitaufenthalte;
 Reisezeitpunkt, Reisedauer, Zeitpunkt der Rückkehr (Inkubationszeit !);
 Malariaprophylaxe, Impfungen, Erkrankungen und Behandlung;
 Reiseumstände: z.B. Trekking oder Hotel, Hygienebedingungen,
 Kontakt mit Risikogruppen, berufliche Tätigkeit im Reiseland

Screeningparameter

- Blutbild, Eosinophile
- CRP, IgE, GOT, GPT, GGT, CK, Kreatinin
- Malaria-Nachweis
- pathogene Keime
- pathogene Keime (Nase, Ohr, Rachen etc.)

Material

- EDTA-Blut
- Serum
- dicker Tropfen luftgetrockneter Ausstrich EDTA-Blut
- Stuhl, Urin
- Abstrich

Erreger von Diarrhoe	Vorkommen	Klinik	Inkubationszeit	Diagnostik
Bakterien				
Aeromonaden/Plesiomonaden	Weltweit, v. a. tropische Gebiete	Stuhl wässrig, blutig, manchmal protrahierter Verlauf	2-5 Tage	3 x Stuhl
Campylobacter spp.	Weltweit Südostasien, Nordafrika	Abdominalschmerz, Fieber, oft Tenesmen, Stuhl schleimig, oft blutig	2-11 Tage	3 x Stuhl
Escherichia coli (darmpathogene Stämme: EHEC, ETEC, EAEC, EIEC)	Weltweit (kontaminierte Lebensmittel, Rohmilch)	Cholera- oder Ruhrähnliche Durchfälle, oft blutiger Stuhl, vor allem bei Kleinkindern hämolytisch-urämisches Syndrom möglich	1-6 Tage	3 x Stuhl
Lebensmittelvergiftung durch Enterotoxinbildner (Staph. aureus, Bac. cereus, Clostridium perfringens)	Weltweit	Starkes Krankheitsgefühl, oft Erbrechen, blutig-schleimige Diarrhoe; Einsetzen der Symptomatik kurz nach einer Mahlzeit, oft in der Gruppe	1-6 Stunden	(Enterotoxinnachweis in Nahrungsmittelresten oder Erbrochenem)
Salmonella spp. (enteritische Salmonellen)	Weltweit	Fieber, Erbrechen Komplikationen: Sepsis, Meningitis	6 Stunden bis 3 Tage	3 x Stuhl
Shigella spp.	Weltweit v. a. Südostasien, Indien	Stuhl schleimig, blutig, eitrig, oft Tenesmen, Fieber Komplikationen: schwere Dehydratation, Darmblutung, Perforations-Peritonitis	12-96 Stunden (bakterielle Ruhr)	3 x Stuhl
Vibrio cholerae	Südliches Afrika, Südostasien, Indien	Akuter Brechdurchfall, Stuhl reiswasserähnlich, voluminös (bis 20 l/Tag)	16-72 Stunden	3 x Stuhl
Vibrio non-cholerae	Weltweit	Leichtere choleraähnliche Diarrhoe	16-72 Stunden	3 x Stuhl
Yersinia spp.	Weltweit	Pseudoappendizitis, rezidivierende Abdominalschmerzen, Arthritis, Erythema nodosum, Fieber; bei Immunschwäche ggf. Sepsis, Lymphadenopathie, Abszessbildung	2-7 Tage	3 x Stuhl
Parasiten/ Protozoen				
Cryptosporidien	Weltweit	Wässrige, fieberfreie Diarrhoe, abdominale Krämpfe, bei Immunkompetenten meist nach 5-10 Tagen selbstlimitierend, chronischer Verlauf bei HIV-Patienten möglich	1-30 Tage	3 x Stuhl
Cyclospora cayetanensis	Weltweit	Wässrige Diarrhoe für 2-9 Wochen, chronischer Verlauf bei HIV-Patienten möglich	2-7 Tage	3 x Stuhl
Entamoeba histolytica	Weltweit, Südostasien Schwarzafrika	Stuhl blutig-schleimig: „Himbeergelee-Stuhl“, Tenesmen, rezidivierende Diarrhoe; symptomarme oder symptomlose Verläufe möglich; Spätkomplikation: Amöbenleberabszess	Wenige Tage bis mehrere Monate, Jahre möglich (Leberabszess)	3 x Stuhl Antikörpernachweis
Isospora belli	Weltweit, v. a. Mittelmeergebiete, Asien, Südamerika	Wässrige, rezidivierende Diarrhoe, bei Immunkompetenten nach Wochen bis Monaten selbstlimitierend chronischer Verlauf bei HIV-Patienten möglich	2-13 Tage	3 x Stuhl
Lamblien	Weltweit, Südostasien, Karibik	Rezidivierende wässrige fieberfreie Diarrhoe, abdominale Beschwerden, Völlegefühl	2-10 Tage	3 x Stuhl
Malaria	Siehe Tropenmedizin II; kann auch mit Leitsymptom Diarrhoe einhergehen !			
Würmer	Weltweit	Unspezifische gastrointestinale Beschwerden, Gewichtsabnahme, ggf. Lungenreaktion, Anämie	Variabel	3 x Stuhl auf Wurmeier
Viren				
Adenoviren	Weltweit	Fieber, Erbrechen, wässrige Diarrhoe	1-3 Tage	3 x Stuhl
Astroviren	Weltweit	Fieber, Erbrechen, wässrige Diarrhoe	3-4 Tage	3 x Stuhl
Hepatitis A-Virus	Weltweit, v. a. Mittelmeerraum, Nordafrika	Inappetenz, Schwäche, unspezifische abdominale Beschwerden, Völlegefühl, Ikterus, entfärbter Stuhl	2-6 Wochen	Antikörpernachweis
Noroviren	Weltweit	Fieber, Erbrechen, wässrige Diarrhoe	10-50 Stunden	3 x Stuhl
Rotaviren	Weltweit	Fieber, Erbrechen, wässrige Diarrhoe (überwiegend Kleinkinder betroffen)	1-3 Tage	3 x Stuhl

Tropen-/Reisemedizin II

Leitsymptom Fieber

Erkrankung Erreger	Vorkommen Vektor/Übertragung	Klinik	Inkubationszeit	Diagnostik
Afrikanische Schlafkrankheit Trypanosoma brucei gambiense (Westafrika) Trypanosoma brucei rhodesiense (Ostafrika)	Afrika zwischen 15° nördlicher und 20° südlicher Breite Tse-tse-Fliege	Trypanosomenschanke an der Einstichstelle, danach hämolympathisches Stadium mit intermittierenden Fieberschüben, Lymphadenopathie (v.a. im Nackenbereich), Splenomegalie, Anämie, Thrombozytopenie, Tachykardie, Hypotonie; später Übergang in ein meningoenzephalitisches Stadium	T. gambiense: 1 – 2 Wochen (auch Wochen – Jahre möglich) T. rhodesiense: 15 – 21 Tage	Mikroskopischer Erregernachweis im Stadium I im Dicken Tropfen, im Biopsiematerial oder im Lymphknotenpunktat; Nachweis im EDTA-Blut nach QBC-Anreicherung oder mittels PCR, später auch Antikörperrnachweis möglich. Nachweis (PCR) im Liquor bei Meningoenzephalitis.
Amöben-Leberabszess Entamoeba histolytica	Weltweit Fäkal-orale Übertragung	Anhaltendes Fieber (38-40°C), rechtsseitige Oberbauchbeschwerden, Fernreise meist mehrere Monate zurückliegend	Monate bis Jahre	Antikörperrnachweis, Mikroskopie im Punktat
Brucellose Brucella abortus, B. melitensis, B. suis	Mittelmeer, Arabische Halbinsel, Afrika, Asien, Mittel- u. Südamerika; Kontaktinfektion, Fleischverarbeitung, Milchprodukte (nicht pasteurisiert)	Septikämische Allgemeininfektion mit multiplen Organmanifestationen (z.B. Hepatitis, Endokarditis, Nephritis) chronische Verläufe mit unterschiedlichsten Symptomen möglich	14 – 21 Tage evtl. Monate	Wiederholte Blutkulturen (spezielle Anzuchtbedingungen!), Antikörperrnachweis
Chagas-Krankheit Trypanosoma cruzi	Mittel- und Südamerika Raubwanzen	Akute Phase mit meist unspezifischen Symptomen, Schwellung an der Einstichstelle, Anämie, Lymphknotenschwellung, Hepatosplenomegalie, Myokarditis (Dauer 1-2 Mon.) danach lange Latenz (10 bis 30 Jahre mgl.) chronische Infektion mit Myokarditis, seltener: Megacolon, Megaösophagus	5 – 14 Tage	Akute Phase: Dicker Tropfen, QBC-Anreicherung, PCR (EDTA-Blut), Latenz und chronische Phase: Antikörperrnachweis
Chikungunya Chikungunya-Virus	Süd- und Südostasien, Afrika einschl. Inseln im indischen Ozean Aedes aegypti u. albopictus	Plötzlicher schneller Fieberanstieg, Kopf- und Rückenschmerzen, Konjunktivitis, Muskel- u. Gelenkschmerzen, Enzephalitis	3 – 12 Tage	Während der ersten 3-5 Krankheitstagen PCR (EDTA-Blut, Liquor), ab 8. – 10. Tag Antikörperrnachweis
Dengue-Fieber Dengue-Virus Typ1-4	Tropen und Subtropen, v. a. Indien, Südostasien, Mittel- und Südamerika Aedes aegypti u. albopictus	Plötzliches sehr hohes Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit, Myalgien, Knochenschmerzen, kleinfleckiges Exanthem; hämorrhagisches Fieber bei Reinfektionen mit anderem Typ	4 – 14 Tage	Antikörperrnachweis ab 8. Krankheitstag (Tag 3 bis 7: PCR)
Hanta-Virus-Erkrankungen	Weltweit Ausscheidungen von Nagern: Kontaktinfektion, orale und respiratorische Aufnahme	Europa/Asien: hämorrhagisches Fieber mit Nierenversagen (HFRS); meist milde Verläufe bei europäischen Hantaviren, höhere Letalität bei Infektionen in Asien USA/ Südamerika: Hantavirus Pulmonales Syndrom (HPS) mit ARDS, hohe Letalität	5 – 60 Tage	Antikörperrnachweis, PCR (EDTA-Blut, Urin)
Hepatitis A Hepatitis A-Virus (HAV)	Weltweit, v. a. Mittelmeerraum, Nordafrika Fäkal-orale Übertragung	Inappetenz, Schwäche, unspezifische abdominale Beschwerden, Völlegefühl, Ikterus, entfärbter Stuhl	2 – 6 Wochen	Antikörperrnachweis (bei Symptombeginn in der Regel IgG und IgM positiv)
Japanische Enzephalitis Japan Enzephalitis Virus (JEV)	Süd-, Südost-, Ostasien, Nordostaustralien Stechmücken (Culex spp.)	Fieber, Kopfschmerzen, Erbrechen, Meningoenzephalitis, hohe Letalität	5 – 15 Tage	PCR (EDTA-Blut, Liquor) in der Akutphase, ab Tag 10 Antikörperrnachweis möglich
Kala-Azar (viszerale Leishmaniose) Leishmania donovani, L. infantum, L. chagasi	Mittelmeer, Indien, Asien, Afrika, Mittel- und Südamerika Sandmücken (Phlebotomus mascitii, perniciosus)	Abgeschlagenheit, Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Hepatosplenomegalie, Panzytopenie	> 30 Tage bis Monate	Antikörperrnachweis, Mikroskopie im Knochenmarkausstrich oder im Milz- und Lymphknotenbiopsiat, PCR
Katayama-Syndrom (akute Schistosomiasis) Schistosoma spp.	Afrika, Asien Binnengewässer (Süßwasser)	Eosinophilie, rascher Fieberanstieg, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Husten, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, evtl. Glomerulonephritis	10 – 40 Tage	Antikörperrnachweis Nachweis der Eier frühestens nach 4 – 10 Wochen aus Urin oder Schleimhautbiopsie (evtl. auch Stuhl)
Leptospirose Leptospira interrogans	Weltweit, v. a. Peru, Ecuador, Indien Ausscheidungen von Haustieren, Ratten und Mäusen: Kontaktinfektion, orale und respiratorische Aufnahme	Beginn mit septikämischer Phase, Fieber, Schüttelfrost, Gelenk- u. Muskelschmerzen, Hepatosplenomegalie, Erythem; nach kurzem Intervall ikterische Phase mit Hepatitis, Nephritis, Meningitis möglich (M. Weil)	4 – 19 Tage	Bei Krankheitsbeginn: Anzucht (spezielle Bedingungen) oder PCR aus Blut, Liquor, Punktaten und Urin Antikörperrnachweis ab ca. 6. bis 10. Tag nach Krankheitsbeginn positiv
Malaria tertiana und quartana Plasmodium ovale, vivax und malariae	Tropen und Subtropen Anopheles spp.	Akut einsetzendes Fieber mit Kopf- und Rückenschmerzen, Schüttelfrost, gelegentlich Diarrhoe, Fieberzyklen	12 Tage – 1 Jahr	Erregernachweis: Dicker Tropfen u. Blutausschriebe, Antigennachweise, Antikörperrnachweis für Akuterkrankung ohne Wert, bei chronischer Infektion ggf. sinnvoll
Malaria tropica Plasmodium falciparum	Tropen, v. a. Afrika südlich der Sahara, Südostasien, Amazonasgebiet Anopheles spp.	Akut einsetzendes Fieber mit Kopf- und Rückenschmerzen, Schüttelfrost, gelegentlich Diarrhoe, dunkler Harn	8 – 30 Tage	Erregernachweis: Dicker Tropfen u. Blutausschriebe, Antigenteste (Schnelltest, QBC-Anreicherung) aus EDTA-Blut, Antikörperrnachweis für Akuterkrankung ohne Wert
Paratyphus Salmonella paratyphi A, B, C	Türkei, Pakistan, Indien, Thailand, Indonesien, Ägypten, Marokko Fäkal-orale Übertragung	Typhusähnlich, mildere Verlaufsform, bei Paratyphus B gehäuft Gastroenteritis, Leukopenie	3 – 60 Tage	Blutkultur
Rickettsiose (mediterrane Form) Rickettsia conorii, R. africae	Südliches Afrika, Mittelmeer Zecken	Nekrotisches Exanthem (Eschar noir) im Bereich der Einstichstelle, Kopfschmerzen, z.T. hohes Fieber	5 – 18 Tage	Antikörperrnachweis
Typhus Salmonella typhi	Weltweit in Ländern mit geringem Hygienestandard v. a. Indien, Südostasien Fäkal-orale Übertragung	Obstipation, Bradykardie, treppenartiger Fieberanstieg, evtl. Roseolen, Panzytopenie, Bewußtseinstrübung	4 – 25 Tage	In den ersten Tagen ausschließlich über Blutkultur nachweisbar
West-Nil-Fieber West-Nil-Virus (WNV)	Afrika, Naher u. Mittlerer Osten, Indien, Südostasien, Nordamerika Aedes spp., Culex spp., Ochlerotatus spp. wenn diese Menschen und Vögel stechen	Bei ca. 20% der Infizierten plötzliches Fieber mit Schüttelfrost, Kopf- u. Rückenschmerzen, evtl. makulopapulöses Ekzem, selten Meningoenzephalitis	3 – 12 Tage	PCR (EDTA-Blut, Liquor), Antikörperrnachweis

Tropen-/ Reisemedizin III

Atemwegs-/ Hauterkrankungen

Atemwegserkrankungen Erreger	Vorkommen	Klinik	Inkubationszeit	Diagnostik
Coccidioidomykose Coccidioides immitis	USA (Death Valley, Trockengebiet), Lateinamerika	Fieber, Schüttelfrost und Husten, Pneumonie, häufiger asymptomatisch	1 – 4 Wochen	Mikroskopischer Erregernachweis, Antikörpernachweis
Histoplasmose Histoplasma capsulatum	USA, Lateinamerika, Karibik, Afrika, Vorderasien, Indonesien, Australien	Husten, Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl und Brustschmerzen, oft inapparent	7 – 21 Tage	Mikroskopischer Erregernachweis, Antikörpernachweis ab 2. bis 3. Woche
Legionella Legionella pneumophila	Weltweit Infektionsquelle meist lauwarmes Leitungs- oder Brauchwasser in stehenden Reservoiren (Einatmen von Aerosolen z. B. beim Duschen, über Klimaanlage oder in Whirlpools)	Kopf-, Gliederschmerzen, Kurzatmigkeit, Reizhusten, Bronchopneumonie, Fieber, auch Übelkeit und Diarrhoe möglich Risikogruppen: Immunsupprimierte, ältere Patienten	2 – 10 Tage	Antigennachweis aus dem Urin PCR aus Sputum, Lavage, Urin
Tuberkulose Mycobacterium tuberculosis	Weltweit, v. a. Nachfolgestaaten der Sowjetunion, Südostasien, Afrika (Subsahara), Lateinamerika	Anfänglich Nachtschweiß, Müdigkeit, Schwäche, Fieber, evtl. Husten, Thoraxschmerzen, Atemnot, Gewichtsabnahme	Wochen bis Monate Reaktivierung latenter Infektionen unter Immunsuppression	Nachweis von säurefesten Stäbchen, TBC-Kultur, PCR aus tieloxpektoriertem Sputum, Magennüchtersekret

Hauterkrankungen Erreger	Vorkommen Vektor/Übertragung	Klinik	Inkubationszeit	Diagnostik
Hautdiphtherie Corynebacterium diphtheriae (meist nicht Exotoxin bildend)	Weltweit Hautinfektionen v. a. in warmen Ländern (Afrika) <i>Schmierinfektion</i>	Impetigoähnliche Hautläsionen und Geschwüre, Bindehautdiphtherie mit blutig-wässriger Sekretion, häufig Hornhautbeteiligung	2-6 Tage	Bakteriologischer Wundabstrich
Hautleishmaniose Leishmania spp.	Asien, vorderer Orient, Mittelmeerraum, Ost-Westafrika, Lateinamerika <i>Schmetterlingsmücken (Europa/Asien Phlebotmus; Amerika Lutzomyia)</i>	L. der alten Welt: ulcerierende und nekrotisierende Hauterkrankungen (beginnend an der Einstichstelle), nach Monaten narbige Abheilung: Orientbeule L. der neuen Welt: verschiedenste Hautläsionen (L. mexicana komplex: kutane Form); Schleimhautbefall möglich (L. brasiliensis: mukokutane Form)	1 Woche bis 3 Monate	Erregernachweis in Biopsie vom Ulcusrand (Objektträgerabklatsch von Reizserum nach Skarifikation) (Antikörpernachweis)
Lepra Mycobacterium leprae	Indien, Brasilien, Indonesien, Myanmar, Zentralafrika <i>Tröpfcheninfektion mit geringer Kontagiosität, enger Kontakt zu Erkrankten notwendig</i>	Tuberkuloide Lepra: asymmetrische Hautflecken und knotige Verdickungen peripherer Nerven. Später sensorische und motorische Ausfälle mit Verstümmelungen und Lähmungen. Lepromatöse Lepra: schwerste generalisierte Form bei fehlender T-Zell-Antwort durch ungehemmte Vermehrung der Bakterien. Hellrote bis braune Knoten und Flecken (Leprome), „Löwengesicht“ (Facies leonina), fortschreitender Befall von Haut, Schleimhäuten, Nerven und innerer Organe mit geschwürigem Zerfall. Übergangsformen zwischen Tuberkuloide und Lepromatöser Form (Borderline-Lepra).	Wenige Monate bis Jahrzehnte	Mikroskopie (Nachweis säurefester Stäbchen) und PCR aus Biopsiematerial
Loiasis (Kamerunbeule oder Calabar-Schwellung) Loa Loa	West- und Zentralafrika (Kongo-becken) <i>Bremsen der Arten Chrysops dimitiata und Chrysops silacea</i>	Allergisch verursachte Hautschwellung mit starkem Juckreiz (Durchmesser bis von 10 cm). Abklingen nach einigen Tagen und Wiederauftreten an anderer Stelle durch Wanderung des Wurmes unter der Haut. Gelegentlich wird der Wurm unter der Bindehaut sichtbar, wenn er über den Augapfel wandert. Eosinophilie.	> 3 Monate bis Jahre	ab 5. Monat Mikrofilariennachweis im Blutaussstrich/ Dicken Tropfen (Blutentnahme mittags zw. 11 und 13 Uhr) Antikörpernachweis
Lymphatische Filariose Wucheria bancrofti, Brugia malayi, Brugia timori	Br. timori: Kleine Sundainseln (Indonesien), Br. malayi: Süd- und Südostasien W. bancrofti: Tropische Gebiete Asiens, Afrikas, des Pazifik, Zentral- und Südamerika <i>Stechmücken (Aedes, Anopheles, Culex, Mansonia)</i>	Frühzeichen: akute fieberhafte deszendierende Lymphangitis der Extremitäten. Gelegentlich passageres Lungeninfiltrat mit Fieber und Husten, Orchitis und Epididymitis. Komplikation: Chylurie mit hochgradigen Eiweißverlusten. Chronische Phase: chronisch rezidivierende Lymphangitis mit narbiger Abflussstörung und Elephantiasis der betroffenen Gebiete. Tropisches pulmonales Eosinophiliesyndrom: chronisch interstitielle Lungenerkrankung mit rezidivierenden Fieberschüben, nächtlichen Asthmaanfällen und ausgeprägter Eosinophilie. Die Lebensdauer der adulten Würmer beträgt bis zu 10 Jahre.	W. bancrofti ca. 15 Monate Br. malayi ca. 1 Monat Br. timori ca. 1-1½ Jahre	Nachweis der Mikrofilarien im EDTA-Blut (QBC-Methode) oder im Blutaussstrich/ Dicken Tropfen (Blutentnahme zwischen 21 und 2 Uhr, da Mikrofilarien praktisch nur nachts im Blut nachweisbar sind) Antikörpernachweis
Onchocerkose (Flussblindheit) Onchocerca volvulus	Tropisches Afrika, Jemen, Saudi-Arabien, Südamerika <i>Kriebelmücken der Gattung Simulium</i>	Subkutane Knoten (Onchocerkome), Dermatitis, Augenläsionen, Erblindung	Monate bis Jahre	Nachweis der Mikrofilarien ab 1. Jahr später auch der Würmer aus Hautbiopsien, Augenuntersuchung Antikörpernachweis