

Praktische Labordiagnostik

Harald Renz (Hrsg.)

ISBN: 978-3-11-030273-8

© 2014 by Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston

Abbildungsübersicht / List of Figures

Tabellenübersicht / List of Tables

I. Typ-1-Diabetes**II. Typ-2-Diabetes****III. andere spezifische Diabetes-Typen Beispiele**

genetische Defekte der B-Zell-Funktion	z. B. MODY, mitochondrialer Diabetes
genetische Defekte der Insulinwirkung	z. B. Typ-A-Insulinresistenz, lipatrophischer Diabetes
Erkrankungen des exokrinen Pankreas	z. B. Hämochromatose, Pankreatitis, zystische Fibrose
Endokrinopathien	z. B. Phäochromozytom, Akromegalie, Cushing-Syndrom
medikamenten-/chemikalieninduziert	z. B. Neuroleptika, Glukokortikoide, Pentamidin
Infektionen	z. B. Zytomegalievirus, kongenitale Rötelninfektion
seltene Formen, immunvermittelt	z. B. Stiff-man-Syndrom
genetische Syndrome, die mit einem Diabetes assoziiert sein können	z. B. Down-, Klinefelter-, Turner-Syndrom

IV. Gestationsdiabetes

Tab. 1.1: Nosologische Klassifikation des Diabetes mellitus (nach Leitlinie DDG, Stand 2011).

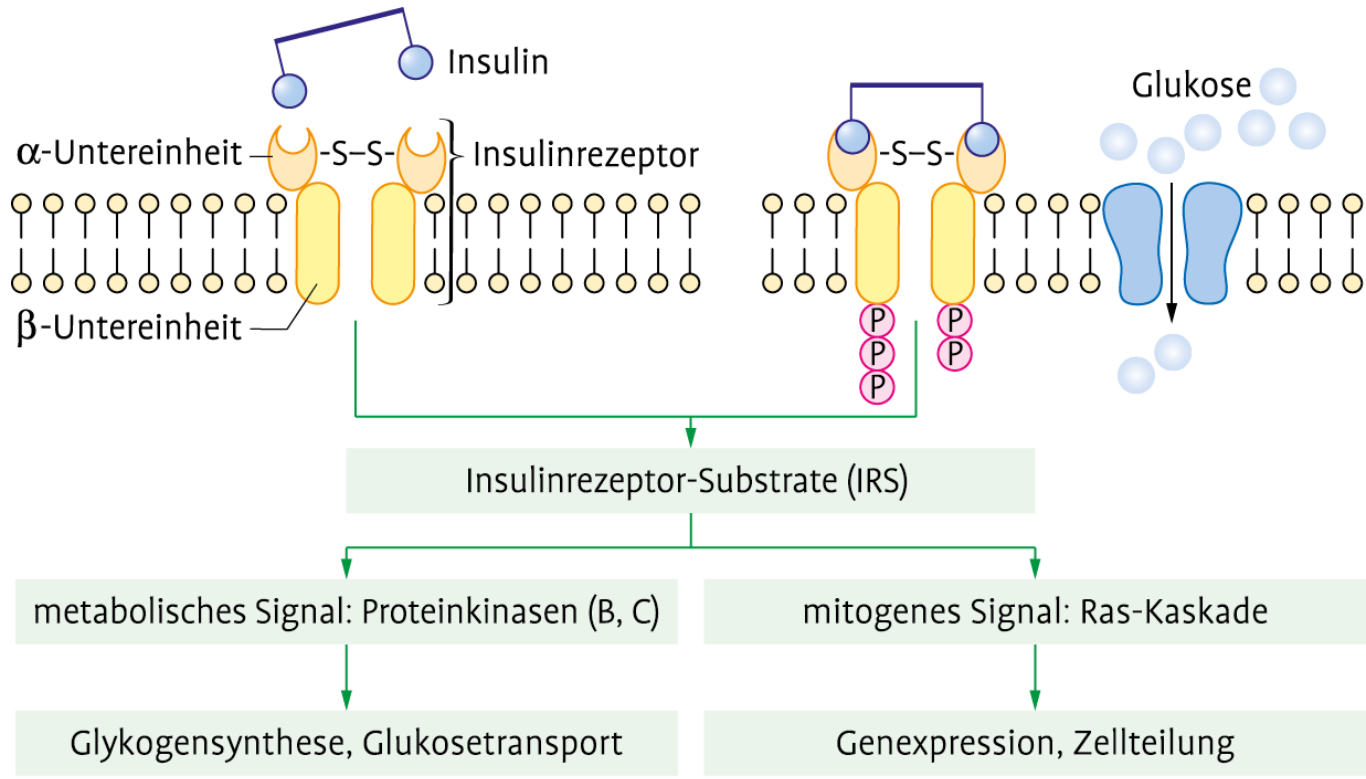


Abb. 1.1: Signaltransduktionswege des Insulins.

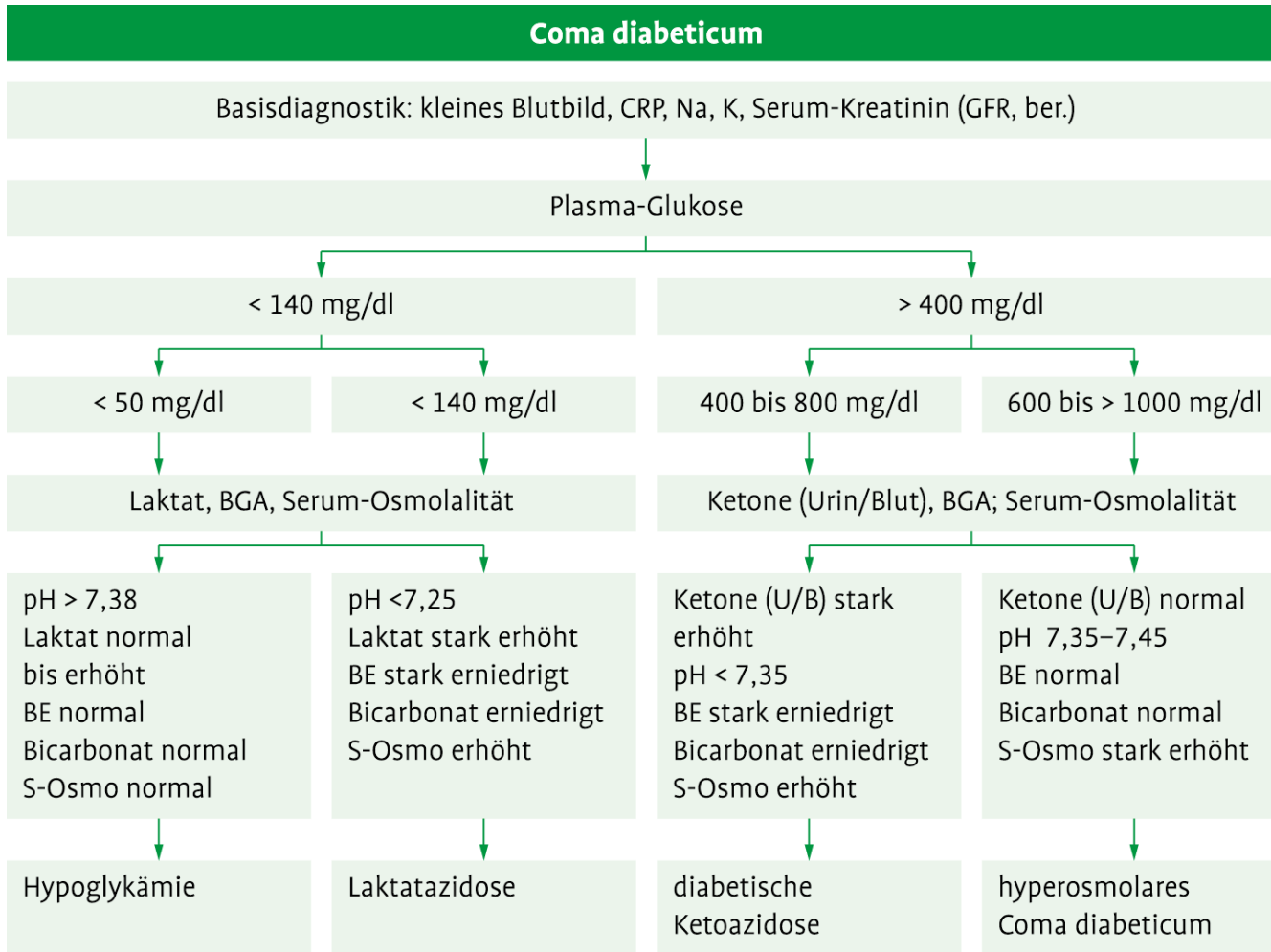


Abb. 1.2: Coma diabeticum – Differentialdiagnose.

Tab. 1.2: Differentialdiagnose akuter Komplikationen des Diabetes mellitus.

	Hypoglykämie	hyperosmolares Koma	diabetische Ketoazidose	alkoholische Ketoazidose	Laktatazidose
Klinik	plötzlicher Beginn	langsamer Eintritt (bis 14 d)	schneller Eintritt (bis 24 h)	relativ langsamer Eintritt (bis 2 d)	schneller Eintritt (bis 24 h)
	Tachykardie	primär normale Atmung	Hyporeflexie	Kussmaul-Atmung	Übelkeit
	Tachypnoe	Polyurie	Kussmaul-Atmung	Acetongeruch	Kussmaul-Atmung
	weite Pupillen	Polydipsie	Acetongeruch	Exsikkose	weite Pupillen
	Bewusstlosigkeit	ausgeprägte Exsikkose	Exsikkose	Somnolenz	Hyporeflexie
	Hyperreflexie	Hyporeflexie	Typ-1-Diabetes		
		Somnolenz			
		Typ-2-Diabetes			
Plasmaglukose	< 50 mg/dl	600 bis > 1000 mg/dl	400–800 mg/dl	< 140 mg/dl bis hypoglykämisch	< 140 mg/dl bis hypoglykämisch
Ketonämie (Ketonurie)	0–(+)	0–(+)	+++	+++	0
pH	> 7,38	7,35–7,45	< 7,35	< 7,35	< 7,25
Basenexcess	normal	normal	starkes Defizit	Defizit	starkes Defizit
Bicarbonat	normal	normal	erniedrigt	erniedrigt	erniedrigt
Serum-Osmolalität	normal	stark erhöht > 50 mosm/kg	erhöht bis 350 mosm/kg	normal bis erhöht < 310 mosm/kg	normal bis erhöht < 310 mosm/kg
Laktat	normal bis leicht erhöht	normal bis leicht erhöht	leicht bis mäßig erhöht	leicht bis mäßig erhöht	stark erhöht

-
- mindestens 3-tägige Ernährung mit mehr als 150 g Kohlenhydraten/d
 - Durchführung am Morgen nach 10- bis 16-stündiger Nahrungskarenz, Patient sitzend oder liegend, Rauchverbot vor und während des Tests
 - zum Zeitpunkt 0 trinkt der Patient 75 g Glukose (oder äquivalente Menge hydrolysiertes Stärke) in 250 bis 300 ml Wasser innerhalb von 5 min (Kinder erhalten 1,75 g/kg KG bis maximal 75 g)
 - Glukosebestimmung zu den Zeitpunkten 0 und 120 min (der 60-min-Wert ist nicht obligatorisch)
- Längeres Fasten oder eine Kohlenhydrat-Mangelernährung kann auch bei Gesunden zur pathologischen Glukosetoleranz führen. Eine Reihe von Medikamenten, wie z. B. Glukokortikoide, Epinephrin, Phenytoin, Diazoxid und Furosemid, kann die Glukosetoleranz verschlechtern.
-

Tab. 1.3: Durchführung des oralen Glukosetoleranztests (nach WHO).

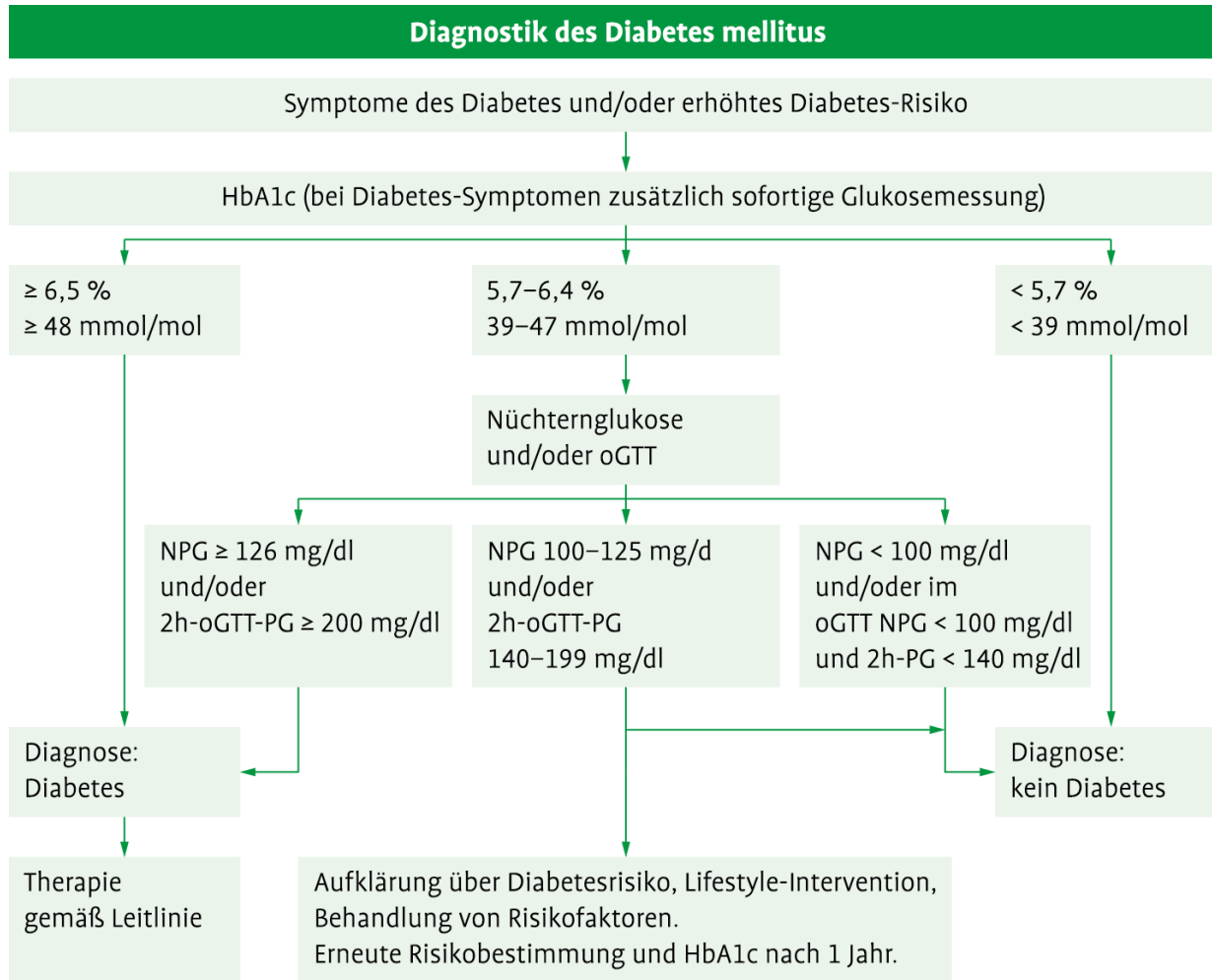


Abb. 1.3: Diagnostik des Diabetes mellitus.

HbA_{1c}	Blut	primär zur Diabetesdiagnostik geeignet (seit 2011), cave Methodik
Glukose	Blut	Bestimmung der Nüchternglukose und Verlaufswerte im oGTT, cave Präanalytik
	Urin	kein Stellenwert in der heutigen Labordiagnostik, außer Patient unwillig oder nicht in der Lage, Blutzuckermessungen selbst durchzuführen
Lipide	Blut	bei Erstdiagnostik und Verlaufskontrolle
Albumin	Urin	Diagnose der Mikroalbuminurie, quantitative Verfahren
Ketonkörper	Blut	als quantitative Bestimmung von β -Hydroxybutyrat hervorragend zur DKA-Beurteilung geeignet, jedoch nicht immer verfügbar
	Urin	als Urinteststreifen leicht verfügbar, jedoch analytische und pathophysiologisch bedingte Unzulänglichkeiten
Laktat	Blut	Diagnose der Laktatazidose, cave Präanalytik
Insulin, -vorstufen	Blut	bei spezielle Fragestellungen, keine routinemäßige Diagnostik
Auto-Ak	Blut	bei spezielle Fragestellungen, generelles Screening nicht empfohlen

Tab. 1.4: Stellenwert der einzelnen Untersuchungsverfahren.

Risikofaktoren	Definierter Bereich
Adipositas	Bauchumfang
Männer	> 102 cm
Frauen	> 88 cm
Triglyceride	≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l)
HDL-Cholesterin	
Männer	< 40 mg/dl (1,0 mmol/l)
Frauen	< 50 mg/dl (1,3 mmol/l)
Blutdruck	≥ 130/> 85 mmHg
Nüchternblutzucker	≥ 110 mg/dl (6,0 mmol/l)

Tab. 1.5: Definition des metabolischen Syndroms (nach National Cholesterol Education Program [NCEP]).

Ätiologie	Pathogenese
pankreatisch Insulinom, PHHI	Hyperinsulinismus
extrapankreatische Tumoren Leberkarzinom, mesenchymale Tumoren	Sekretion von Faktoren mit insulinähnlicher Wirkung (z. B. IGF-II)
Endokrinopathien Nebennierenrindeninsuffizienz Hypophyseninsuffizienz (partiell/total)	Ausfall/Mangel kontrainsulinärer Hormone Cortisolmangel ACTH-, GH-Mangel
alkoholinduzierte bzw. hepatische Hypoglykämie	Störung der Glukosespeicherung und -neusynthese durch schwere Leberparenchymschäden; Alkohol hemmt die Glukoneogenese direkt
medikamentös, toxisch Insulin, Sulfonylharnstoffe, Salicylate	Insulin (direkt, Stimulation der Sekretion) Hemmung der Glukoneogenese
Hypoglycaemia factitia	Selbstverabreichung von blutzuckersenkenden Mitteln, willentliche Verursachung der Blutzuckersenkung durch Patienten
reaktiv nach Gastrektomie, aber auch funktionell	rasche Magenentleerung mit schnellem Blutglukoseanstieg und konsekutivem Hyperinsulinismus
Autoimmunsyndrome Insulin-Autoimmunsyndrom Insulinrezeptor-AK	Freisetzung des AK-gebundenen Insulins AK mit insulinmimetischer Wirkung
angeborene Stoffwechselkrankheiten Glykogenosen hereditäre Fruktoseintoleranz	Enzymdefekte Enzymdefekte

Tab. 1.6: Übersicht Hypoglykämien

Adrenerge Symptome (autonomes Nervensystem)	Neuroglykopenische Symptome (kortikale/subkortikale Funktionen)
Blutzucker < 55–60 mg/dl	Blutzucker < 45–48 mg/dl
Schwitzen	Schwindel
Zittern	Kopfschmerzen
Unruhe	Konzentrationsschwäche
Heißhunger	Doppelbilder
Herzklopfen	Denk- und Sprechstörungen
Angst	Verwirrtheit
Blässe	auffälliges/aggressives Verhalten
Übelkeit	Krämpfe, Lähmungen

Tab. 1.7: Hypoglykämiesymptome

Typ	Haupt-organ	Klinik	Glukose	Laktat	Ketonurie	ALT, AST	Transglutaminase	CK
I	Leber	Hepatomegalie Blutungsneigung Minderwuchs	↓↓↓	↑↑		(↑)	↑↑	
II	Muskel	Herzinsuffizienz Muskelhypotonie						(↑)–↑↑↑
III	Leber	Hepatomegalie Minderwuchs	↓↓		↑↑	↑↑	↑↑	
VI	Leber	Hepatomegalie Minderwuchs Puppengesicht	↓		↑	↑	↑	(↑)

Tab. 1.8: Glykogenosen Typ I, II, III und VI (> 90 % der klinischen Fälle)

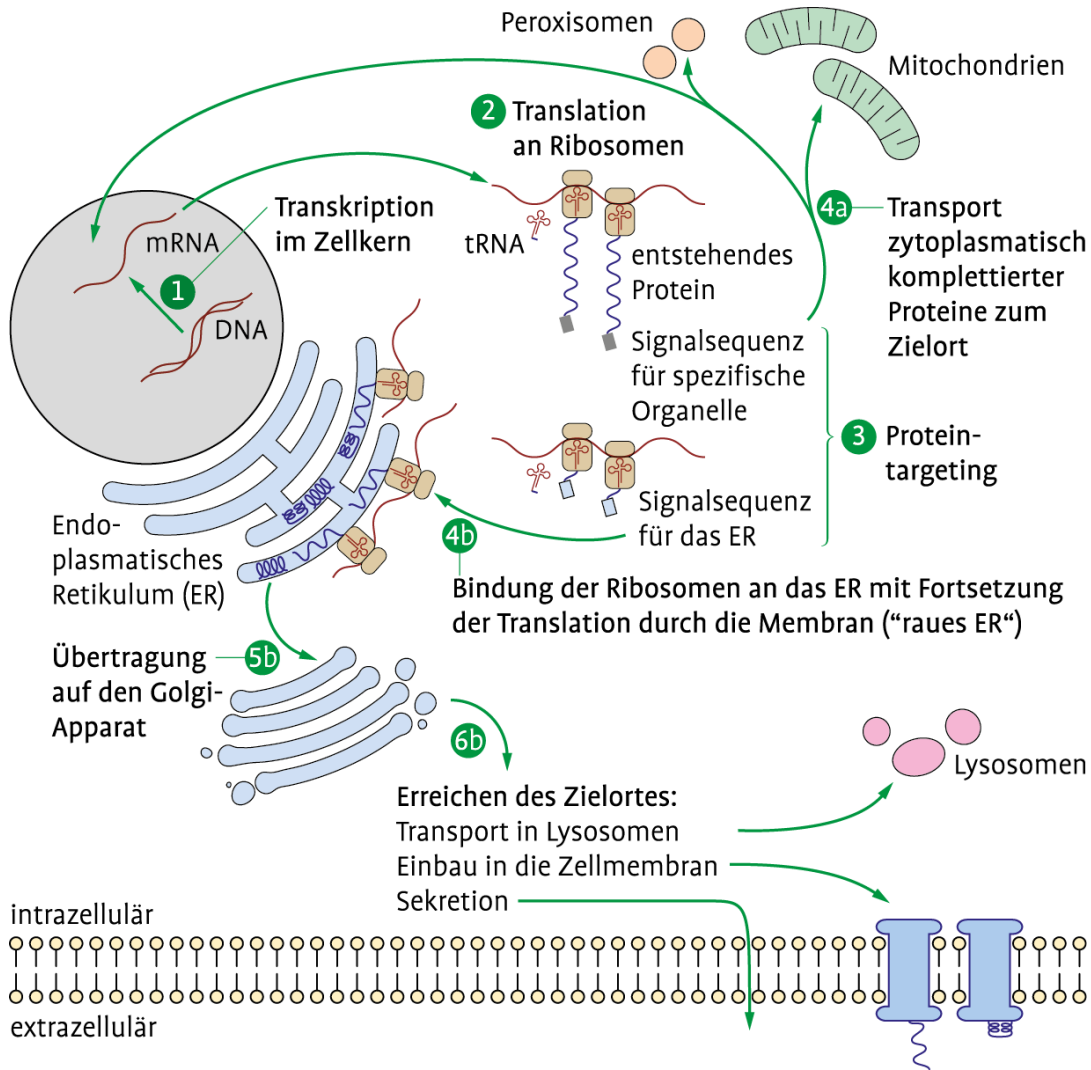


Abb. 2.1: Intrazelluläres „Proteinsorting“.

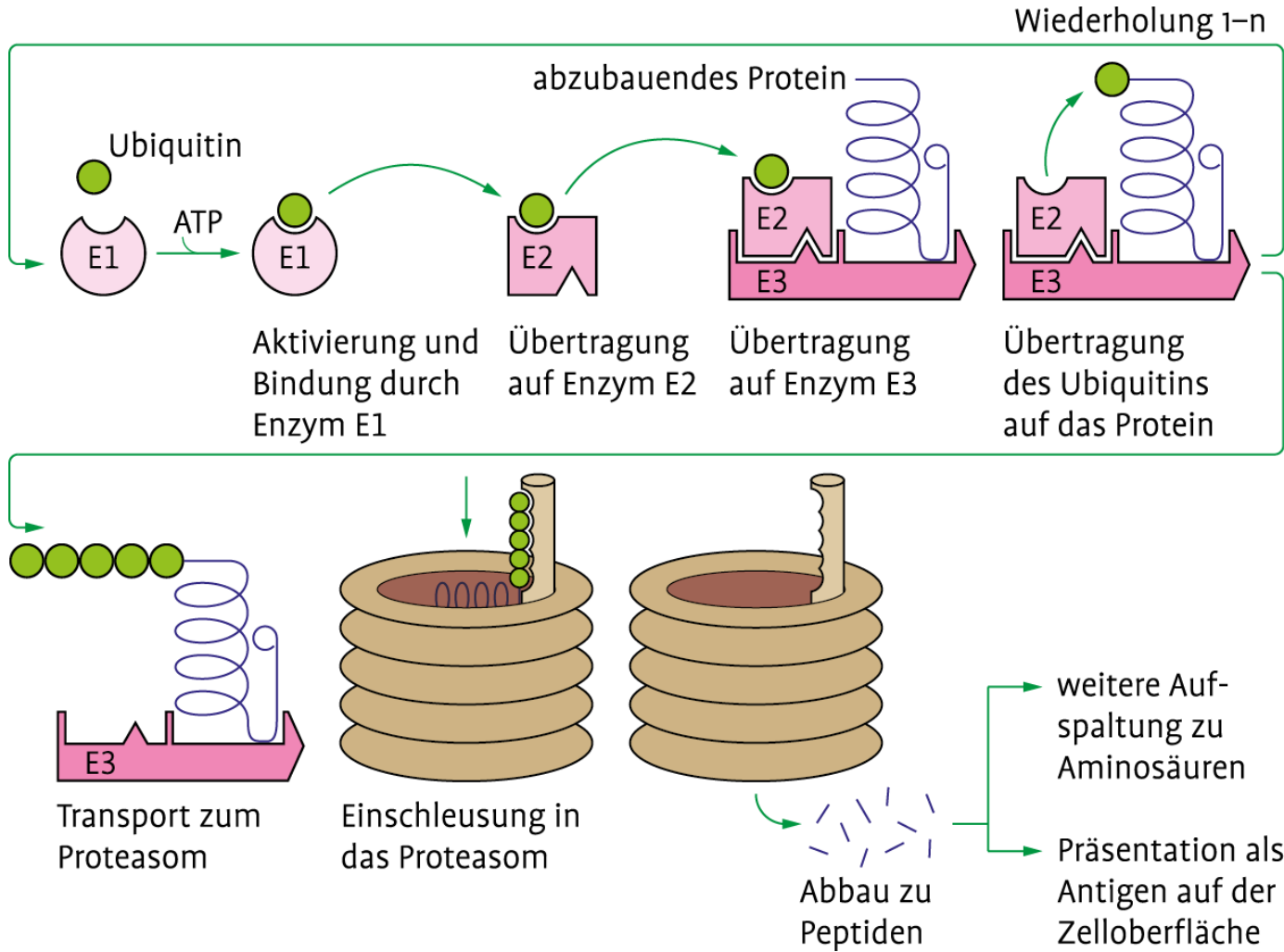


Abb. 2.2: Abbau von Proteinen über den Ubiquitin-Proteasomen-Weg.

Protein	Fraktion in der Serumprotein-Elektrophorese	Molekülmasse (kDa)	mittlere Konzentration im Serum (g/l)	Serumhalbwertszeit (d)	Funktion
Präalbumin (Transthyretin)	Präalbumin	55	0,25	1,9	Bindung von Thyroxin, Trijodthyronin und Retinol-bindendes-Protein
Albumin	Albumin	66	42	19	kolloidosmotischer Druck, Transport von u. a. Ionen, Bilirubin, Hormonen, Medikamenten
Transcortin	α_1	56	0,04	—	Cortisolbindung
saures α_1 -Glykoprotein (Orosomucoid)	α_1	44	0,9	5,0	Bindung von Hormonen
α_1 -Antitrypsin	α_1	54	2,5	4,0	Proteinaseinhibitor
Antichymotrypsin	α_1	68	0,5	—	Proteinaseinhibitor
Thyroxin-bindendes Globulin	α_1/α_2	63	0,02	5	Bindung von Thyroxin und Trijodthyronin
Inter- α -Trypsin-Inhibitor	α_1, α_2	160	0,5	—	Proteinaseinhibitor
Haptoglobin	α_2	100	1,5	4	Hämoglobinbindung
Retinol-bindendes Protein	α_2	21	0,05	0,5	Bindung von Vitamin A
α_2 -Makroglobulin	α_2	725	1,8	7,8	Proteinaseinhibitor
Antithrombin III	α_2	65	0,2	2,8	Thrombininhibitor
Pseudocholinesterase	α_2	348	0,01	10	Hydrolyse von Cholinestern
C1-Inaktivator	α_2	104	0,24	—	Inhibition von C1 und Plasmin
α_2 -Antiplasmin	α_2	70	0,07	—	Inaktivierung von Plasmin
Transferrin	β	77	2,9	8,5	Eisenbindung und -transport
β -Glykoprotein 1	β	40	0,22	—	Proteinase
CRP	β	140	<0,001	0,8	Verbesserung der unspezifischen Abwehr

Protein	Fraktion in der Serumprotein-Elektrophorese	Molekülmasse (kDa)	mittlere Konzentration im Serum (g/l)	Serumhalbwertszeit (d)	Funktion
Hämopexin	β	57	0,7	9,5	Hämbindung
Plasminogen	β	81	0,12	—	Fibrinolyse (nach Aktivierung zu Plasmin)
IgA	β/γ	160 sezerniert als 320 kDa Dimer	$2,1 \pm 0,5$	5,8	Schleimhautschutz-AK, sezernierbar mit Milch, gastrointestinal, nasal und Tränenflüssigkeit, Speichel, nicht plazentagängig
β_2 -Mikroglobulin	β/γ	11,6	0,002	—	leichte Kette der HLA-Ag, Immunsystem
C3	β/γ	180	1,6	2,2	Komplementkomponente
IgG	γ	150	$12,5 \pm 3$	23	zirkulierender Spät-AK, plazentagängig, Bindung an Fc-Rezeptoren von Makrophagen und Neutrophilen
IgM	γ	950 Pentamer des 190 kDa-Monomers	$1,25 \pm 0,5$	5,1	zirkulierender Früh-AK, nicht plazentagängig, Bindung an Fc-Rezeptoren von Lymphozyten
IgD	γ	175	0,04	2,8	Bindung an die Oberfläche von B-Lymphozyten, nicht plazentagängig
IgE	γ	190	0,0003	2,5	Bindung an Fc-Rezeptoren von Basophilen und Mastzellen, nicht plazentagängig

Tab. 2.1: Ausgewählte Proteine des Serums

Fraktion	Proteine der Fraktion (Auswahl)
Präalbumin	Transthyretin
Albumin	Albumin
α_1	α_1 -Proteinase-Inhibitor, saures α_1 -Glykoprotein, HDL (α_1 -Lipoprotein)
α_2	α_2 -Makroglobulin, Haptoglobin, Retinol-bindendes Protein, C ₁ -Inaktivator
β	LDL (β -Lipoprotein), Transferrin, IgA, IgM, Komplement, CRP
γ	IgG, IgA, IgM, IgD, IgE

Tab. 2.2: Serumprotein-Elektrophorese: Fraktionen und ausgewählte Proteine

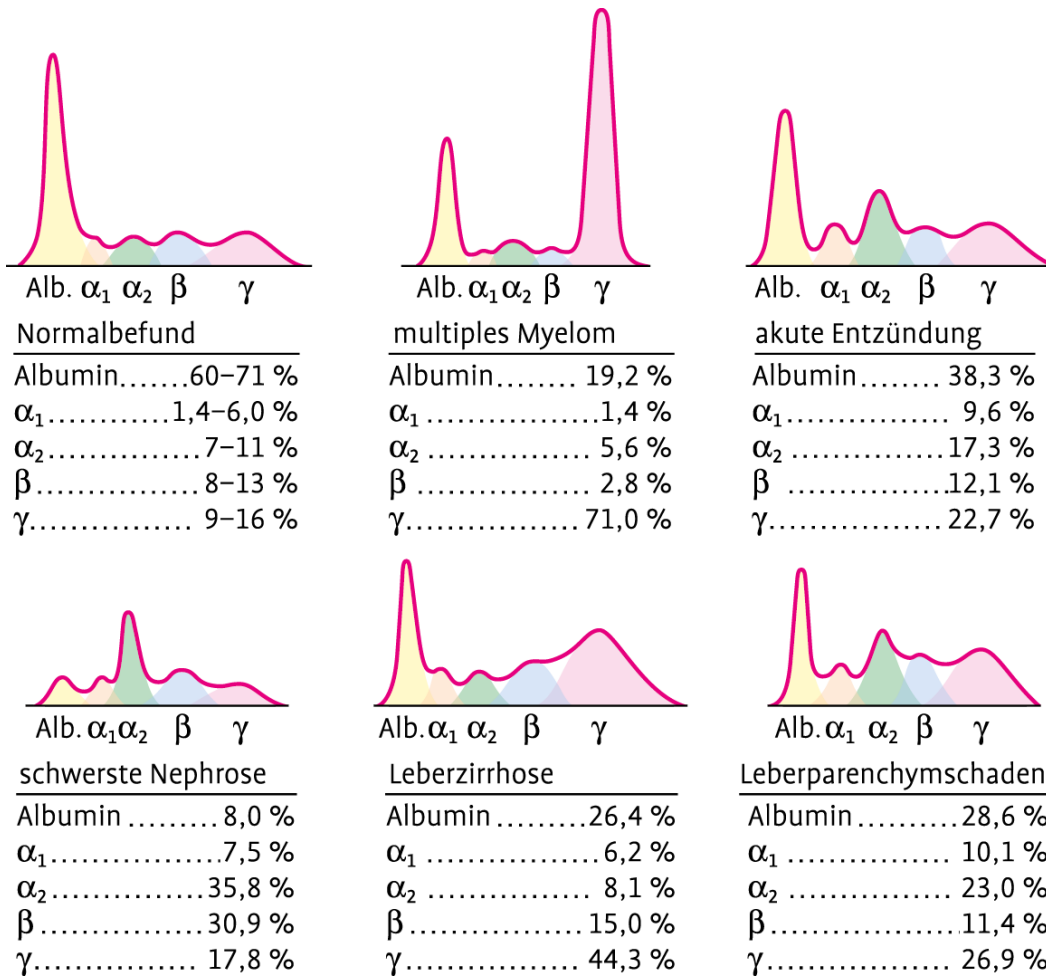


Abb. 2.3: Proteinfraktionen des Serums nach Auftrennung mittels Elektrophorese auf Celluloseacetatfolie bei Gesunden bzw. Patienten mit γ -Plasmozytom, akuter Entzündung, nephrotischem Syndrom, Leberzirrhose und Leberparenchymschaden. Die angegebenen Prozentwerte sind Circa-Angaben und können im Einzelfall divergieren.

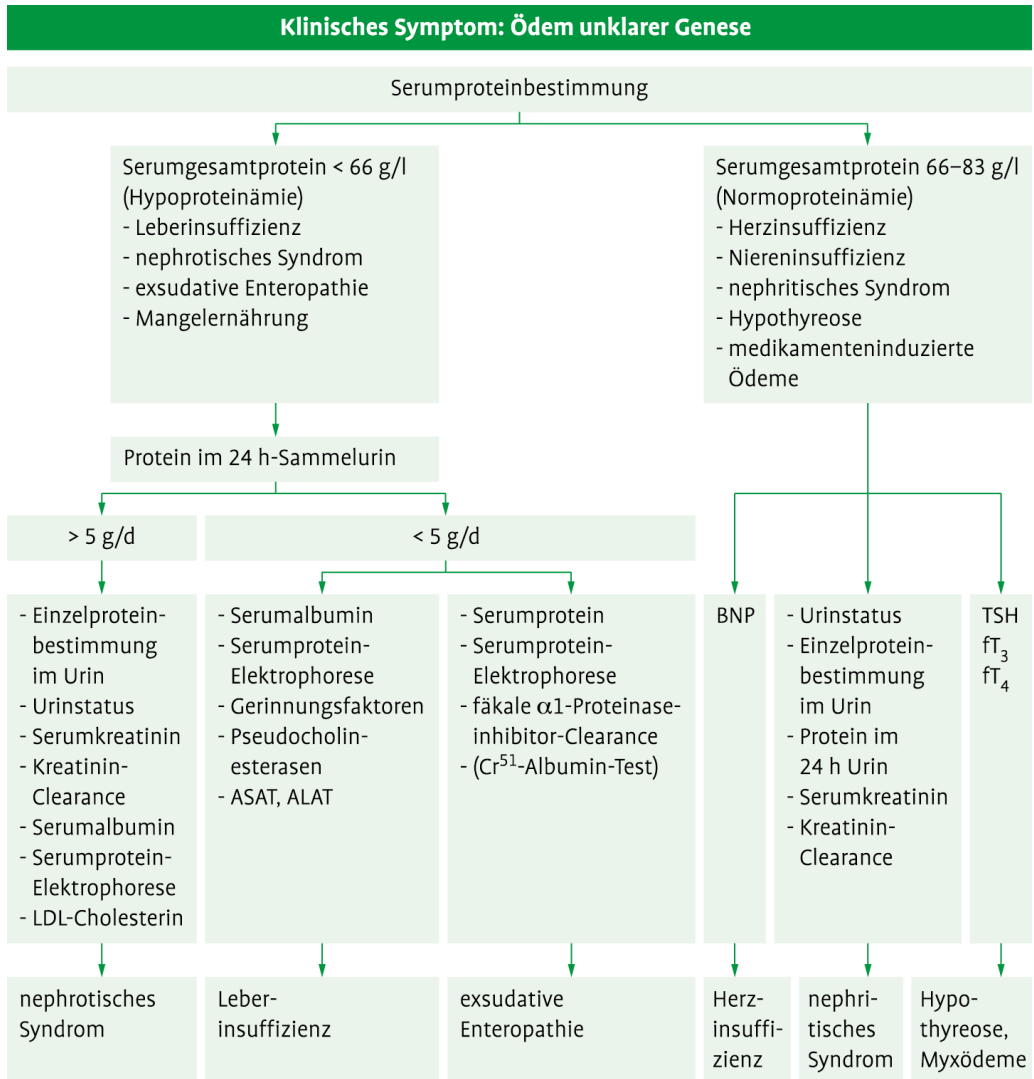


Abb. 2.4: Diagnostikpfad: Ödem unklarer Genese (Laborwerte für Erwachsene).

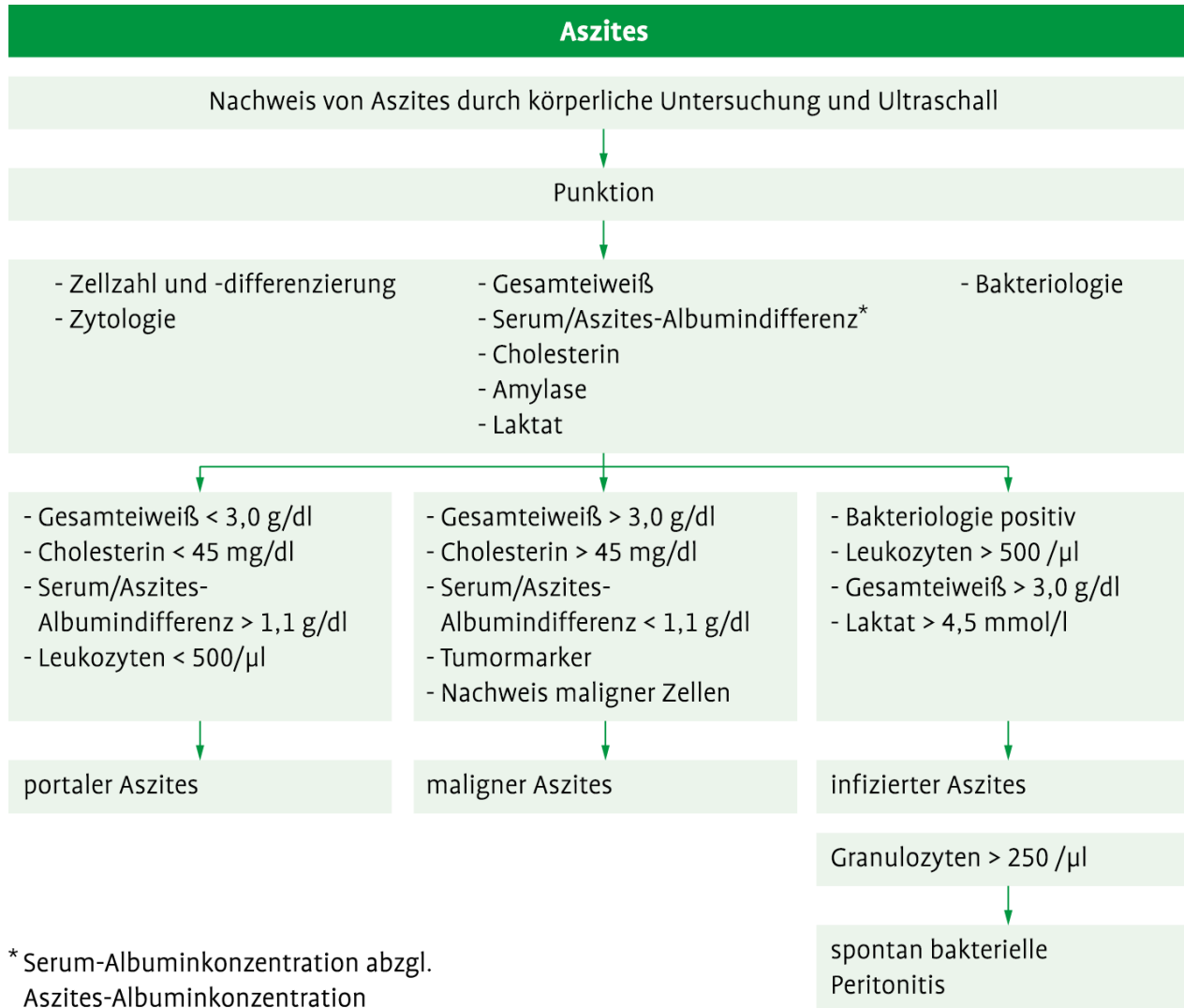


Abb. 2.5: Diagnostikpfad: Nachweis von Aszites.

Lipoprotein Partikel	Dichte [g/ml]	Zusammensetzung				Apolipoproteine	Bildungsort
		Cholesterin (%)	Triglyceride (%)	Phospholipide (%)	Protein (%)		
Chylomikronen	< 1,0	3	90	5	2	A-I, A-II, A-IV, B-48, C-I, C-II, C-III, E	Darmmukosa
VLDL	< 1,006	20	55	15	10	B-100, C-I, C-II, C-III, E	Leber
IDL	1,006–1,02	43	20	20	17	B-100, C-III, E	endogener Lipoproteinstoffwechsel aus VLDL
LDL	1,02–1,063	52	4	21	23	B-100	endogener Lipoproteinstoffwechsel aus IDL
HDL	1,063–1,21	18	5	35	42	A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, D, E	Leber, Makrophagen, exogener Lipoproteinstoffwechsel

Tab. 3.1: Prozentuale Zusammensetzung, Apolipoproteine und Bildungsort der Lipoproteine des Plasmas.

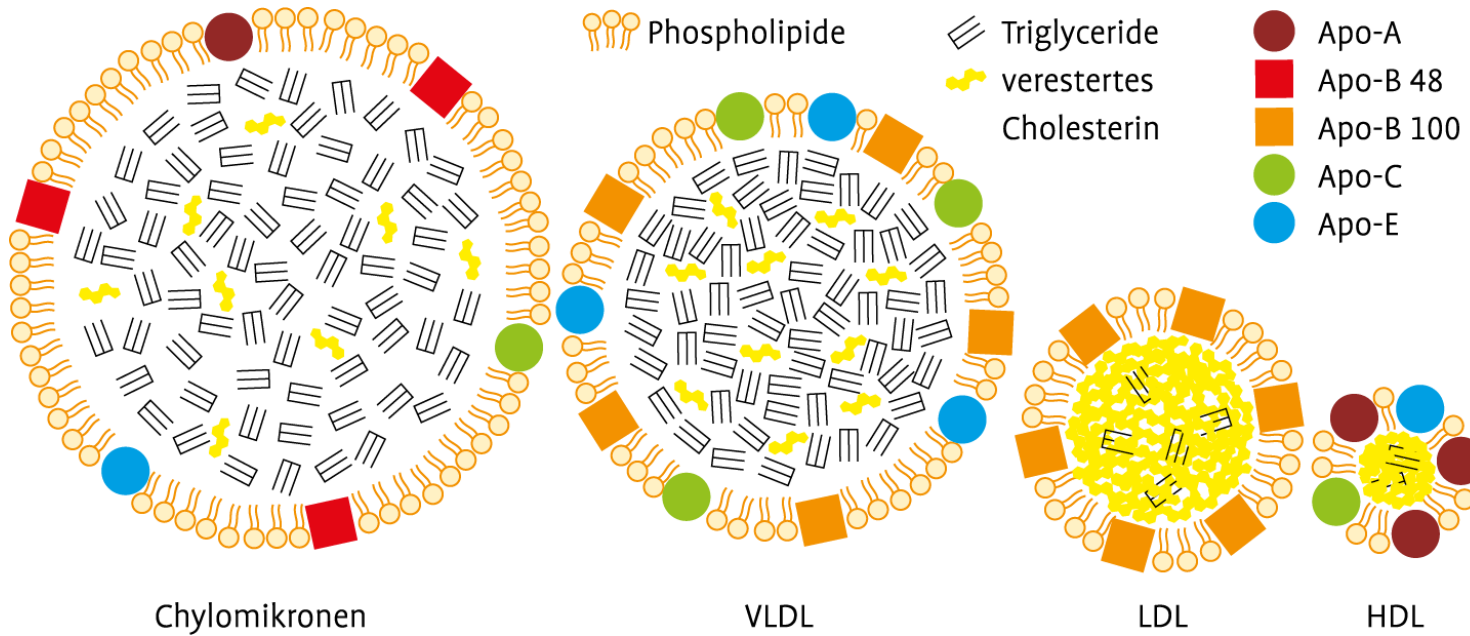


Abb. 3.1: Aufbau der verschiedenen Lipoproteine (modifiziert nach Oberman A, Kreisberg RA, Henkin Y: Principles and Management of Lipid Disorders. Baltimore, Williams & Wilhins, 1991, Seite 87–105).

Apolipoprotein	Vorkommen	Konzentration (mg/l)	Funktion
A-I	HDL	1.000–1.500	Strukturprotein HDL
A-II	HDL	300–500	Strukturprotein HDL
A-IV	CM, HDL	15	Triglyceridstoffwechsel
B-48	CM	< 50	Strukturprotein VLDL, LDL
B-100	VLDL, LDL	800–1.000	Inhibierung der Lipoprotein Bindung an LDL-R und an LDL-R-related Protein, Aktivierung von LCAT
C-I	CM, VLDL	40–80	CM und Remnants, Ligand des LDL-R-related Proteins
C-II	CM, VLDL	30–80	Aktivierung der Lipoproteinlipase
C-III	CM, VLDL	80–150	Inhibition der Lipoproteinlipase
E	CM, VLDL	30–50	Bindung an Remnantrezeptoren

Tab. 3.2: Assoziation von Apolipoproteinen mit Lipoproteinen und Funktion im Lipoproteinstoffwechsel.

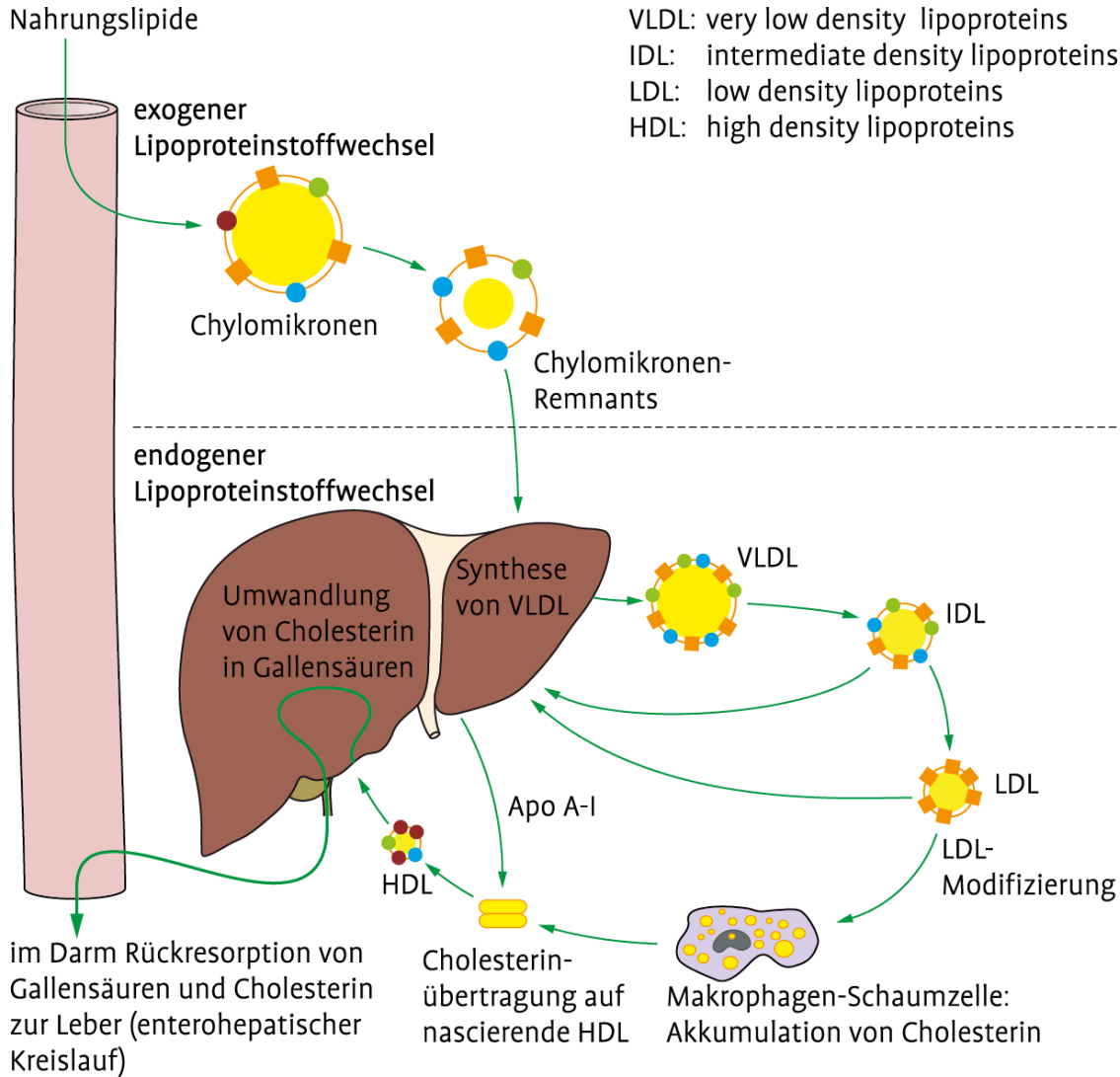


Abb. 3.2: Endogener und exogener Lipidstoffwechsel.

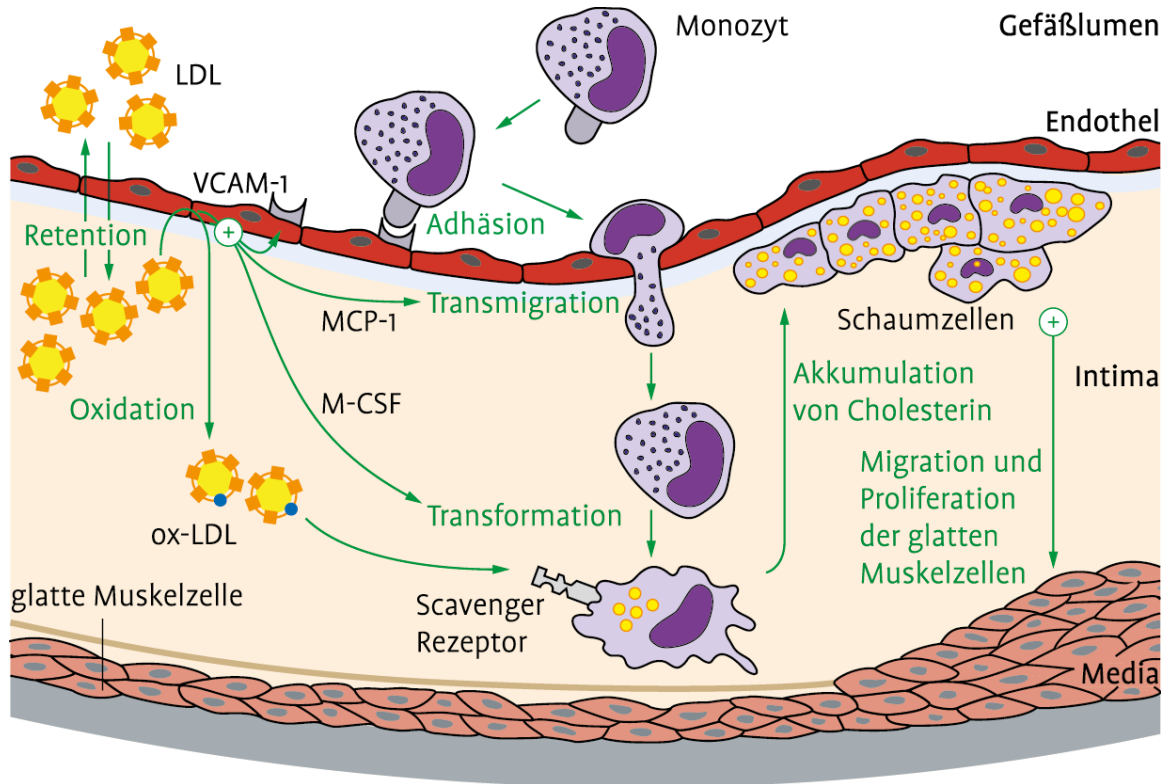


Abb. 3.3: LDL-Oxidation und Atherogenese.

Typ	Bezeichnung	Lipoprotein	Plasma	Cholesterin	Triglyceride
I	Chylomikronämie	CM	trüb, rahmt auf	+	+++
IIa	Hypercholesterinämie	LDL	klar	++	normal
IIb	kombinierte Hyperlipidämie	LDL, VLDL	trüb	++	+
III	Dysbetalipoproteinämie	Remnants	trüb	++	++
IV	Hypertriglyceridämie	v. a. VLDL	trüb	+	++
V	kombinierte Hypertriglyceridämie	CM, VLDL	trüb, rahmt auf	+	++

Tab. 3.3: Klassifikation der Hyperlipidämien nach Fredrickson und Lees (1965).

Fettstoffwechselstörung	Cholesterin	Triglyceride	LDL-Cholesterin	HDL-Cholesterin	Lp(a)
primäre LDL-Hypercholesterinämien	↑	normal	↑	normal	
primäre Hypertriglyceridämien	↑	↑	↑	normal	
gemischte Hyperlipidämien	↑	↑	↑	(↓)	
primäre Störungen des reversen Cholesterintransports	normal	normal	normal	↓	
Hypobetalipoproteinämie	↓	↓	↓	(↓)	
Lipoprotein(a)-Hyperlipoproteinämie	normal	normal	normal	normal	↑

Tab. 3.4: Primäre Fettstoffwechselstörungen.

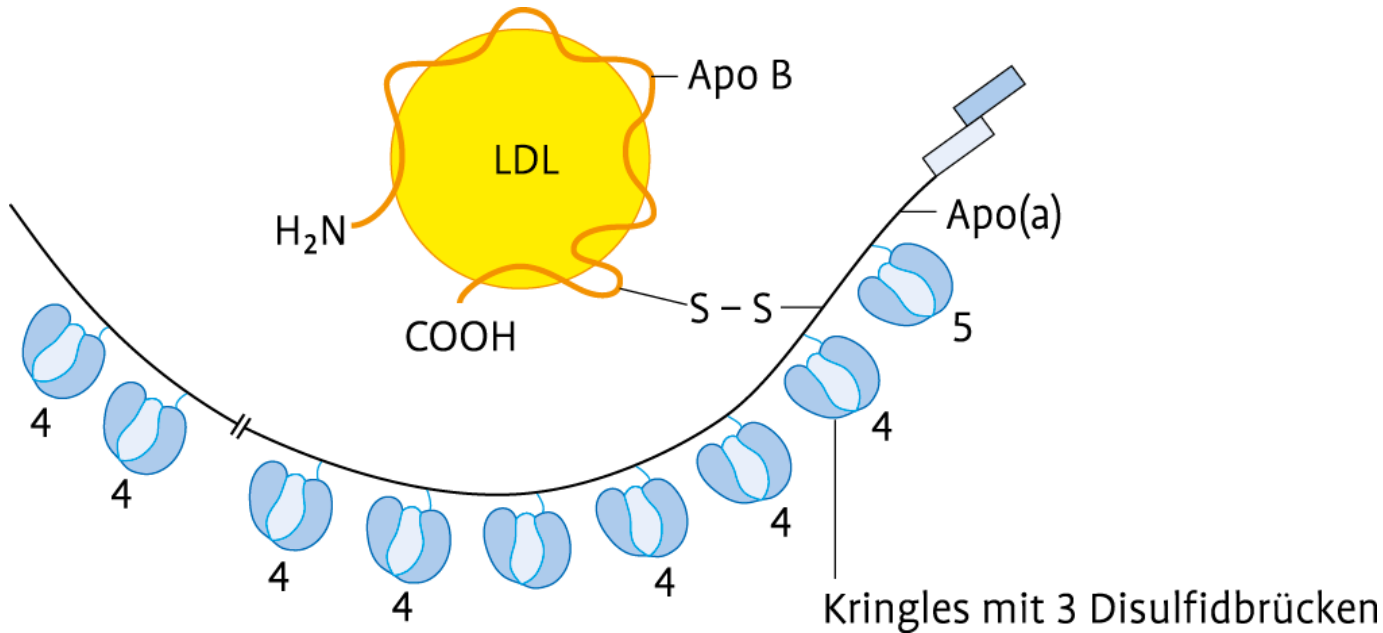


Abb. 3.4: Lipoprotein(a). Schematische Darstellung einer Lp(a)-Partikels mit einem LDL-Partikel in der Mitte. Das Apo-B-100 des LDL-Partikels ist über eine Disulfidbrücke an Apo(a) gekoppelt. Dies enthält mehrere „Kringel-4-Strukturen“ und eine „Kringel-5-Struktur“. (Adapted from Scanu AM, Fless GM: Lipoprotein(a): heterogeneity and biological relevance. *J Clin Invest* 85:1709–1715, 1990.) (W. B. Saunders Company items and derived items copyright 2001 by W. B. Saunders Company).

Tab. 3.5: Ursachen für sekundäre Dyslipoproteinämien.

Erhöhung des LDL-Cholesterins	Erhöhung der Triglyceride	Absenkung des HDL-Cholesterins
akute intermittierende Porphyrrie, Cholestase	Adipositas	Adipositas
Anorexia nervosa	Alkohol	Diabetes mellitus Typ II
benigne monoklonale Gammopathie	chronische Niereninsuffizienz	verminderte körperliche Aktivität
Glykogenosen Typ I, III und VI	Diabetes mellitus Typ II	geringer Gesamtfettgehalt der Nahrung
Hypothyreose	Dysgammaglobulinämien	sehr hohe Zufuhr an mehrfach ungesättigten Fettsäuren
hohe Zufuhr von gesättigten Fetten und Cholesterin	Glykogenose Typ I, III und VI	Zigarettenrauchen
Hepatom	hohe Zufuhr an rasch resorbierbaren Kohlenhydraten	
idiopathische Hyperkalzämie	Hypothyreose (schwer und lange verlaufend)	
Lymphom	idiopathische Hyperkalzämie	
Morbus Cushing	Morbus Addison	
Niereninsuffizienz	Morbus Cushing	
nephrotisches Syndrom	Morbus Gaucher	
Plasmozytom	nephrotisches Syndrom	
Progerie (Werner-Syndrom)	Progerie (Werner-Syndrom)	
systemischer Lupus erythematodes Sepsis		
Medikamente	Medikamente	Medikamente
- Amiodaron	- Acitretin	- Beta-Rezeptoren-Blocker
- Androgene	- Beta-Blocker	- Furosemid
- Beta-Rezeptoren-Blocker	- Chlorthalidon	- Labetolol
- Chlorpromazin	- Corticosteroide	- Methyldopa
- Chlorthalidon	- Furosemid	- Phenothiazine
- Cyclosporin A	- Indapamid	- Spironolakton
- Corticosteroide	- Interferon	
- Gestagene	- Isotretinoin	
- Piretanid	- Östrogene	
- Thiazide	- Phenothiazine	
	- Piretanid	
	- Spironolakton	
	- Tamoxifen	

Biologische Einflussgrößen

- Alter, Geschlecht, intraindividuelle Variabilität
-

Lebensstilfaktoren

- Diät, Übergewicht, Rauchen, Alkohol, Koffein, körperliches Training, Stress
-

Klinische Einflussgrößen

a) Sekundäre Krankheiten:

Hypothyreose, Diabetes mellitus, Hypophyseninsuffizienz, Porphyrrie, nephrotisches Syndrom, Niereninsuffizienz, Gallenwegserkrankungen mit Cholestase, Morbus Gaucher, Glykogen-Speicherkrankheiten, Morbus Tay-Sachs, Verbrennungen, Infektionen, Myokardinfarkt etc.

b) Medikamente:

Diuretika, β -Blocker, Sexualhormone, Immunosuppressiva, Chemotherapeutika etc.

c) Schwangerschaft

Tab. 3.6: Einflussgrößen der Fettstoffwechselfdiagnostik

Risikokategorie	LDL-Ziel	Indikation für eine intensivierte Änderung des Lebensstils	Indikation für eine Therapie mit Cholesterin-senkenden Medikamenten
KHK und KHK-Risikoäquivalente	< 100 mg/dl bis < 70 mg/dl (2,58 mmol/l bis 1,8 mmol/l)	≥ 100 mg/dl (2,58 mmol/l)	≥ 130 mg/dl (optional 100–129 mg/dl)
multiple (+2) Risikofaktoren	≤ 130 mg/dl (3,36 mmol/l)	≥ 130 mg/dl (3,36 mmol/l)	10-Jahres-Risiko 10–20 % ≥ 130 mg/dl 10-Jahres-Risiko < 10% ≥ 160 mg/dl
0 bis 1 Risikofaktor	≤ 160 mg/dl (4,13 mmol/l)	≥ 160 mg/dl (4,13 mmol/l)	≥ 190 mg/dl (4,91 mmol/l) (optional 160–189 mg/dl)

Tab. 3.7: Therapeutisches LDL-Ziel in Abhängigkeit vom koronaren Risiko.

-
- Zigarettenrauchen
 - Hochdruck (RP \geq 140/90 mmHg oder antihypertensive Medikation)
 - erniedrigtes HDL-Cholesterin (< 40 mg/dl)*
 - familiäre Vorgeschichte einer KHK
 - KHK bei männlichen Verwandten 1. Grades < 55 Jahre
 - KHK bei weiblichen Verwandten 1. Grades < 65 Jahre
 - Alter (Männer ≥ 45 Jahre; Frauen ≥ 55 Jahre)
-

* HDL-Cholesterin ≥ 60 mg/dl zählt als „negativer“ Risikofaktor; es kann in der Primärprävention einen Risikofaktor ausgleichen

Tab. 3.8: Führende Risikofaktoren (außer LDL-Cholesterin), die das therapeutische LDL-Ziel beeinflussen.

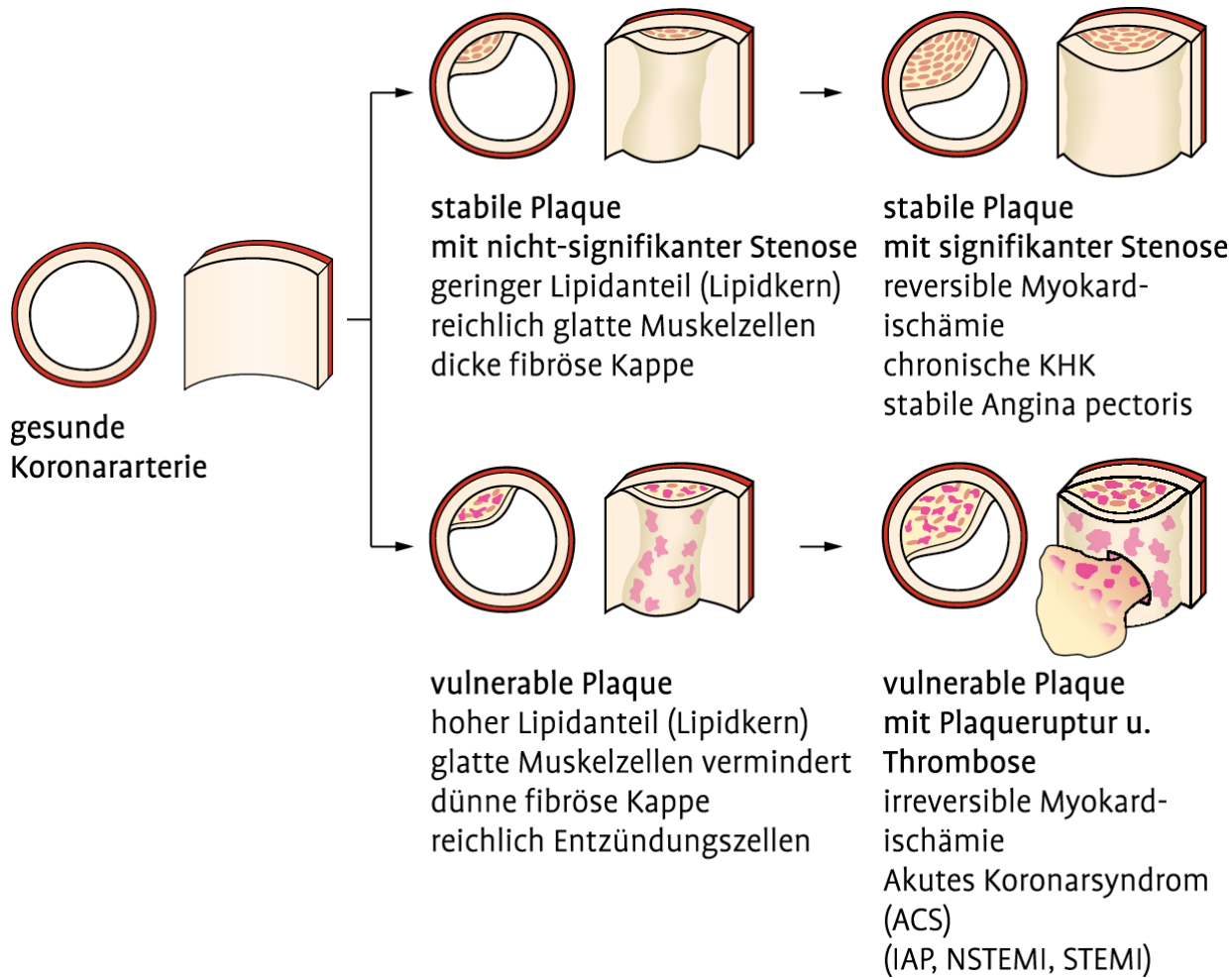


Abb. 4.1: Morphologie der KHK (stabile versus vulnerable Plaque).

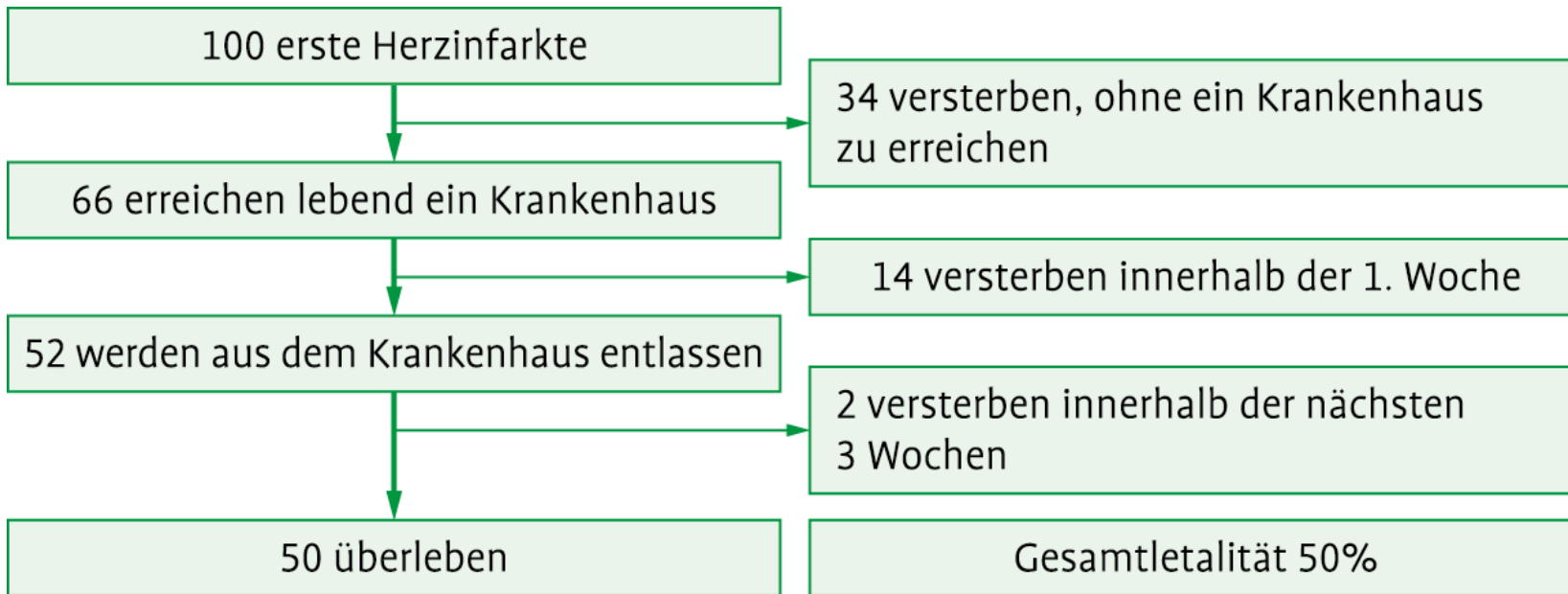


Abb. 4.2: Letalität des Myokardinfarktes (MONICA/KORA Studie).

Tab. 4.1: Herzinfarktmarker.

Marker	Kinetik	Vorteile und Nachteile
Troponine	Anstieg: 3–8 Stunden Maximum: 12–96 Stunden Normalisierung: 4–14 Tage	<p><i>Vorteile:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Parameter der Wahl zur Diagnose eines Myokardinfarktes – sehr hohe Spezifität und hohe Sensitivität – erlaubt den Nachweis nichttransmuraler Infarkte (NSTEMI) und stummer Infarkte auch Tage nach dem Ereignis – guter Prognosemarker <p><i>Nachteile:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Im Konzentrationsbereich knapp oberhalb des Cut-off eingeschränkte Spezifität. In diesem Fall sind Wiederholungsmessungen notwendig. – Aufgrund der langen HWZ sind kurzfristige Verlaufskontrollen bei gesichertem Myokardinfarkt nicht sinnvoll.
CK-MB	Anstieg: 4–10 Stunden Maximum: 12–24 Stunden Normalisierung: 2–3 Tage	<p><i>Vorteil:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Aufgrund der kürzeren HWZ zur Verlaufskontrolle und Erfolgskontrolle von Reperusionsmaßnahmen nach Myokardinfarkt geeignet. <p><i>Nachteile:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – geringere Spezifität als Troponine, daher für die Primärdiagnose eines Infarktes nicht mehr notwendig – Makro-CK beachten
Myoglobin	Anstieg: 2–4 Stunden Maximum: 5–7 Stunden Normalisierung: 1 Tag	<p><i>Vorteile:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Sehr hohe Sensitivität. Wurde früher zum frühzeitigen Ausschluss eines Infarktes verwendet. Seit Einführung der hochsensitiven Troponinassays hierfür nicht mehr indiziert. – Aufgrund der sehr kurzen HWZ zur Verlaufskontrolle und Erfolgskontrolle von Reperusionsmaßnahmen nach Myokardinfarkt geeignet. <p><i>Nachteil:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – sehr geringe Spezifität

Troponin C (18 kDa)

- Kalziumbindende Untereinheit
- keine herzspezifische Form

Troponin I (26.5 kDa)

- Actinomyosin-ATPase
inhibierende Untereinheit
- herzspezifische Form

Troponin T (39 kDa)

- Tropomyosinbindende Untereinheit
- herzspezifische Form

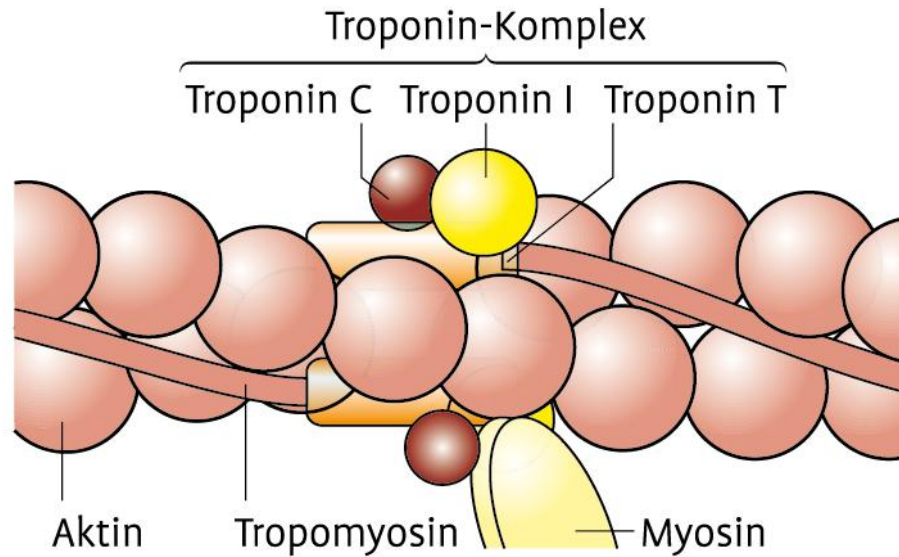
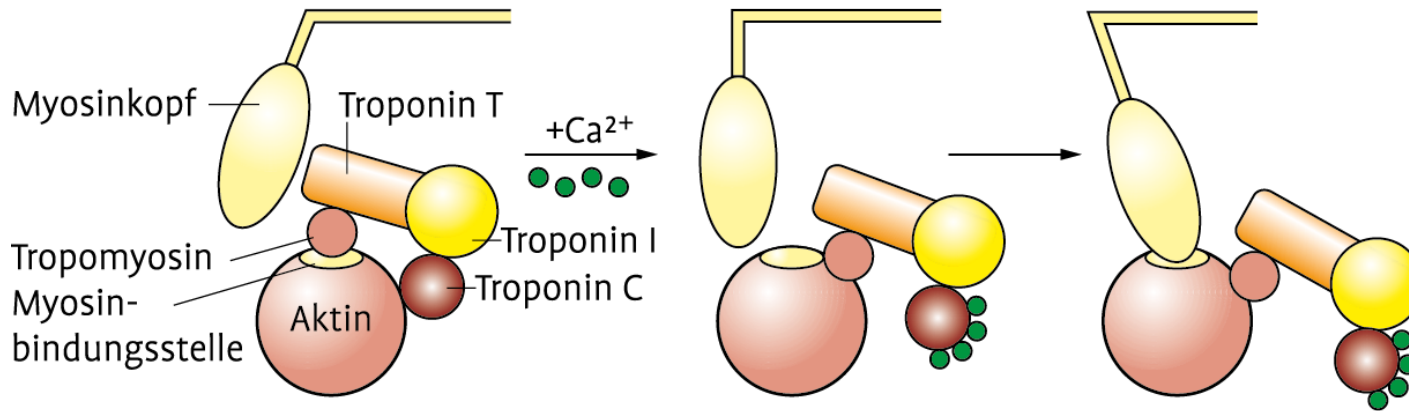


Abb. 4.3: Komponenten des Troponin-Komplexes.



Ruhezustand:

- Der Tropomyosin/Troponin-Komplex blockiert die Myosin-Bindungsstelle am Aktin.
- Myosin-Köpfe können nicht am Aktinfilament binden.
- Der Muskel ist entspannt.

Muskelkontraktion:

- Die Ca²⁺-Konzentration steigt an, Troponin C bindet Ca²⁺.
- Dadurch ändert der Troponin-Komplex seine Konformation mit Wegbewegen des Tropomyosins und Freiwerden der Myosin-Bindungsstelle.
- Die Myosin-Köpfe können an das Aktinfilament binden.
- Es kommt zur Muskelkontraktion.

Abb. 4.4: Funktion des Troponin-Komplexes bei der Muskelkontraktion.

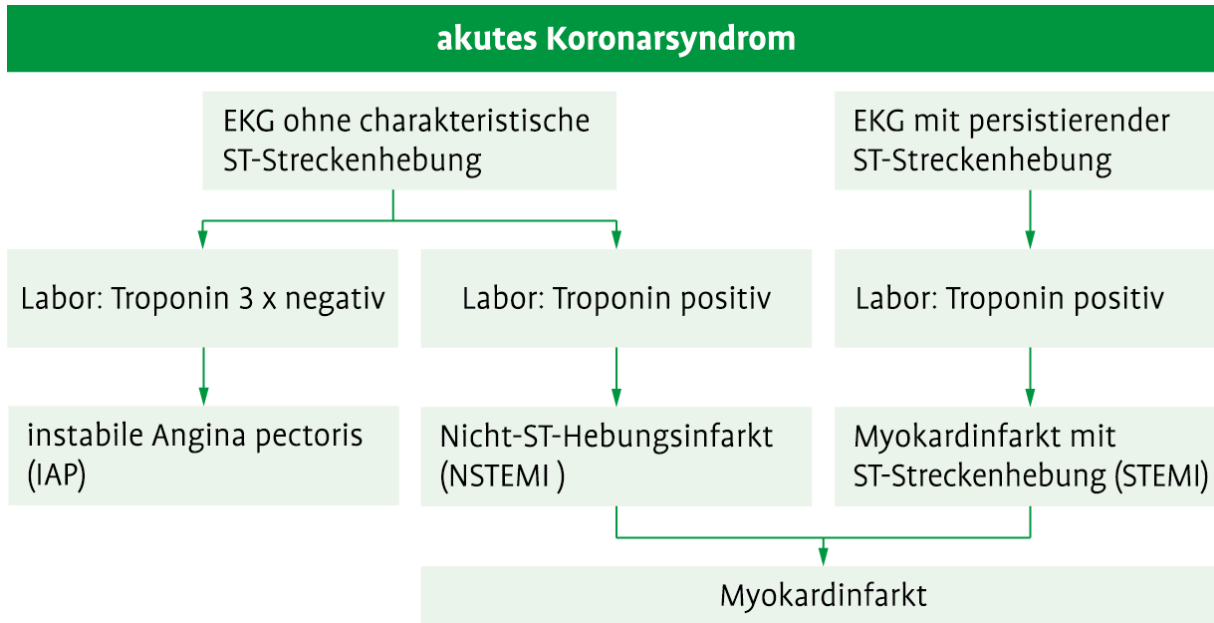


Abb. 4.5: Algorithmus für die Differentialdiagnose des akuten Koronarsyndroms.

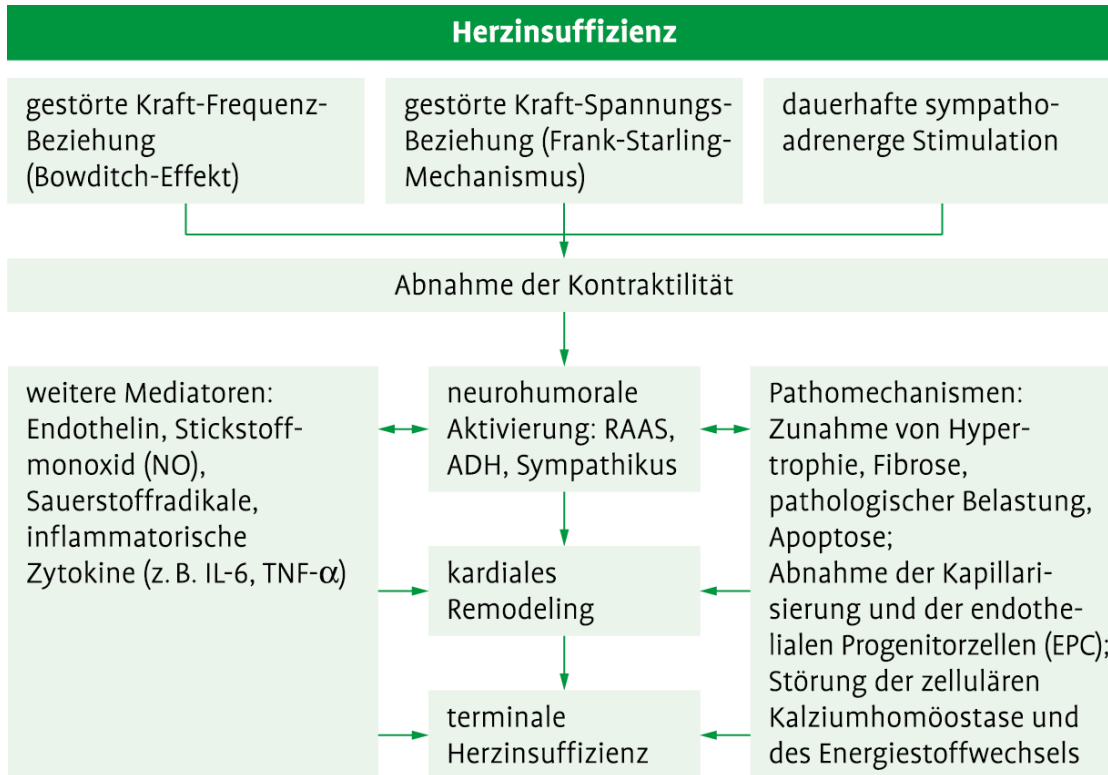


Abb. 4.6: Pathophysiologie der Herzinsuffizienz.

koronare Herzkrankheit (KHK) (54–70 %)

arterielle Hypertonie (35–52 %, isoliert 9–20 %)

Kardiomyopathie

Herzklappenerkrankungen

Perikarderkrankungen

entzündliche Erkrankungen (z. B. Myokarditis)

Stoffwechselstörungen (z. B. Hyperthyreose, Hypothyreose)

toxische Wirkungen (z. B. Chemotherapeutika)

Herzrhythmusstörungen

schwere Anämie

Tab. 4.2: Wichtige Ursachen der Herzinsuffizienz

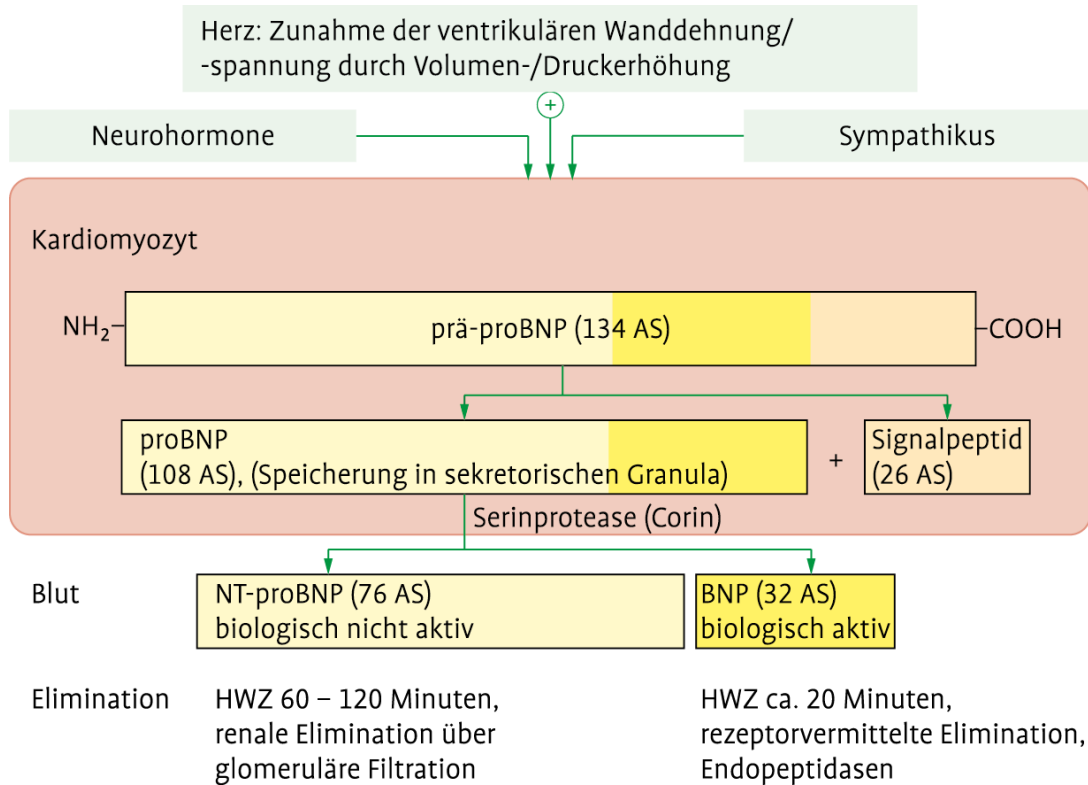


Abb. 4.7: Synthese und Elimination von BNP und NT-proBNP.

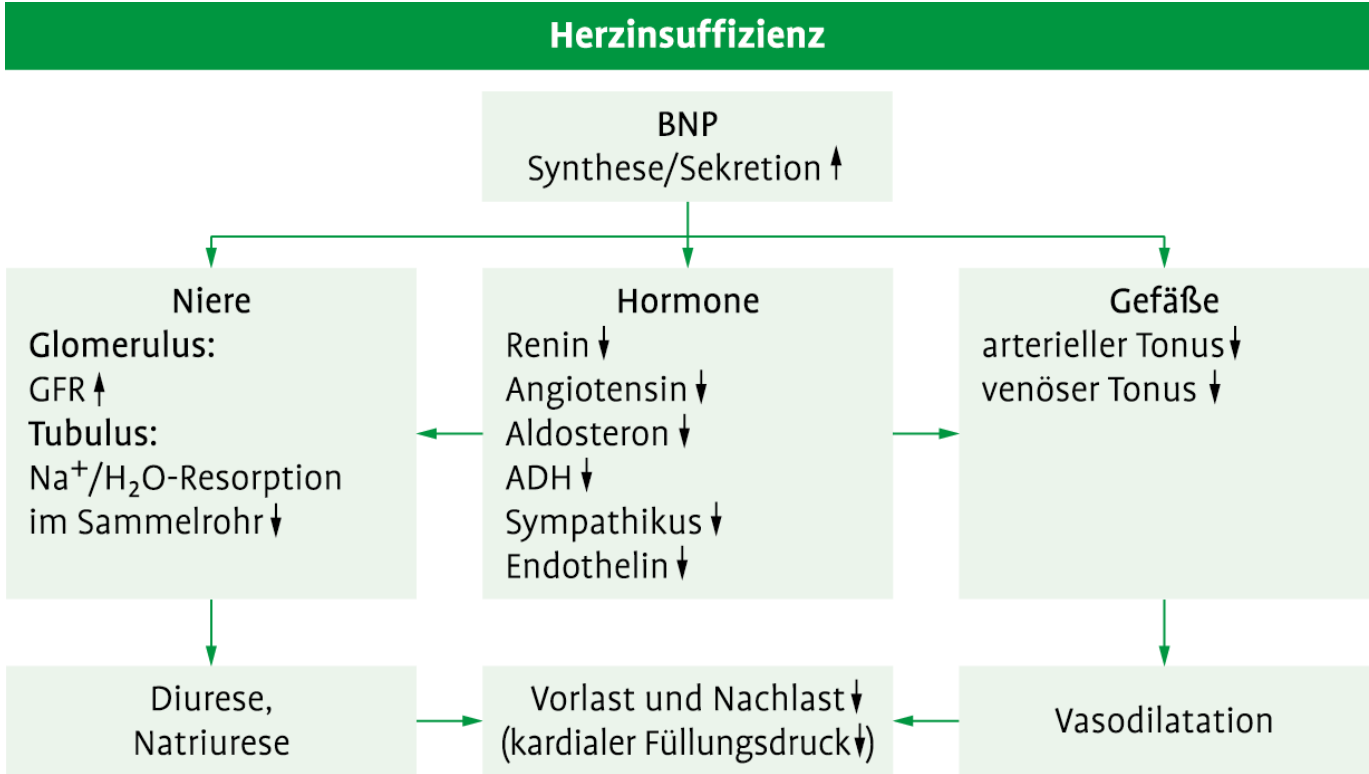


Abb. 4.8: Physiologische Funktion von BNP bei Herzinsuffizienz.

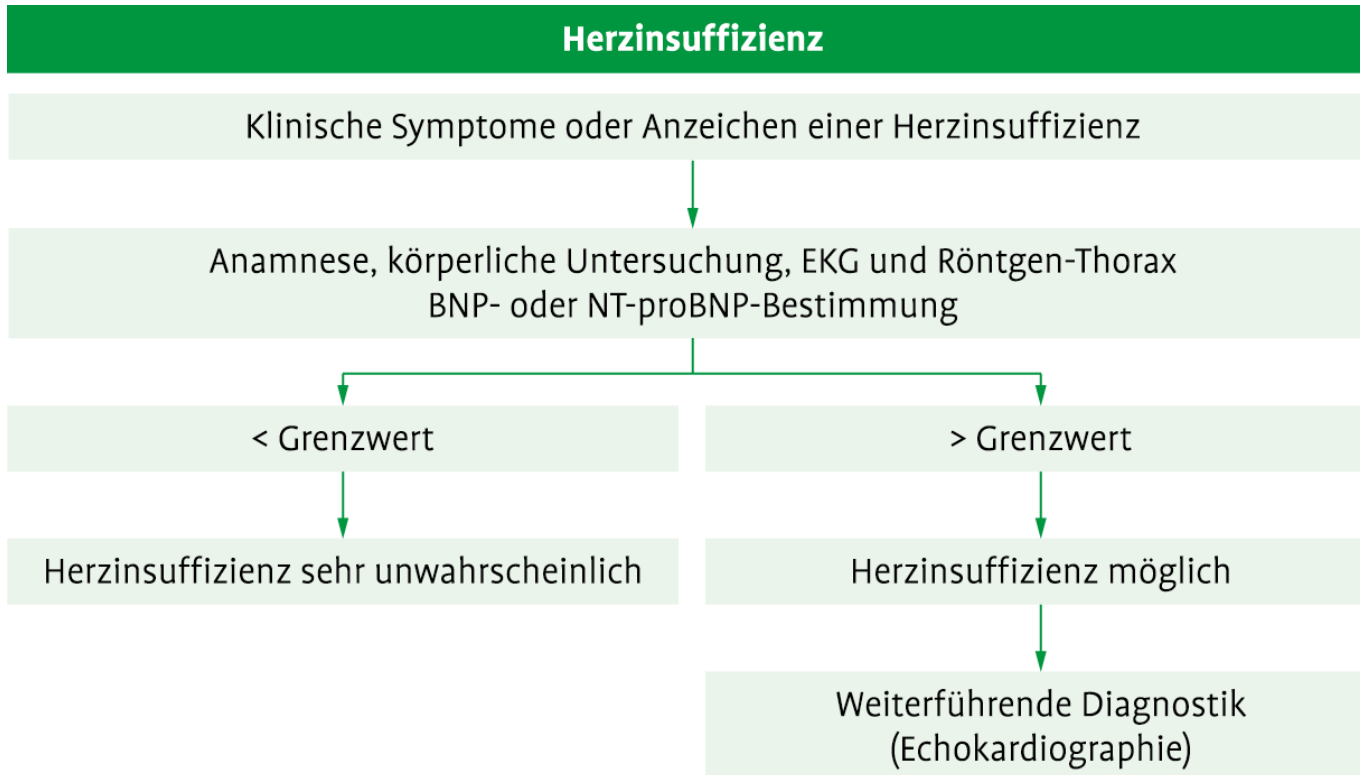


Abb. 4.9: Algorithmus für die Diagnose der Herzinsuffizienz.

BAO	5–15 mmol/h ≥20 mmol/h	Ulcus duodeni Gastrinom
PAO	0 mmol/h < 40 mmol/h ≥40 mmol/h	Typ-A-Gastritis Ulcus ventriculi Gastrinom
BAO/PAO	< 0,2 > 0,2	Normalbefund Gastrinom

Tab. 5.1: Fraktionierte Magensekretionsanalyse: Kenngrößen und Verdachtsdiagnosen.

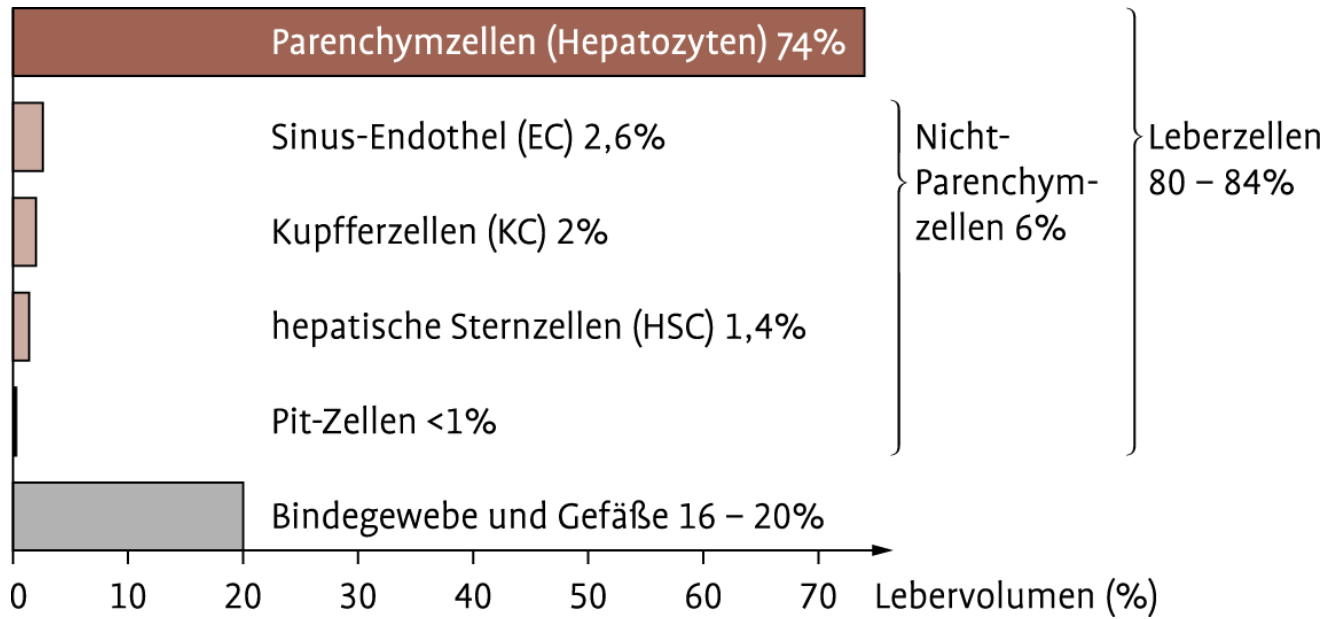


Abb. 5.1: Volumenanteile zellulärer und extrazellulärer (Leberbindegewebe) Bestandteile der Leber.

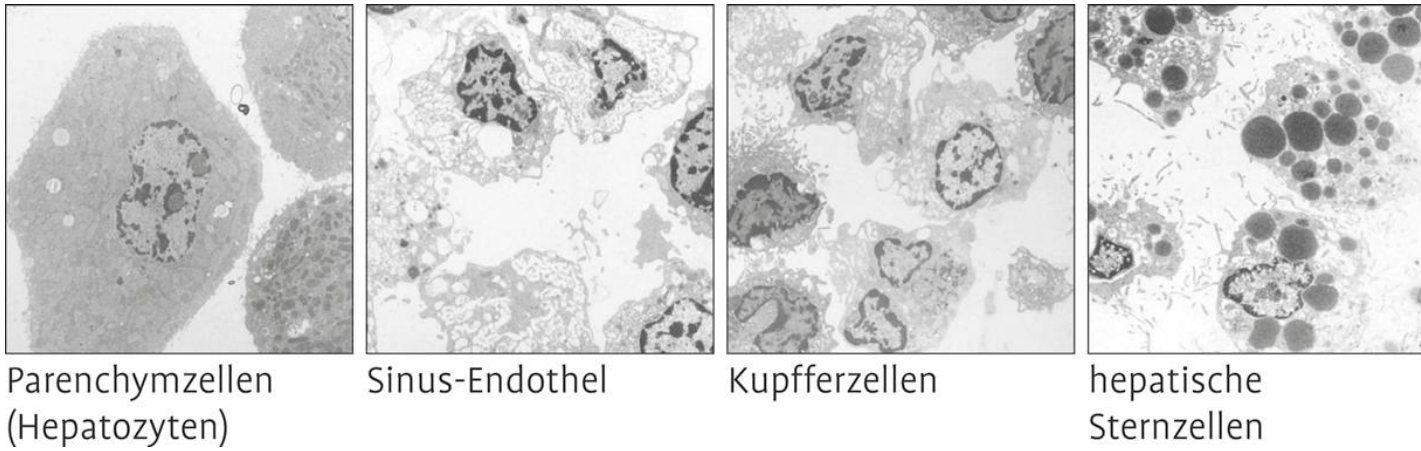


Abb. 5.2: Elektronenmikroskopisches Erscheinungsbild der Leberzellen.

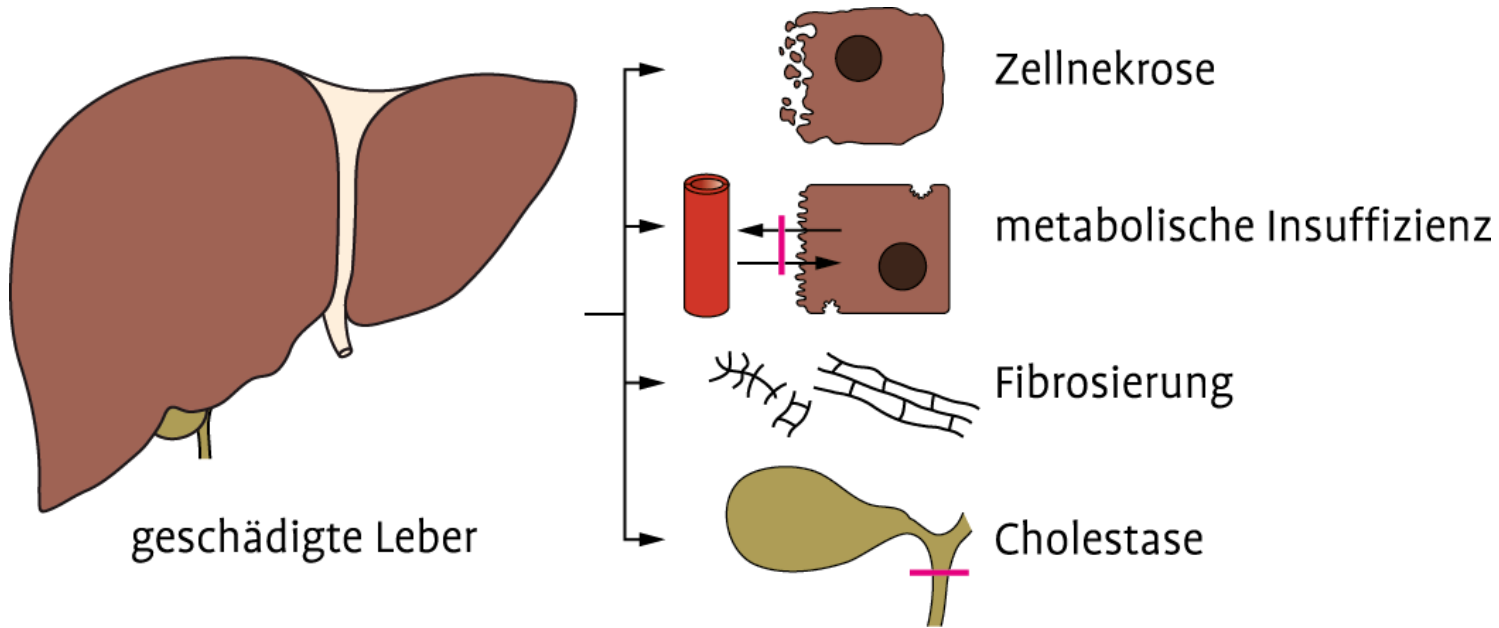


Abb. 5.3: Pathobiochemische Partialreaktionen der geschädigten Leber.

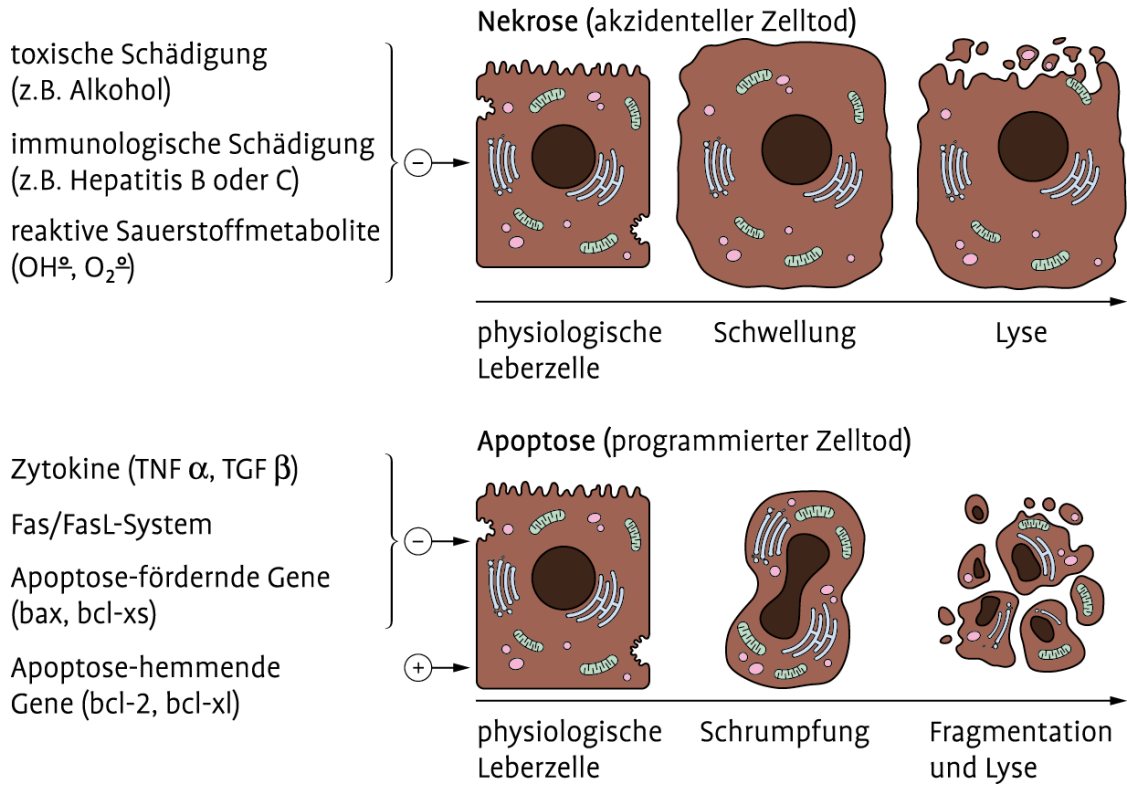


Abb. 5.4: Mechanismen der Zellschädigung.

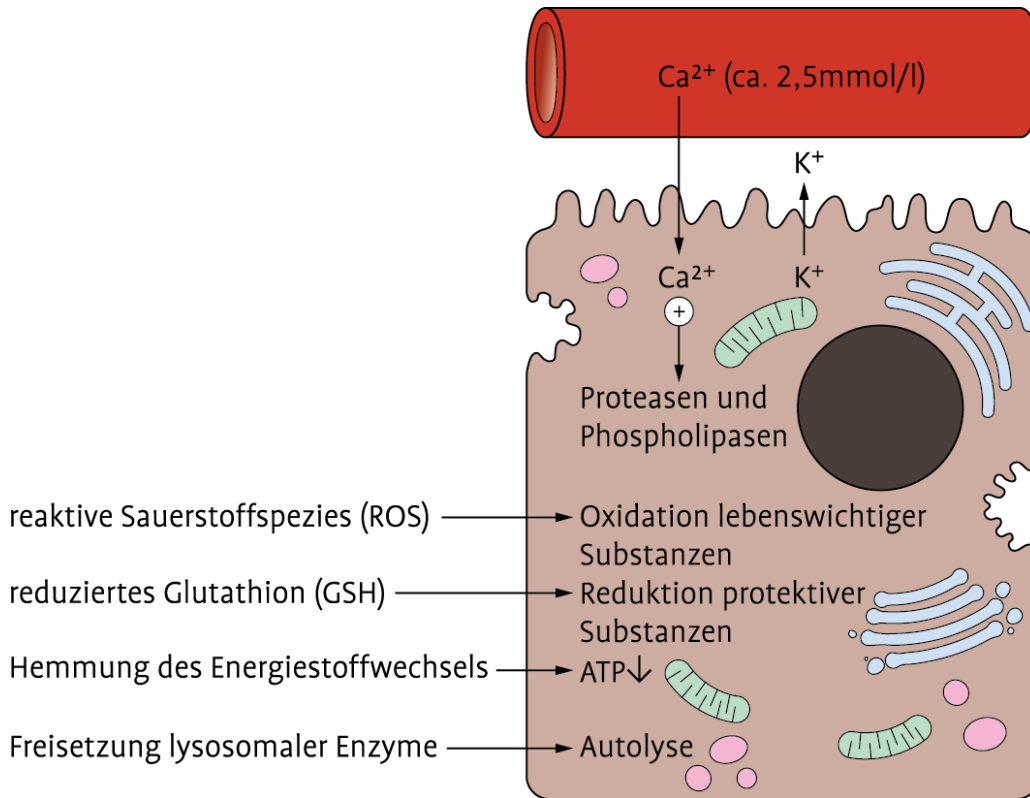


Abb. 5.5: Pathogenese der Zellnekrose.

Konzentrationsabnahme hepatogener Syntheseprodukte im Plasma

Transportproteine

Albumin (14g/d = ca. 160 mg/kg)

Präalbumin (Transthyretin)

Retinolbindendes Protein

Gerinnungsfaktoren

Fibrinogen (F I), Faktor II, V, VII

Thromboplastinzeit (Quick-Wert)

u. a.

Aktivitätsabnahme von Sekretionsenzymen

Pseudocholinesterase

Abnahme der Eliminations- und EntgiftungsleistungAmmoniakanstieg (Hyperammoniämie)

Tab. 5.2: Metabolische Insuffizienz: Parameter (Kenngrößen) der funktionellen Kapazität des Leberparenchyms.

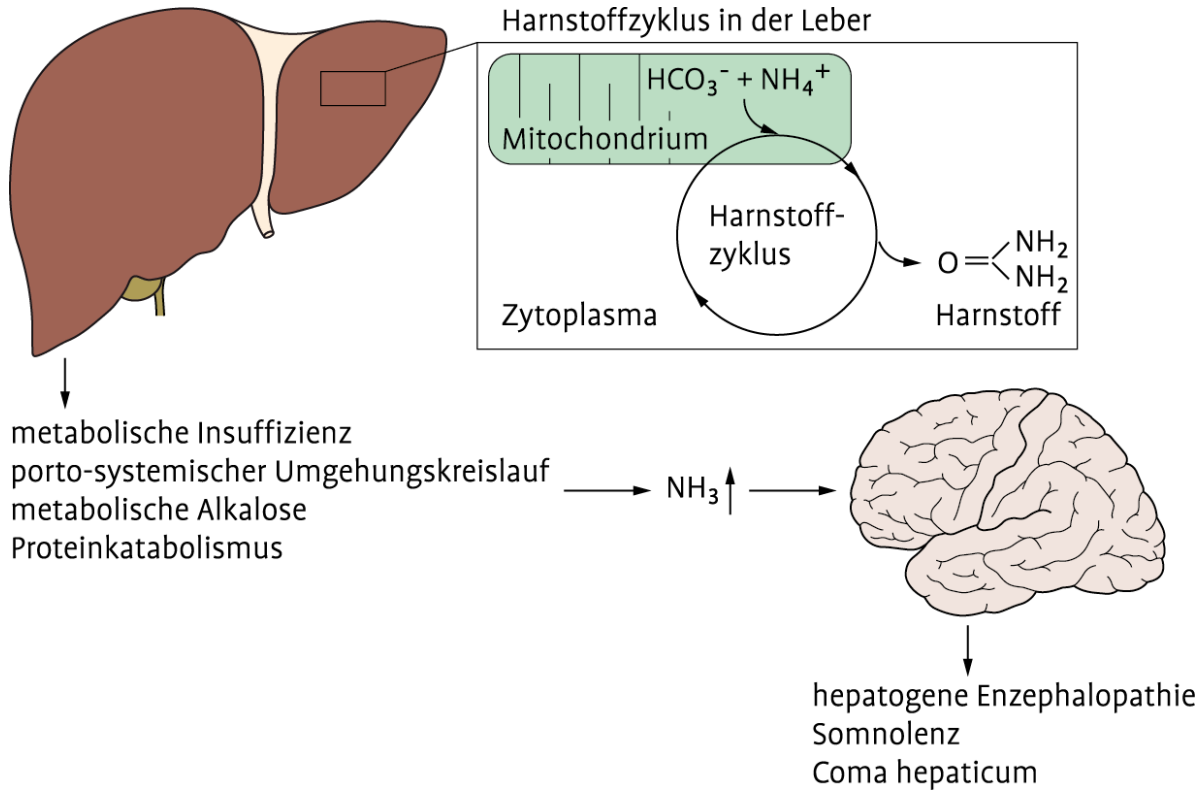
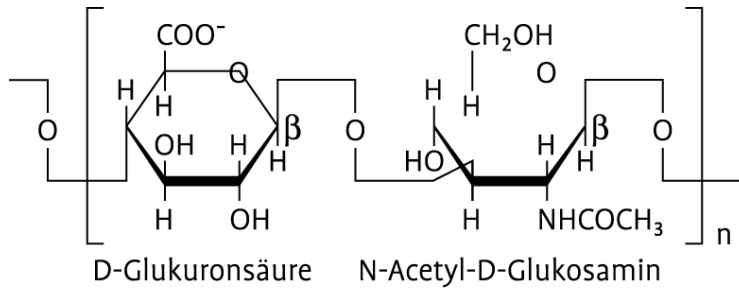


Abb. 5.6: Mechanismen der Hyperammoniämie bei Lebererkrankungen.

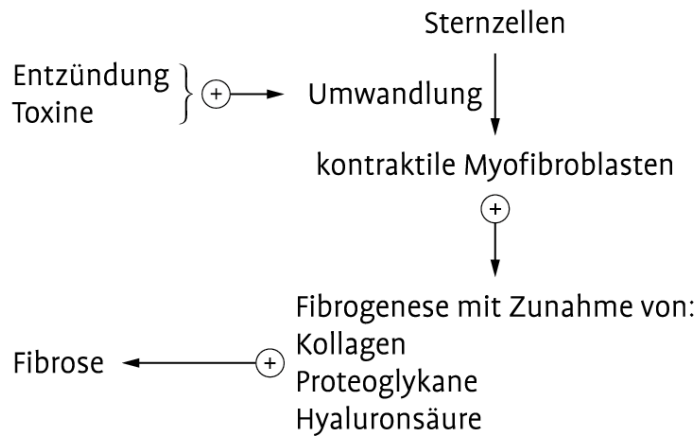
Extrahepatisch	Intrahepatisch
maligne (selten benigne) Tumoren, z. B. Pankreaskopf-, Choledochus-, Gallenblasenkarzinom	maligne Tumoren (primäres Leberzellkarzinom, Metastasen)
Konkremente	„granulomatöse“ Hepatitis (Sarkoidose, Tuberkulose)
sklerosierende Cholangitis	andere raumfordernde Prozesse (z. B. Echinokokkus)
	Cholangitis
	genetische Transporterdefekte

Tab. 5.3: Ursachen der Cholestase.



Disaccharideinheit der Hyaluronsäure

Synthese



Verteilung

Halbwertszeit der Hyaluronsäure im Blutkreislauf von 2–9 Minuten

Metabolisierung

Abbau der Hyaluronsäure in der Leber

Kinetik der Hyaluronsäure im Körper

Abb. 5.7: Hyaluronsäure; chemische Struktur und Kinetik.

KenngroÙe	Abkürzung	Leberspezifität	Subzelluläre Lokali- sation	Halbwertszeit im Serum (h)
Alanin-Aminotransferase	ALT (GPT)	(+)	85 % Zytoplasma 15 % Mitochondrien	47 ± 10
Glutamat-Dehydrogenase	GLDH	+	Mitochondrien	18 ± 1
Aspartat-Aminotransferase	AST (GOT)	–	80 % Mitochondrien 20 % Zytoplasma	17 ± 5
Laktat-Dehydrogenase Isoenzym 5	LDH-5	+	Zytoplasma	10 ± 2

Tab. 5.4: KenngroÙen der Leberzellnekrose.

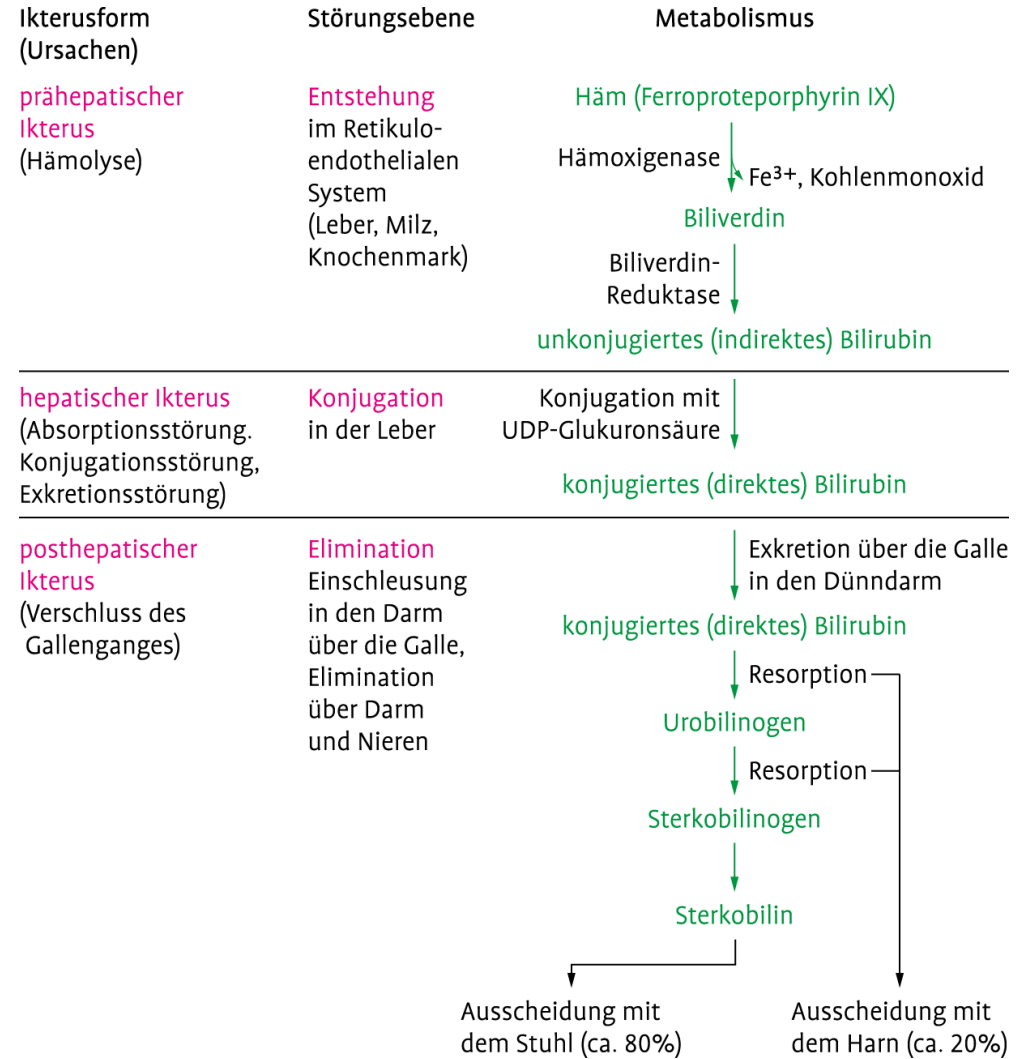
Erkrankung	Enzymanstieg im Mittel (U/l)	Beurteilung
akute Virushepatitis	1.200	Enzymanstieg vor Auftreten des Ikterus, auch bei anikterischem Verlauf ALT-Erhöhung unkomplizierter Verlauf: AST/ALT < 0,7 Nekrosetyp: AST/ALT (De Ritis-Quotient) > 0,7
chronische Hepatitis: persistierender Verlauf aggressive Form	90 170	Enzymquotient AST/ALT < 0,7 bei persistierendem Verlauf Werte > 0,7 bei aggressiver Form
Leberzirrhose: posthepatitisch, primär-biliär, alkohol-toxisch	50	ALT für Diagnose und Verlaufskontrolle nur von geringer Bedeutung
Verschlussikterus	200	Anstieg am 1. Tag nach Auftreten des Ikterus
akut toxisch Leberschäden z. B. Halothan, Östrogene/Gestagene	> 2.000 200	Anstieg vom Ausmaß der Nekrosen abhängig

Tab. 5.5: Erkrankungen mit Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT).

Hyperbilirubinämie	konjugiertes (verestertes, direktes) Bilirubin unkonjugiertes (nicht verestertes, indirektes) Bilirubin
Gallensäurenveränderungen im Serum	Konzentrationszunahme in toto Abnahme der Desoxycholsäure Auftreten der Lithocholsäure Anstieg von Cholsäure/Chenodesoxycholsäure
Enzymaktivitätserhöhungen im Serum	alkalische Phosphatase (AP) γ -Glutamyltransferase (γ -GT)

Tab. 5.6: Kenngrößen der Cholestase.

Abb. 5.8: Pathogenese des Ikterus.



Basiskonngößen	Pankreas-Amylase
Hauptindikation:	Pankreas-Lipase
Diagnostik	
Hilfskonngößen	Phospholipase A
Hauptindikation:	immunreaktives Trypsin
Beurteilung des Schweregrades und der Prognose	immunreaktive Elastase C-reaktives Protein (CRP)
Zusatzkonngößen	Kalzium (Hypokalzämie?)
Hauptindikation: (Therapie-)	Glukose (evtl. als Tagesprofil) (gestörte Glukosetoleranz, Diabetes mellitus?)
Verlaufskontrolle, Komplikationen	Gesamtprotein (Hypoproteinämie?) Säure-Basen-Status
	Kreatinin (Niereninsuffizienz?)
	Elektrolyte (Kalium) (Hypokaliämie?)
	Blutbild (mit Thrombozyten) (Anämie, Thrombozytopenie?)
	Gerinnungsstatus (Verbrauch/Fibrinolyse?)
	Nachweis (gramnegativer) Bakterien im Blut (Sepsis?)
	Cholestaseparameter (Bilirubin?)

Tab. 5.7: Untersuchungsprogramm bei akuter Pankreatitis

Isoenzyme	Anzahl der Subtypen	Vorkommen	Aktivitätsanteil (%)	
			Serum	Urin
Speicheldrüsen-Amylase	4	Speicheldrüsen Tränendrüsen Schweißdrüsen Genitalgewebe Lunge bronchogene und Ovarialtumoren Thrombozyten	60	35
Pankreas-Amylase	3	Pankreas Seminalplasma	40	65

Tab. 5.8: Isoenzyme der α -Amylase im Serum.

direkte (invasive) Funktionsdiagnostik	Sekretin-Pankreozymin/Cholecystokinin-(CCK)-Sondentest Lundh-Test
indirekte (nichtinvasive) Funktionsdiagnostik	Stuhlinspektion Stuhlgewicht Stuhlfettgehalt fäkale Chymotrypsinaktivität fäkale Elastasekonzentration Pankreolauryl-Test (Urin)

Tab. 5.9: Labordiagnostik der exkretorischen Pankreasinsuffizienz bei chronischer Pankreatitis.

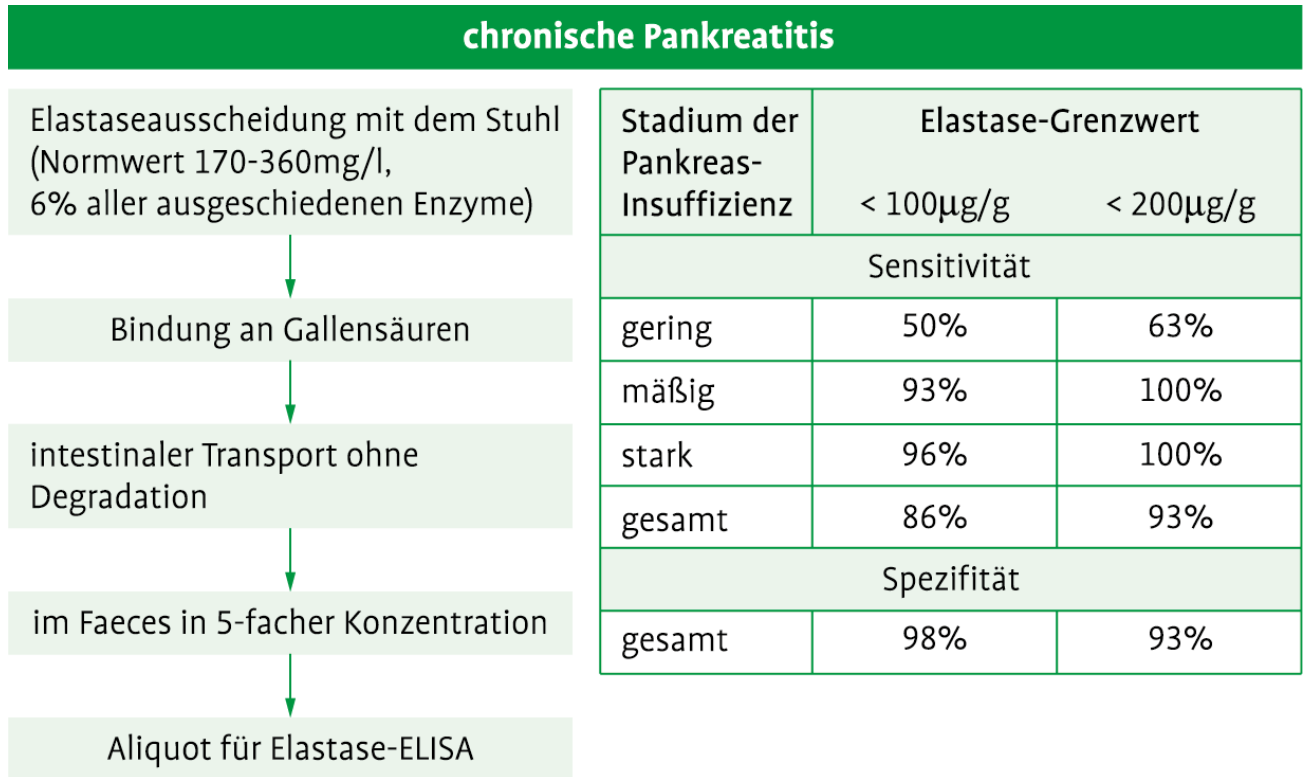


Abb. 5.9: Elimination und diagnostische Kriterien der fäkalen Elastase bei chronischer Pankreatitis.

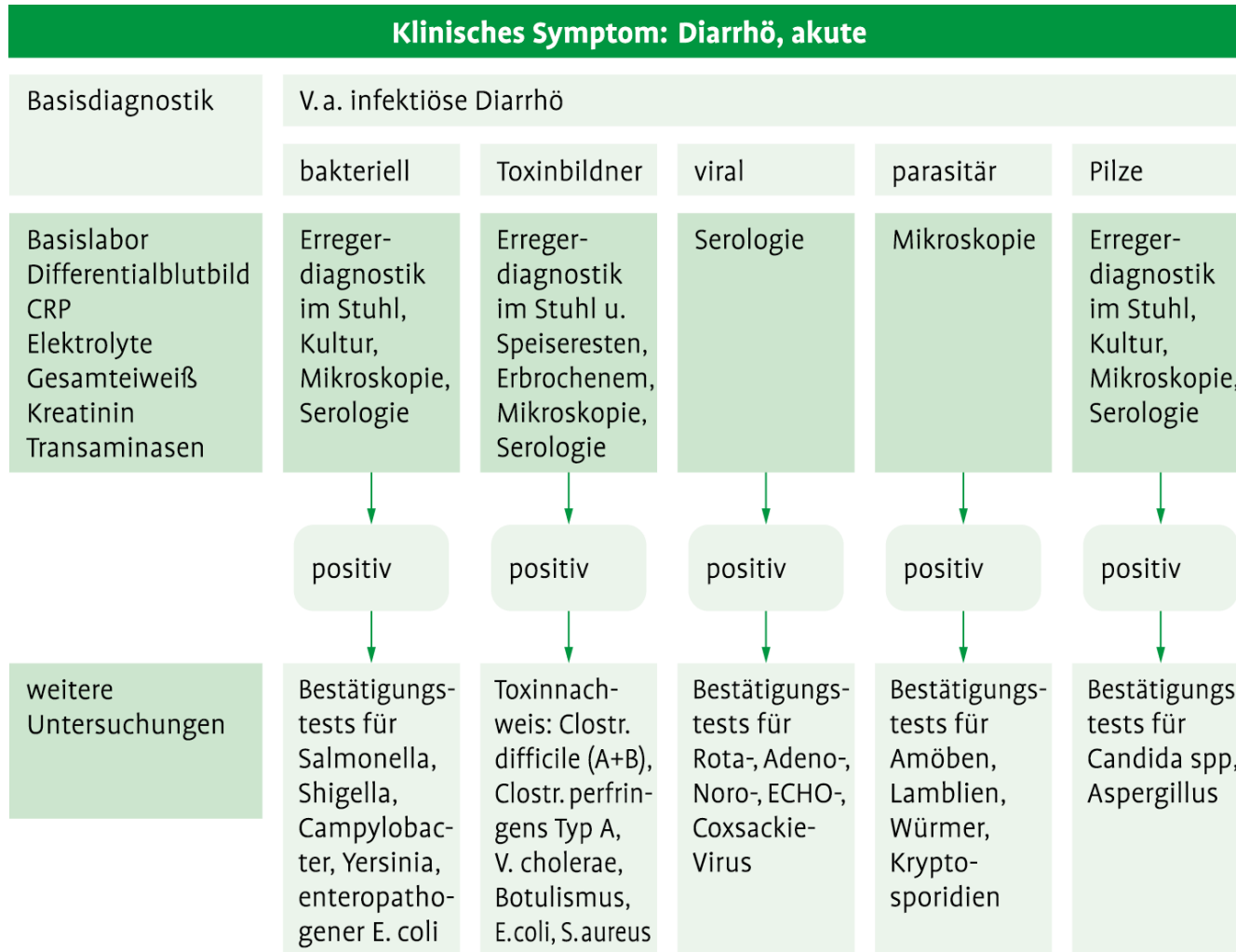
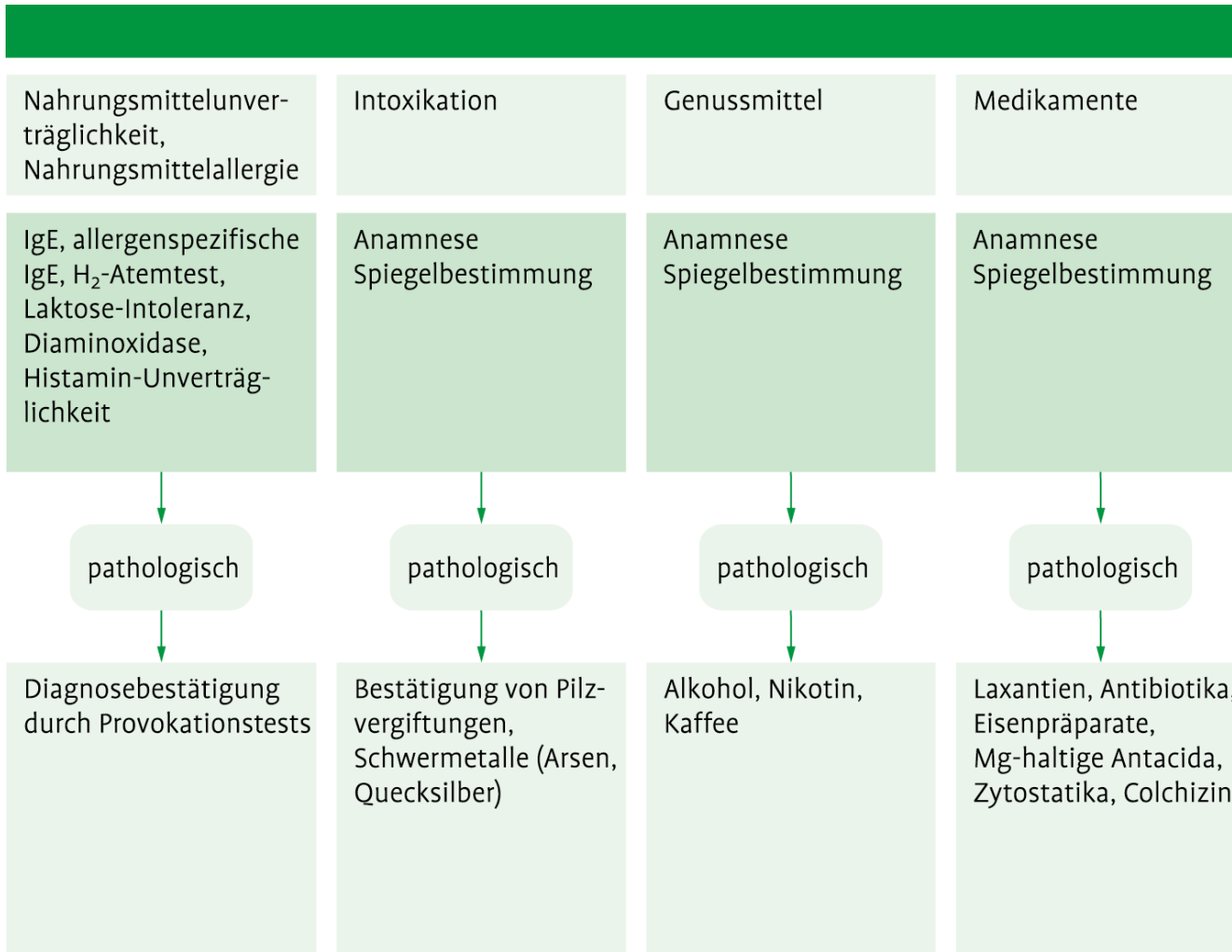


Abb. 5.10: Diagnostikpfad: akute Diarrhö.



Fortsetzung Abb. 5.10: Diagnostikpfad: akute Diarrhö.

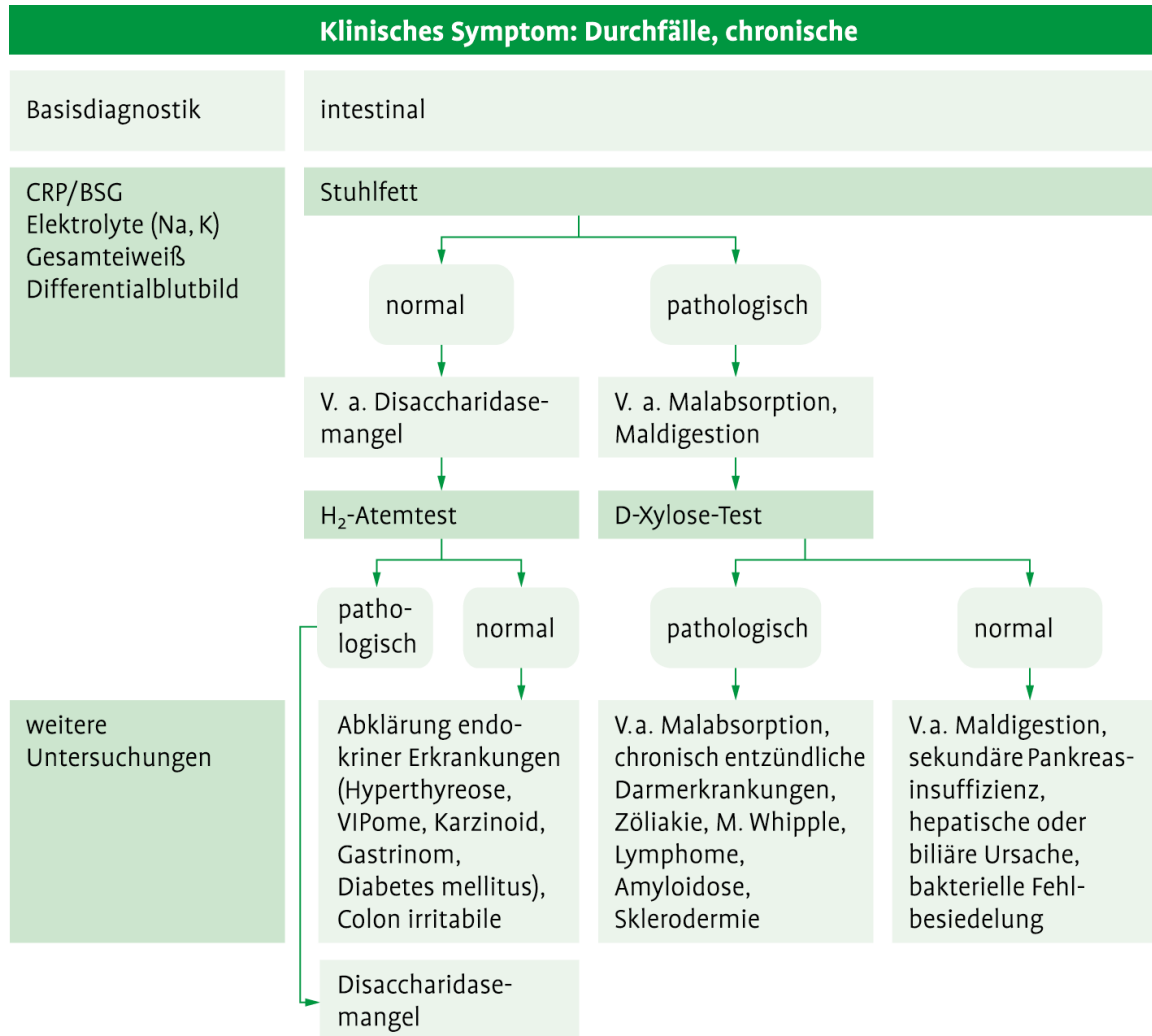
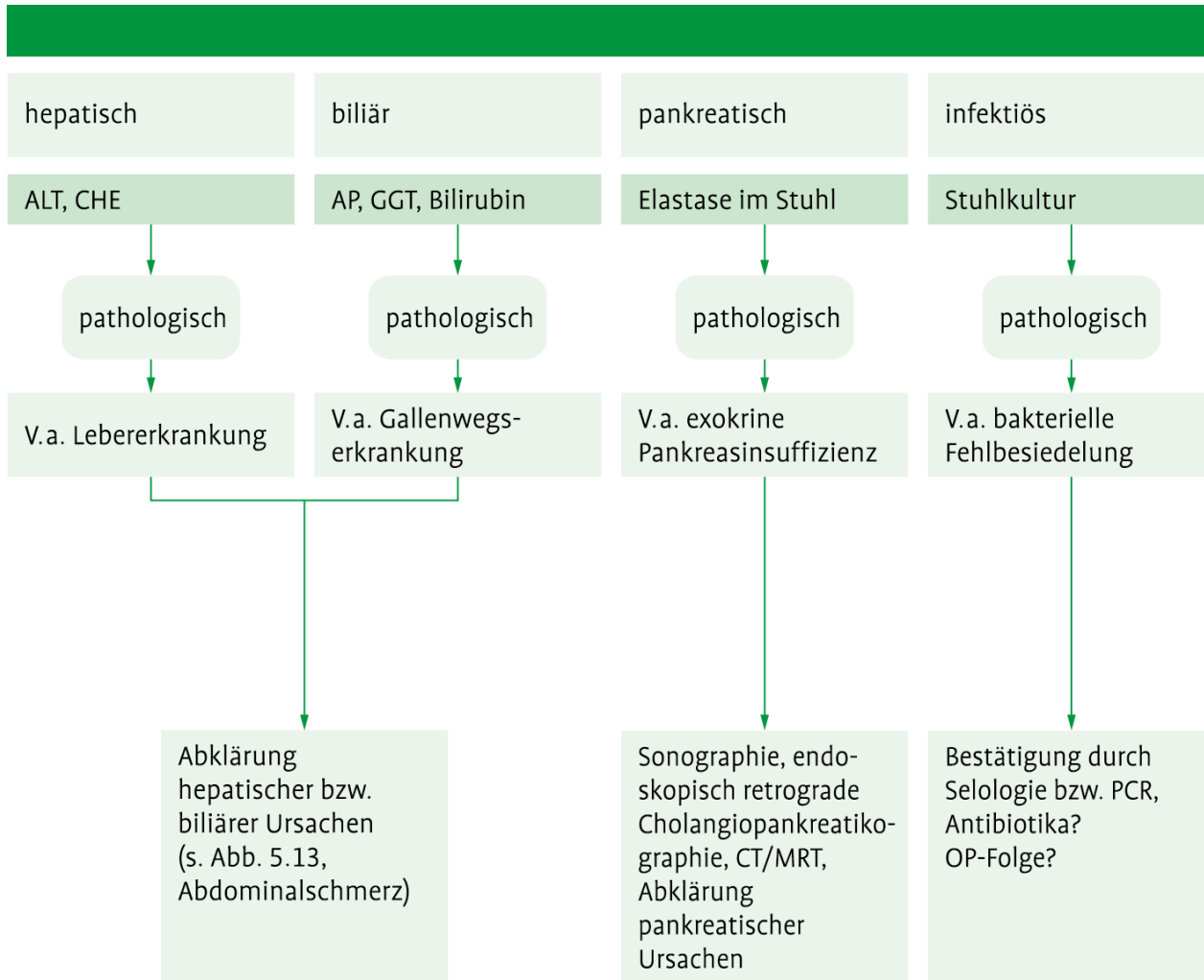


Abb. 5.11: Diagnostikpfad: chronischer Durchfall.



Fortsetzung Abb. 5.11: Diagnostikpfad: chronischer Durchfall.

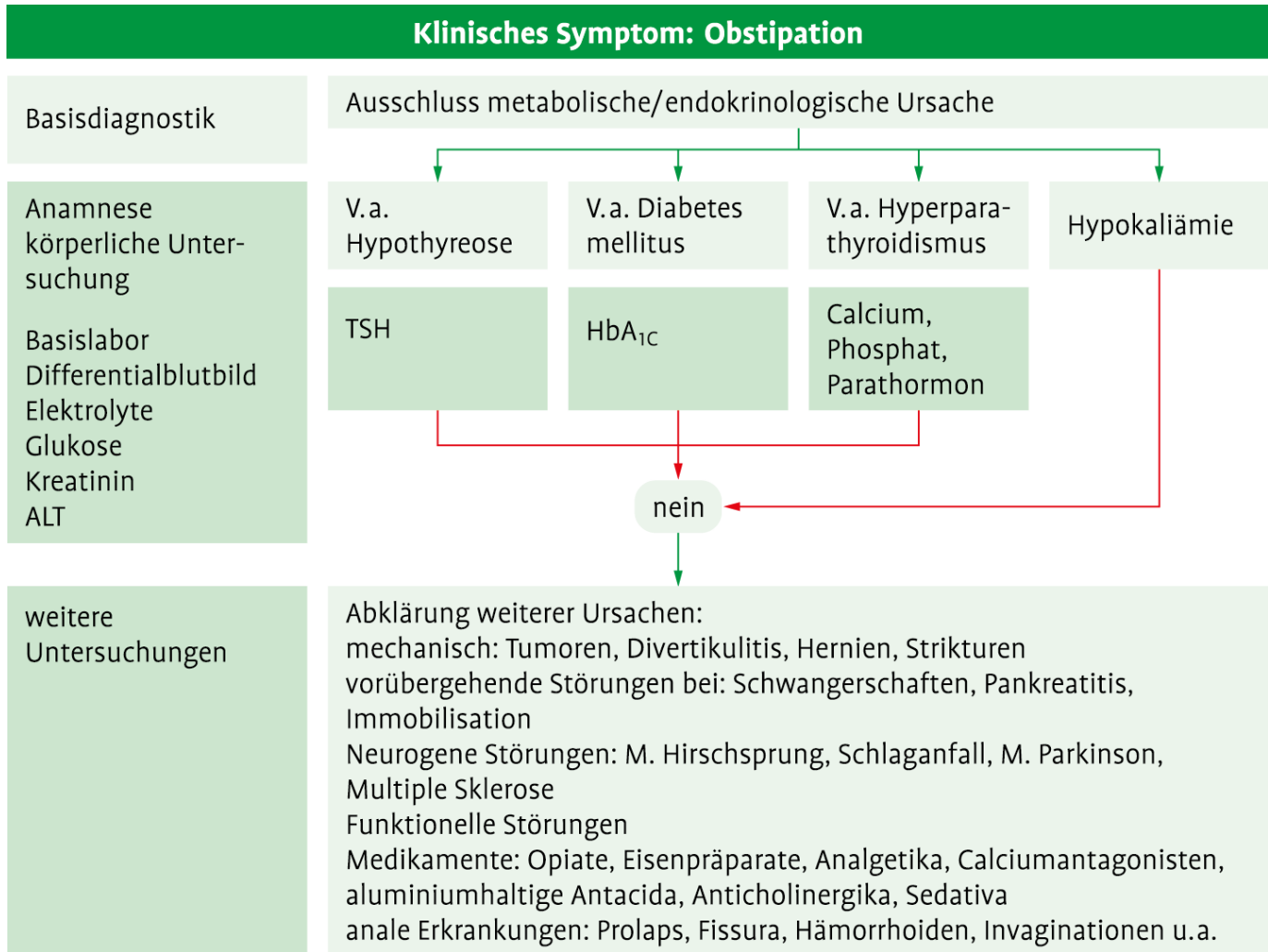


Abb. 5.12: Diagnostikpfad: Obstipation.

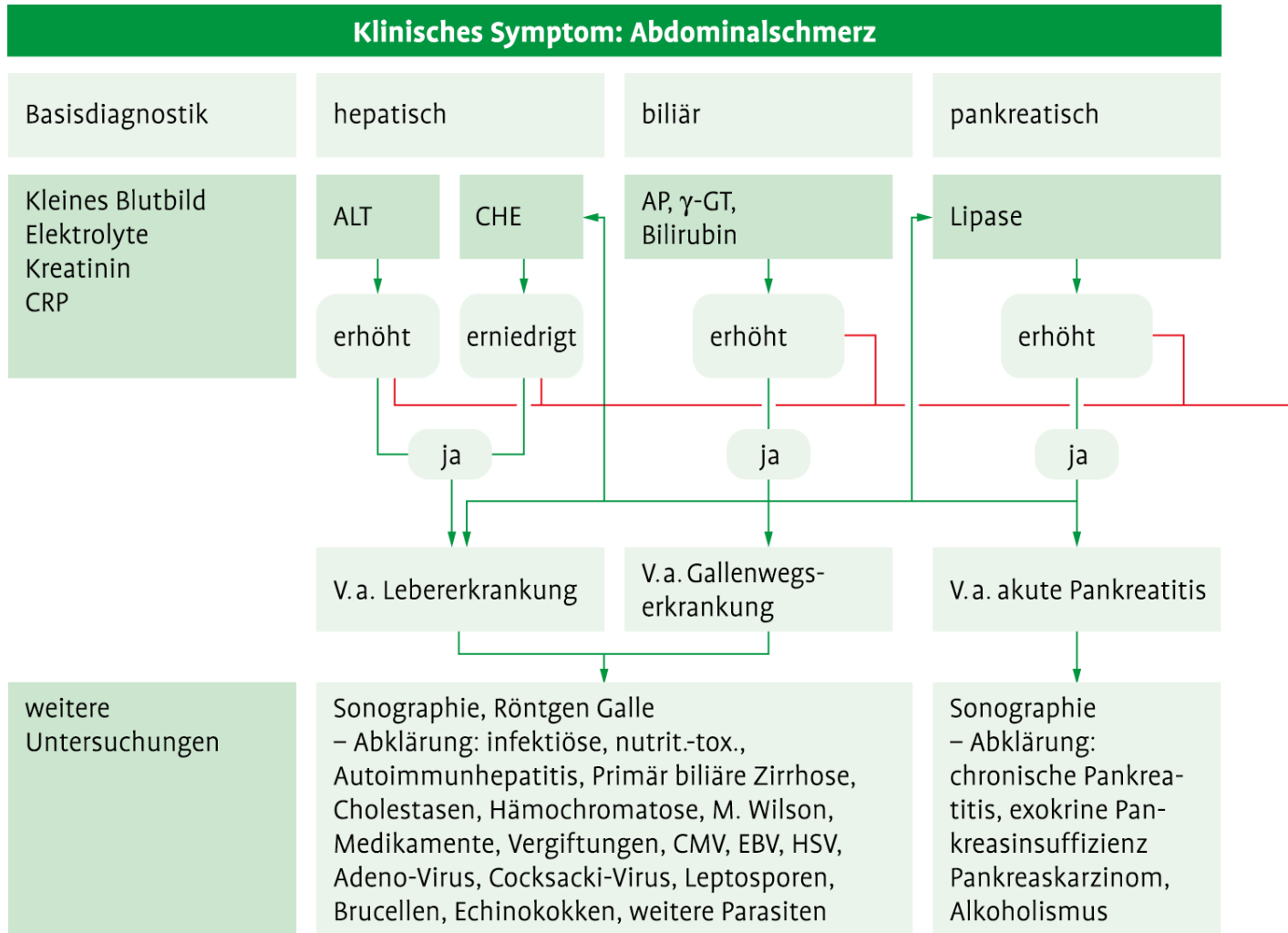
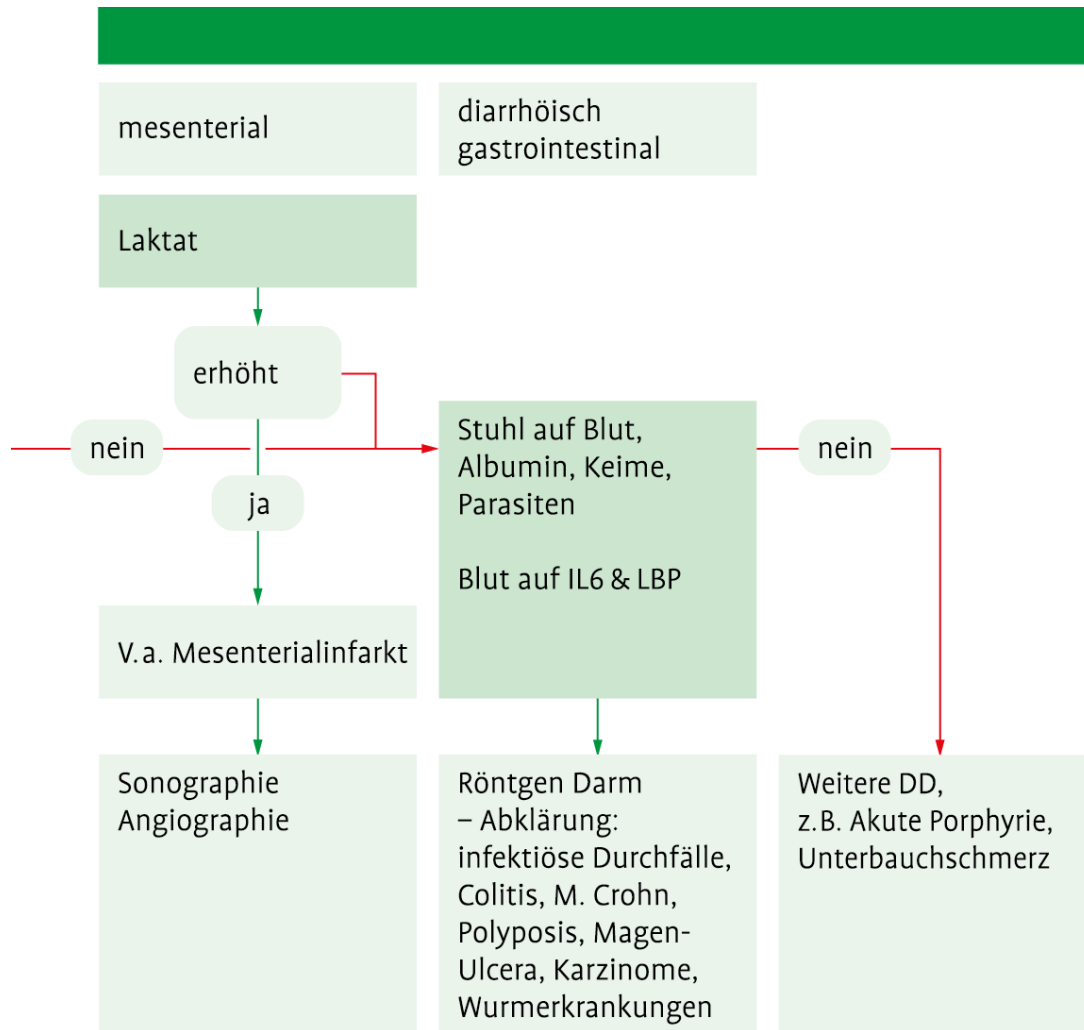


Abb. 5.13: Diagnostikpfad: Abklärung Abdominalschmerz.



Fortsetzung Abb. 5.13: Diagnostikpfad: Abklärung Abdominalschmerz.

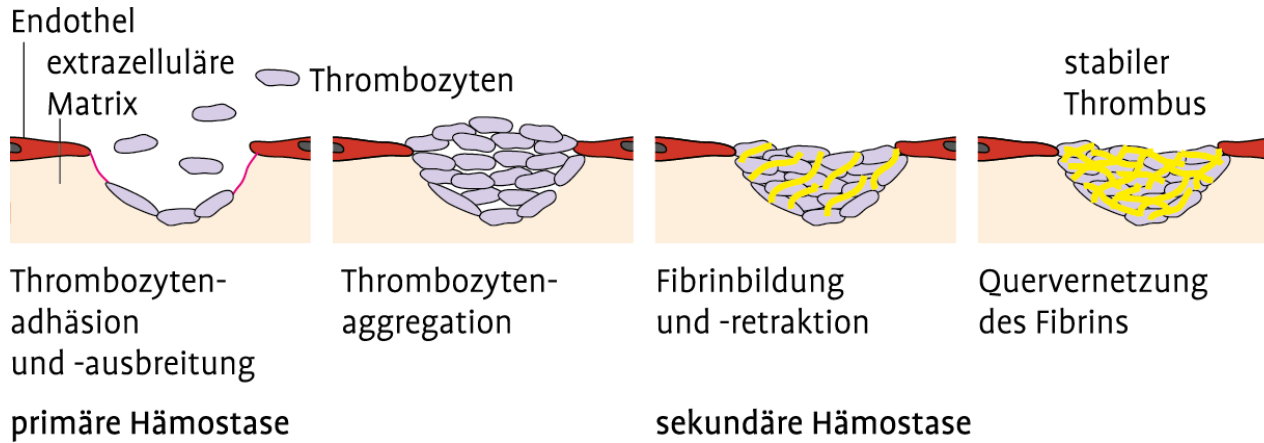
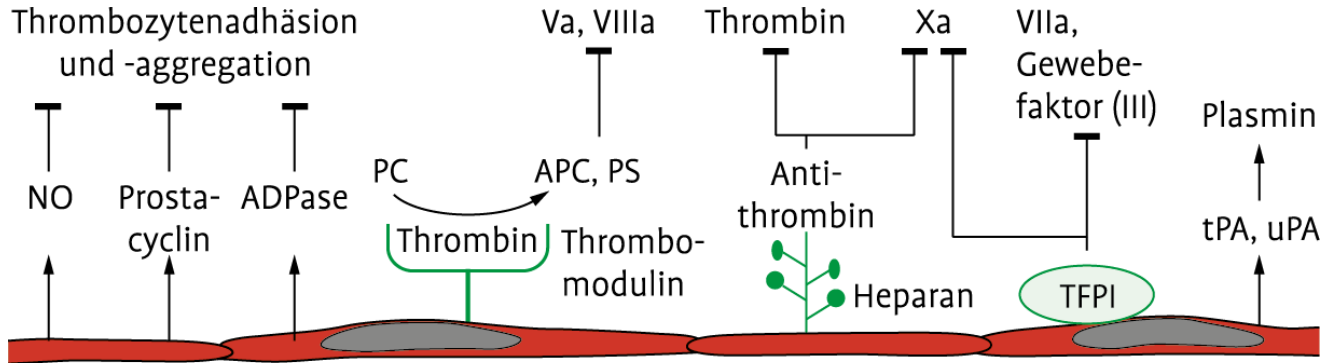
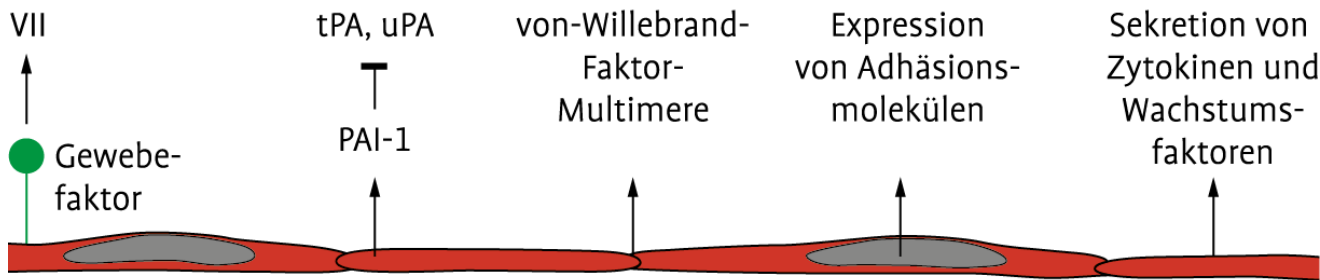


Abb. 6.1: Ablauf der primären und sekundären Hämostase.



(A) Antikoagulante bzw. fibrinolytische Eigenschaften



(B) Prokoagulante Eigenschaften

- | | | | |
|------------|-----------------------------------|-------|------------------------------------|
| III – X | = Gerinnungsfaktoren | tPA | = tissue type Plasminogenaktivator |
| Va – XIIIa | = aktivierte Gerinnungsfaktoren | uPA | = Urokinase |
| APC, PC | = (aktiviertes) Protein C | PAI-1 | = Plasminogenaktivatoren |
| PS | = Protein S | → | Aktivierung |
| TFPI | = Tissue Factor Pathway Inhibitor | — | Hemmung |

Abb. 6.2: Funktion des Endothels in der Hämostase.

Tab. 6.1: Wichtige Bestandteile der Thrombozytengranula.

 α -Granula

- Fibrinogen
- von-Willebrand-Faktor
- Faktor V
- Faktor XIII
- Plättchenfaktor 4
- β -Thromboglobulin
- GPIb
- GPV
- GPIX
- P-Selektin

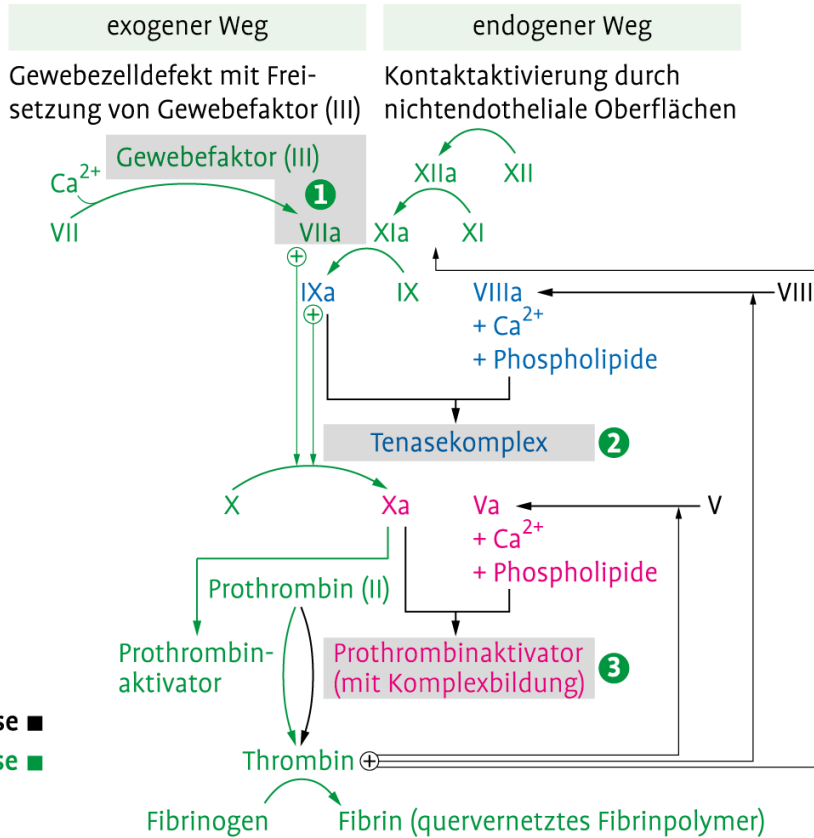
Dense-bodies

- Serotonin
 - ATP
 - ADP
 - Ca^{2+}
-

Thrombozytäre Rezeptoren	Liganden	Funktion
GPIIb-IIIa	Fibrinogen, vWF, Fibronectin, Vitronectin, Thrombospondin	wichtigster Rezeptor für Adhäsion und Aggregation
GPIb-V-IX	vWF	essentiell für Adhäsion unter hohen Scherkräften; Aktivierung
VLA-2 (GPIa/IIa)	Kollagen I, III und IV	Adhäsion unter Fließbedingungen
GPVI	Kollagen, Thrombospondin	Adhäsion unter geringen Scherkräften
VLA-5	Fibronectin	Adhäsion
VLA-6	Laminin	Adhäsion
Vitronectinrezeptor	Vitronectin	Adhäsion
P-Selektin	LFA-1	Thrombozyten-Leukozyten-Interaktion
Thrombinrezeptor	Thrombin, Thrombinrezeptor-aktivierende Peptide	Aktivierung
Thromboxanrezeptor	Thromboxan	Aktivierung
α_2 -Adrenozeptor	Adrenalin	Aktivierung
P2Y, P2X	ADP	Aktivierung

Tab. 6.2: Membranrezeptoren der Thrombozyten.

Aktivierungsphase ■



Verstärkungsphase ■
Propagationsphase ■

- | | | |
|---|------------|---|
| membranebundene Gerinnungskomplexe: | I – XIII | = Gerinnungs-
faktoren |
| ① Gewebefaktor (Faktor III)-Faktor VIIa-Komplex | Va – XIIIa | = aktivierte
Gerinnungs-
faktoren |
| ② Tenasekomplex: IXa, VIIIa, Ca ²⁺ , Phospholipide | | |
| ③ Prothrombinasekomplex: Xa, Va, Ca ²⁺ , Phospholipide | | |

Abb. 6.3: Aktivierungswege der plasmatischen Gerinnung.

	prokoagulant	antikoagulant	fibrinolytisch	antifibrinolytisch
Serinproteasen (Zymogene)	Prothrombin Faktor VII Faktor IX Faktor X Faktor XI (Faktor XII)	Protein C	Plasminogen t-Pa u-Pa (Faktor XII)	
Cofaktoren	Faktor V Faktor VIII Gewebefaktor	Protein S		
Antiproteasen		Antithrombin Hep.-Cofaktor II		PAI-1 PAI-2 PAI-3 α_2 -Antiplasmin α_2 -Makroglobulin
andere	Fibrinogen Faktor XIII vWF	TFPI	Präkallikrein HMWK	TAFI

Tab. 6.3: Plasmaproteine der Gerinnung und Fibrinolyse.

prokoagulant

- Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin
- Aktivierung von Faktor XIII
- Aktivierung von Faktor VII
- Aktivierung von Faktor XI
- Aktivierung von Faktor VIII
- Aktivierung von Faktor V
- Aktivierung von Thrombozyten

antikoagulant

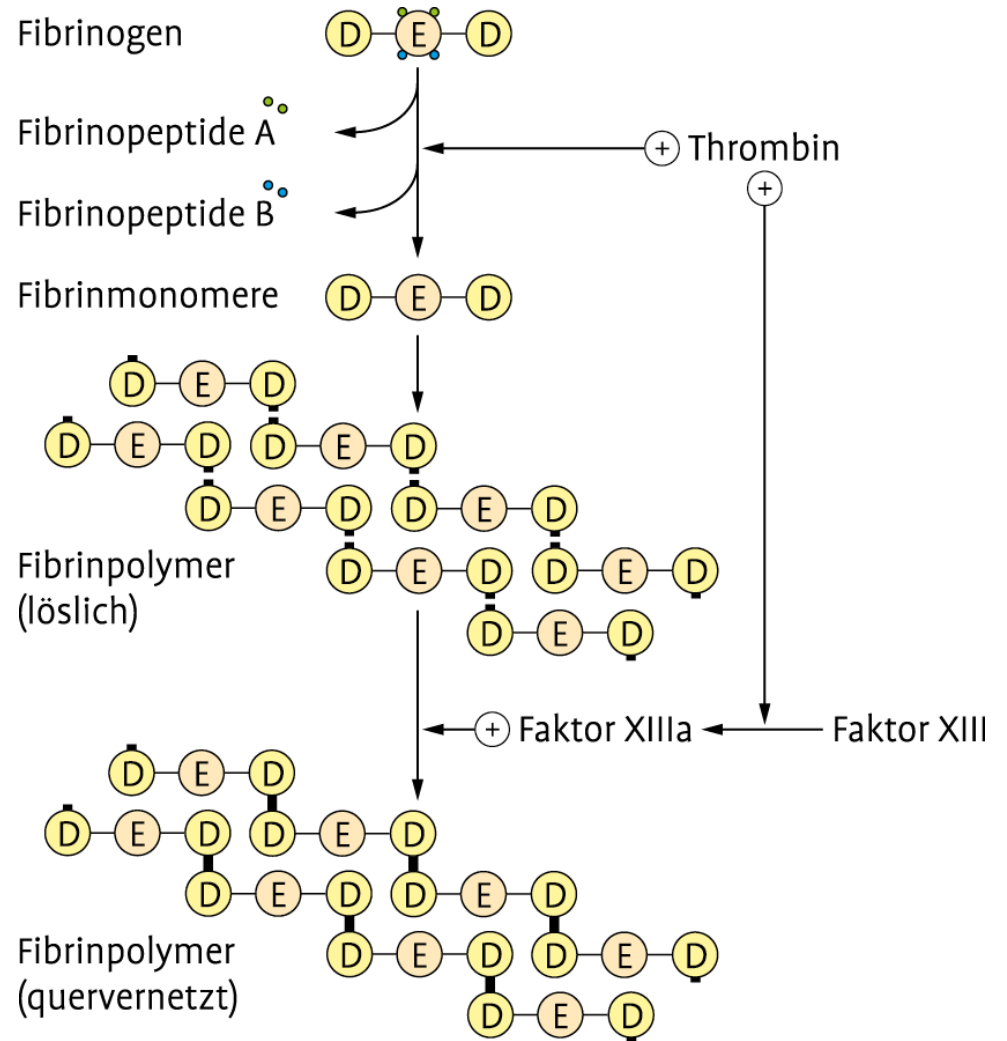
- Bindung an Thrombomodulin und Aktivierung von Protein C

antifibrinolytisch

- Bindung an Thrombomodulin und Aktivierung von TAFI (Thrombin aktivierbarer Inhibitor der Fibrinolyse)
-

Tab. 6.4: Funktionen von Thrombin.

Abb. 6.4: Schematische Darstellung der Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin.



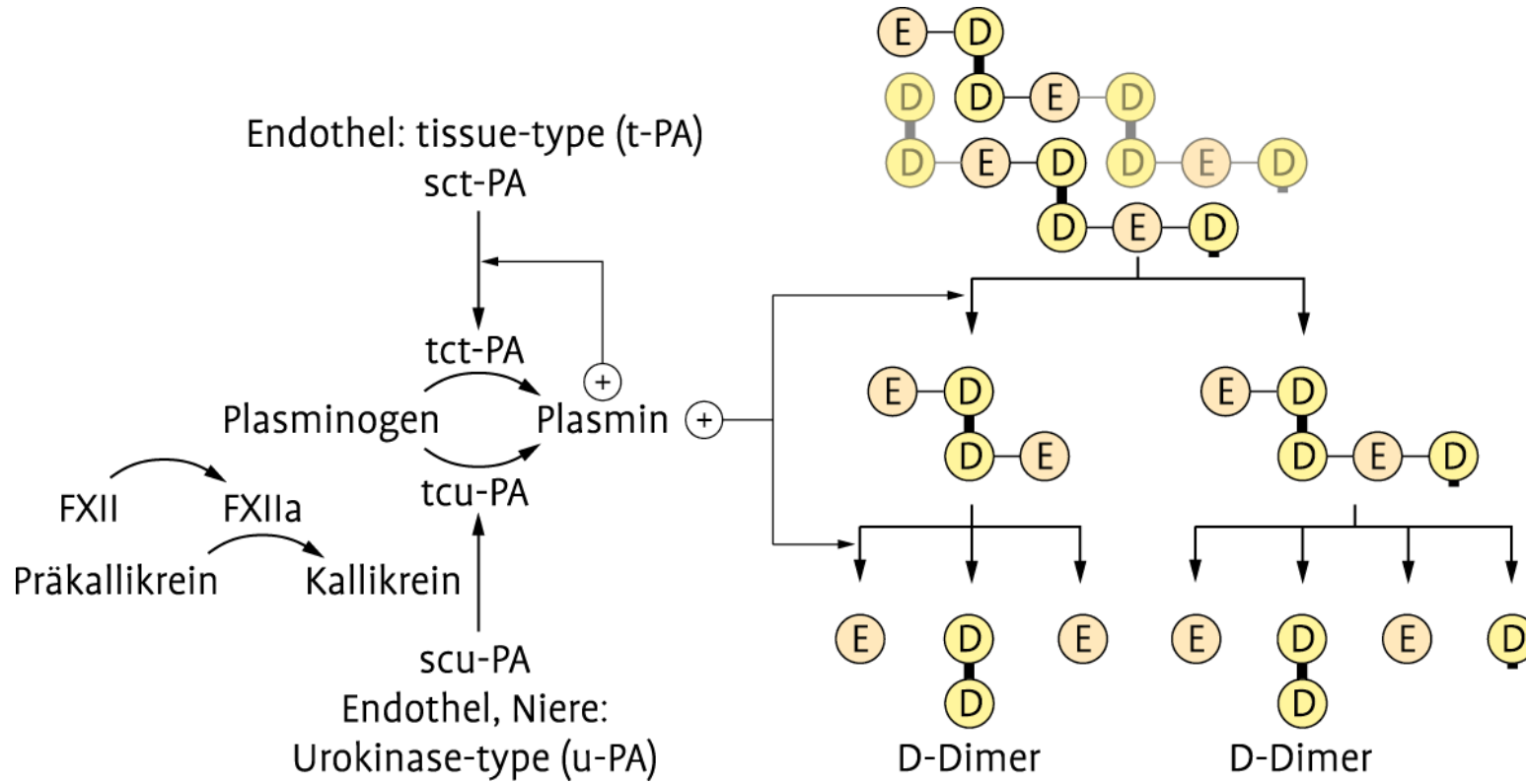


Abb. 6.5: Schematische Darstellung der Fibrinolyse. Die Plasminaktivierung erfolgt durch t-PA oder u-PA, die zunächst ebenfalls aktiviert werden müssen (siehe Text). Anschließend spaltet Plasmin Fibrin in verschiedene Fragmente, von denen die D-Dimere diagnostische Bedeutung haben.

Blutungstyp	Ursache
punktförmige Blutungen (Petechien)	thrombozytär (meist Thrombozytopenie)/ vaskulär
kleinfleckige Blutungen (Purpura) (= konfluierende Petechien)	thrombozytär
flächenhafte Blutungen (Ekchymosen) (meist traumatisch: Suffusionen, Sugillationen)	thrombozytär/vaskulär/selten plasmatisch
flächenhafte Gewebsblutung mit Schwellung (Hämatome)	plasmatisch oder thromozytär
Gelenkblutung (Hämarthros)	plasmatisch/selten thrombozytär
Cave: Differentialdiagnose Teleangiektasien (keine Blutung, sondern Gefäßmissbildung [Angiome] mit Bildung von flächenhaften roten Flecken, mit Glasspatel wegdrückbar)	

Tab. 6.5: Klinische Manifestationen von Störungen der primären und sekundären Hämostase.

Thrombozytosen (> 400/nl)	
akut	starke körperliche Belastungen akute Infektionen akuter Blutverlust postoperativ
chronisch reaktiv	Splenektomie, Asplenie chronisch entzündliche Erkrankungen chronische Infektionen Malignome
chronisch klonal	essentielle Thrombozythämie Polyzythämia vera andere myeloproliferative Erkrankungen
Thrombozytopenien (< 150/nl)	
akut	medikamentös (zytotoxische Substanzen) Strahlentherapie Immunthrombozytopenien <ul style="list-style-type: none"> – akut – chronisch – medikamenteninduziert (z. B. Heparin)
chronisch	Hypersplenismus Autoimmunthrombozytopenien megaloblastäre Anämie amegakaryozytäre Anämie aplastische Anämie Leukämien, Lymphome u. a. Erkrankungen mit Verdrängung des normalen Knochenmarks hereditär (z. B. Wiskott-Aldrich-Syndrom, autosomal-dominante Thrombozytopenie)

Tab. 6.6: Veränderungen der Thrombozytenzahl.

medikamentös

- | | | |
|---|---------------------------|--|
| – | therapeutisch | Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin®) u. a. Zyklooxygenasehemmer
ADP-Antagonisten (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor)
GPIIb-IIIa Antagonisten (z. B. Abciximab, Tirofiban) |
| – | Nebenwirkung | Penicilline
Cephalosporine
Inhalationsanästhetika (z. B. Halothan)
Dextrane |
| – | krankheits-
assoziiert | Urämie
chron. Lebererkrankungen; Leberversagen
Dysproteinämien
myeloproliferative Erkrankungen |
-

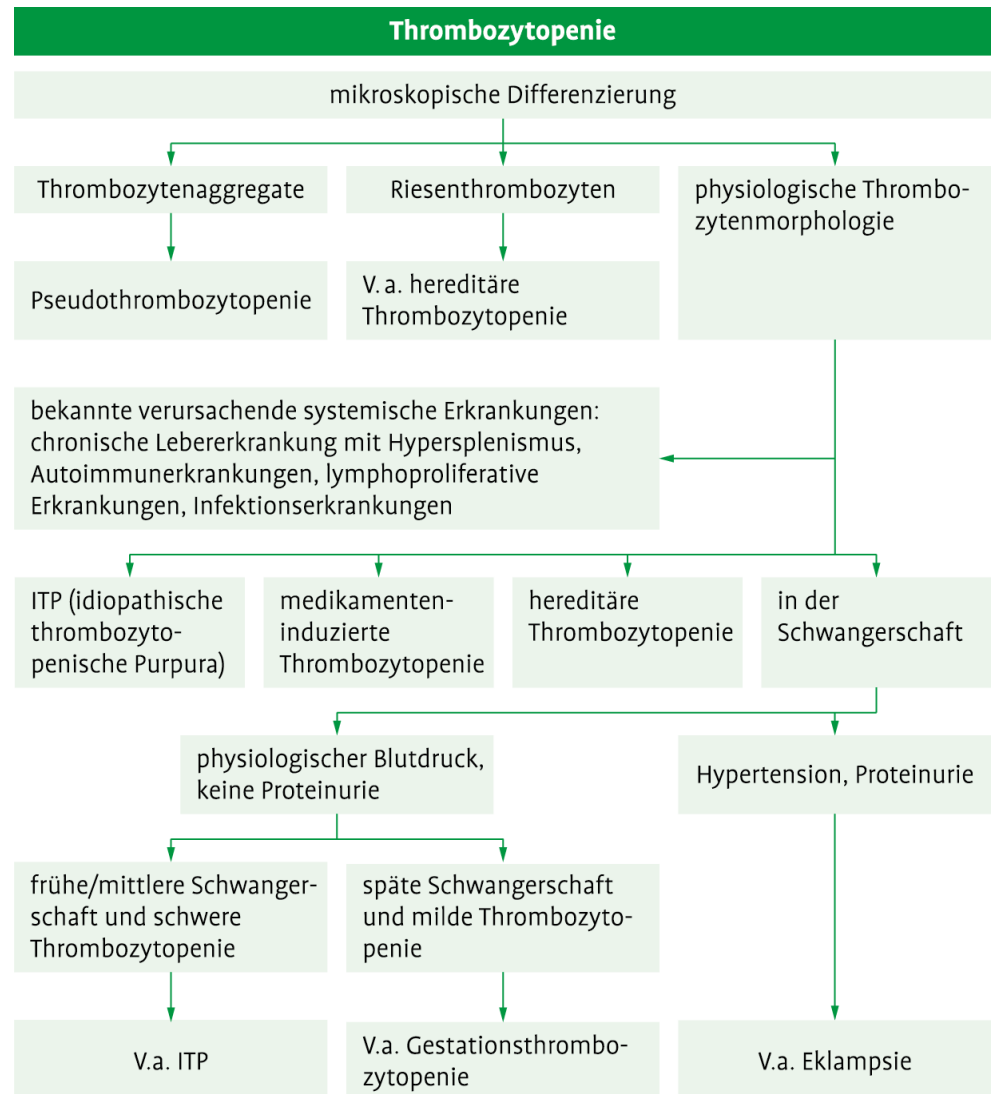
Tab. 6.7: Erworbene Störungen der Thrombozytenfunktion.

Erkrankung (Prävalenz)	Defekt	Funktions- störung	Symptomatik	Labor
Bernard-Soulier-Syndrom (~1 : 10 ⁶)	GPIb-V-IX	Adhäsion	Schleimhautblutungen, Menorrhagien, Epistaxis	Blutungszeit verlängert, Ristocetin-induzierte Aggregation vermindert oder fehlend, große Thrombozyten, Thrombozytopenie
Thrombasthenie Glanzmann (~1 : 10 ⁶)	GPIIb-IIIa	Aggregation	Schleimhautblutungen, Menorrhagien, Epistaxis	Blutungszeit verlängert, fehlende Adrenalin-induzierte Aggregation
α-Storage Pool Disease (Gray-Platelet-Syndrom) (< 1 : 10 ⁶)	α-Granula	Sekretion	milde Blutungsneigung, Epistaxis, Menorrhagien	Blutungszeit verlängert, Thrombin- und Kollagen-induzierte Aggregation vermindert
δ-Storage Pool Disease (selten*)	δ-Granula	Sekretion	wie α-SPD	wie α-SPD
Hermansky-Pudlak-Syndrom (1–2 : 10 ⁶) (1 : 2000 in Puerto Rico)	HPS1 bis 4		zusätzl.: Albinismus, Ceroidspeicherung, (Variante mit Lungenfibrose)	
Chediak-Higashi-Syndrom (< 1 : 10 ⁶)	CHS-1		zusätzl.: verminderte Pigmentierung, Infektanfälligkeit, Lymphome	

*10–18 % der Patienten mit angeborenen Thrombopathien

Tab. 6.8: Erbliche Störungen der Thrombozytenfunktion.

Abb. 6.6: Differentialdiagnose einer Thrombozytopenie.



Typ	Vererbung	Häufigkeit	Blutungs- neigung	vWF- Antigen	vWF- Aktivität	FVIII	Multimere (im Plasma)
1	dominant	bis zu 1 : 10 ² klinisch relevant ca. 1 : 10 ⁴	leicht bis mäßig	↓	↓	↓	normal
2A	dominant	ca. 1 : 10 ⁴	leicht bis mäßig	↓	↓	↓	große und mitt- lere fehlen
2B	dominant	ca. 1–3 : 10 ⁵	leicht bis mäßig	(↓)	↑	(↓)	große fehlen
2M	dominant	selten	variabel	(↓)	(↓)	(↓)	große und mitt- lere vorhanden
2N	rezessiv	selten	variabel			↓↓	normal
3	rezessiv	ca. 1 : 10 ⁶	schwer	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	keine

Tab. 6.9: Klassifikation des Willebrand-Syndroms.

Willebrand-Syndrom (vWF-Syndrom)

Blutungs- und Familienanamnese positiv, Blutungszeit/PFA erhöht oder physiologisch (nur bei Typ 2N), Quick physiologisch, APTT verlängert oder physiologisch, Thrombozyten physiologisch oder vermindert

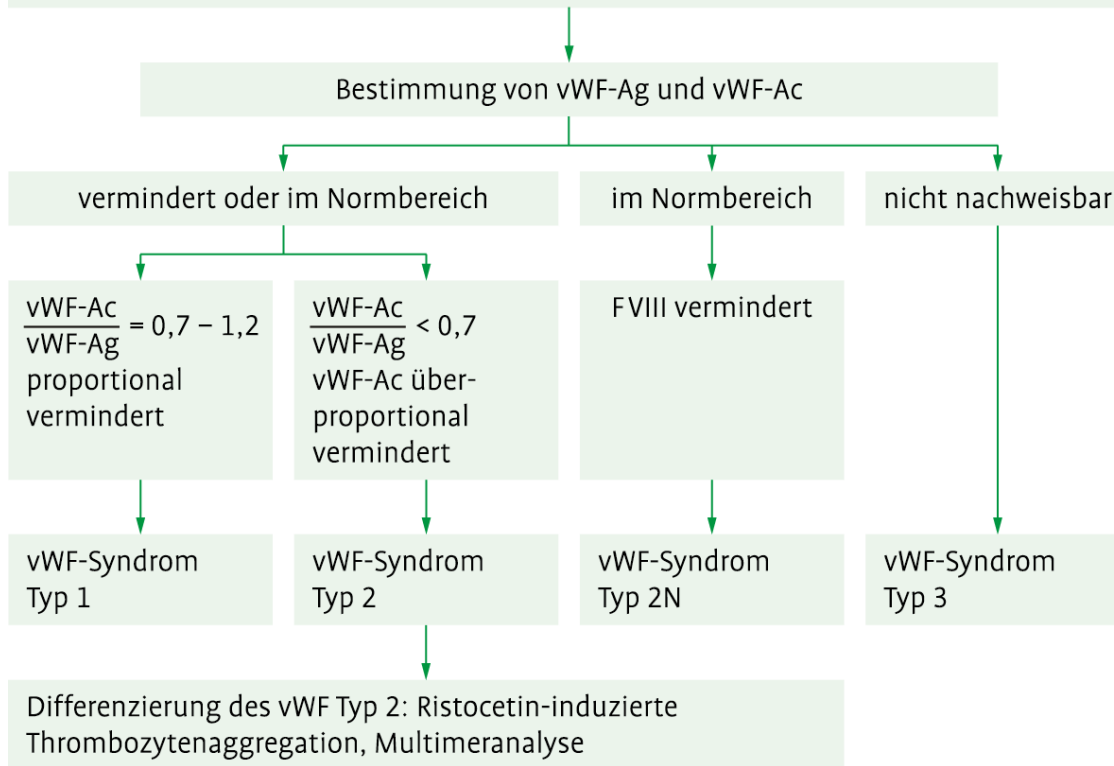


Abb. 6.7: Differentialdiagnose des Willebrand-Syndroms (vWF-Syndrom).

Gen	Anmerkung	Vererbung	Häufigkeit
Faktor VIII	Hämophilie A	X-chromosomal	ca 1 : 5.000 männl. Neugeborene
Faktor IX	Hämophilie B	X-chromosomal	ca. 1 : 30.000 männl. Neugeborene
Faktor VII		autosomal-rezessiv	selten
Faktor V		autosomal-rezessiv	selten
Faktor X		autosomal-rezessiv	selten
Faktor XI	variable Blutungsneigung	autosomal-rezessiv	selten
Prothrombin		autosomal-rezessiv	selten
Fibrinogen	Dysfibrinogenämie variable Blutungsneigung	meist autosomal-dominant	selten
	A-/Hypofibrinogenämie	autosomal-rezessiv	selten
Faktor XIII		autosomal-rezessiv	selten

Tab. 6.10: Genetische Defizienzen von Faktoren der plasmatischen Gerinnung mit Blutungsneigung.

Test	Ergebnis		
Quick	normal	niedrig	niedrig
APTT	verlängert	normal	verlängert
mögliche Ursachen	Faktorenmangel (VIII, IX, XI, XII, Kallikreinsystem) Heparin und andere Antikoagulantien Lupus antikoagulans	Faktorenmangel (VII) Cumarintherapie	Faktorenmangel (X, V, II) Heparin und andere Antikoagulantien/ Cumarintherapie (hoch dosiert) Lupus antikoagulans Fibrinogenmangel/ -polymerisationsstörungen

Tab. 6.11: Differentialdiagnose der Störungen der plasmatischen Gerinnung.

Schweregrad	F VIII/F IX	Blutungstyp	APTT
schwer	< 1 %	spontan in Gelenke, Haut, Weichteile und Urogenitalsystem	sehr stark verlängert
mittelschwer	1–5 %	selten spontan, meist posttraumatisch und postoperativ	stark verlängert
mild	> 5 – < 40 %	posttraumatisch und postoperativ	verlängert bis normal (!)

Tab. 6.12: Einteilung der Hämophilie A und B.

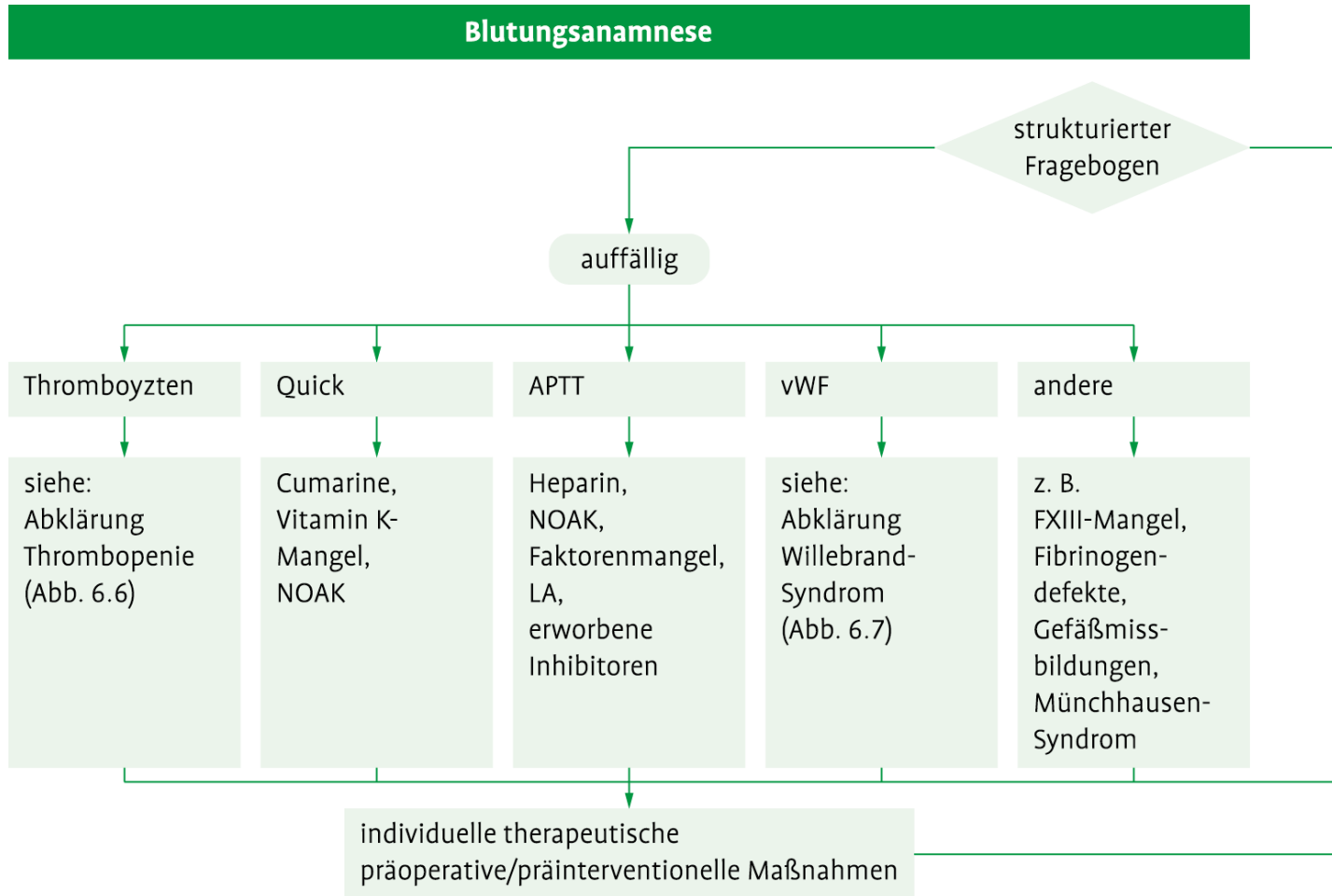
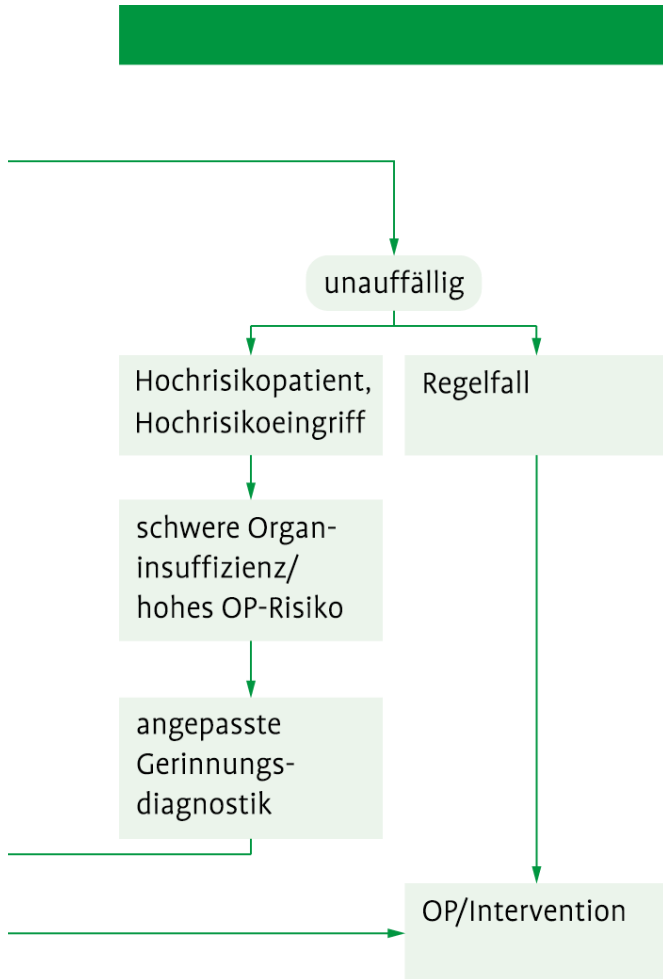


Abb. 6.8: Abklärung einer präoperativen/präinterventionellen Blutungsneigung mittels strukturierter Blutungsanamnese (NOAK: neue orale Antikoagulantien. LA: Lupus antikoagulans).



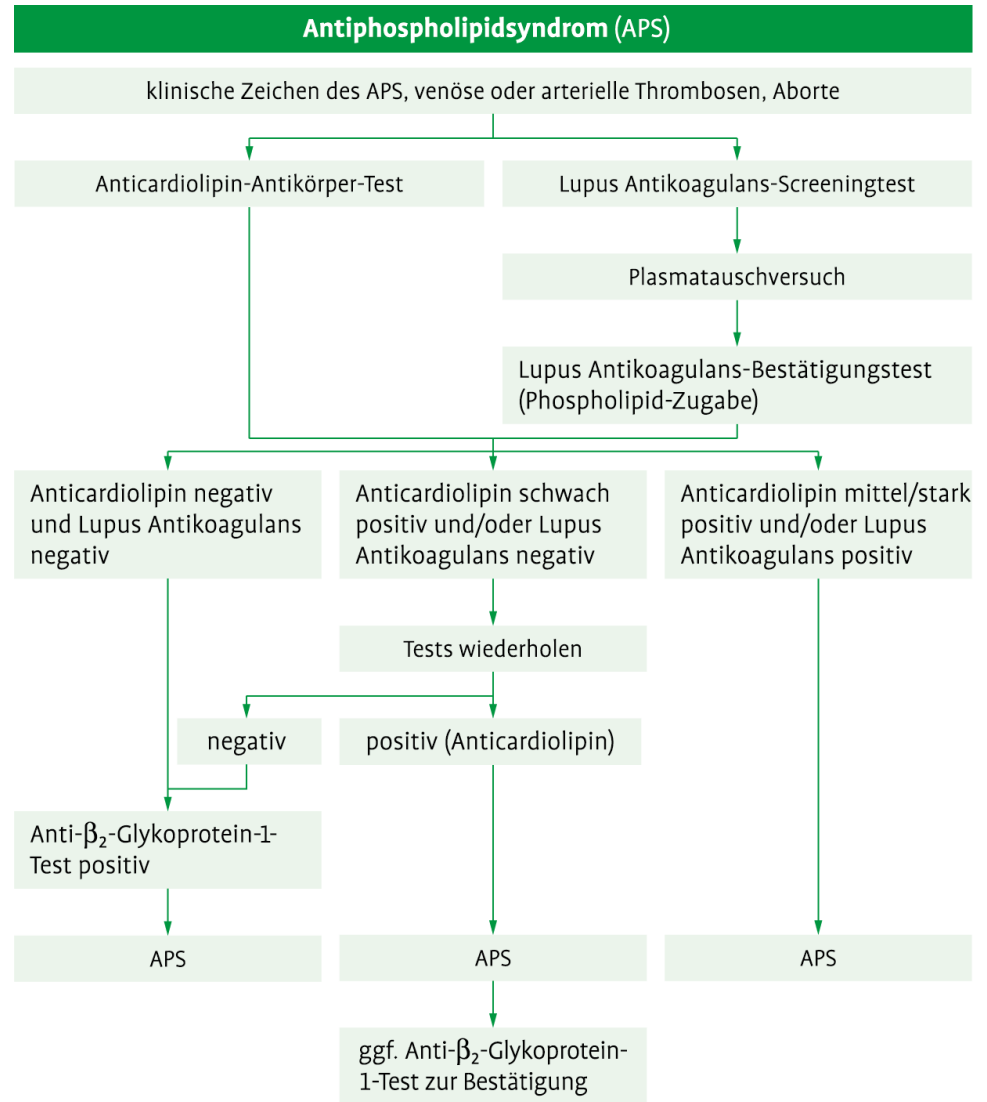
Fortsetzung Abb. 6.8: Abklärung einer präoperativen/präinterventionellen Blutungsneigung mittels strukturierter Blutungsanamnese (NOAK: neue orale Antikoagulantien. LA: Lupus antikoagulans).

Defekte		Häufigkeit	Relatives Thromboserisiko
angeboren (autosomal dominante Gendefekte)			
Faktor-V-Leiden-Mutation	heterozygot	häufig	ca. 2–4 : 1
	homozygot	selten	> 10 : 1
Prothrombin-Mutation G20210A		häufig	ca. 2–3 : 1
Antithrombin-Mangel		selten	> 10 : 1
Protein-C-Mangel		selten	ca. 10 : 1
Protein-S-Mangel		selten	ca 5 : 1
Dysfibrinogenämie		sehr selten	?
Homocysteinurie		sehr selten	> 10 : 1
erworben			
Lupus antikoagulans/Antiphospholipid-Antikörper		häufig	ca. 2–5 : 1
erhöhte F-VIII-Spiegel*		häufig	ca. 5 : 1

* teilweise auch genetisch bedingt

Tab. 6.13: Angeborene und erworbene Ursachen einer Thrombophilie.

Abb. 6.9: Stufendiagnostik des Antiphospholipidsyndroms (APS). Voraussetzung für die Diagnose APS ist, dass ein positiver Labortest zweimal im Abstand von mindestens 12 Wochen nachgewiesen wird.



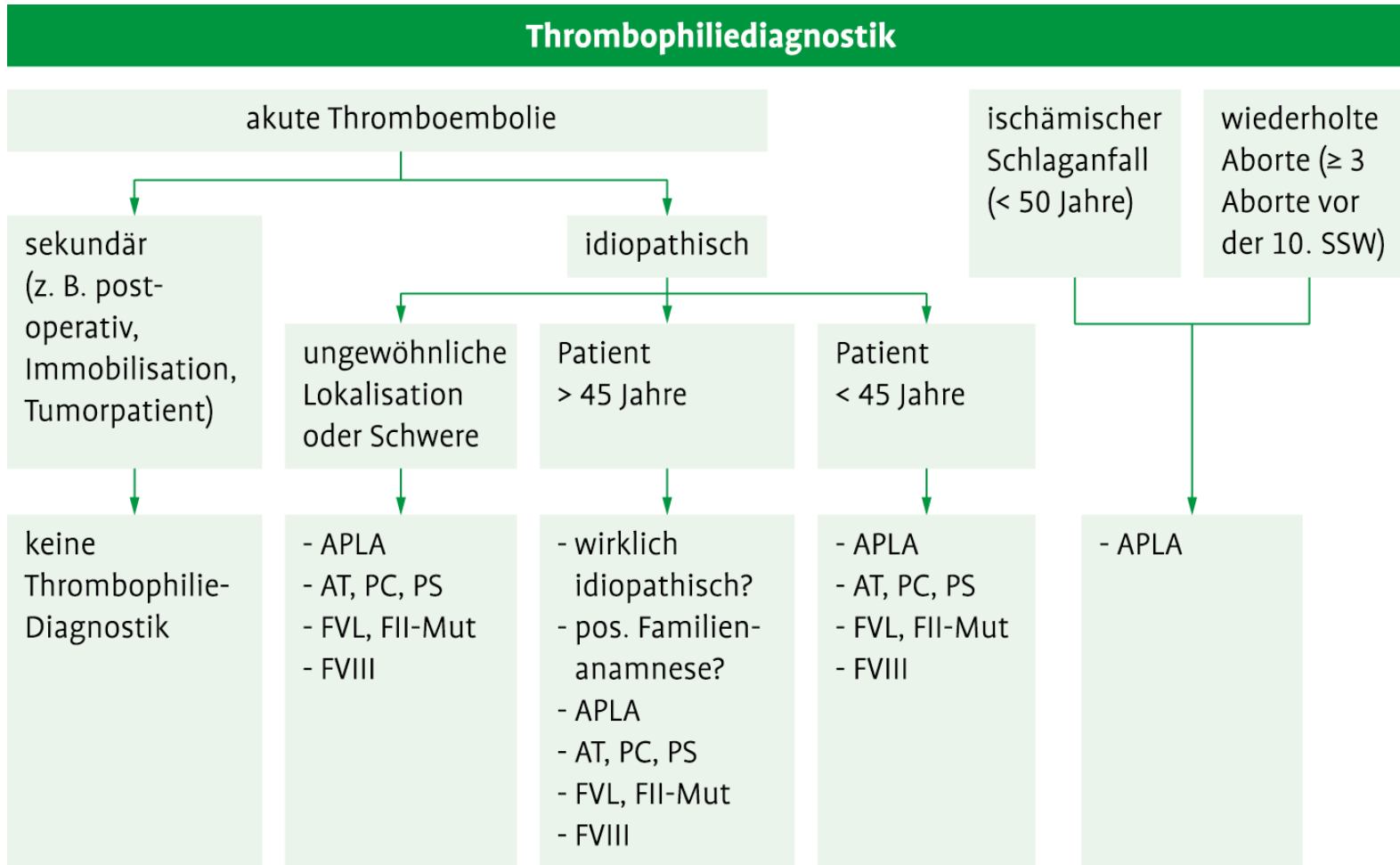


Abb. 6.10: Indikationen zur Thrombophiliediagnostik. APLA (Antiphospholipid-Syndrom-Screening, siehe Abb. 6.9), AT (Antithrombin), PC (Protein C), PS (Protein S), FVL (Faktor-V-Leiden-Mutation), FII-Mut (Faktor-II-Mutation G20210A), SSW (Schwangerschaftswoche).

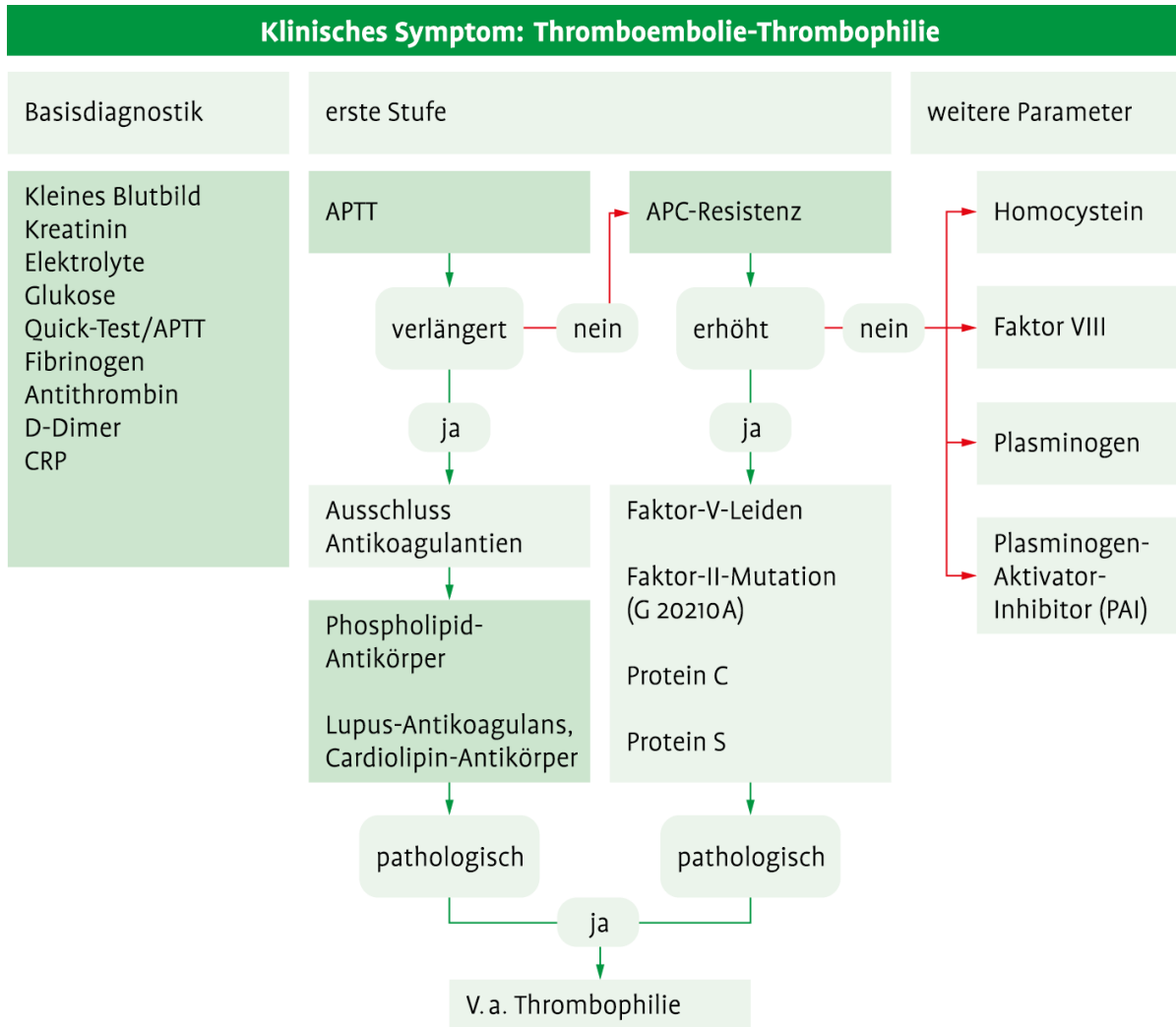


Abb. 6.11: Diagnostikpfad zur Abklärung einer Thromboembolie-Thrombophilie .

Tab. 6.14: Zugrunde liegende Erkrankungen bei Verbrauchskoagulopathie (Häufigkeit).

Sepsis und Infektionen (28 %)

- Meningokokkensepsis (Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom)
- Pneumokokkensepsis
- andere gramnegative und grampositive Sepsen
- virale Infektionen
- Malaria
- Purpura fulminans (postinfektiös)

Hämatopoetische Tumorerkrankungen (23 %)

- Leukämien (insbesondere Promyelozytenleukämie AML M3 und Monozytenleukämie AML M5)

Solide Tumoren (22 %)

- Adenokarzinome (Lunge, Pankreas, Magen, Kolon, Prostata)
- metastasierende Karzinome

Andere (27 %)

- Geburtshilfliche Komplikationen
 - Fruchtwasserembolie
 - vorzeitige Plazentaablösung
 - septischer Abort
 - Dead-Foetus-Syndrom
 - Eklampsie
 - Schwere Hämolyisen
 - Fehltransfusionen
 - hämolytisch-urämisches Syndrom
 - thrombozytisch-thrombozytopenische Purpura
 - Große Operationen
 - Lunge, Pankreas, Prostata
 - Organtransplantation
 - Schockzustände
 - traumatischer, hämorrhagischer Schock, Verbrennungsschock
 - Gefäßanomalien
 - Kasabach-Meritt-Syndrom
 - Klippel-Trenaunay-Syndrom
 - Aortenaneurysma
 - Varia
 - extrakorporale Zirkulation
 - Schlangenbiss
 - Hitzeschlag oder Hypothermie
-

Parameter	Werte	Punkte
INR	< 1,25	0
	1,25–1,7	1
	> 1,7	2
Thrombozytenzahl	> 100/nl	0
	50–100/nl	1
	< 50/nl	2
Fibrinmarker (D-Dimer)	normal	0
	leicht erhöht	2
	stark erhöht	3
Fibrinogen	> 1 g/l	0
	< 1 g/l	1

Beurteilung:

≥ 5: kompatibel mit einer manifesten DIC (Score täglich wiederholen)

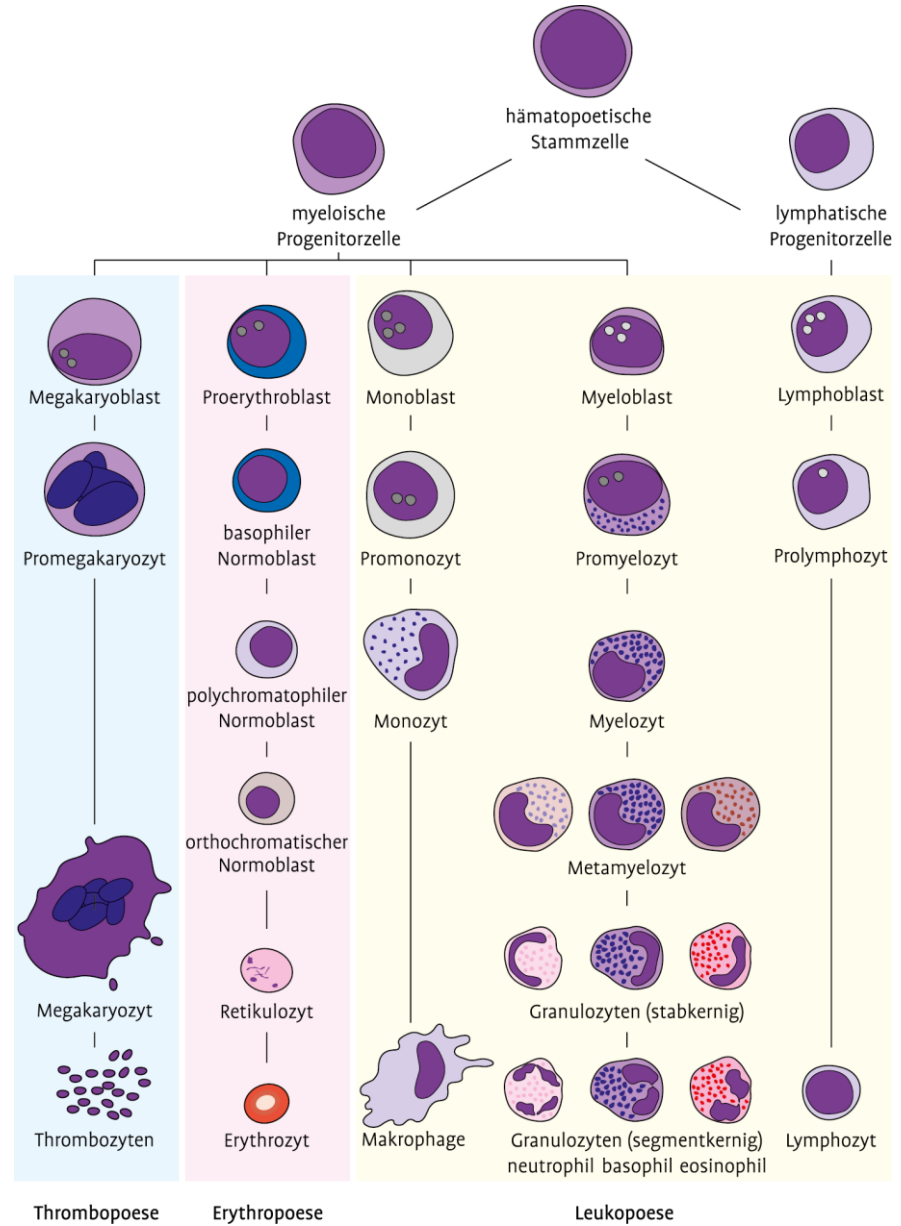
< 5: weist auf eine nichtmanifeste DIC hin (Score nach 1–2 d wiederholen)

Tab. 6.15: DIC-Score der International Society for Thrombosis and Hemostasis.

Tab. 6.16: Gerinnungshemmende Medikamente.

Substanzen	Beispielsubstanzen	Wirkmechanismus	Labormonitoring
<i>Thrombozyten</i>			
Cyclooxygenasehemmer	Acetylsalicylsäure	verminderte TBXA ₂ -Synthese	induzierte Thrombozytenaggregation mit Arachidonsäure PFA (Kollagen/Epinephrin)
ADP-Antagonisten	Clopidogrel Prasugrel Ticagrelor	Hemmung der ADP-Rezeptorvermittelten Thrombozytenaktivierung	induzierte Thrombozytenaggregation mit ADP PFA P2Y
GPIIb-IIIa-Antagonisten	Abciximab Tirofiban Eptifibatid	verminderte Aggregation und Adhäsion	induzierte Thrombozytenaggregation
<i>Plasmatische Gerinnung</i>			
Vitamin-K-Antagonisten	Phenprocoumon Warfarin	Hemmung der γ -Carboxylierung der Faktoren II, VII, IX, X, Protein C und Protein S	INR
Heparine	unfraktionierte Heparine niedermolekulare Heparine/Fondaparinux Heparinoide	Hemmung von Faktor Xa und Thrombin im Zusammenwirken mit Antithrombin	unfraktionierte Heparine: APTT niedermolekulare Heparine und Fondaparinux (Pentasaccharid): kein Monitoring erforderlich (in Spezialfällen: Anti Xa-Aktivität) Heparinoide: Anti-Xa-Aktivität
Thrombininhibitoren (parenteral)	Hirudin Argatroban	direkte Hemmung von Thrombin	Hirudin: APTT und chromogene Hirudin-Tests Argatroban: APTT
Thrombininhibitoren (oral)	Dabigatran	direkte Hemmung von Thrombin	kein Routine-Monitoring erforderlich (in Spezialfällen: qualitatives Monitoring: APTT und TT, spezifisches Monitoring: kalibrierte, verdünnte TT und chromogene Tests)
Faktor-Xa-Inhibitoren (oral)	Rivaroxaban Apixaban	direkte Hemmung von Faktor Xa	kein Routine-Monitoring erforderlich (in Spezialfällen: qualitatives Monitoring: Quick-Test, nichtkalibrierte Anti-Xa-Aktivität, spezifisches Monitoring: kalibrierte Anti-Xa-Aktivität)

Abb. 7.1: Entwicklungsstufen der hämatopoetischen Zellen aus einer pluripotenten Stammzelle (CD34 positiv).



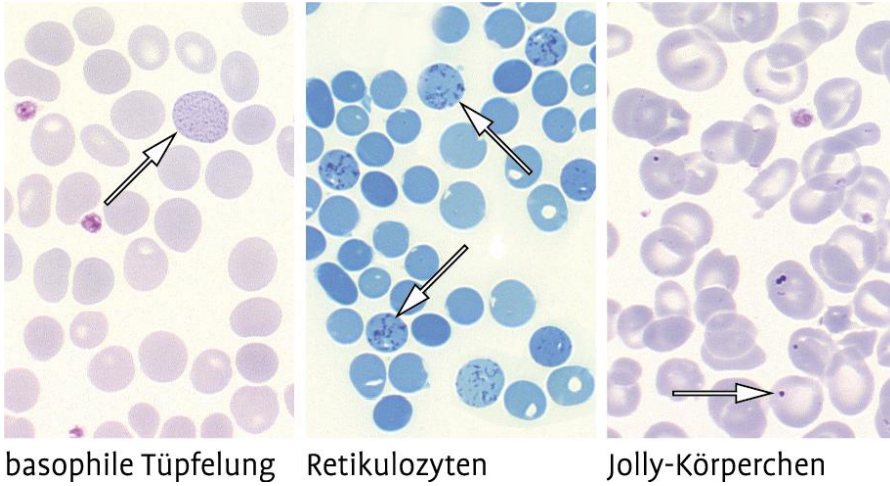


Abb. 7.2: Verschiedene Erythrozytenmorphologien.

Erwachsene	Neugeborene
HbA1($\alpha_2\beta_2$) = 95–98 %	HbF ($\alpha_2\gamma_2$) = 60–80 %
HbA2($\alpha_2\delta_2$) = 1,5–3 %	HbA1($\alpha_2\beta_2$) = 20–40 %
HbF ($\alpha_2\gamma_2$) = 0,2–0,8 %	HbA2($\alpha_2\delta_2$) = 0,5 %

Tab. 7.1: Vorkommen verschiedener Globinkettenzusammensetzungen bei Erwachsenen und Neugeborenen.

$$\mathbf{MCV} = \text{Hämokrit (l/l)} \times \frac{100}{\text{Erythrozyten (T/l)}} \quad \mathbf{MCH} = \text{Hämoglobin (g/l)} \times \frac{100}{\text{Erythrozyten (T/l)}}$$

Tab. 7.2: Berechnung der Erythrozyten-Indices.

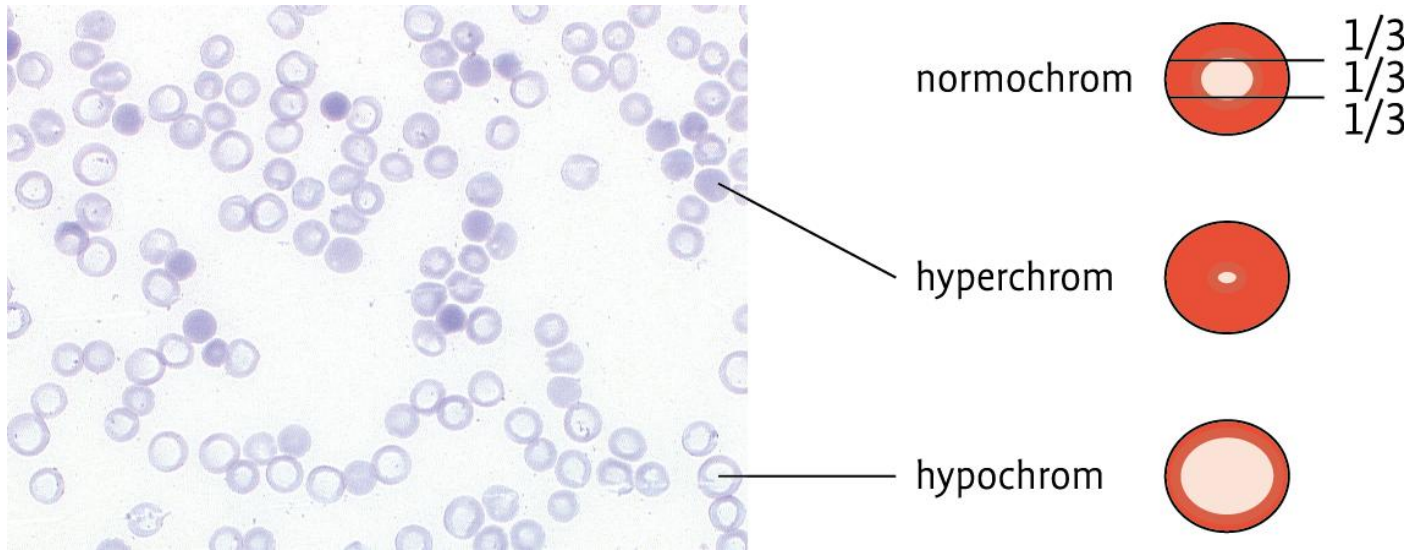
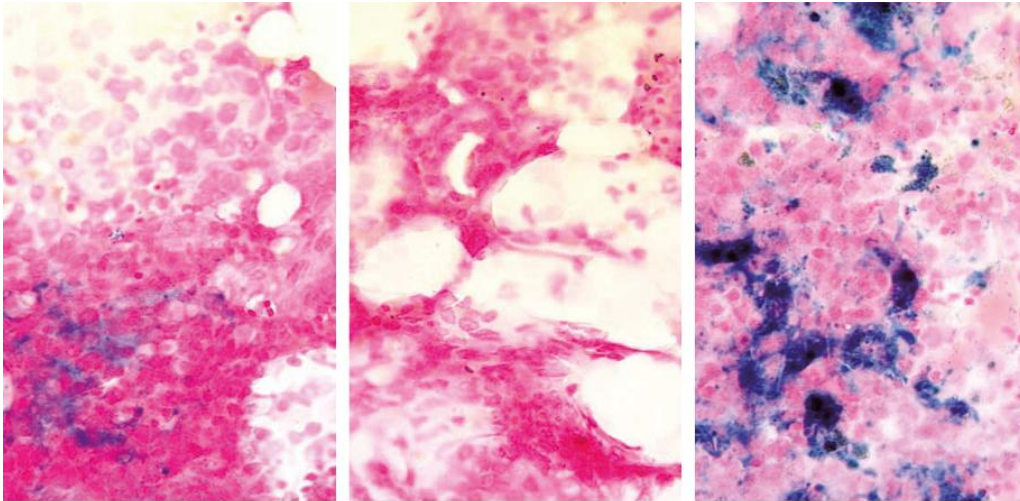


Abb. 7.3: Einteilung der Erythrozyten nach dem Färbeverhalten.



normales Eisen

vermindertes Eisen

erhöhtes Eisen

Abb. 7.4: Berliner-Blau-Reaktion im Knochenmarkaspirat zum Nachweis von Eisen.

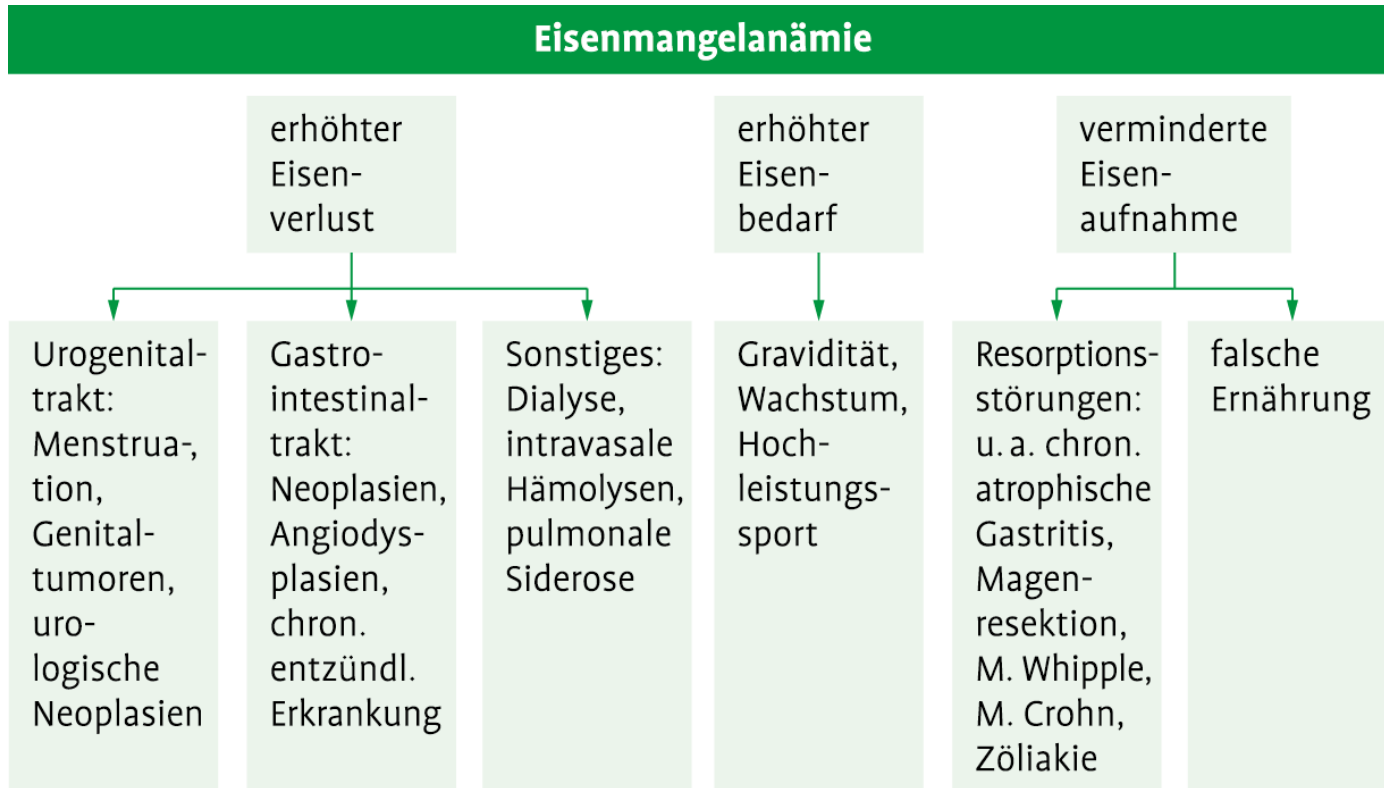


Abb. 7.5: Mögliche Ursachen einer Eisenmangelanämie.

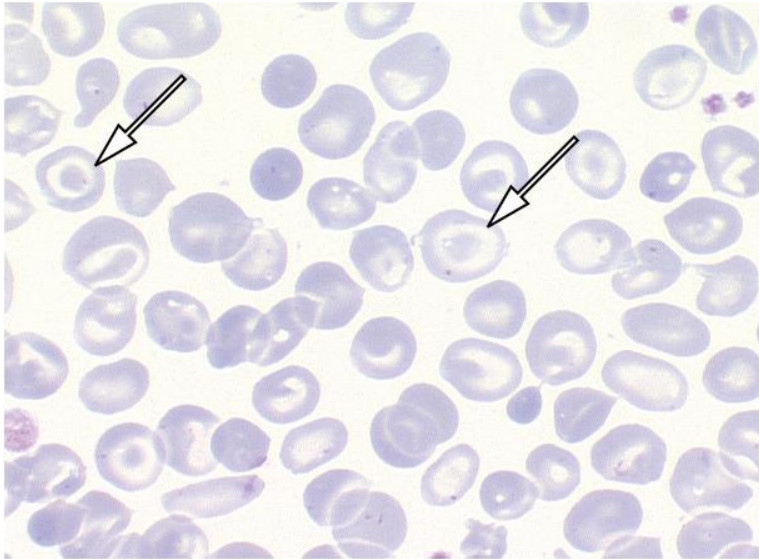


Abb. 7.6: Targetzellen bei Thalassämie und anderen Erkrankungen.

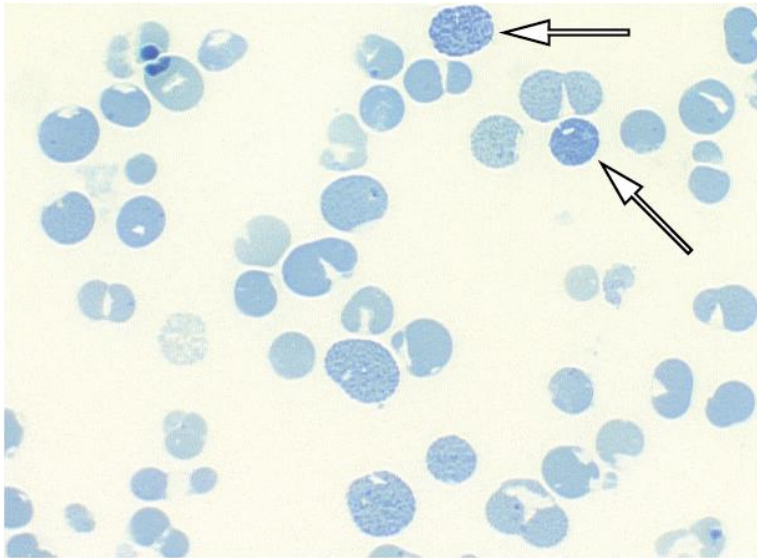


Abb. 7.7: HbH-Zellen bei α -Thalassämie.

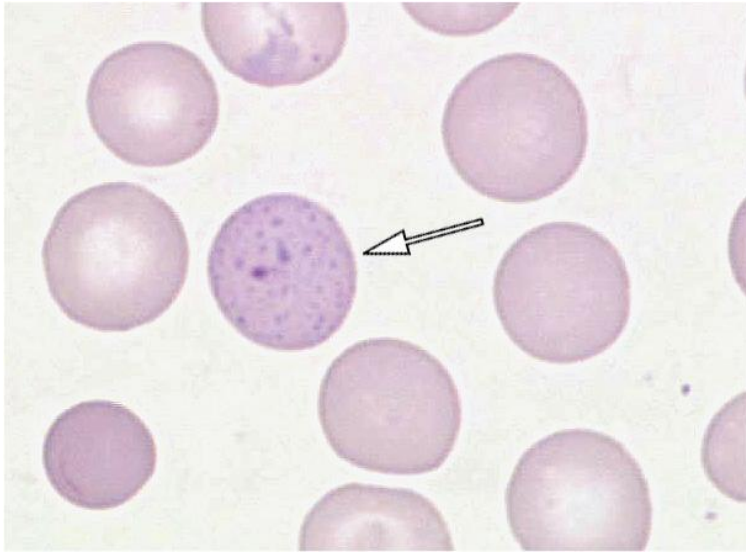


Abb. 7.8: Basophile Tüpfelung der Erythrozyten bei Bleivergiftung.

Wärme-AK und AK vom α-Methyldopa-Typ	Kälte-AK
Klasse IgG	Klasse IgM
Coombs-Test in 97 % positiv	Nachweis über Kälteagglutinine im Serum, Coombs-Test mit C3-AK positiv

Tab. 7.3: Differenzierung von Auto-AK und Medikamenten-induzierten AK.

Klinische Zeichen	Laborparameter
– Blässe	– Hämoglobin normal oder erniedrigt
– Ikterus der Haut und Schleimhäute	– Erythrozyten erniedrigt
– leichte Splenomegalie	– LDH und Bilirubin erhöht
– Urin dunkel verfärbt (Urobilinogen)	– Haptoglobin erniedrigt
– ggf. Zeichen einer Begleiterkrankung	– Retikulozyten i. d. R. erhöht
	– Coombs-Test positiv (97 % d. F.)
	– MCV leicht bis stark erhöht

Tab. 7.4: Klinische und laborchemische Zeichen einer Autoimmunhämolyse.

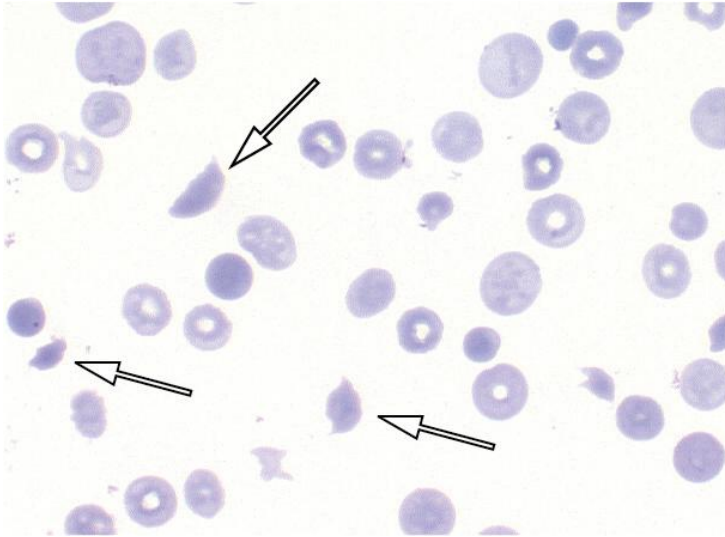


Abb. 7.9: Fragmentozyten (mechanisch zerstörte Erythrozyten).

Makroangiopathie	Mikroangiopathie
<ul style="list-style-type: none">– künstliche Herzklappen– Aortenklappenstenose	<ul style="list-style-type: none">– Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)– Thrombotisch-thrombozytopenische-Purpura (TTP) oder M. Moschcowitz
<ul style="list-style-type: none">– Aortenisthmusstenose– Ruptur des Sinus valsalva	<ul style="list-style-type: none">– metastasierte Malignome– Zytostatika– Riesenhämangiome– disseminierte intravasale Gerinnung (Prä-)Eklampsie

Tab. 7.5: Beispiele für Erythrozytenfragmentationssyndrome.

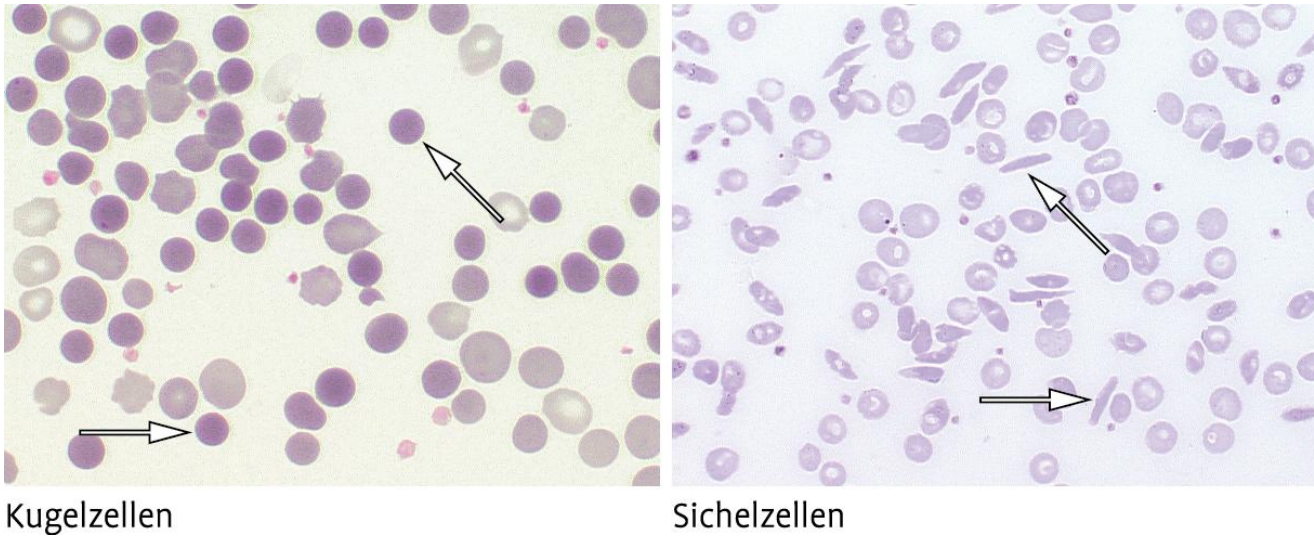
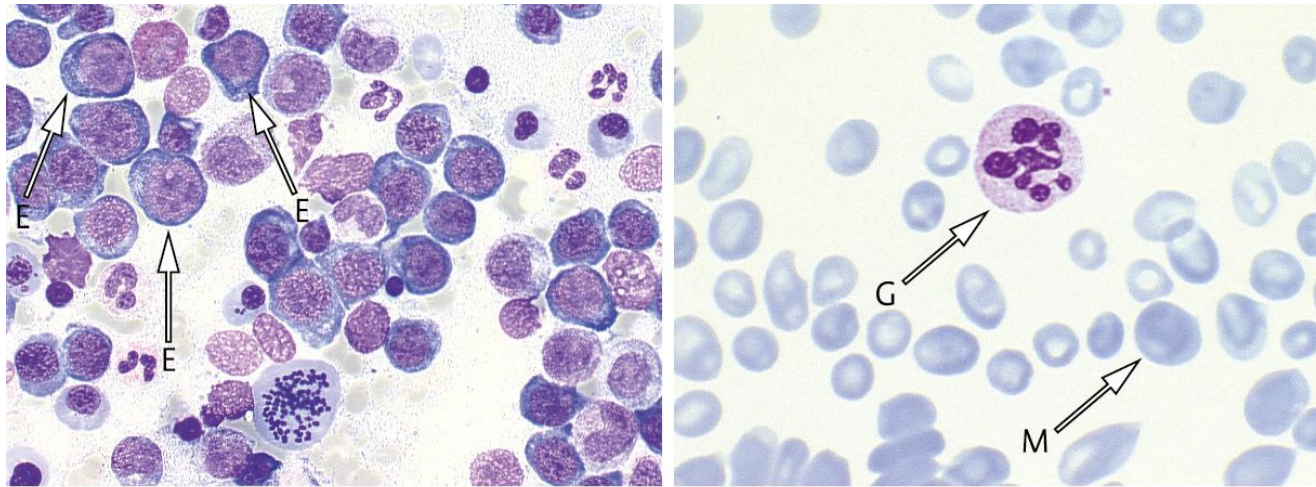


Abb. 7.10: Peripherer Blutausstrich bei Kugelnzellen- und Sichelzellenanämie.



Knochenmarkzytologie

peripherer Blutausstrich

Abb. 7.11: Knochenmarkzytologie und peripherer Blutausstrich bei perniziöser Anämie (E: megaloblastäre Erythroblasten, G: hypersegmentierter Granulozyt, M: Megaloblast).

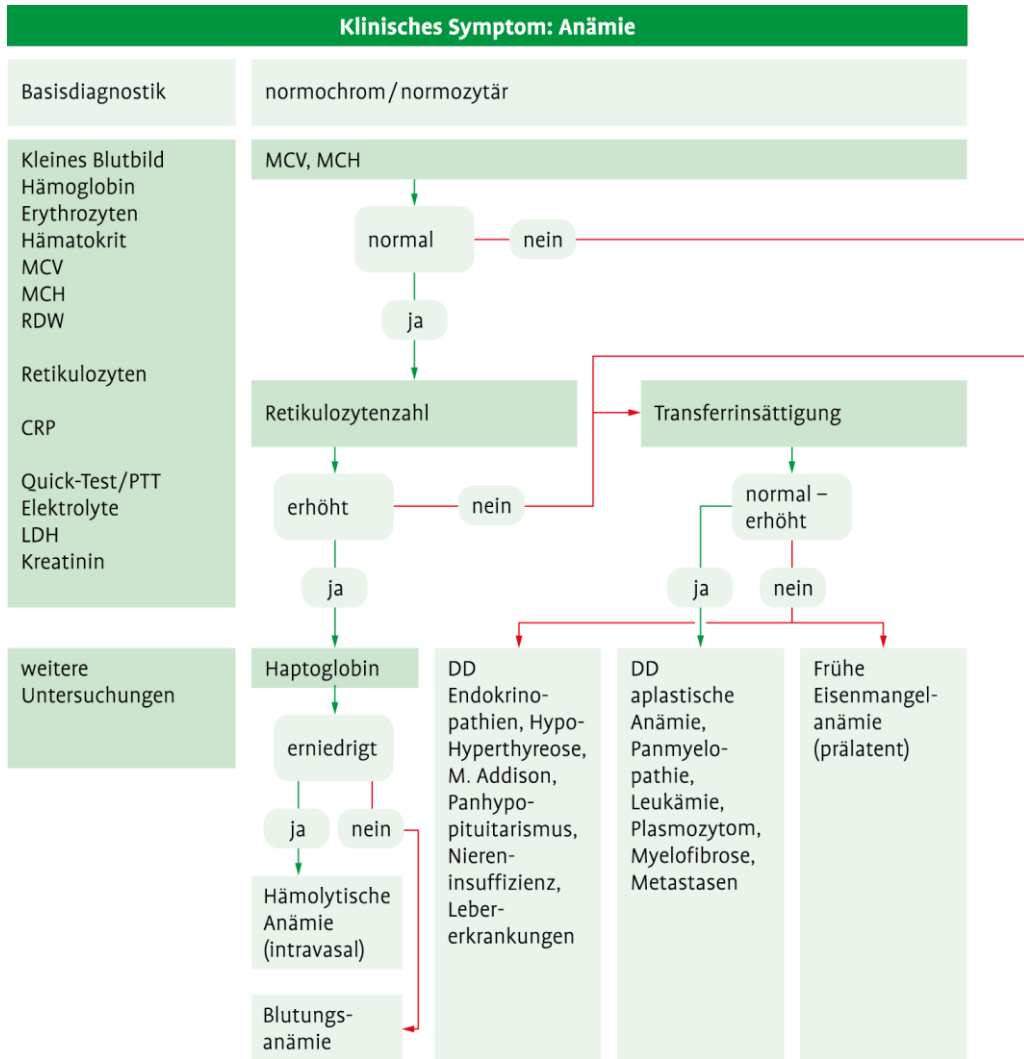
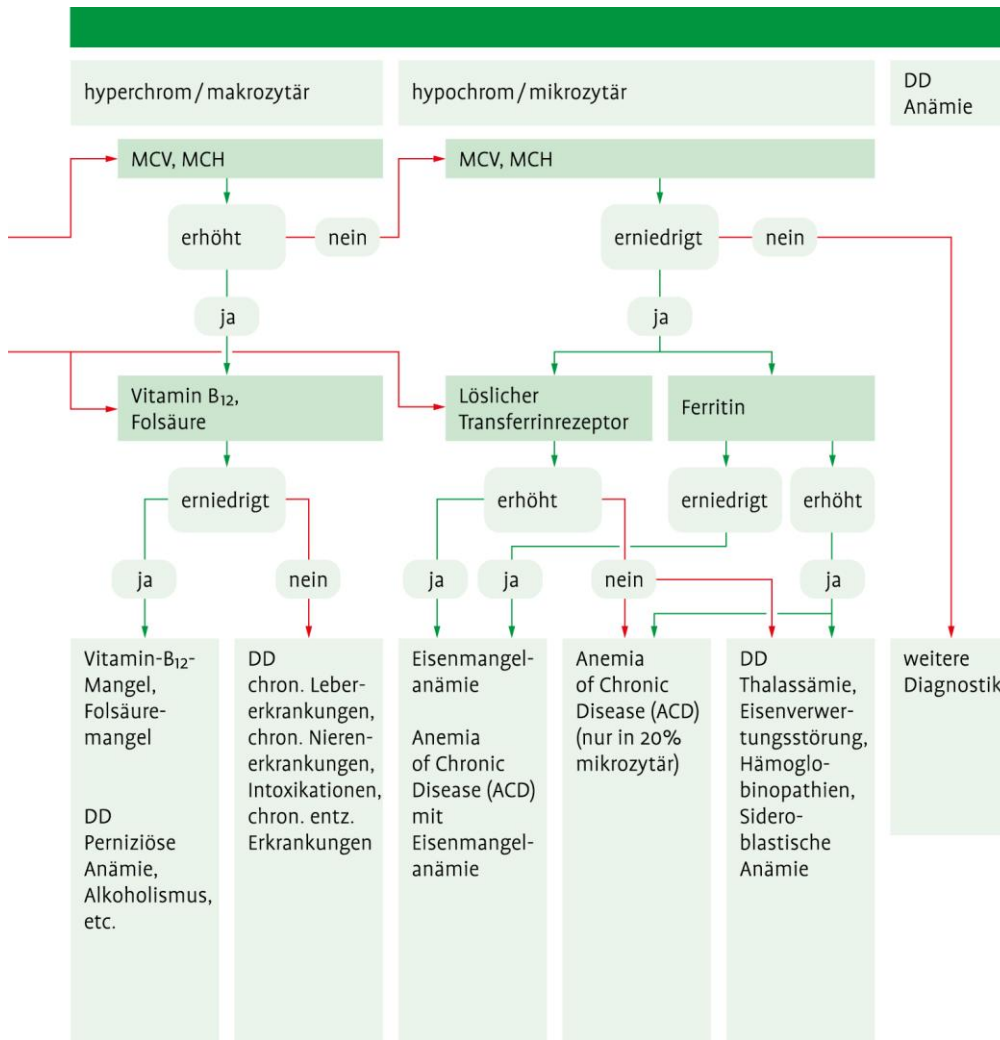


Abb. 7.12: Diagnostikpfad: Abklärung einer Anämie.



Fortsetzung Abb. 7.12: Diagnostikpfad: Abklärung einer Anämie.

Vitamin B₁₂-Mangel	Folsäuremangel
Fehlen des Intrinsic-Faktors (Perniziosa) bei atrophischer Gastritis mit AK gegen Parietalzellen (90 %) und/oder AK gegen Intrinsic-Faktor (50 %)	alimentär (Vegetarier)
Gastrektomie, Infekte	Alkoholismus
Resorptionsstörungen, terminales Ileum durch entzündliche Prozesse, Amyloidose, Sklerodermie, Infekte, Parasiten	parenterale Ernährung und/oder Darmdekontamination
Resorptionsstörungen autosomal-rezessiv als Imerslund-Gräsbeck-Syndrom	Dünndarmerkrankungen/-resektion
Verbrauch im oberen Dünndarm bei Blind-Loop-Syndrom	Medikamente (Folsäureantagonisten)
Transcobalamin-Mangel	erhöhter Bedarf in Schwangerschaft oder bei chronischer Hämolyse

Tab. 7.6: Ursachen eines Vitamin B12- oder Folsäuremangels.

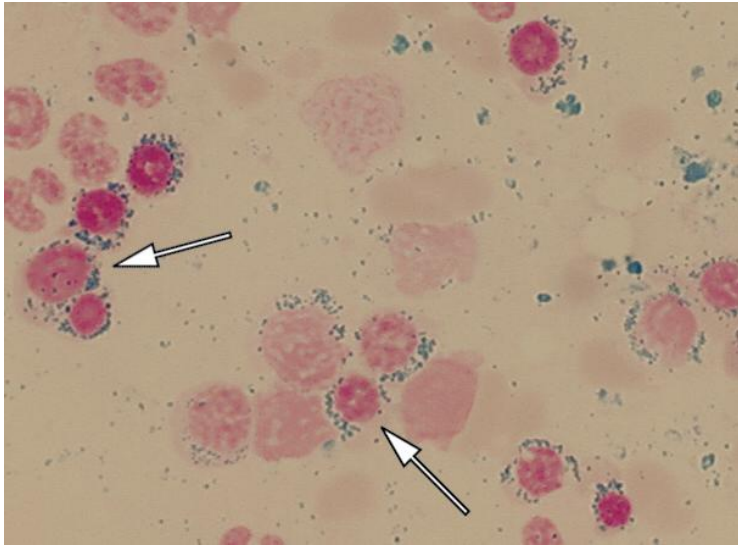


Abb. 7.13: Myelodysplastische Syndrome: Ringsideroblasten in der Eisenfärbung.

Name	Herkunft	Wirkung	Medikament
Erythropoetin	Leber, Niere	Stimulation der Erythropoese	Erypo, EPO
G-CSF	Monozyten, Granulozyten, Stromazellen	Aktivierung von Granulozyten, Stammzellmobilisierung	Neupogen, Granucyte
GM-CSF	Monozyten, T-Zellen	Aktivierung von Granulozyten, Monozyten, antigenpräsentierenden Zellen	
M-CSF	Monozyten	Aktivierung von Monozyten	
IL-2	T-Zellen	Aktivierung von T-Zellen	Proleukin
IFN- α	Stromazellen, T-Zellen, Fibroblasten	Stimulation der Antigenpräsentation, Aktivierung von T- und B-Zellen	Intron, Roferon
IFN- γ	T-Zellen, Makrophagen	Induktion einer TH1-Antwort	Imukin

Tab. 7.7: Übersicht über wichtige hämatopoetisch wirksame Zytokine des Menschen.

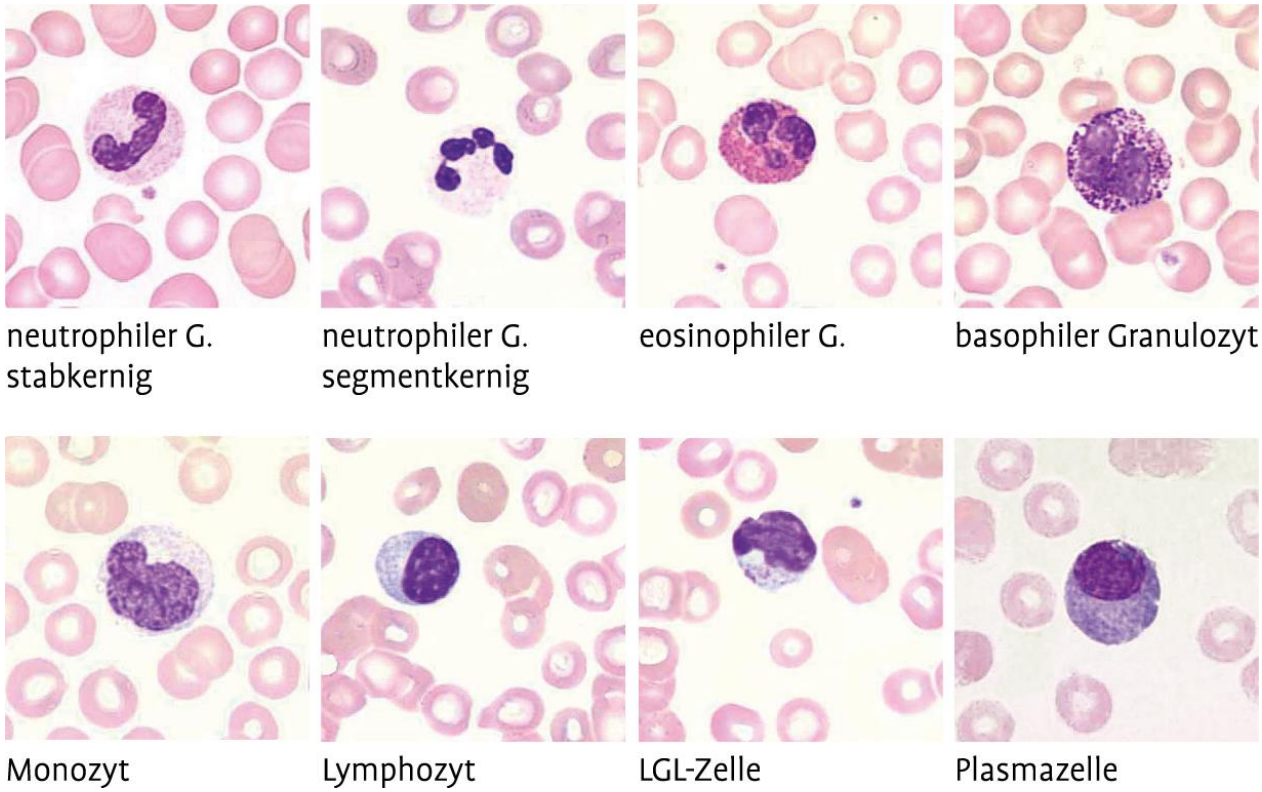


Abb. 7.14: Leukozyten im Blutausstrich.

stabkernige Granulozyten	3–5 %
segmentkernige Granulozyten	54–62 %
Lymphozyten	25–33 %
Monozyten	3–7 %
eosinophile Granulozyten	bis 4 %
basophile Granulozyten	bis 1 %

Tab. 7.8: Normalwerte des Differentialblutbildes des Erwachsenen

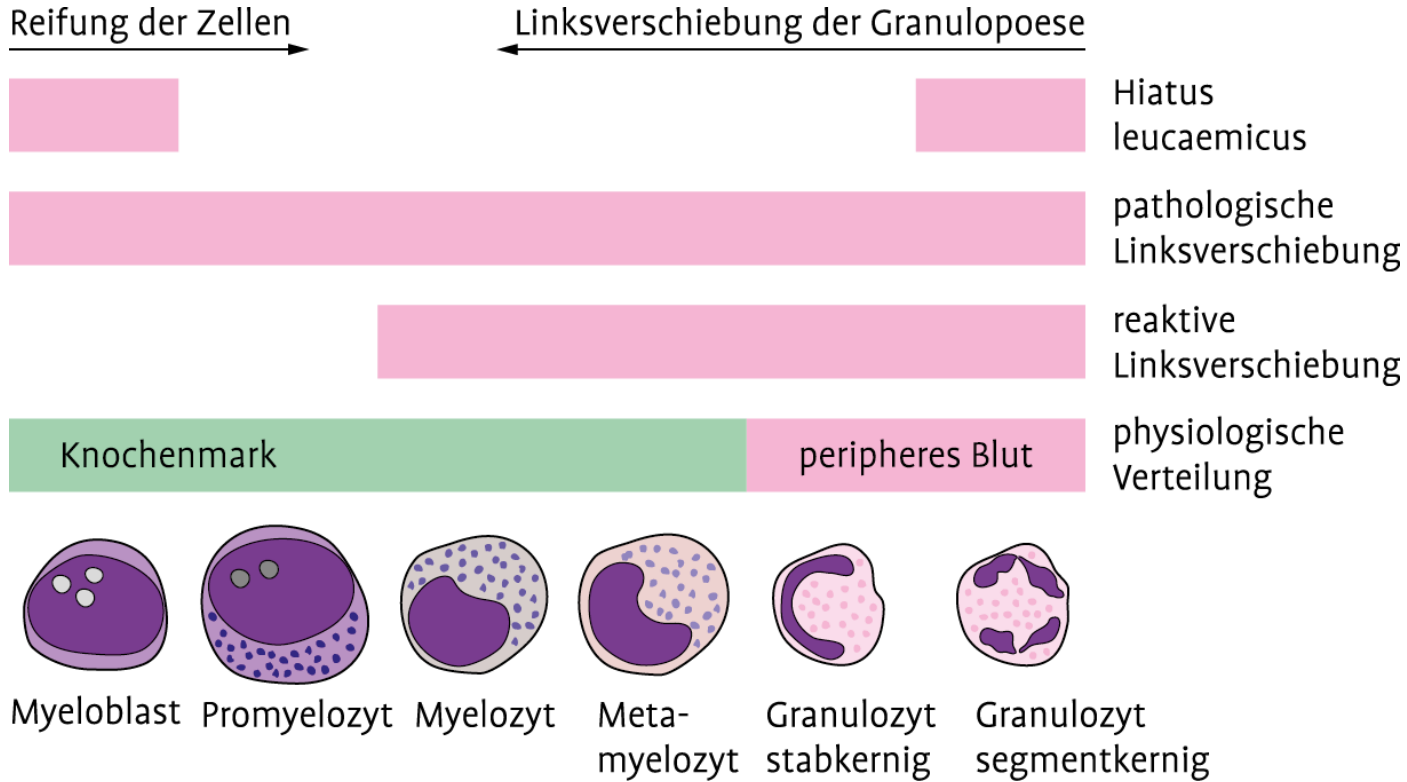


Abb. 7.15: Auftreten von Granulozytenvorstufen im peripheren Blut bei pathologischer und reaktiver Linksverschiebung.

Tab. 7.9: Beispiele für in der Klinik wichtige CD-Antigene.

CD-#	Vorkommen	molekulare Masse $\times 10^3$	Funktion
CD1	Thymus-T-Zellen	43–49	Antigenpräsentation
CD2	T-Zellen	45–58	Zelladhäsion
CD3*	T-Zellen	20–28	assoziiert mit T-Zellrezeptor
CD4	T-Helferzellen, Monozyten	55	Korezeptor für MHC-II
CD5	T- und B-Zellen	67	?
CD8	zytotoxische T-Zellen	32–34	Korezeptor für MHC-I
CD10	Progenitor-B-Zellen	100	Metalloproteinase, Antigen bei ALL
CD11b	myeloide Zellen	170	Integrin
CD13	myeloide Zellen	150	Aminopeptidase N
CD14	Monozyten	53	Rezeptor für LBP (lipopolysaccharid binding protein)
CD16	NK-Zellen	50–80	Fc-Rezeptor
CD20*	B-Zellen	33–37	? Kalziumkanal
CD23	aktivierte B-Zellen, Monozyten, Eosinophile, dendritische Zellen	45	Rezeptor für IgE
CD33*	myeloide Zellen	67	bindet Sialokonjugate
CD34	Vorläuferzellen, Endothelzellen	105–120	Ligand für L-Selektin
CD45	alle Blutzellen	180–240	Tyrosinphosphatase
CD55	Hämatopoese/nichthämatopoetische Zellen	60–70	DAF (decay accelerating factor)
			bindet Komplement C3b
CD59	Hämatopoese/nichthämatopoetische Zellen	19	bindet Komplement C8 und C9
CD103	2–6 % der peripheren Lymphozyten	150, 25	alpha-E-Integrin
CD117*	Vorläuferzellen	145	Stammzellfaktorrezeptor

* Für diese Proteine gibt es inhibierende Medikamente.

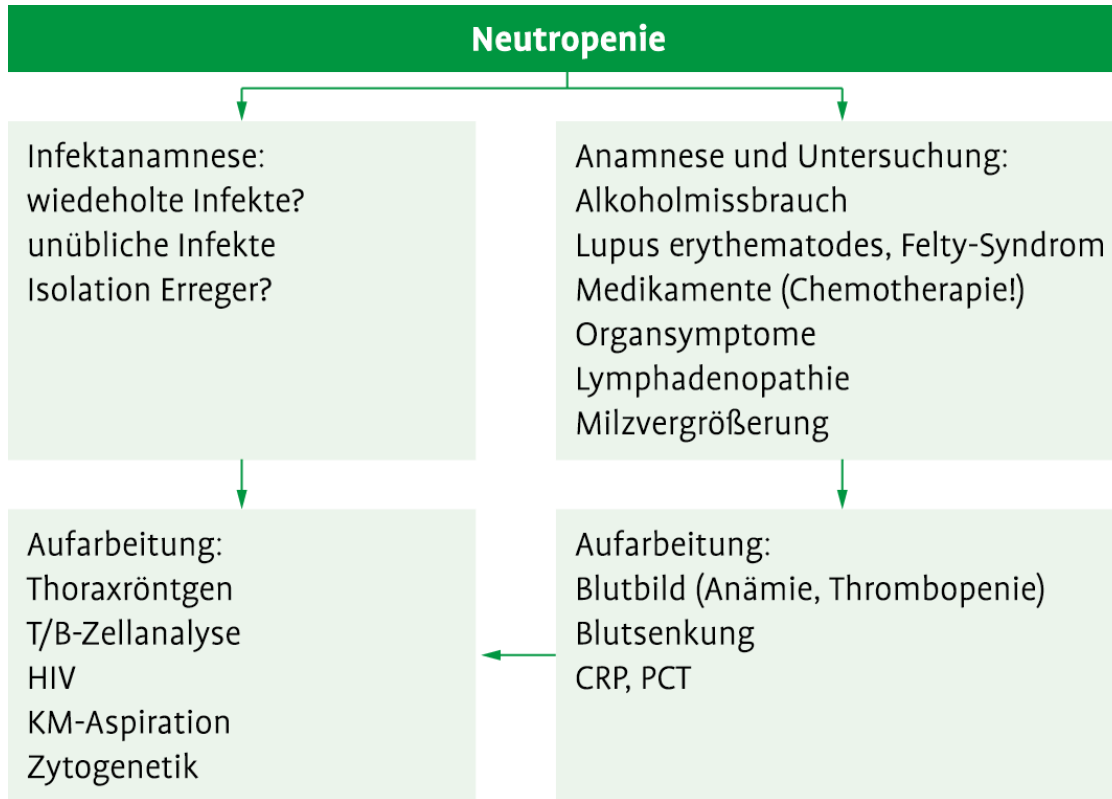


Abb. 7.16: Diagnostik der Neutropenie.

-
- Granulozytopenie mit entsprechender klinischer Symptomatik (z. B. Infektneigung)
 - Lymphozyten, Thrombozyten, Erythrozyten normal
 - Knochenmarkbefund: keine Verminderung, sondern Steigerung der Myelopoese; normale Erythro- und Megakaryopoese
 - Nachweis der AK auf peripheren Granulozyten
-

Tab. 7.10: Diagnose der autoimmunen Granulozytopenie.

Analgetika (z. B. Metamizol)

Antibiotika wie Penicillin, Cephalosporin, Sulfonamide

Malariamittel

Sedativa, Antidepressiva

Antihistaminika

Neuroleptika wie Clozapin

Thyreostatika wie Thiamazol

Tab. 7.11: Medikamentenklassen, die eine Agranulozytose/aplastische Anämie auslösen können (Auswahl). Zu beachten sind die großen interindividuellen Unterschiede hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, mit der eine Agranulozytose ausgelöst wird.

SAA	VSAA
Zellularität unter 25 % des Normwertes	Granulozyten unter 200 Zellen/l
Zellularität unter 50 % des Normwertes, dann aber: Hämatopoese bis 30 % sowie 2 der 3 Parameter:	
– Granulozyten unter 500 Zellen/l	
– Retikulozyten unter 40.000 Zellen/l	
– Thrombozyten unter 20.000 Zellen/l	

Tab. 7.12: Definition der schweren (SAA) und der sehr schweren aplastischen Anämie (VSAA).

akute Agranulozytose

paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

zyklische Neutropenie

Pelger-Huet-Kernanomalie

myelodysplastisches Syndrom

akute Leukämie

Tab. 7.13: Differentialdiagnose der aplastischen Anämie.

Myelodysplasien

akute oder chronische Leukämien

andere, das Knochenmark betreffende maligne Erkrankungen:

- Lymphome
 - multiples Myelom (Plasmozytom)
 - metastasierende Tumorerkrankungen anderer Organe (z. B. Mammakarzinom)
-

Tab. 7.14: Störung der Knochenmarkfunktion durch autonome Zellproliferation.

Leukämie	Subtyp	Zytogenetik	Gene	Genfunktion	Wirkstoff
CML/ALL		t(9;22)	BCR-ABL	Tyrosinkinase	Imatinib, Dasatinib, Nilotinib
AML	M2	t(8;21)	AML-ETO	Transkriptionsfaktor	Hochdosis-Cytarabin
AML	M3	t(15;17)	PML-RARa	Transkriptionsfaktor	Vitamin A (ATRA), Arsen
AML	M4 Eo	inv(16)	CBF-MYH11	Transkriptionsfaktor	Hochdosis-Cytarabin
AML	M5	t(11q23)	MLL	DNA-Reparatur	nicht bekannt

Tab. 7.15: Beispiele von Gentranslokationen/-fusionen, die bei Leukämien gefunden werden (t: Translokation, inv: Inversion).

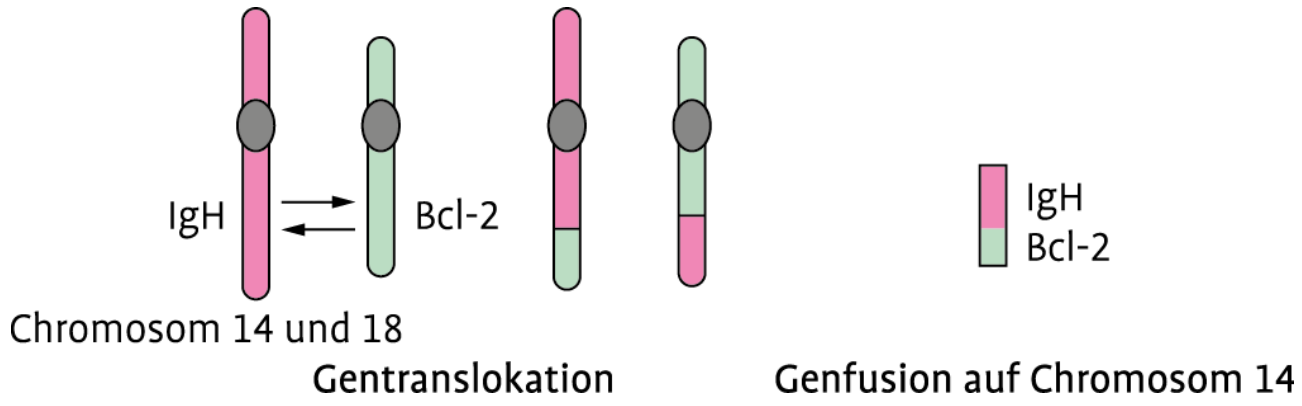


Abb. 7.17: Gentranslokation beim Non-Hodgkin-Lymphom führt zur Fusion zweier Gene.

Basisdiagnostik	Vollständige körperliche Untersuchung einschließlich	Blutuntersuchungen	Urinuntersuchungen
vollständige Krankengeschichte einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> – Fieber, Infektionen – Expositionen gegenüber möglichen Infektionen – Leistungsknick – Medikamentenanamnese – Begleit- und Vorerkrankungen – Drogen, Rauchen – Schwangerschaft 	<ul style="list-style-type: none"> – Allgemeinzustand – Lymphknoten-Status (submandibulär, zervikal, supraclavikulär, axillär, inguinal) – Haut- und Schleimhäute – Abdomen (vor allem Leber, Milz) – Hinweis auf lokale Infektion (fokale Entzündungen) – Temperatur 	<ul style="list-style-type: none"> – Differentialblutbild – Entzündungsparameter (CRP, ggf. PCT, BSG) – Gerinnungsparameter 	<ul style="list-style-type: none"> – Teststreifen – mikrobiologische Untersuchung bei Verdacht auf Infektion

Tab. 7.16: Übersicht über die Diagnostik der Leukozytose.

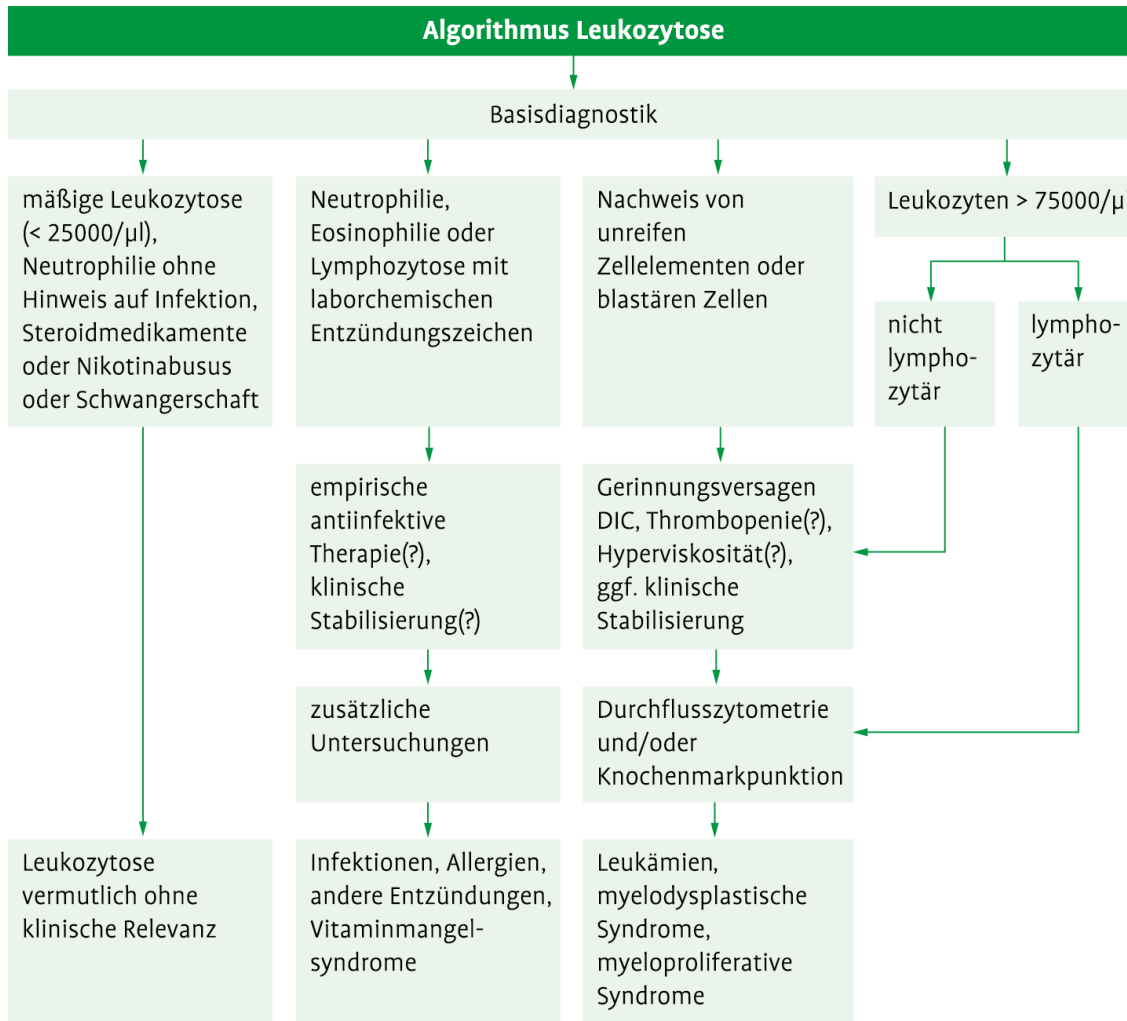


Abb. 7.18: Algorithmus der Leukozytose-Diagnostik.

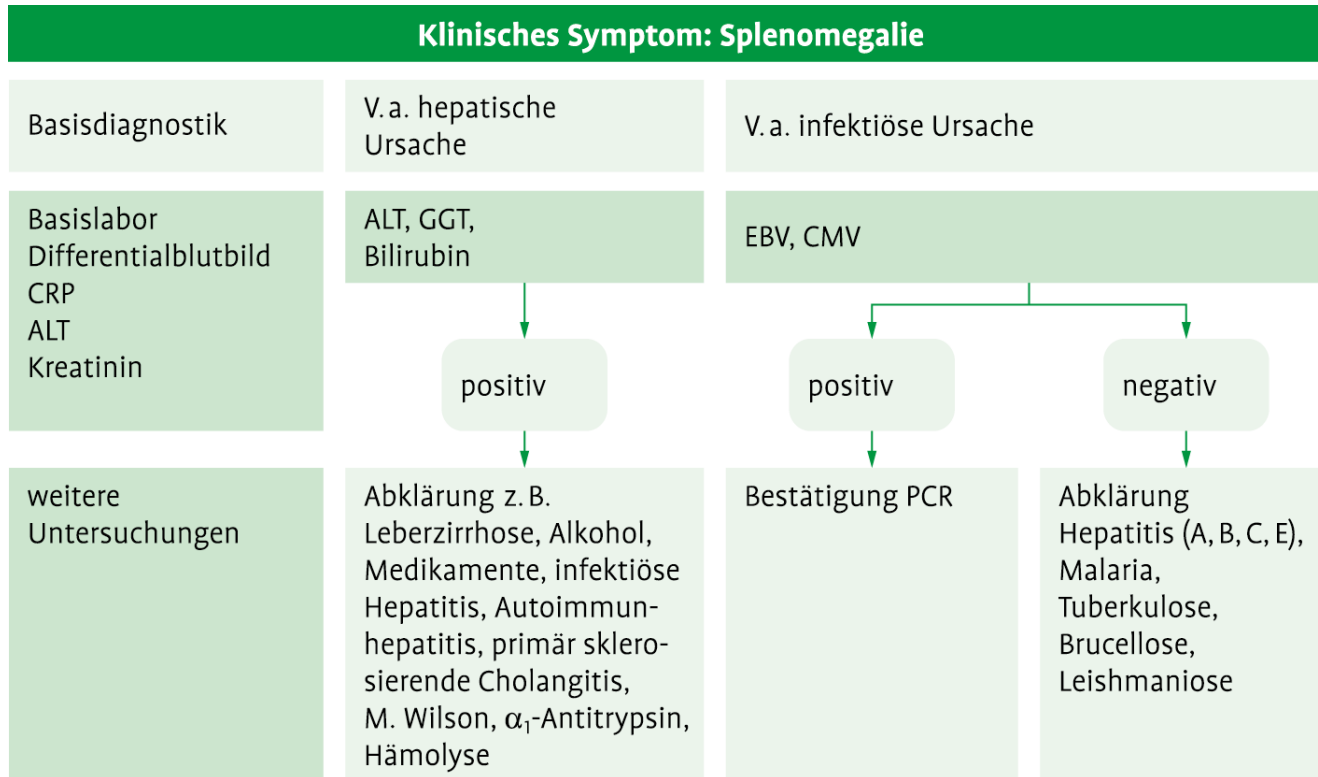
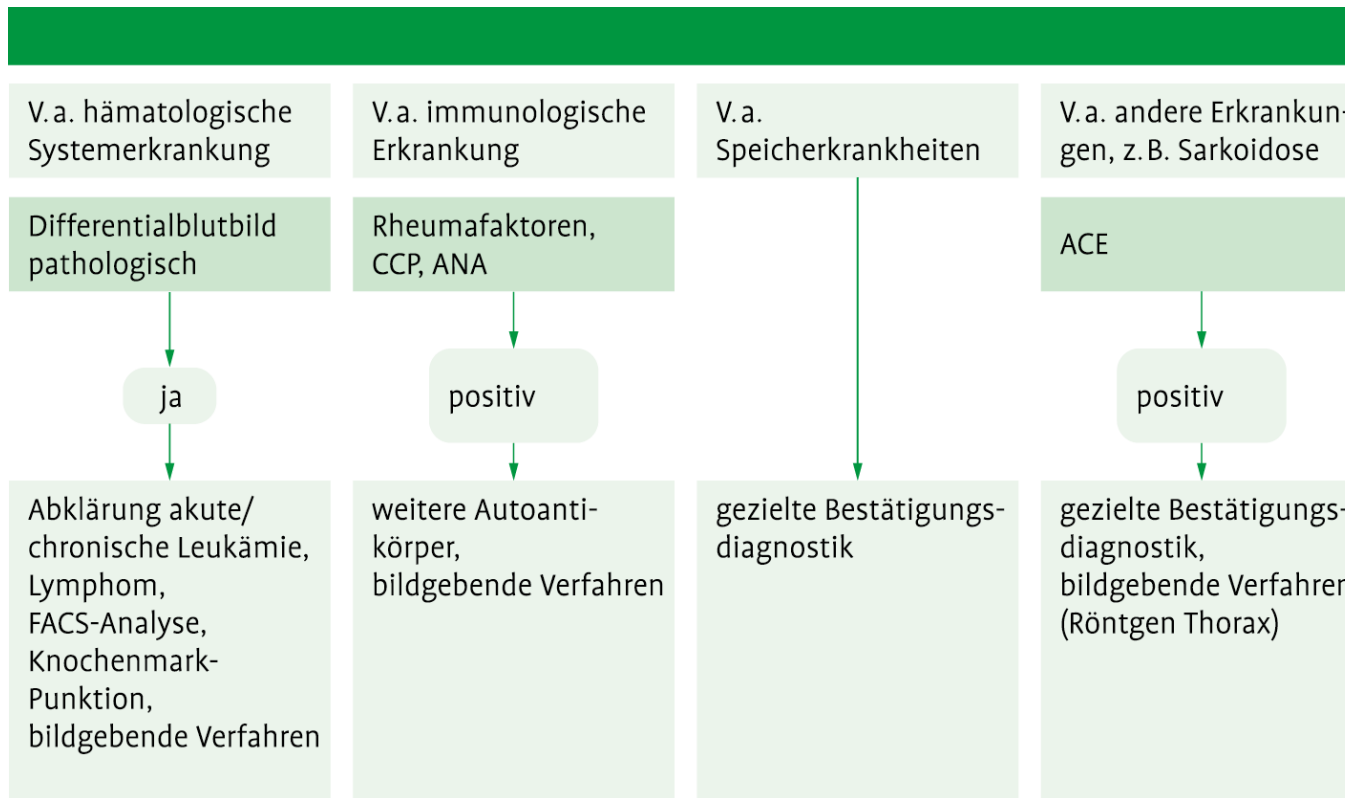


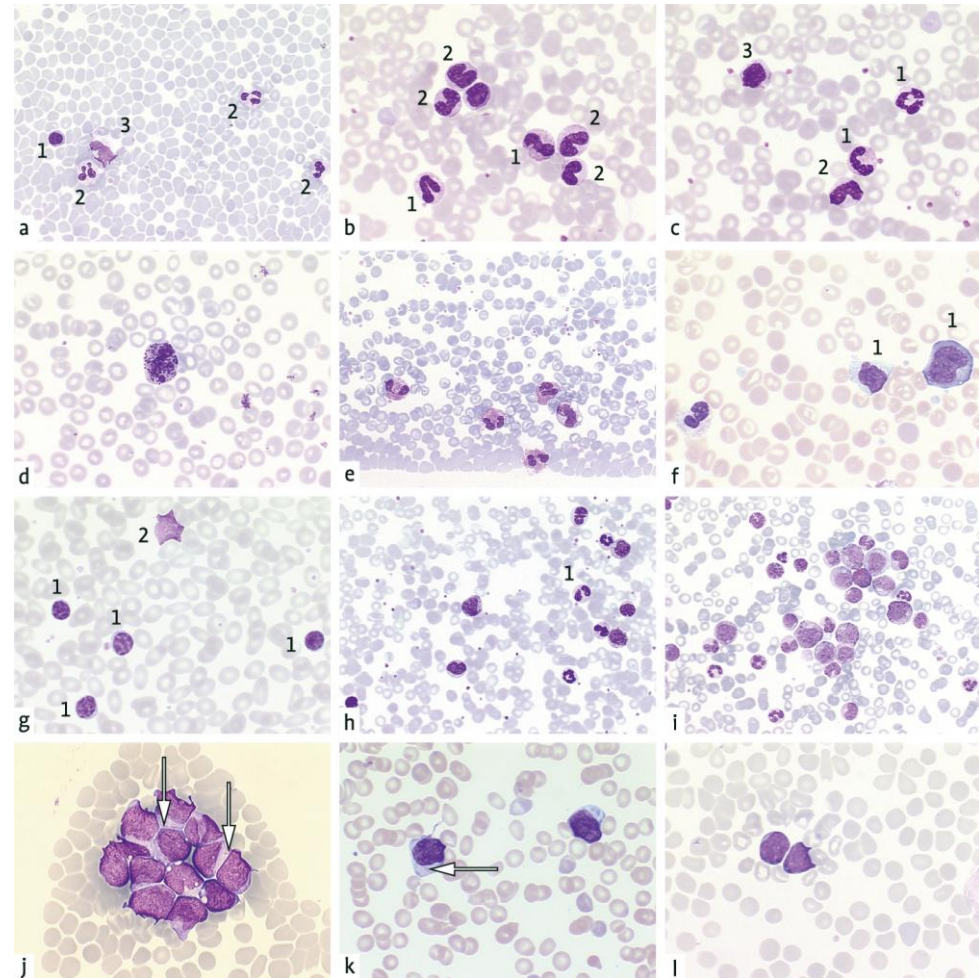
Abb. 7.20: Diagnostikpfad: Abklärung einer Splenomegalie.



Fortsetzung Abb. 7.20: Diagnostikpfad: Abklärung einer Splenomegalie.

Abb. 7.21:

- (a) Normales Blutbild, 1: Lymphozyten; 2: neutrophile segmentkernige Granulozyten; 3: Monozyt
- (b) Linksverschiebung, 1: stabkernige neutrophile Granulozyten; 2: Metamyelozyt
- (c) Sepsis, 1: stabkerniger Granulozyt; 2: Metamyelozyt; 3: Myelozyt
- (d) Basophiler Granulozyt
- (e) Eosinophilie
- (f) Epstein-Barr-Virusinfektion, 1: „Virozyten“
- (g) Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ (B-CLL), 1: typische CLL-Zellen; 2: Gumprechtsche Kernschatten
- (h) Chronische myeloische Leukämie mit pathologischer Linksverschiebung, 1: Pseudo-Pelger-Zelle
- (i) Chronische myeloische Leukämie mit pathologischer Linksverschiebung bis zum Promyelozyten
- (j, k) Akute myeloische Leukämie, Myeloblasten mit Auer-Stäbchen im Zytoplasma (Pfeile)
- (l) Akute lymphatische Leukämie



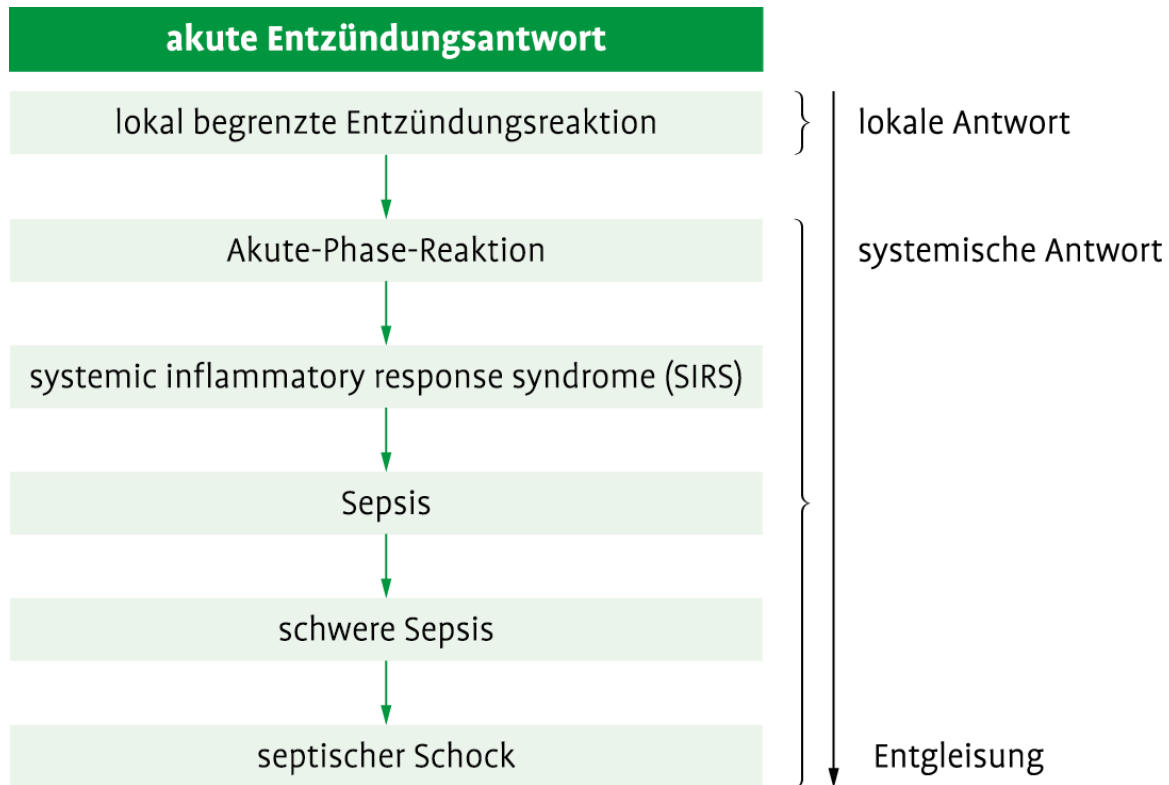


Abb. 8.1: Stufenweise Eskalation der akuten Entzündungsantwort.

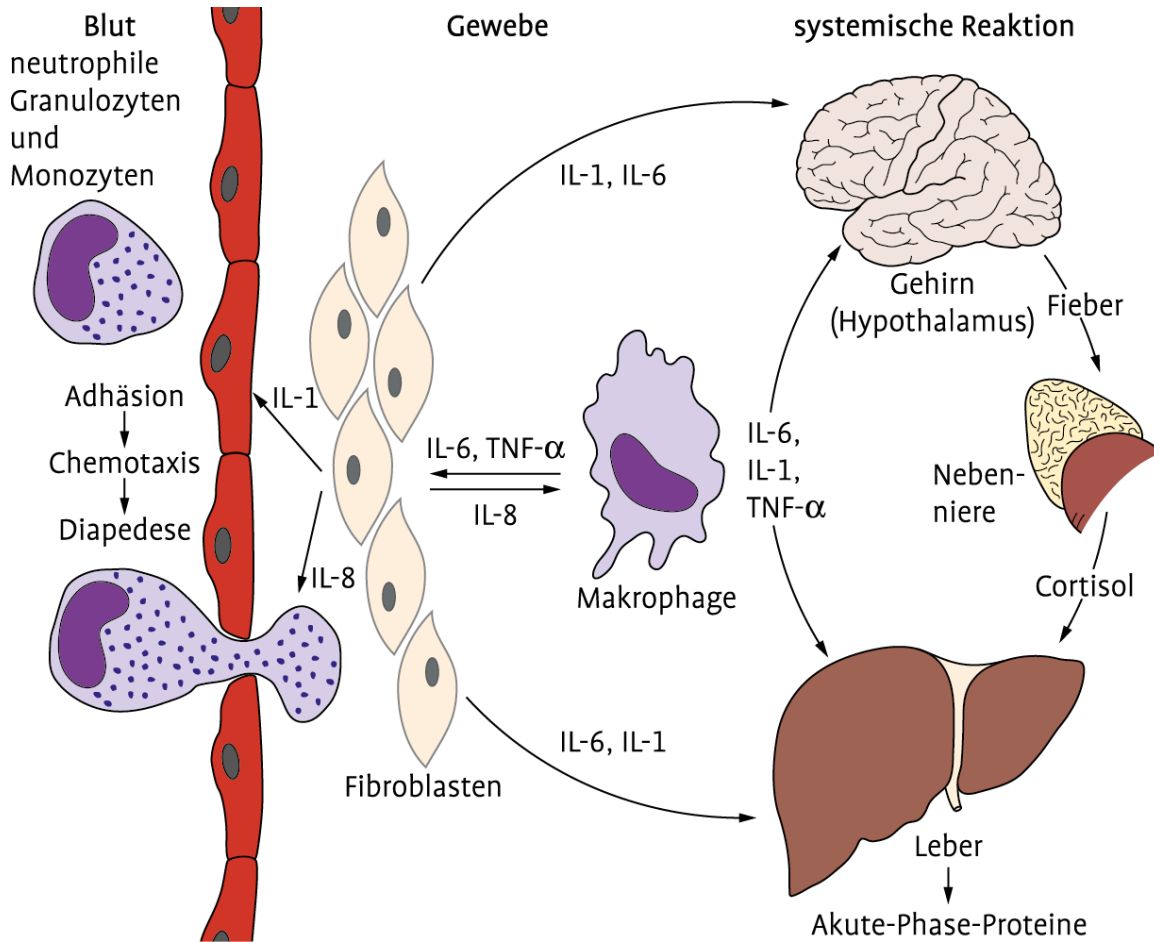


Abb. 8.2: Verknüpfung der lokalen Entzündungsantwort mit der Akute-Phase-Reaktion in Leber und Gehirn.

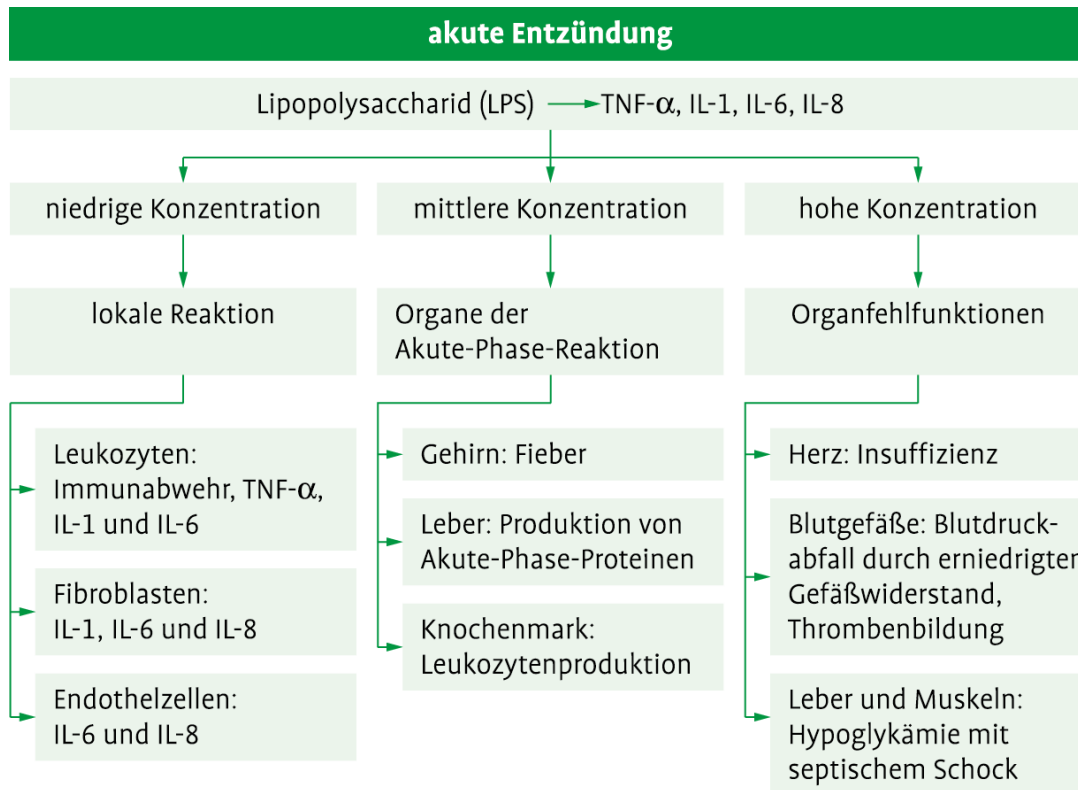


Abb. 8.3: Quantitative Veränderungen wichtiger Entzündungsmediatoren entscheiden über den Schweregrad im klinischen Verlauf.

Akute-Phase-Proteine (APP)

Komplement-Proteine	C2, C3, C4, C5, C9, Faktor B, C1-Inhibitor
Gerinnungsfaktoren	plasmatische Gerinnungsfaktoren, Fibrinogen, von-Willebrand-Faktor u. a.
Proteinase-Inhibitor	α 1-Antitrypsin, α 1-Antichymotrypsin, α 2-Antiplasmin, Heparin-Kofaktor II, Plasminogen-Aktivator, Inhibitor I
metallbindende Proteine	Haptoglobin, Hämopexin, Ceruloplasmin
negative APPs	Albumin, Pre-Albumin, Transferrin
Haupt-APPs	C-reaktives Protein, Serum-Amyloid A
andere Proteine	α 1-Acid-Glykoprotein, Hämoxygenase, Mannose-Bindungsprotein, Leukozyten-Protein I, Lipoprotein (a), Lipopolysaccharid-Bindungsprotein (LPB)

Tab. 8.1: Proteine der Akute-Phase-Reaktion.

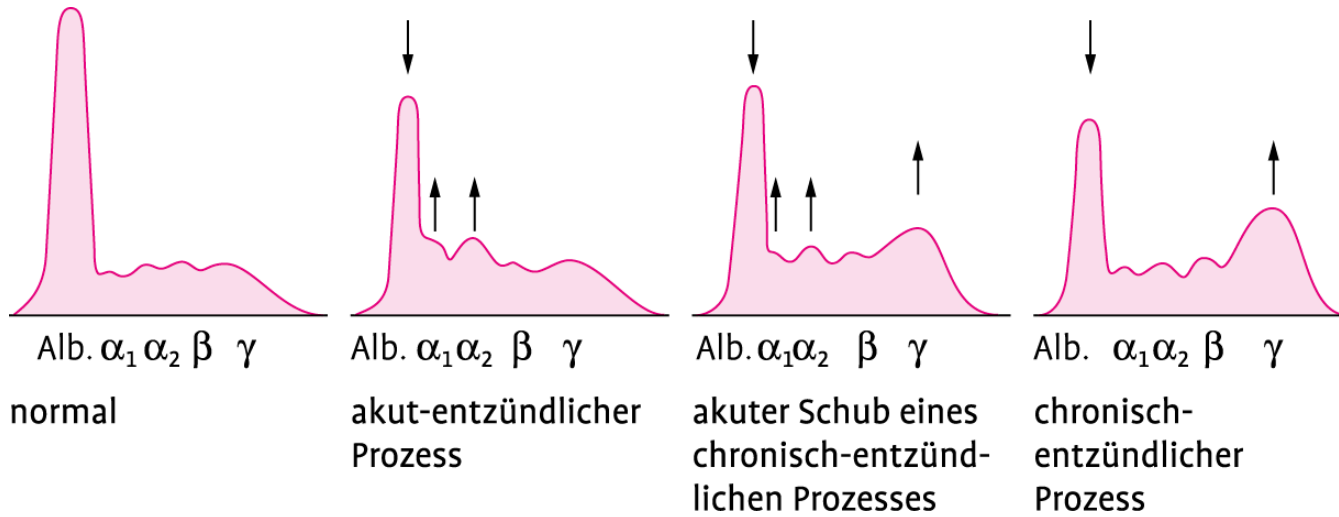


Abb. 8.4: Charakteristische Muster der Serumprotein-Elektrophorese: physiologisches Muster, Muster bei akuter und chronischer Entzündung sowie bei einem akuten Schub einer chronischen Entzündung.

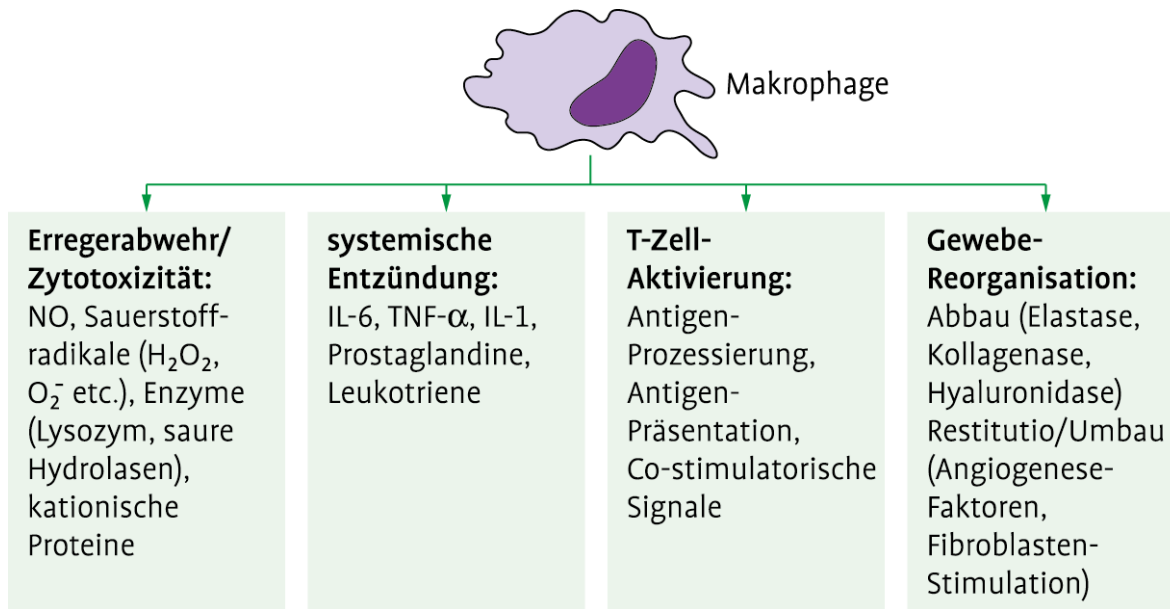


Abb. 8.5: Zentrale Rolle der Monozyten/Makrophagen in der akuten Entzündungsreaktion.

Kompartiment	Anzahl
pro μl Blut	5.000
bei 5 l Blutvolumen	~ 25 Mrd
„vaskuläres Rolling“	~ 25 Mrd
Lungenpool	~ 50 Mrd
Leber/Milz-Pool	~ 30 Mrd
Total	~ 140 Mrd

Tab. 8.2: Kompartimentalisierung neutrophiler Granulozyten.

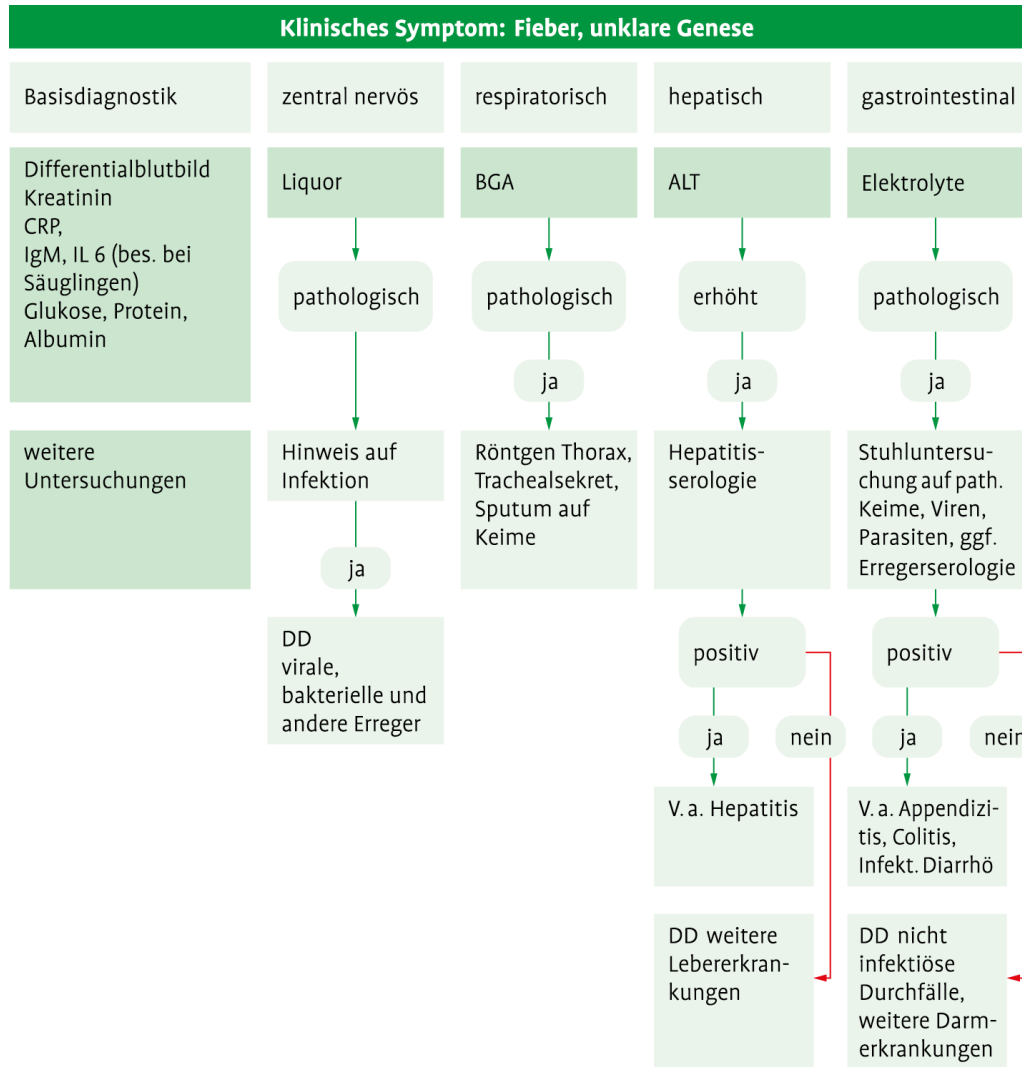
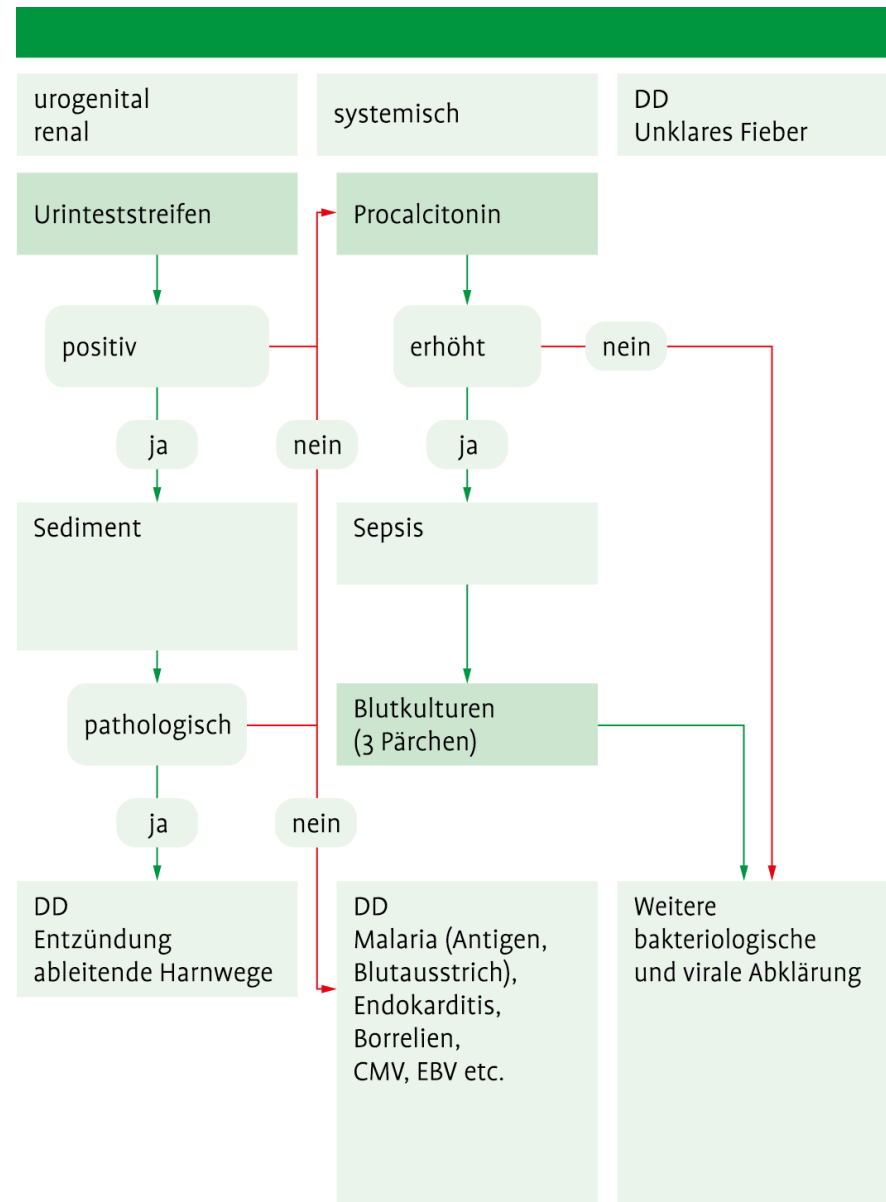


Abb. 8.6: Diagnostikpfad Fieber unklarer Genese.

Fortsetzung Abb. 8.6: Diagnostikpfad Fieber unklarer Genese .



SIRS, Sepsis, schwere Sepsis

systemic inflammatory response syndrom (SIRS):
(mindestens 2 Kriterien müssen zutreffen)

Temp. $\leq 36^\circ$ oder $\geq 38^\circ\text{C}$

Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$

Atemfrequenz $\geq 20/\text{min}$ oder Hyperventilation
mit $\text{pCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$

Neutrophile $\leq 4000/\mu\text{l}$ oder $\geq 12\,000/\mu\text{l}$ oder
 $\geq 10\%$ unreife Leukozyten

+

Infektion:
Keimnachweis
in sonst
sterilem
Gewebe oder
Körper-
flüssigkeiten

+

akute Organ-
dysfunktion

Sepsis

schwere Sepsis

Abb. 8.7: Definition von SIRS, Sepsis und schwerer Sepsis.

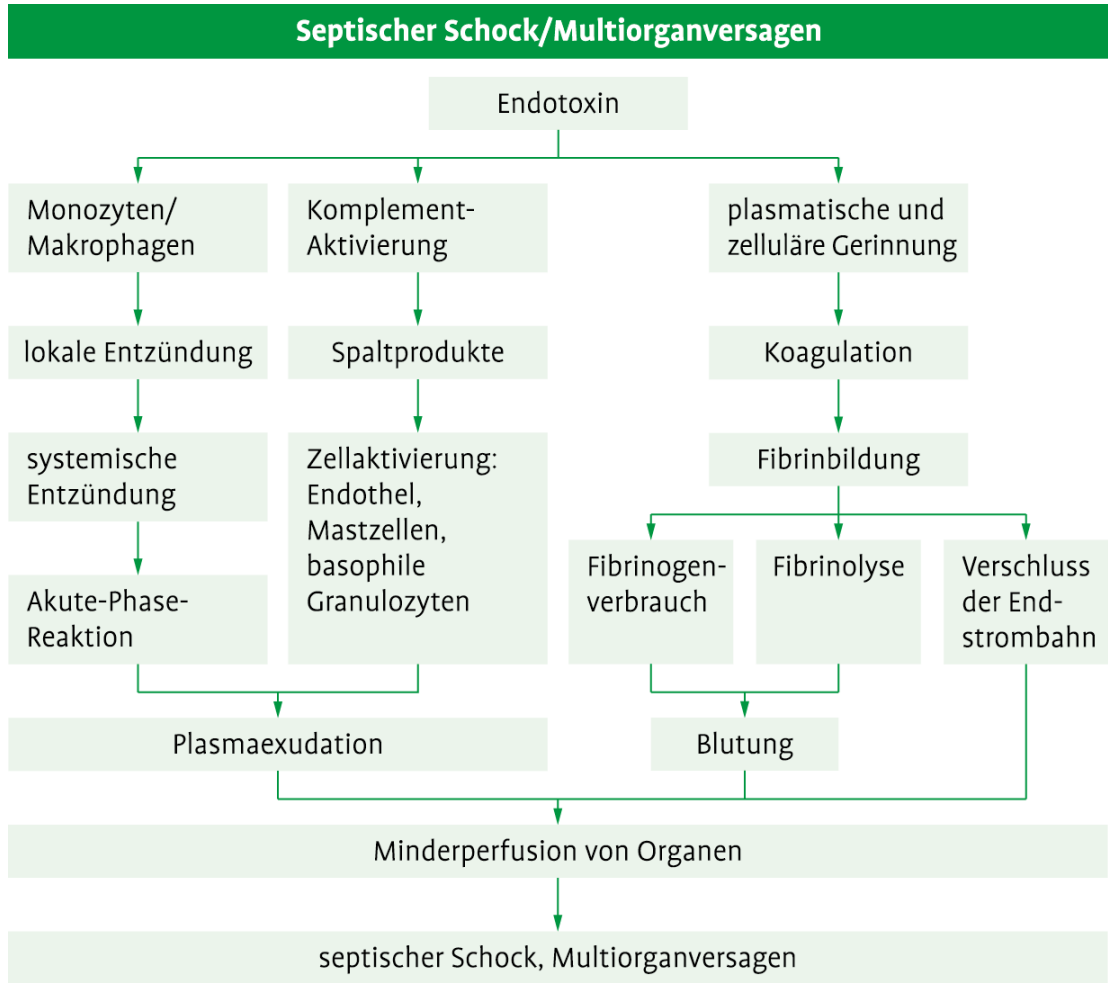
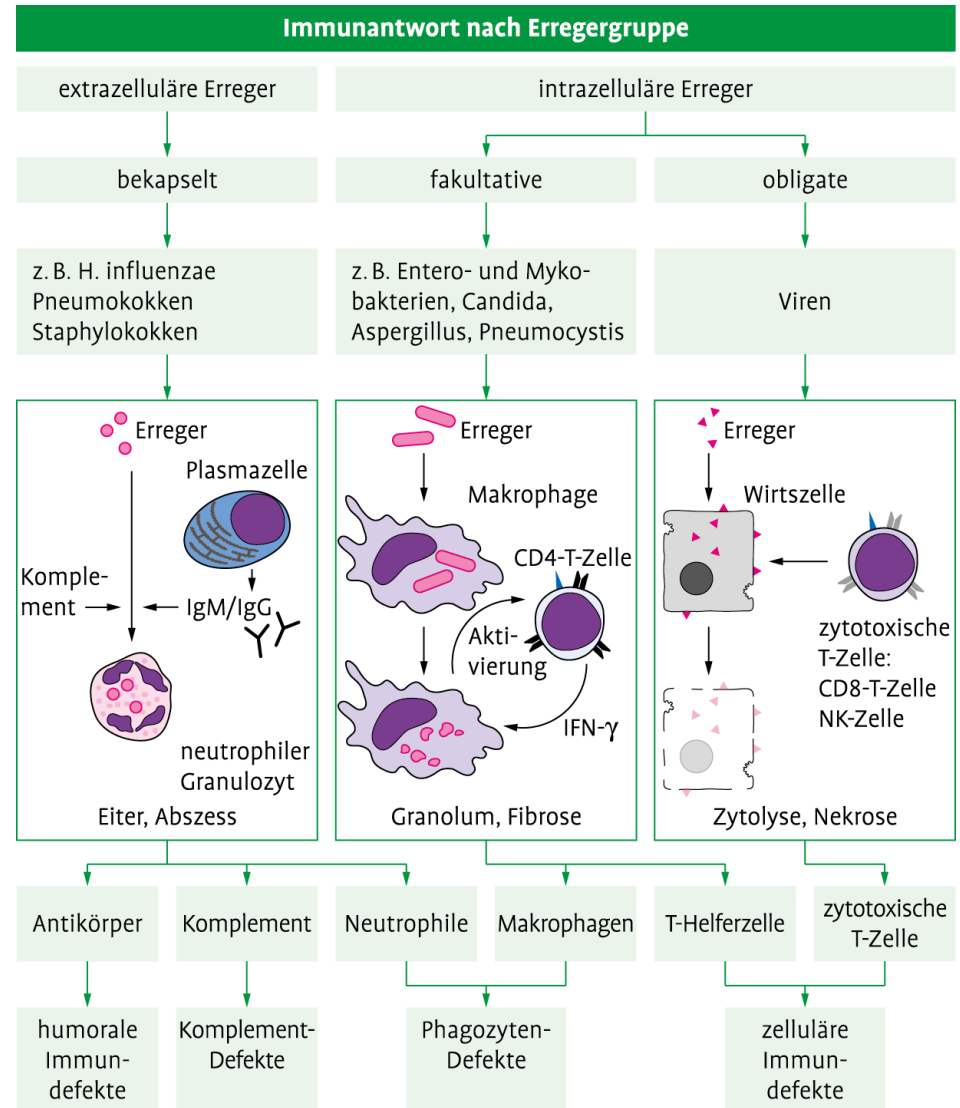


Abb. 8.8: Pathogenetisches Konzept des septischen Schocks und des Multiorganversagens.

Tab. 8.3: Physiologische, primäre und sekundäre Immundefekte.

Physiologische Immundefekte	Neonatalperiode Alter
angeborene Immundefekte (= primäre)	Agammaglobulinämien Common-variable Immundefekte Hyper-IgM-Syndrom selektiver Ig-Mangel T-Zell-Defekte (SCID) Granulozytendefekte Komplementdefekte
erworbene Immundefekte (= sekundäre)	Lymphome (NHL, Myelom, Morbus Hodgkin) ALL, CLL nach Virusinfekten, z. B. HIV Malnutrition Polytrauma Verbrennung Proteinverlust Diabetes mellitus exzessiver körperlicher Stress Tumoren Infektionen
iatrogene Immundefekte (= sekundäre)	immunsuppressive Therapie Chemotherapie Radiation operative Eingriffe Knochenmarktransplantation

Abb. 8.9: Die insuffiziente Abwehr gegen bestimmte Erreger-Gruppen lässt einen Rückschluss auf die Lokalisation des Defektes in der Immunantwort zu.



Klasse	IgG	IgA	IgM	IgE
Bemerkung	normales IgG	normales Gesamt-IgA	isolierte IgM-Erhö- hung: Hyper-IgM- Syndrom	Stellenwert in der Diagnostik: Erhöhung des Gesamt-IgE
	schließt IgG-Subklassendefekt nicht aus	schließt IgA-Subklassen- defekt nicht aus sekretorisches IgA kann im Speichel gemessen werden		
Grenzwert	< 1 g/l	altersabhängig < 0,05 g/l > 0,05 g/l Mangel: < 0,05 % Alters- perzentile		> 95 % Altersperzentile

Tab. 8.4: Immunglobulin-Klassen und Immundefekt-Diagnostik.

Subklassen	Bevorzugte Erkennung von
IgG ₁	(bakteriellen) Proteinen und Peptiden
IgG ₂	Polysacchariden
IgG ₃	(viralen) Proteinen und Peptiden
IgG ₄	Allergenen

Tab. 8.5: Physiologische Bedeutung der IgG-Subklassen.

Funktioneller Test	Methode	Störungen
Chemotaxis	Chemotaxisassay mit u. a. FMLP, C5a	LAD-Syndrom, Hyperimmunglobulin-E-Syndrom (Job-Syndrom), Chediak-Higashi-Syndrom Urämie, Diabetes mellitus, Leberzirrhose
Burst	Durchflusszytometrie (Partikel oder Bakterien)	Behandlung mit u. a. Rifampicin, Nitrofurantoin, Gentamicin, Cloroquin
Phagozytose	Durchflusszytometrie (Partikel oder Bakterien)	septische Granulomatose, Chediak-Higashi-Syndrom, Schwachmann-Syndrom Behandlung u. a. mit Tetrazyklinen, Amphotericin, Amoxicillin, Eryhromicin

Tab. 8.6: Qualitative Labordiagnostik der neutrophilen Granulozyten.

Tab. 8.7: Linienspezifische Analyse von Zelloberflächenantigenen.

Antigene	Bemerkung
T-Zellen	
CD3	T-Zellrezeptor
CD4	Bindung von MHC-II, T-Helferzellen
CD8	Bindung von MHC-I, zytotoxischen T-Zellen
HLA-DR	Aktivierungsmarker (MHC-Klasse II)
B-Zellen	
CD19	B-Zell-Korezeptor
CD20	Aktivierungsmarker
CD21	Komplementrezeptor, Aktivierungsmarker
CD27	Plasmazellen
NK-Zellen	
CD56	Adhäsion
CD16	FcγRIII-Rezeptor

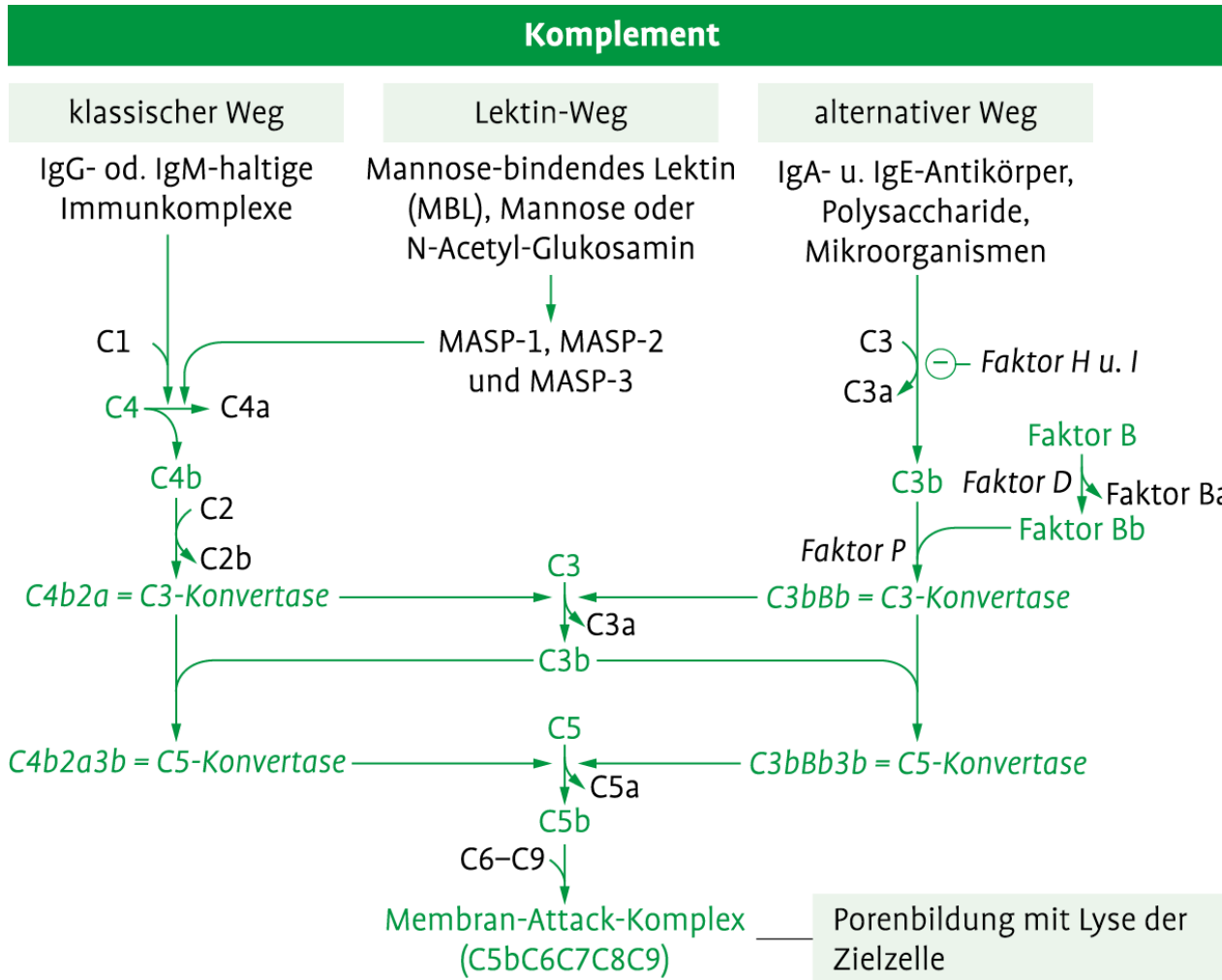


Abb. 8.10: Wege der Komplementaktivierung, Ausbildung des Membran-Attack-Komplexes.

Klassischer Weg CH50	Alternativer Weg AH50	Lektin-Weg	Defekt in Faktor (Beispiele)
↓	↓	↓	C3, C5-C9, multiple Defekte
↓			C1q, C2, C4,
	↓		Faktor D, Properdin
		↓	MBL, MASP

Tab. 8.8: Screeningtests bei Komplementdefekten.

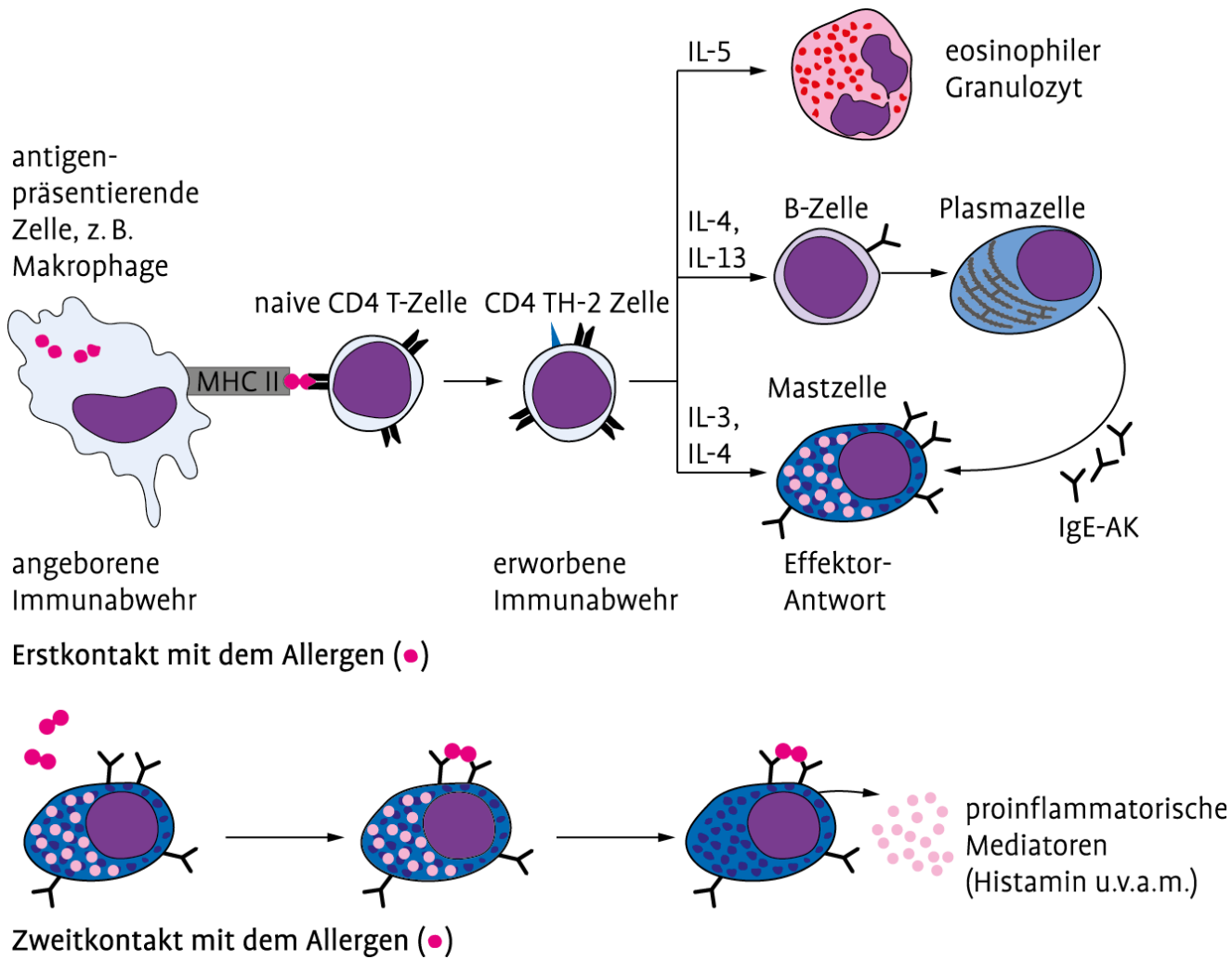


Abb. 8.11: Immunopathogenese allergischer Erkrankungen.

Das Gesamt-IgE ist erhöht bei

Atopie und Allergie

parasitären Infektionen

bestimmten Virusinfektionen

verschiedenen Autoimmunerkrankungen

Spätstadium AIDS

Verbrennungen

Rauchern

Tab. 8.9: Krankheiten und Zustände mit einer Erhöhung des Gesamt-IgE.

Inhalationsallergene (außer im 1. Lebensjahr)	Nahrungsmittelallergene	Andere
Innenraum	Milch, Ei (~ 50 %)	Latex
Hausstaubmilben	Weizen, Soja	Insektengift (Biene, Wespe)
Haustiere (Katze, Hund)	Erdnuss	
Schimmelpilze	Gemüse	
Außenluft	Früchte	
Pollen (Frühling-Sommer-Herbst)	Fische, Krabben, Muscheln	

Tab. 8.10: Wichtige Allergene.

Tab. 8.11: Molekulare Allergene.

Quelle	Komponente
Speicherproteine	
Erdnuss	Ara h 1,2,3,6,7
Haselnuss	Cor a 9
Soja	Gly m 5,6
Weizen	Tri a 19
Lipid-Transferproteine	
Erdnuss	Ara h 9
Haselnuss	Cor a 8
Pfirsich	Pru p 3
Gras	Par i 2
Unkraut	Art v 3
Pathogenese-verwandte Proteinfamilie 10	
Erdnuss	Ara h 8
Haselnuss	Cor a 1
Soja	Gly m 4
Apfel	Mal d1
Pfirsich	Pru p 1
Kiwi	Act d 8
Karotte	Dau c 1
Birke	Bet v1
Profiline	
Birke	Bet v 2
Gräser	Phl p12
Pfirsich	Pru p 4
Latex	Hev b 8

Tryptase

α - und β -Tryptase

Nachweisgrenze < 1 $\mu\text{g/l}$

95 % Perzentile bei 11,4 $\mu\text{g/l}$

Differentialdiagnose

- Anaphylaxie
 - (chronische) Urticaria
 - Mastozytose
 - Psoriasis
 - chronischer Juckreiz bei Dialyse
-

Tab. 8.12: Tryptase als Entzündungsmarker.

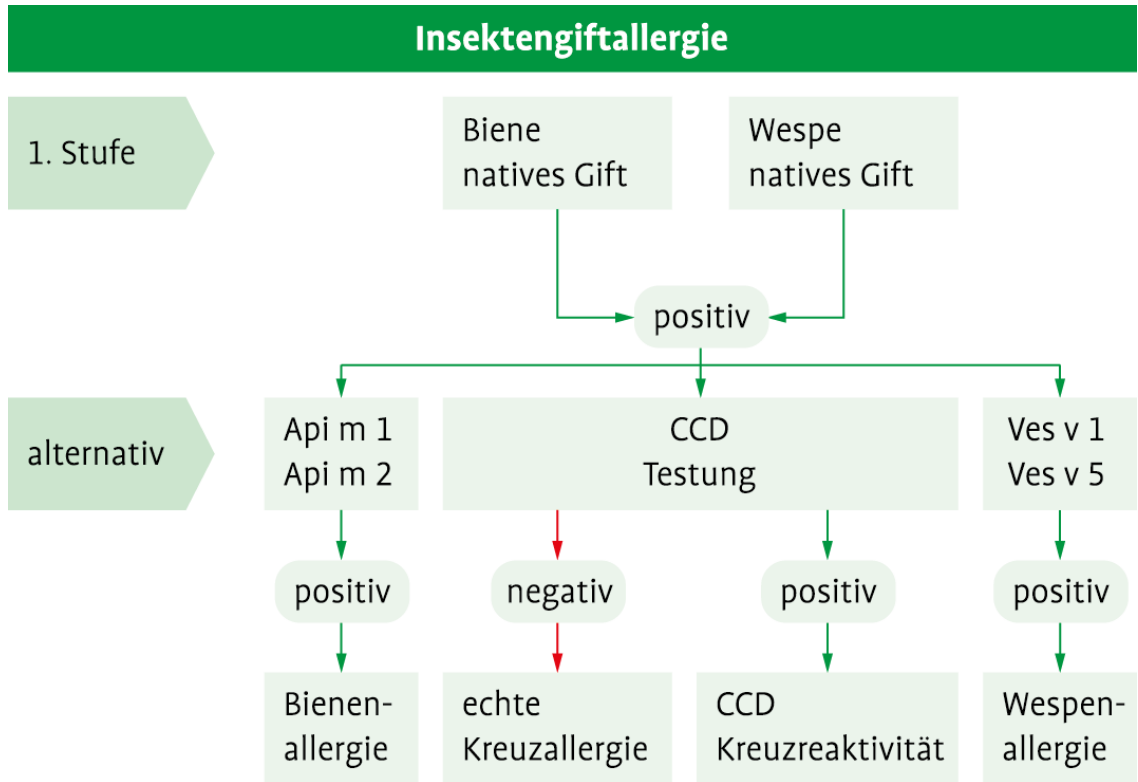
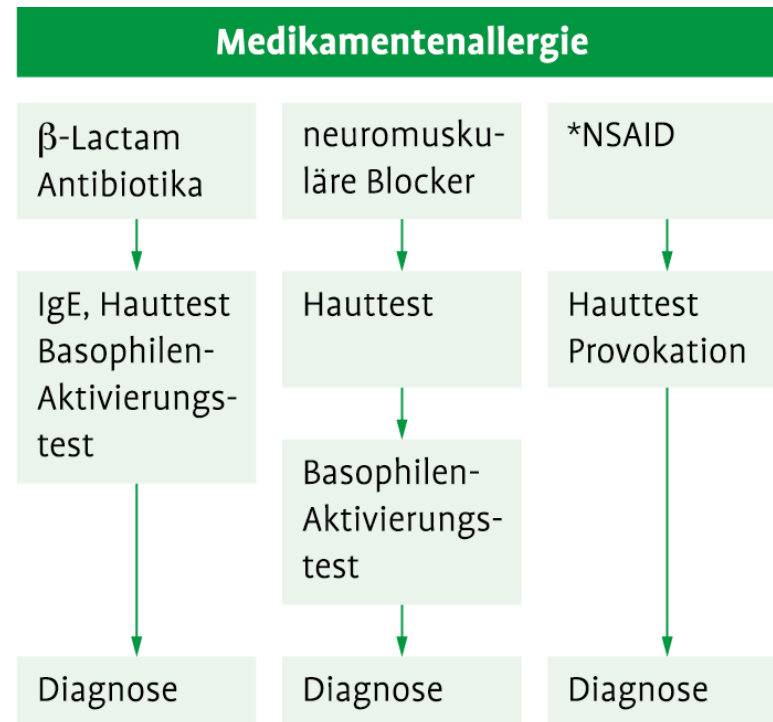


Abb. 8.12: Diagnostikpfad Insektengiftallergie . Die erste Stufe ist die Testung mit nativen Bienen- und Wespengiften oder alternativ mit den angegebenen Allergenkomponenten. Den Komponenten kommt eine besondere Bedeutung zu, wenn eine Reaktivität gegen Biene und Wespe gleichzeitig festgestellt wird. Hier kann es sich um eine echte Kreuzallergie (sehr selten!) oder eine unspezifische Kreuzreaktivität (vor allem auf CCD-Determinanten) handeln. Letztere kann durch die Testung von spezifischen CCD-enthaltenden Antigenen, die als Proteine selbst keine Allergene sind, überprüft werden. Rekombinante Allergene enthalten selbst keine Kohlenhydratseitenketten, sodass sie im Falle einer IgE-Reaktivität gegen Kohlehydratseitenketten nicht reagieren.

Abb. 8.13: Diagnostikpfad Medikamentenallergie. In der Diagnostik einer Allergie gegen β -Laktam-Antibiotika spielt die Messung von spezifischen IgE-Antikörpern eine zentrale Rolle. Die Ergebnisse des zellulären Basophilen-Aktivierungstests sind in Bezug auf Sensitivität und Spezifität vergleichbar. Die Diagnose einer Allergie auf Anästhetika (neuromuskuläre Blocker) ist anamnestisch und diagnostisch schwierig. Hier steht der Hauttest in der ersten Stufe. Der Basophilen-Aktivierungstest kann insbesondere bei negativen Hauttestresultaten bei der Diagnose helfen. Bei einer Allergie auf nichtsteroidale Medikamente (NSAID, z. B. Aspirin, Paracetamol, Ibuprofen) spielen IgE-Reaktivitäten i. d. R. keine Rolle. Die Wertigkeit der zellulären Diagnostik ist noch nicht eindeutig geklärt. Bislang kann nur durch lokale Provokationstests (Haut, Atemwege) eine schlüssige Diagnose gestellt werden.



*NSAID = nichtsteroidale Antiphlogistika

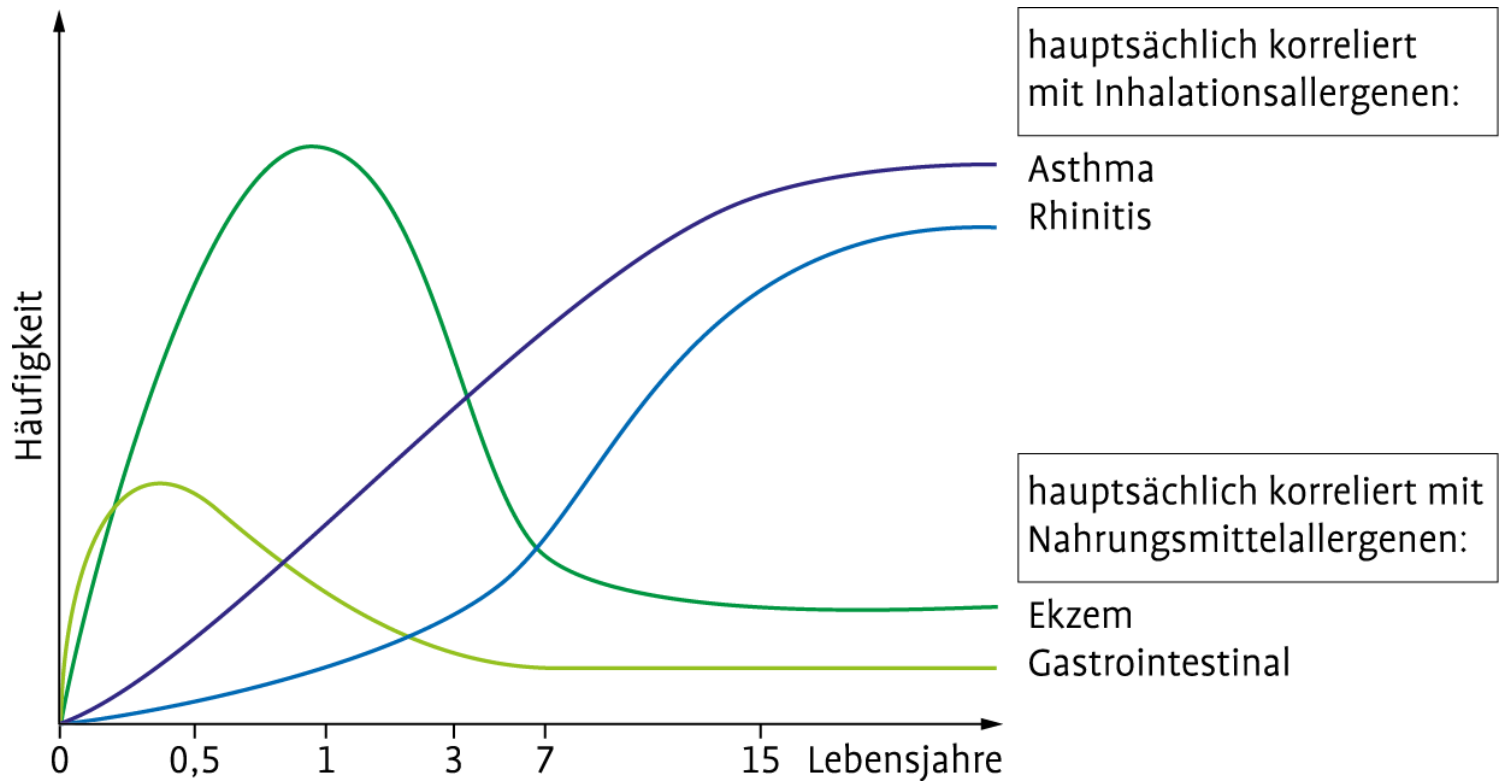


Abb. 8.14: Die Dynamik atopischer Manifestationen in Abhängigkeit von Lebensalter und Allergen-Spektrum.

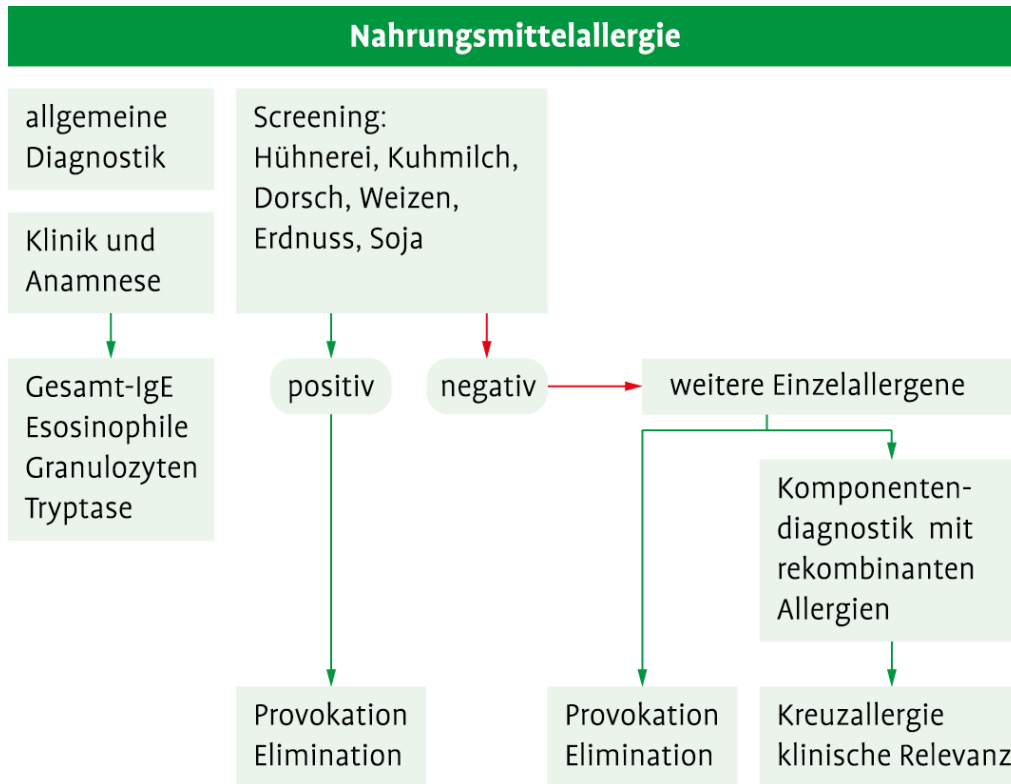


Abb. 8.15: Diagnostikpfad Nahrungsmittelallergie . Die hier aufgelisteten Nahrungsmittel im Primär- Screening erfassen ca. 90 % der im Kindesalter relevanten Nahrungsmittel. Wird das Screening mit einem „Mischallergen“ durchgeführt, so bedarf ein positives Ergebnis der Aufschlüsselung durch Einzelallergen-Bestimmung. Die Untersuchung einzelner molekularer Komponenten erlaubt Rückschlüsse auf Kreuzallergien bzw. klinischer Relevanz einer Sensibilierung auf Nahrungsmittel. Die Auswahl der zu testenden Allergene richtet sich nach der Anamnese des Patienten.

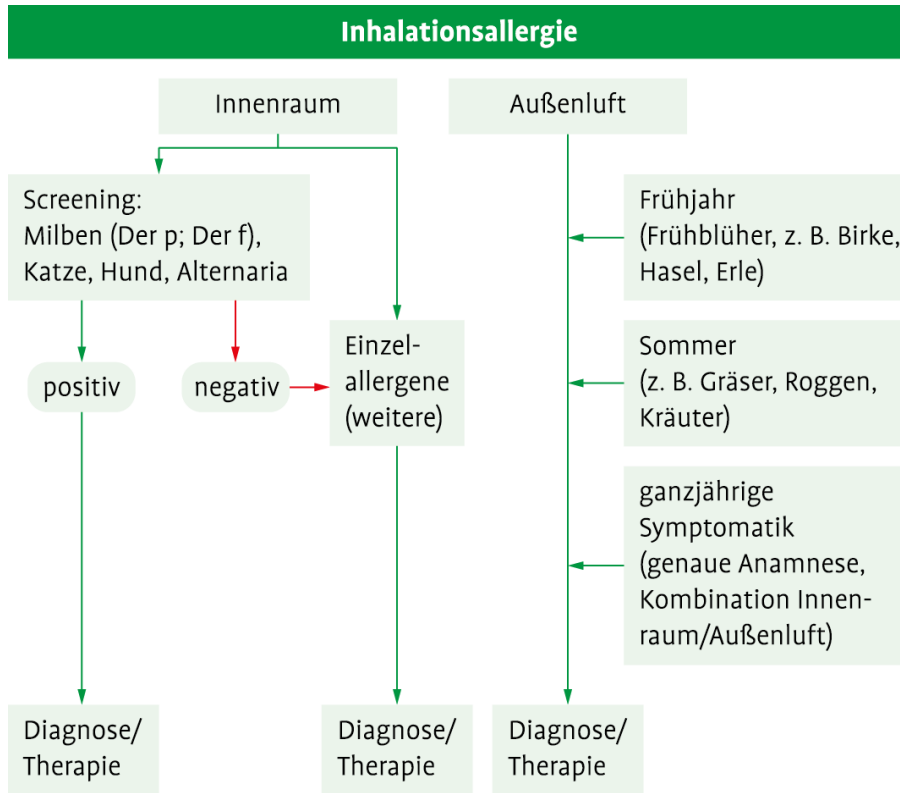


Abb. 8.16: Diagnostikpfad Inhalationsallergie . Die Auswahl der zu testenden Allergene bei Verdacht auf eine Innenraum-Allergie beruht auf einer ausführlichen Anamnese. Die wichtigsten Auslöser für eine Außenluft-Allergie sind Pollen. Der jeweilige lokale Pollenflugkalender ist zu beachten. Die wichtigsten Frühblüher sind Birke, Hasel und Erle. Unter ihnen besteht eine breite Verwandtschaft, sodass die Allergiediagnostik mit Birke das gesamte Spektrum der Frühblüher abdeckt. Ähnliches gilt auch für die im Sommer blühenden Gräser. Auch hier bestehen zwischen den verschiedenen Gräserfamilien breite Verwandtschaften. Bei ganzjähriger Symptomatik ist die genaue Anamnese eine Kombination.

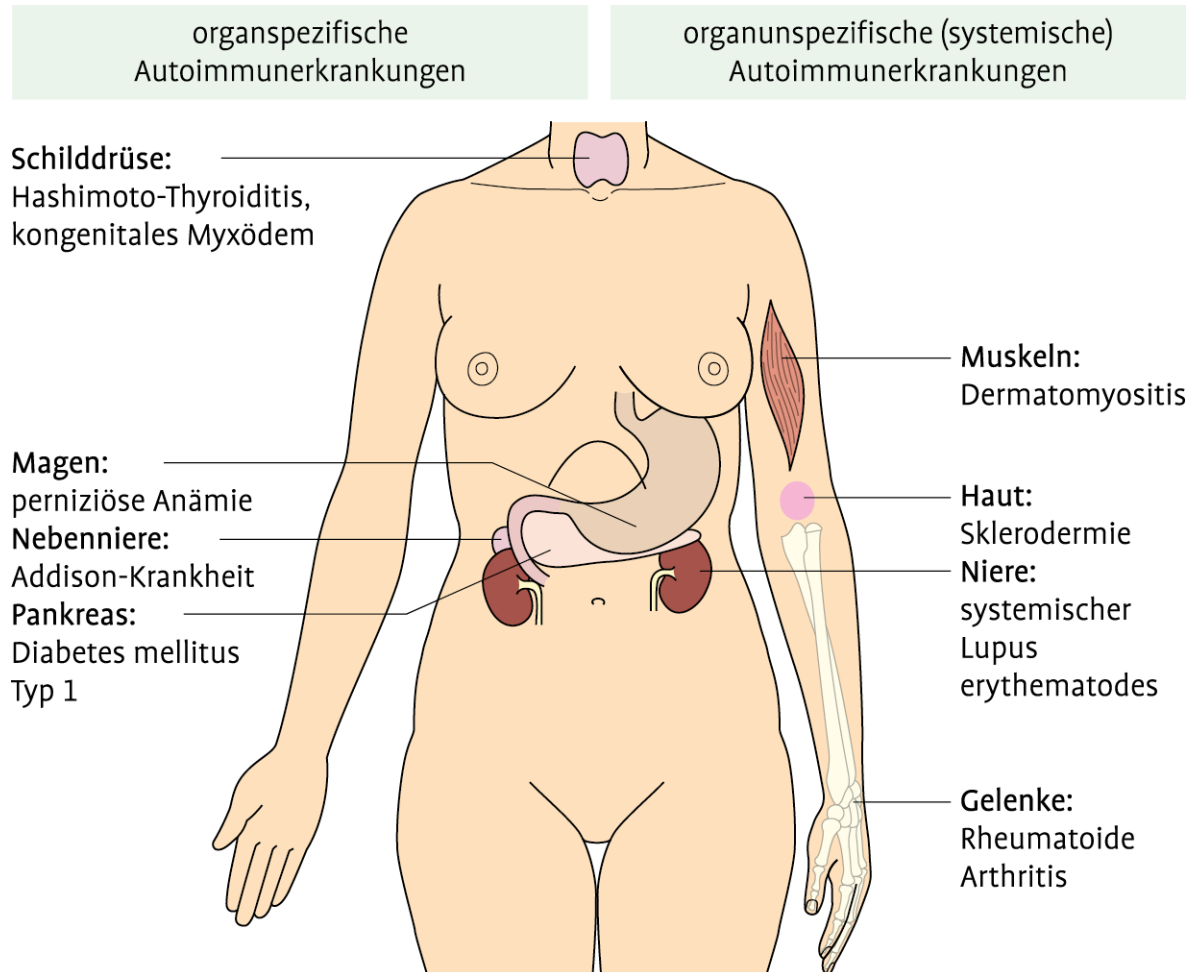


Abb. 8.17: Beispiele für wichtige organspezifische und -unspezifische Autoimmunerkrankungen.

Tab. 8.13: ACR/EULAR Diagnosekriterien für eine RA (2010).

A. Gelenkbeteiligung (Synovitis)	Punkte-Score
– 1 großes Gelenk	0
– 2–10 mittlere/große Gelenke	1
– 1–3 kleine Gelenke	2
– 4–10 kleine Gelenke	3
– > 10 Gelenke (mind. 1 kleines Gelenk)	5
B. Serologie	
– RF und APCA negativ	0
– RF oder ACPA niedrig positiv	2
– RF oder APCA hoch positiv (> 3-facher Normwert)	3
C. Dauer der Symptome	
– < 6 Wochen	0
– ≥ 6 Wochen	1
D. Entzündungsmarker	
– CRP und BSG normal	0
– CRP oder BSG erhöht	1

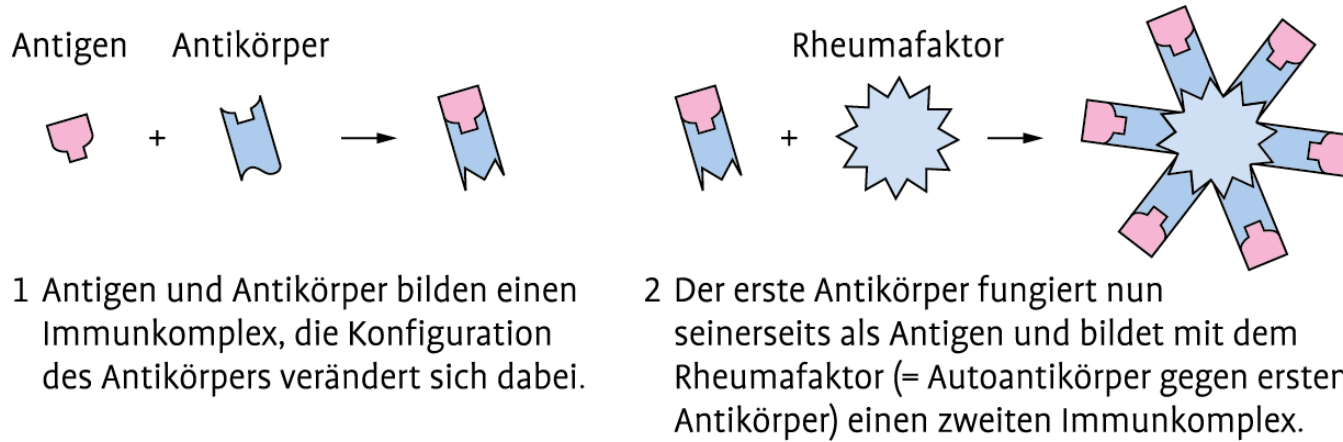


Abb. 8.18: Funktionsweise von Rheumafaktoren.

Krankheitsbild	Häufigkeit (%)
rheumatoide Arthritis	70–90
Sjögren-Syndrom	75–95
mixed connective tissue disease	50–60
systemischer Lupus erythematoses	15–35
systemische Sklerose	20–30
gemischte Kryoglobulinämie Typ II	100 (monoklonale IgM-Rheumafaktoren)
systemische Vaskulitiden (u. a. granulomatöse Polyangiitis [M. Wegener])	5–20
chronische Sarkoidose	5–30
Gesunde < 50 Jahre	< 5
Gesunde > 70 Jahre	0–25

Tab. 8.14: Auftreten von Rheumafaktoren bei verschiedenen Erkrankungen.

Krankheitsbild	Häufigkeit (%)
rheumatoide Arthritis	70
frühe rheumatoide Arthritis (Laufzeit bis zu 1 Jahr)	57
systemischer Lupus erythematoses	6
Sjögren-Syndrom	3
systemische Sklerose	5
Poly-/Dermatomyositis	0,6
systemische Vaskulitiden	4
Psoriasis-Arthritis	4
andere Spondyloarthropathien	2
Borreliose	5
reaktive u. virale Arthritiden	3
Arthrose u. a. nichtentzündliche rheumatische Erkrankungen	5
entzündliche Darmerkrankungen	0,9
autoimmune Schilddrüsenerkrankungen	1
Infektionskrankheiten (ohne Arthritis)	3
Gesunde (auch im höheren Alter)	0,3

Tab. 8.15: Auftreten von ACPA bei verschiedenen Erkrankungen.

Entzündliche Arthritiden	Erkrankungen	Laboruntersuchungen
autoimmunologisch	Kollagenosen (z. B. SLE)	antinukleäre Antikörper (ANA)
	Vaskulitiden (z. B. Morbus Wegener)	Anti-Neutrophilen-Cytoplasma-AK (ANCA)
seronegative Spondylarthropathien	ankylosierende Spondylitis (M. Bechterew)	HLA-B27
	Psoriasis-Arthritis	
	enteropathische Arthritiden bei chron. Darmerkrankungen (z. B. M. Crohn) Borrelien-Arthritis (selten)	
infektiöse/septische Arthritiden	bakterielle Infektion (v. a. Staphylokokken [ca. 75 %] und gramnegative Erreger)	Gelenkpunktat (Mikroskopie, Kultur)
infektreaktive Arthritiden	posturethritische, postenteritische, und andere Bakterien (Salmonellen, Shigellen, Yersinien, etc.) , Viren, Pilze, Parasiten	Serologie, ggf. Erregernachweis (PCR)
Kristallarthropathien	Gicht, Pseudogicht	Harnsäure, Gelenkpunktat (Kristalle)

Tab. 8.16: Empfehlungen weiterer Laboruntersuchungen zum Ausschluss/Nachweis differentialdiagnostisch relevanter Erkrankungen der frühen RA.

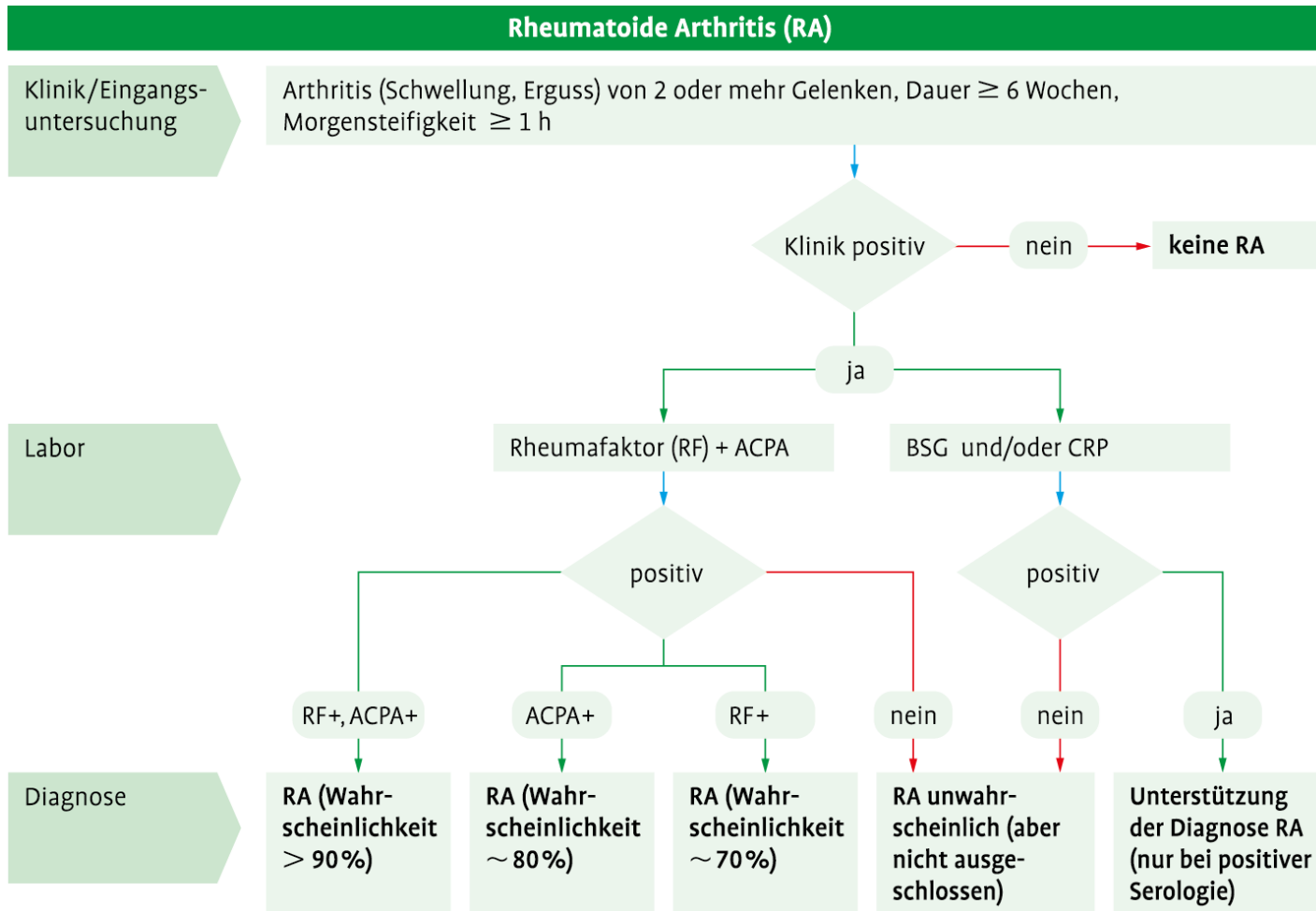
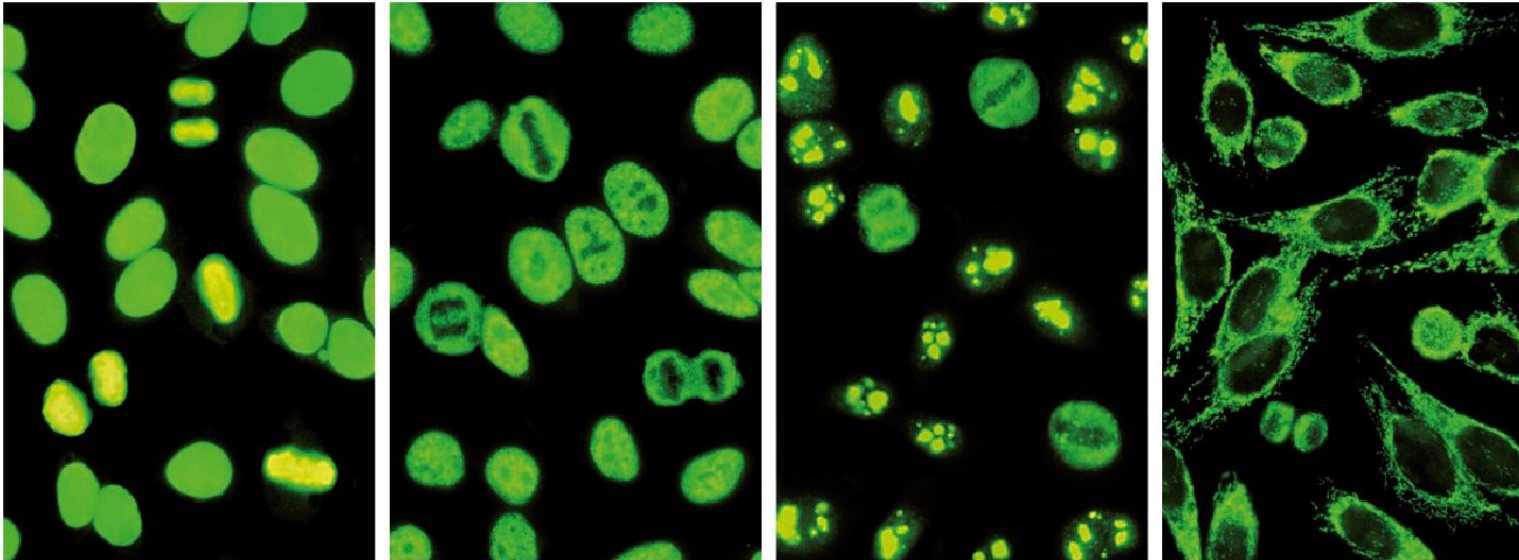


Abb. 8.19: Diagnostikpfad Rheumatoide Arthritis.

Zur Diagnosestellung des SLE müssen mindestens 4 der folgenden Kriterien vorliegen:

1. Schmetterlingserythem
 2. diskoides Erythem
 3. Fotosensibilität
 4. Schleimhautulzera (oral oder nasal)
 5. Arthritis (nichterosiv, ≥ 2 Gelenke)
 6. Serositis (Pleuritis, Perikarditis)
 7. Nierenbeteiligung (Proteinurie $> 0,5$ g/d oder pathologische Zylinder im Urin)
 8. ZNS-Beteiligung (Psychosen, Krampfanfälle)
 9. hämatologische Befunde (hämolytische Anämie, Leukopenie, Lymphopenie oder Thrombozytopenie)
 10. immunologische Befunde (dsDNA-AK oder Sm-AK oder Antiphospholipid- Antikörper)
 11. antinukleäre Antikörper
-

Tab. 8.17: ACR-Klassifikationskriterien SLE (1982, modifiziert 1997).



Muster: homogen

fein-granulär

nukleolär

zytoplasmatisch

Abb. 8.20: Fluoreszenzmuster bei der indirekten Immunfluoreszenz mit Hep2-Zellen.

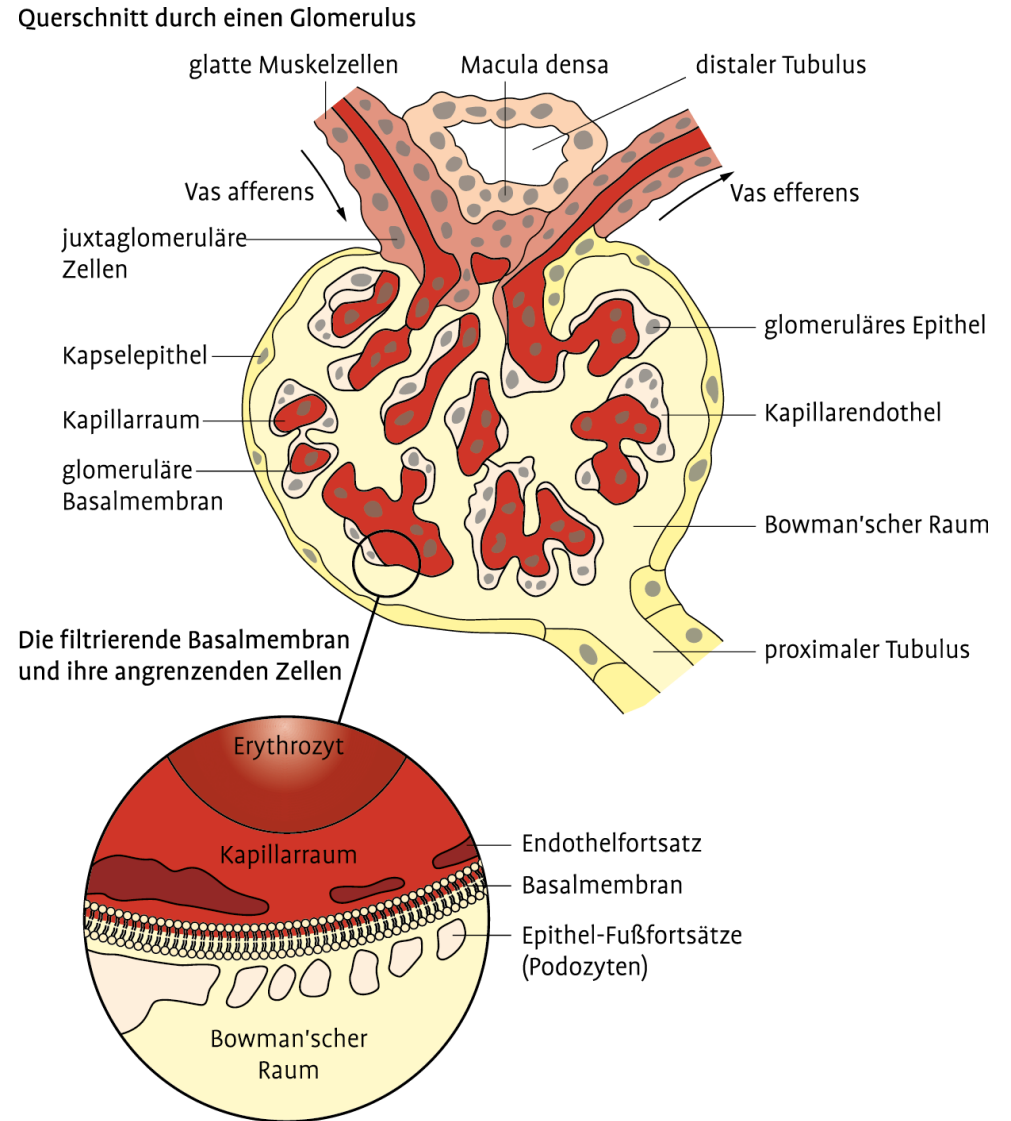
Krankheitsbild	Häufigkeit (%)
systemischer Lupus erythematodes	98
mixed connective tissue disease	99
Sjögren-Syndrom	60
progressive Sklerodermie	50
rheumatoide Arthritis	30
Poly-/Dermatomyositis	20
Panarteriitis nodosa	15
chronische Hepatitis	30
lymphoretikuläre Erkrankungen	15
Gesunde > 60 Jahre	5–10
Gesunde < 60 Jahre	3–5

Tab. 8.18: Auftreten von antinukleären Antikörpern (ANA) bei verschiedenen Erkrankungen und Gesunden.

Fluoreszenzmuster	Antikörper gegen	Vorkommen	Assoziation
homogen	dsDNA*	SLE	Nierenbeteiligung, Aktivität
	Nukleosomen	SLE	
	Histone	Medikamenten-induzierter Lupus	
grobgranulär	Sm*	SLE	Aktivität
	U1-RNP	Mischkollagenose (Sharp-Syndrom), SLE	Raynaud-Phänomen, weniger aggressiver Verlauf
feingranulär	SS-A/SS-B	Sjögren-Syndrom, neonataler Lupus, SLE	Photosensitivität
zytoplasmatisch	Ribosomale P-Proteine	SLE	neuropsychiatrische Manifestationen
	Phospholipide	primäres APS sekundäres APS (SLE 40 %)	thromboembolische Manifestation (arterielle oder venöse Thrombosen, rezidivierende Aborte)

Tab. 8.19: Stellenwert verschiedener Auto-AK bei der Diagnose und Klassifikation des SLE (*ACRKriterium für SLE).

Abb. 9.1: Das Glomerulum als Ort der glomerulären Filtration (modifiziert nach Dade Behring, Proteindiagnostik 1991 und Nephro-News, 4/Ausgabe 4/03, S. 14).



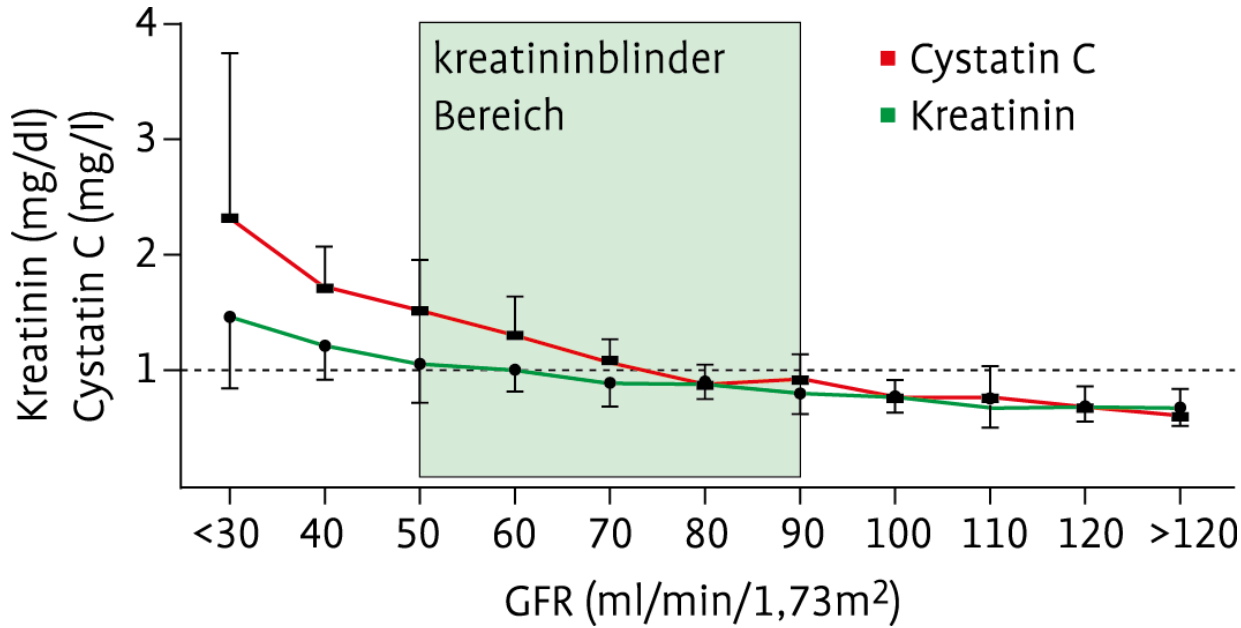


Abb. 9.2: Beziehung zwischen Kreatinin bzw. Cystatin C im Serum (y-Achse) und glomerulärer Clearance (X-Achse) (nach: Newman DJ. Kidney Int 1995).

GFR (ml/min) > 65 Jahre	GFR (ml/min) 18–65 Jahre	GFR (ml/min) < 18 Jahre	Empfohlene Untersuchungen
> 90	> 120	> 140	keine
60–89	< 120	< 140	Urinuntersuchung mit Teststreifen
30–59	60–89	< 120	Teststreifen, α_1 -M, Albumin, Sediment (evtl. Nierenbiopsie)
15–29	30–59	60–89	Teststreifen, α_1 -M, Albumin, Sediment (evtl. Nierenbiopsie)
	15–29	30–59	evtl. Nierenbiopsie

Tab. 9.1: Altersspezifische Abklärung der GFR-Verminderung.

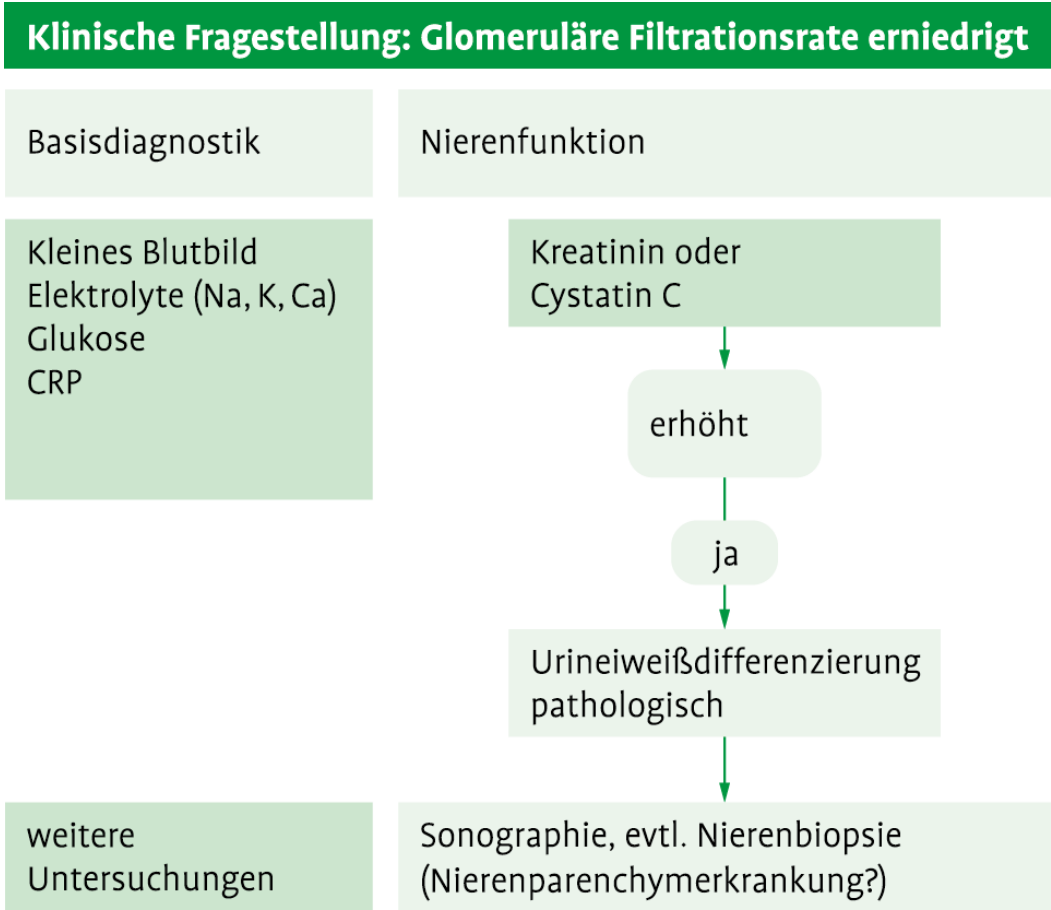
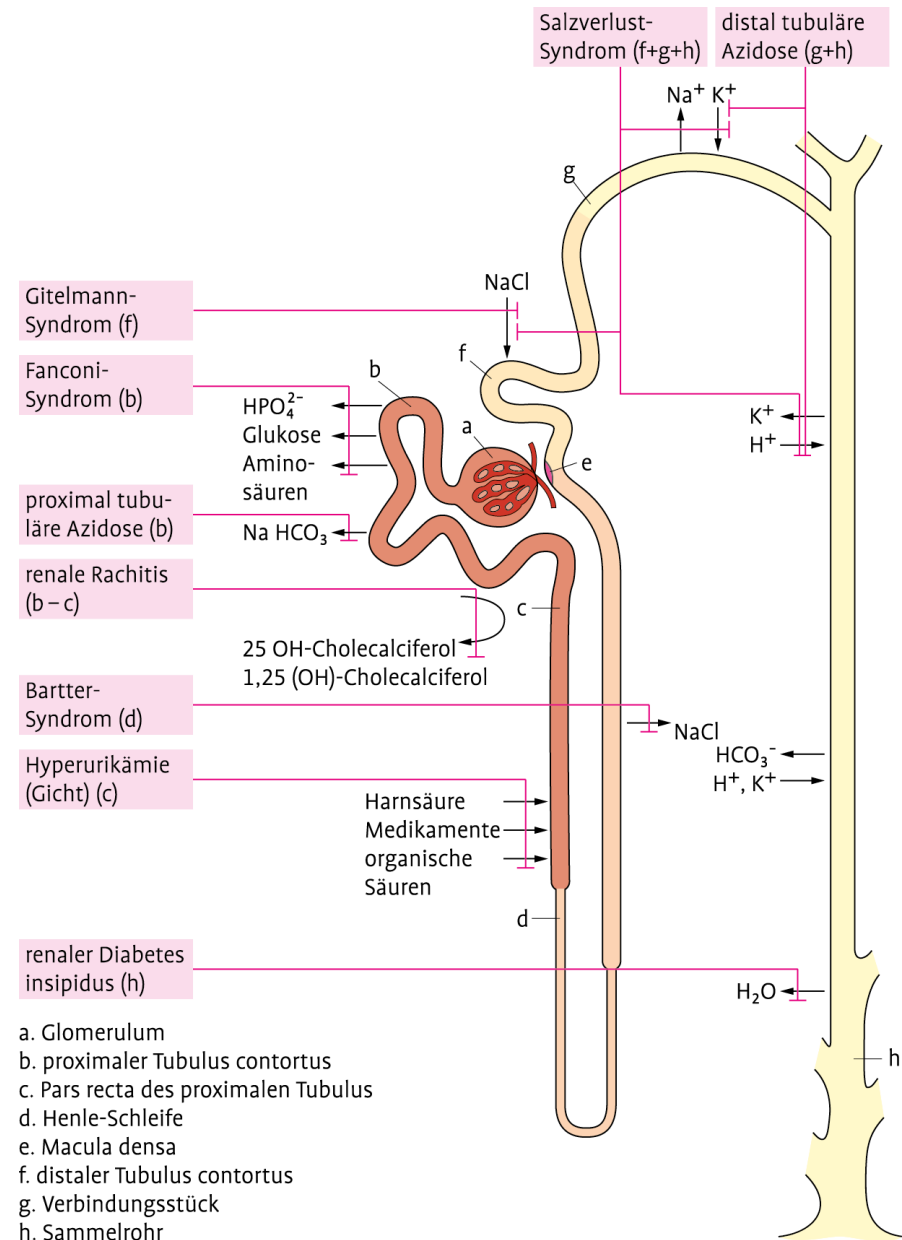


Abb. 9.3: Diagnostikpfad: glomeruläre Filtrationsrate (GFR).

Abb. 9.4: Tubuläre Transportfunktion und ihre Störungen
(modifiziert nach Dade Behring, Proteindiagnostik 1991).



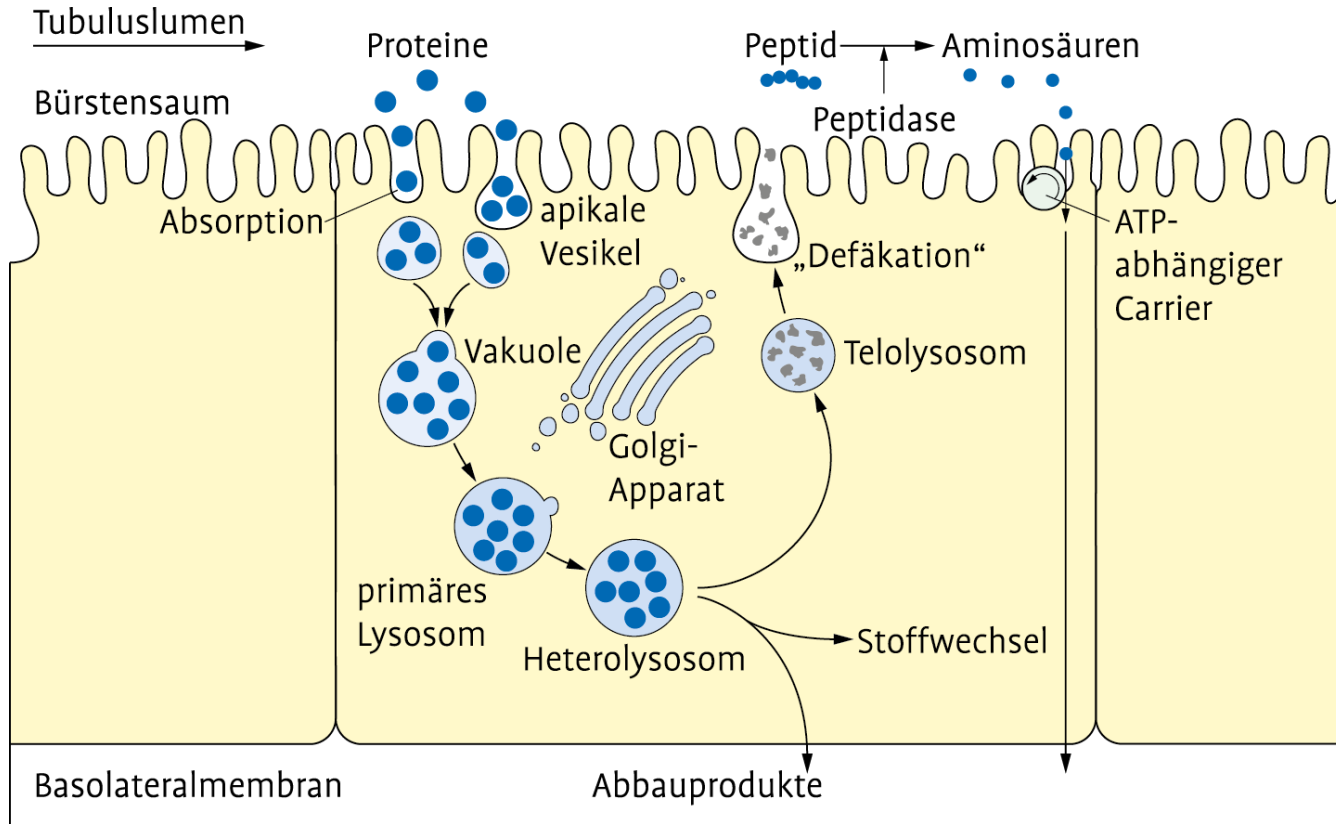
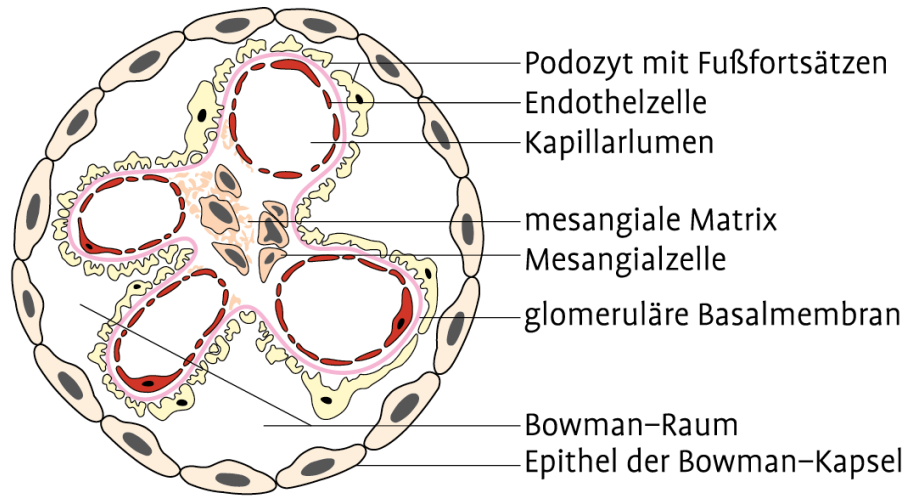


Abb. 9.5: Tubuläre Mechanismen der Protein- und Peptidresorption (nach Guder/Hofmann, aus: Niere und ableitende Harnwege, Hrsg. H. Renz, de Gruyter).



physiologische Morphologie eines Glomerulums

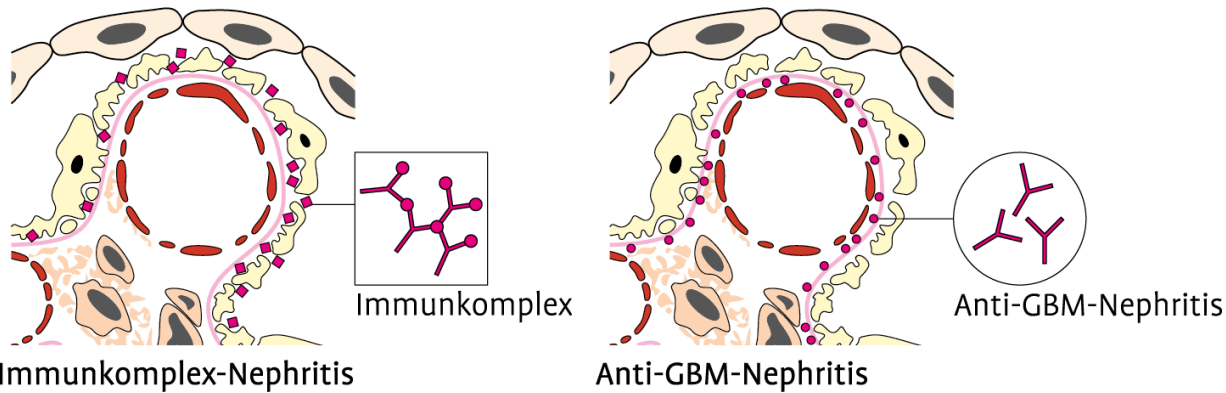


Abb. 9.6: Entstehung von Glomerulonephritiden (modifiziert nach Dade Behring, Proteindiagnostik 1991).

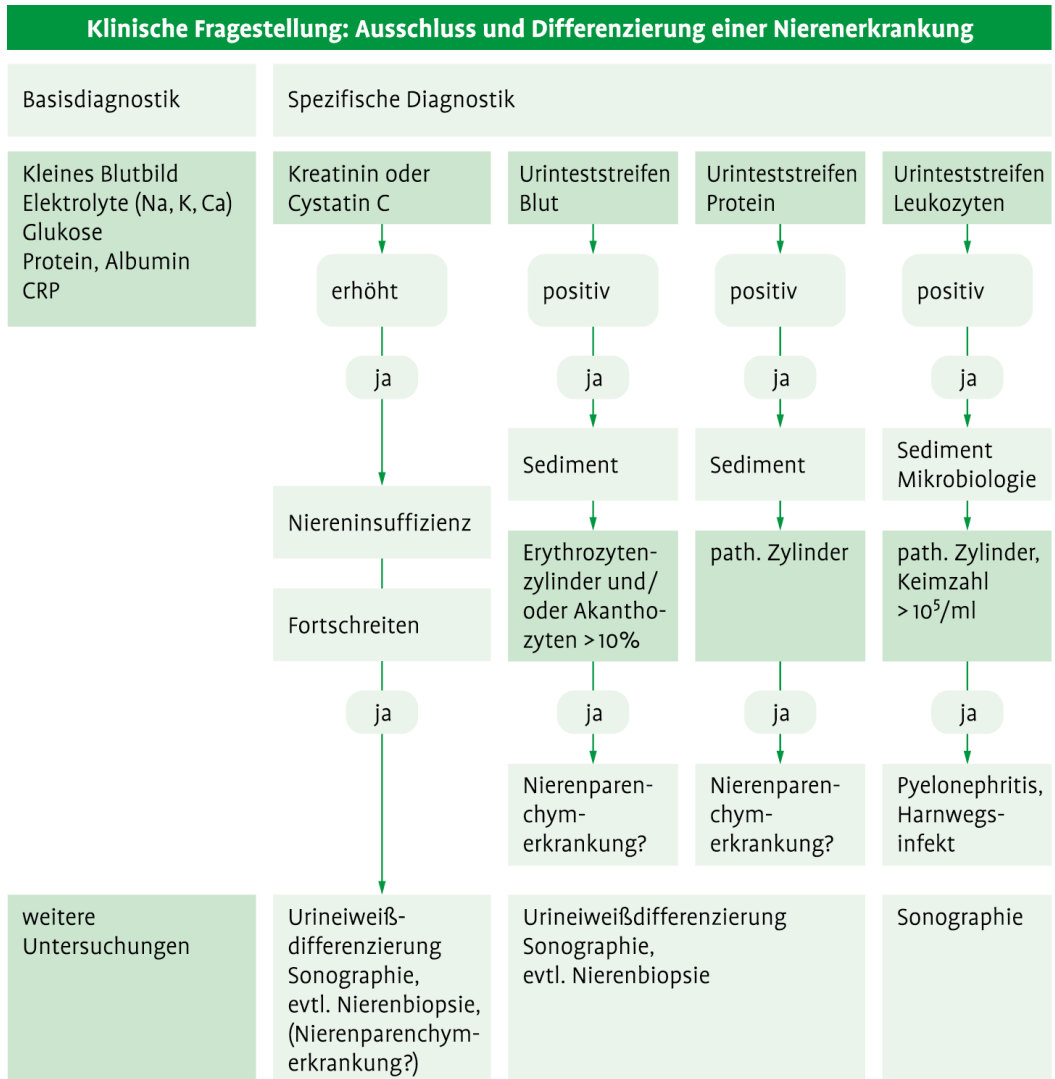


Abb. 9.7: Diagnostikpfad: Ausschluss und Differenzierung einer Nierenerkrankung .

Messgröße	Typische Erkrankungen	Normale Befunde
Protein (Albumin)	Glomerulopathie	< 300 mg/l (negativ)
Blut, Hb, Myoglobin	renal-postrenale Hämaturie	< 8×10^6 /l (negativ)
Leukozyten	postrenale Entzündung	< $5-8 \times 10^6$ Granulozyten/l (negativ)
Glukose	Diabetes mellitus Fanconi-Syndrom	< 2 mmol/l (negativ)
Nitrit	Bakteriurie, gramnegative Keime	< 0,6–1 mg/l (negativ)
pH	Steinträger	5–7,5
spezifisches Gewicht	Polyurie	1.010–1.042 (entspricht 300– 1.400 mosmol/kg Wasser)

Tab. 9.2: Urinteststreifen: Messgrößen, typische Erkrankungen; Nachweisgrenzen, Messbereich (modifiziert nach Guder, 2009)

Messgröße	Indikation	Normale Befunde
Albumin	beginnende diabetische Nephropathie, Nephrosklerose	< 20 mg/l (negativ)
Kreatinin	Konzentrierungsfähigkeit, Bezugsgröße	4,5–13 mmol/l (0,5–1,5 g/l)

Tab. 9.3: Spezielle Teststreifen zur Erfassung von Albumin und Kreatinin im Urin (modifiziert nach Guder, 2009).

Tab. 9.4: Formbestandteile im Harnsediment und damit verbundene Befunde.

Sedimentbefund Hinweis auf	Befunde Nierenerkrankung	Befunde ableitende Harnwege
Erythrozyten	Glomerulonephritis, Systemerkrankung	Tumoren der ableitenden Harnwege Nephrolithiasis, Traumen
Leukozyten	Pyelonephritis	entzündliche Erkrankungen der ableitenden Harnwege
Eosinophilurie	medikamentös bedingte interstitielle akute Nephritis	
Plattenepithelien		Beimischung aus dem äußeren Genitale bei der Frau
Übergangsepithelien		Entzündungen der ableitenden Harnwege
Nieren-Tubuloepithelien		generalisierte Viruserkrankungen, toxische Nierenschäden
Hyaline Zylinder	im normalen Urin nachweisbar bei Dehydratation und stärkerer Proteinurie vermehrt	
Erythrozytenzylinder	Glomerulonephritis, Systemerkrankung	
Leukozytenzylinder	akute und chronische Pyelonephritis	
Bakterienzylinder	akute und chronische Pyelonephritis	
Granulierte Zylinder	alle akuten und chronischen Nierenerkrankungen	
Wachszylinder	alle fortgeschrittenen Nierenerkrankungen	
Epithelzylinder	fortgeschrittene und akute Nierenerkrankungen (Tubulopathie)	
Fettzylinder	Nierenerkrankungen mit nephrotischem Syndrom	

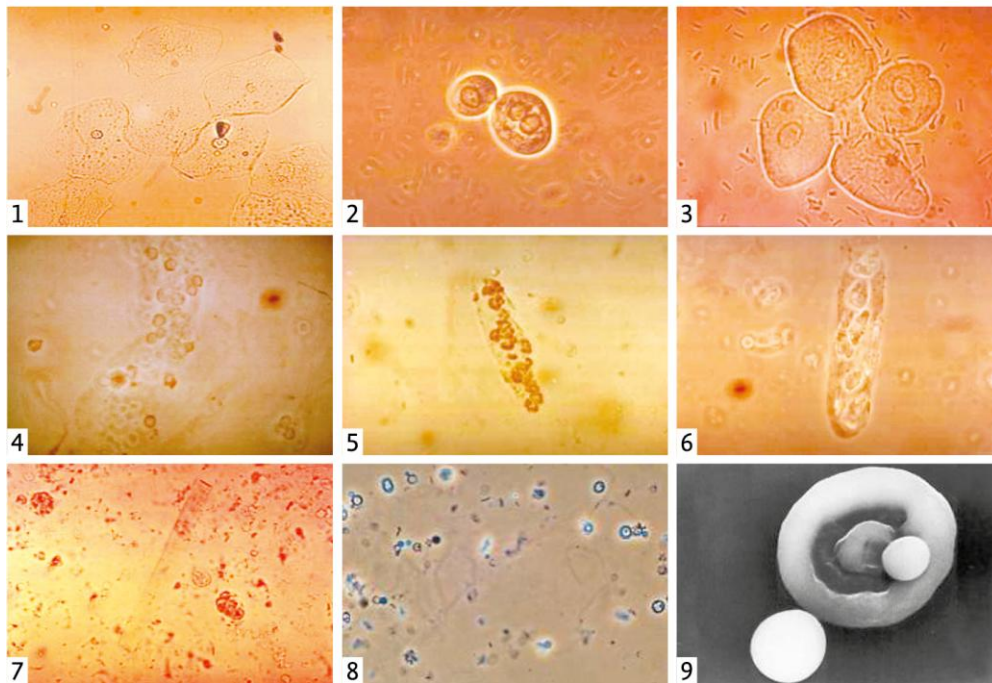
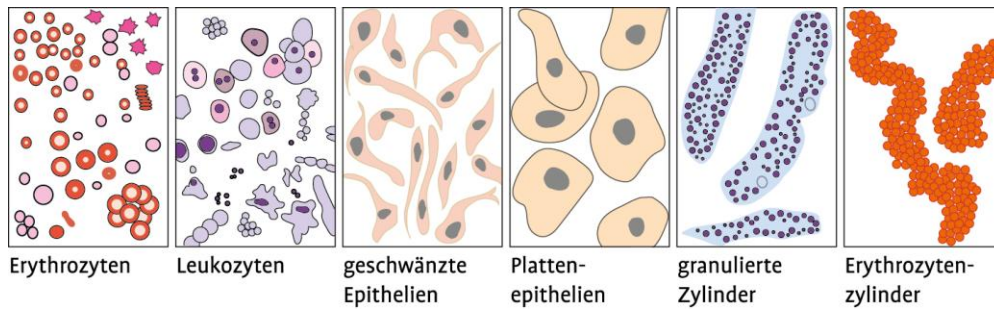
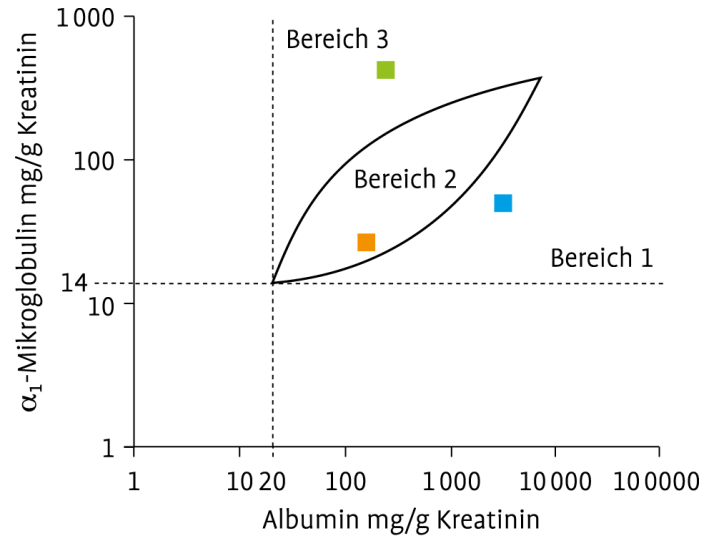


Abb. 9.8: Verschiedene geformte Zellbestandteile im Sediment. 1: Plattenepithelien; 2: Rundepithelien; 3: Übergangsepithelien; 4: Erythrozytenzylinder; 5: Granulozytenzylinder; 6: Epithelzylinder; 7: Wachszylinder; 8: Akanthozyten; 9: Akanthozyt.

Messgrößen im Urin	Referenz- bereich	Ergebnis		
		IgA-Nephro- pathie	diabetische Nephro- pathie Stadium III	Analgetika- Nephropathie
Gesamtprotein (mg/g Kreatinin)	< 100	4.096	173	1.486
IgG (mg/g Kreatinin)	< 10	326	27	157
Albumin (mg/g Kreatinin)	< 20	2.936	116	181
α_1 -Mikroglobulin (mg/g Kreatinin)	< 14	62	24	575

Tab. 9.5: Ausscheidung von Gesamtprotein, Albumin, IgG und α_1 -Mikroglobulin bei charakteristischen Fällen einer IgA-Nephropathie, Diabetes mellitus mit Nierenbeteiligung (Stadium III der diabetischen Nephropathie) und einer interstitiellen Nephropathie bei Gabe von Aminoglykosiden (nach Guder/Hofmann, aus: Niere und ableitende Harnwege, Hrsg. H. Renz, de Gruyter).

Abb. 9.9: Verteilung der Albumin- und α_1 -Mikroglobulin-Ausscheidung im Urin bei Patienten mit primärer Glomerulopathie (Bereich 1) oder tubulo-interstitieller Nephropathie (Bereich 3). Neben den Normbereichsobergrenzen für Albumin (20 mg/g Kreatinin) und α_1 -Mikroglobulin (14 mg/g Kreatinin) sind die Graphen der errechneten unteren und oberen Trennfunktionen für die drei Diagnosegruppen (Erwartungsgruppen) eingetragen. In der Schnittmenge (Bereich 2) liegen häufig Patienten mit einer diabetischen Nephropathie oder einer Nephrosklerose. Ergänzend dargestellt ist jeweils ein Beispielpatient mit IgA-Nephropathie, Diabetischer Nephropathie oder Analgetika-Nephropathie (nach Guder/Hofmann aus: Niere und ableitende Harnwege, Hrsg. H. Renz, de Gruyter).



- | | |
|---|----------------------------|
| klinische Erwartungsgruppen: | klinische Beispiele: |
| Bereich 1: primäre Glomerulopathie | ■ IgA-Nephropathie |
| Bereich 2: sekundäre Glomerulopathie
(u. a. diabetische Nephropathie,
Nephrosklerose) | ■ diabetische Nephropathie |
| Bereich 3: tubulo-interstitielle Nephropathie | ■ Analgetika-Nephropathie |

Selektive glomeruläre Proteinurie Albumin im Urin erhöht	Nichtselektive glomeruläre Proteinurie Albumin und IgG im Urin erhöht
minimal proliferierende Glomerulopathie membranöse Glomerulonephritis, Grad I fokal segmentale Glomerulonephritis, Stadium I IgA-Nephritis Stadium III der diabetischen Nephropathie	proliferative Glomerulonephritis (Vaskulitiden) membranoproliferative Glomerulonephritis epimembranöse Glomerulonephritis, Grad II und III fokal segmentale Glomerulonephritis, Grad II und III Stadium III und IV der diabetischen Nephropathie arterielle Hypertonie benigne Nephrosklerose EPH-Gestose
Nichtselektive glomeruläre plus tubuläre Proteinurie Albumin, IgG und α_1 -Mikroglobulin im Urin erhöht	Tubuläre Proteinurie α_1 -Mikroglobulin im Urin erhöht
renale Amyloidose Gold-Nephropathie D-Penicillamin-Glomerulonephritis diabetische Nephropathie (Stadium IV und V) membranoproliferative Glomerulonephritis systemische Vaskulitiden mit Nierenbeteiligung akute Nierentransplantatabstoßung	Pyelonephritis interstitielle Nephritis Analgetika-Nephropathie tubulotoxische Nephropathie (Aminoglykoside, Cisplatin, Kadmium, Quecksilber, Blei, Lithium) Fanconi-Syndrom renal tubuläre Azidose (Typ II) Myelomniere Chromoproteinnierniere (Malaria tropica, Rhabdomyolyse)

Tab. 9.6: Proteinuriemuster und ihre diagnostischen Erwartungsgruppen.

Proteinurie-Typ	selektiv	unselektiv	unselektiv/tubulär
Leitproteine	Albumin	Albumin/IgG	Albumin/IgG/ α_1 -Mikroglobulin
Konzentration Proteinurie	+	++	+++
Prognose	eher gut	→	eher schlecht

Tab. 9.7: Proteinurie: glomeruläre und tubuläre Marker und ihre prognostische Wertigkeit bei chronischen Glomerulopathien.

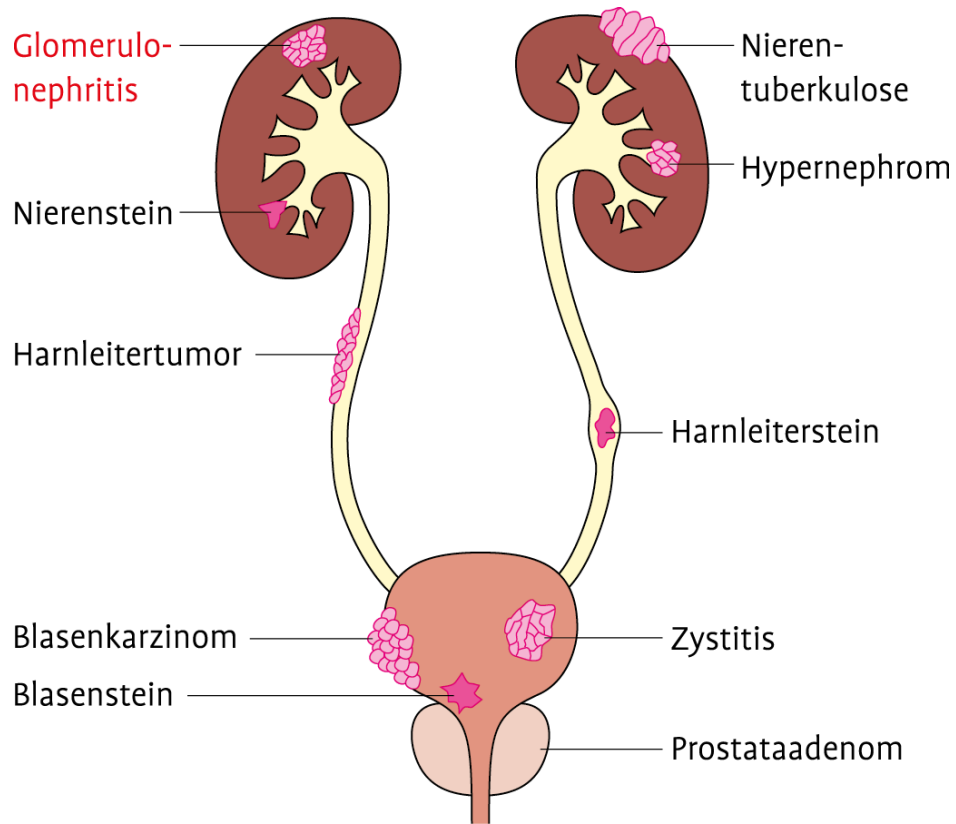
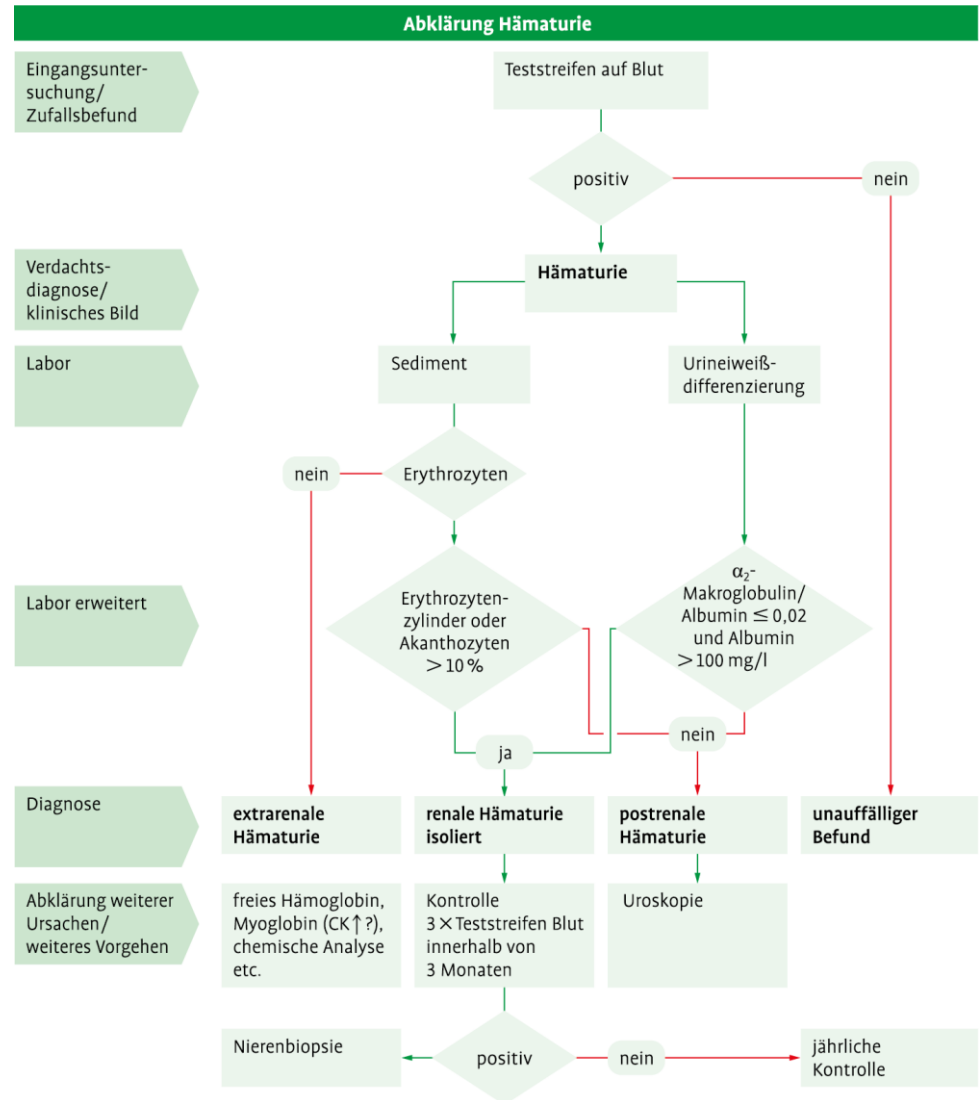


Abb. 9.10: Renale (rot) und postrenale (schwarz) Ursachen der Hämaturie (nach Guder/Hofmann, aus: Niere und ableitende Harnwege, Hrsg. H. Renz, de Gruyter).

Abb. 9.11: Diagnostikpfad: Abklärung Hämaturie.



Acute kidney injury network (AKIN)			Chronic kidney disease (CKD)	
AKI-Stadium	Kreatinin-Anstieg innerhalb < 7 Tage	Diurese	CKD-Stadium	GFR
			I	< 120 mL/min
I	1,5-fach = + 50 % oder > 0,3 mg/dL	< 90 mL/h	II	< 90 mL/min
II	2-fach = + 100 %	< 60 mL/h	III	< 60 mL/min
III	3-fach = + 200 % oder > 0,4 mg/dL	< 30 mL/h	IV	< 30 mL/min
IV	Oligurie > 24 Stunden Anurie > 12 Stunden	= Dialyse	V	< 15 mL/min D = Dialyse
			I –V, T	T = Zustand nach Nierentransplantation

Tab. 9.8: Stadien der akuten Nierenschädigung nach den Acute Kidney Injury Network-Kriterien (AKIN) und Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (Chronic Kidney Disease = CKD). Die AKI Stadien sind Kreatinin- und Diurese-basiert (Murrey et al, 2008), während die CKD-Stadien GFRbasiert sind (Levey et al, 2005).

Stadium		Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)	Albumin im Urin [mg/24h] [mg/l]		Blutdruck	Zeitverlauf [Jahre]
I	Hypertrophie	↑	< 30	< 20	normal	
II	glomeruläre Läsion	(↑)	< 30	< 20	normal	2–5
III	Mikroalbuminurie	normal	30–300	20–200	(↑)	10–15
IV	klinisch manifeste Nephropathie	↓	> 300	> 200	↑	10–25
V	Niereninsuffizienz	↓↓	> 500		↑	15–30

Tab. 9.9: Diabetische Nephropathie – Stadieneinteilung nach Mogensen.

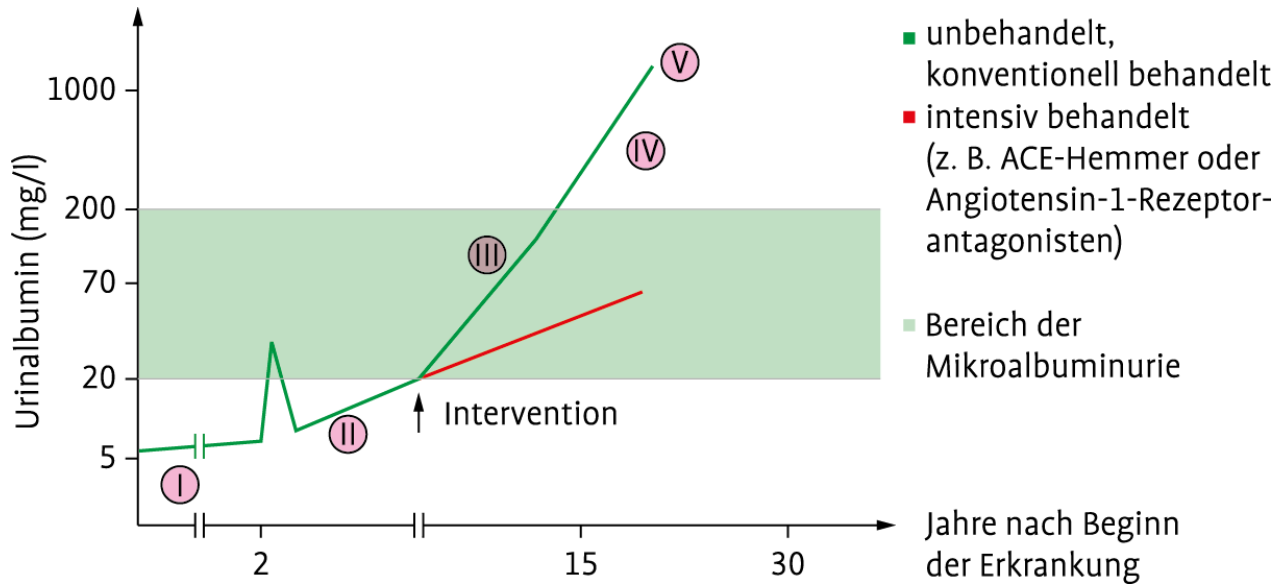


Abb. 9.12: Stadien (I–V) der diabetischen Nephropathie und Einfluss einer frühzeitigen Therapie auf den Krankheitsverlauf (nach Guder/Hofmann, aus: Niere und ableitende Harnwege, Hrsg. H. Renz, de Gruyter).

Name der Erkrankung	Pathomechanismus	Klinisch-chemische Symptome
idiopathische Hyperkalzurie	unbekannt; Defekt der proximalen Kalziumabsorption	Kalzurie. Hypophosphatämie, alk. Phosphatase erhöht
Pseudohypoparathyreoidismus	verminderte (fehlende) Ansprechbarkeit des proximalen Tubulus auf PTH, verminderte Bildung von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	Hypokalzämie, Hyperphosphatämie, PTH erhöht
sekundärer Hyperparathyreoidismus bei Niereninsuffizienz	verminderter Abbau von PTH, verminderte Ca-Reabsorption	Phosphat erhöht, PTH erhöht
renale Rachitis	verminderte Bildung von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in der Niere	Hypokalzämie
Pseudo-Vitamin-D-Mangel-Rachitis	Defekt der Vitamin-D ₁ -Hydroxylase	Hypokalzämie, alk. Phosphatase erhöht, PTH erhöht
hypophosphatämische Vitamin-D-resistente Rachitis	Defekt des Phosphat-Carriers?	Phosphat erniedrigt

Tab. 9.10: Störungen des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels mit renaler Ursache (nach Guder/Hofmann, aus: Niere und ableitende Harnwege, Hrsg. H. Renz, de Gruyter).

Name der Erkrankung	Pathomechanismus	Klinisch-chemische Symptome
angeborenes Salzverlustsyndrom (Pseudohypoaldosteronismus)	fehlende Ansprechbarkeit für Aldosteron der Na^+ , K^+ -ATPase	Hyponatriämie, Aldosteron erhöht, Renin erhöht
idiopathische Hypokaliämie (Bartter-Syndrom)	Defekt der NaCl -Absorption in der Henle-Schleife, Defekt der Kaliumabsorption	Hypokaliämie, Hypochlorämie, Renin und Aldosteron erhöht
idiopathische Hyperkaliämie mit Azidose	unbekannt	Hyperkaliämie, Renin, Aldosteron niedrig, Hypokaliurie
renale tubuläre Azidose (Typ 1)	Defekt der distalen Protonensekretion	Hyperchlorämische Azidose bei Urin $\text{pH} > 6$, Hyperkalziurie, Ca-Phosphatsteine
renaler Diabetes insipidus	mangelnde Ansprechbarkeit des Sammelrohrs auf ADH	Hypoosmolalität des Urins, Polyurie, kein Effekt von ADH

Tab. 9.11: Störungen der Funktion des distalen Tubulus und des Sammelrohrsystems (nach Guder/Hofmann, aus: Niere und ableitende Harnwege, Hrsg. H. Renz, de Gruyter).

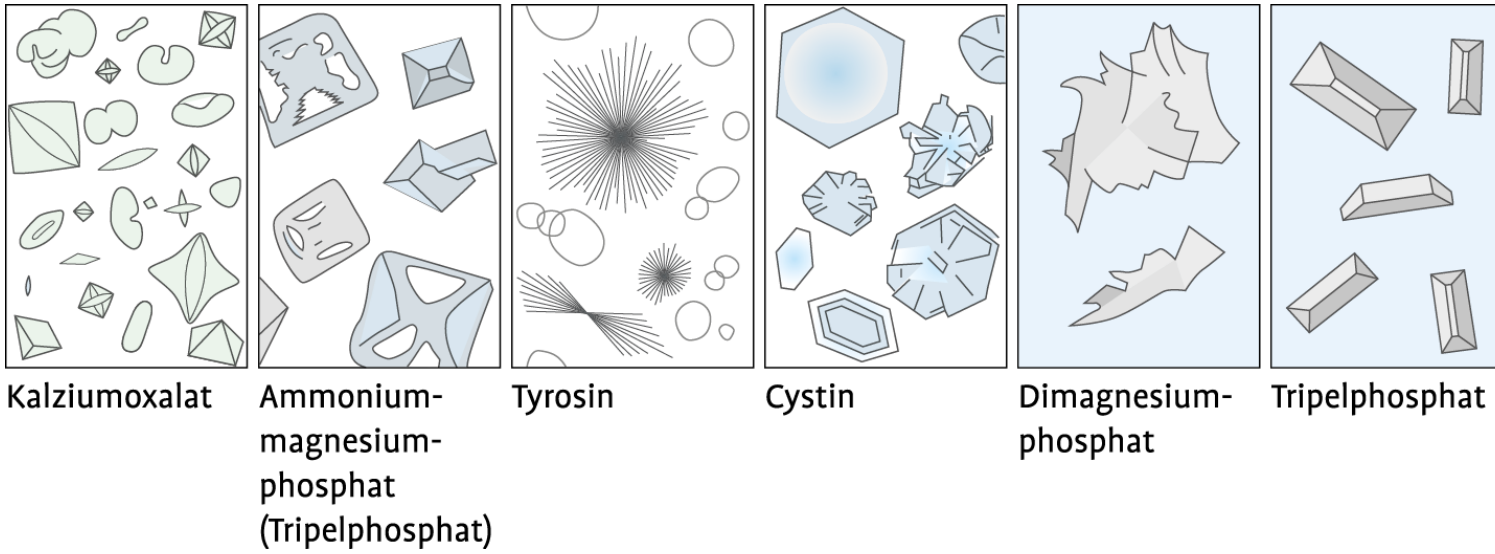


Abb. 9.13: Steine.

Tab. 9.12: Harnkonkremente. Chemische Zusammensetzung, Ursachen und Häufigkeit, nach einer Studie von Kisters u. Greiling, 1982 (nach Guder/Hofmann, aus: Niere und ableitende Harnwege, Hrsg. H. Renz, de Gruyter).

Steinform	Chemische Zusammensetzung (Kristallstruktur)	Häufigkeit	Ursachen
Kalziumsteine	Kalziumoxalat-monohydrat (Whewellit) $\text{Ca}(\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	32,7 %	idiopathische Hyperkalziurie, renale tubuläre Azidose
	Kalziumoxalat-dihydrat (Weddellit) $\text{Ca}(\text{COO})_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	10,9 %	Pankreasinsuffizienz (alim. Hyperoxalurie)
	Kalziumphosphate (Apatit) $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ -Hydroxylapatit $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{CO}_3)_2(\text{OH}, \text{CO}_3)_2$ -Carbonatapatit	5,7 %	angeborene Oxalurie, Hyperparathyreoidismus, Knochenmetastasen
	Kalziumhydrogenphosphat (Brushit) CaHPO_4	0,9 %	Milch-Alkali-Syndrom, Vitamin-D-Überdosierung
	Mischsteine aus Oxalat und Apatit	14,9 %	Myelom, Leukämie
Uratsteine	Harnsäure $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$	16,9 %	Gicht (primär, sekundär), Azidose (Urin pH < 6),
	Ammoniumurat $\text{NH}_4\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3$	0,5 %	Harnsäureüberproduktion, (Zytostatikatherapie, Leukosen),
	Natriumurat $\text{NaC}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0,2 %	Alkohol, Dehydratation)
Cystinsteine	Cystin $\text{S}_2[\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}]_2$	0,8 %	Cystinurie
Phosphatsteine	Magnesiumammoniumphosphat (Struvit) $\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$	6,0 %	Pyelonephritis, Urin pH über 7,5
	Kalziumphosphat (Apatit) s.o.	5,7 %	
	Mischsteine aus Struvit und Apatit	8,1 %	
Sonstige Konkremeente	Mischsteine aus Oxalat und Harnsäure	1,3 %	
	Protein	0,4 %	
	Quartz (SiO_2)	0,3 %	
	Kalzit (CaCO_3)	0,2 %	

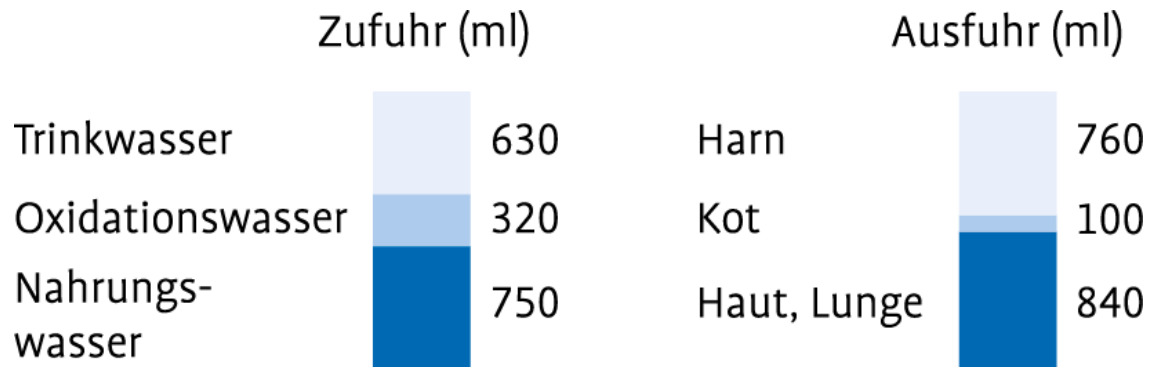
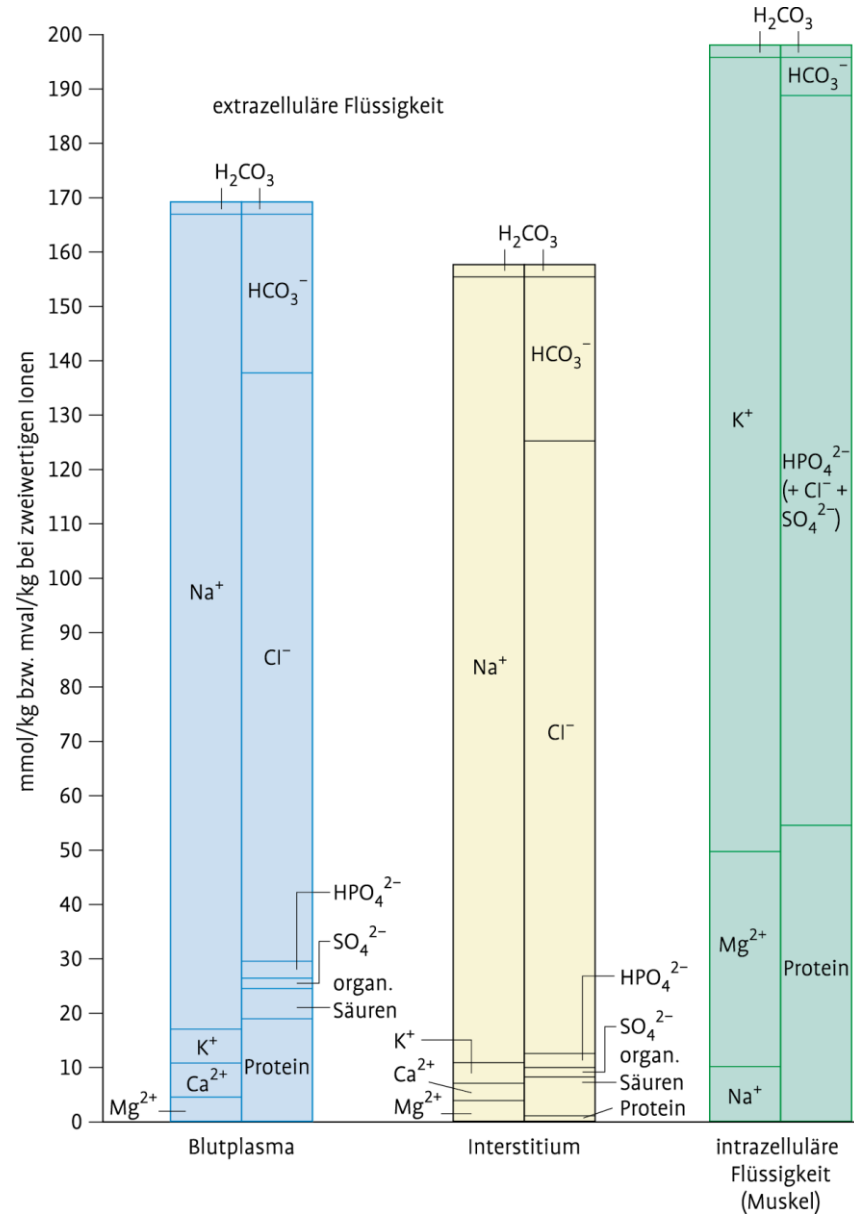


Abb. 10.1: Täglicher minimaler Flüssigkeitsumsatz des Erwachsenen.

Abb. 10.2: Ionen- und Proteinkonzentrationen der Flüssigkeitskompartimente nach Gamble.



Kompartiment	Wasser	Natrium	Kalium
Intrazellulärraum	55	2	92,5
Extrazellulärraum	45	98	7,5
Plasma	7,5	} 50	} 2
Interstitium	20		
Bindegewebe und Knochen	15	40	5,5
transzellulärer Raum	2,5	8	k. A.
Gesamt	100	100	100

Tab. 10.1: Prozentuale Verteilung von Wasser, Natrium und Kalium in den einzelnen Flüssigkeitskompartimenten (k. A. = keine Angaben).

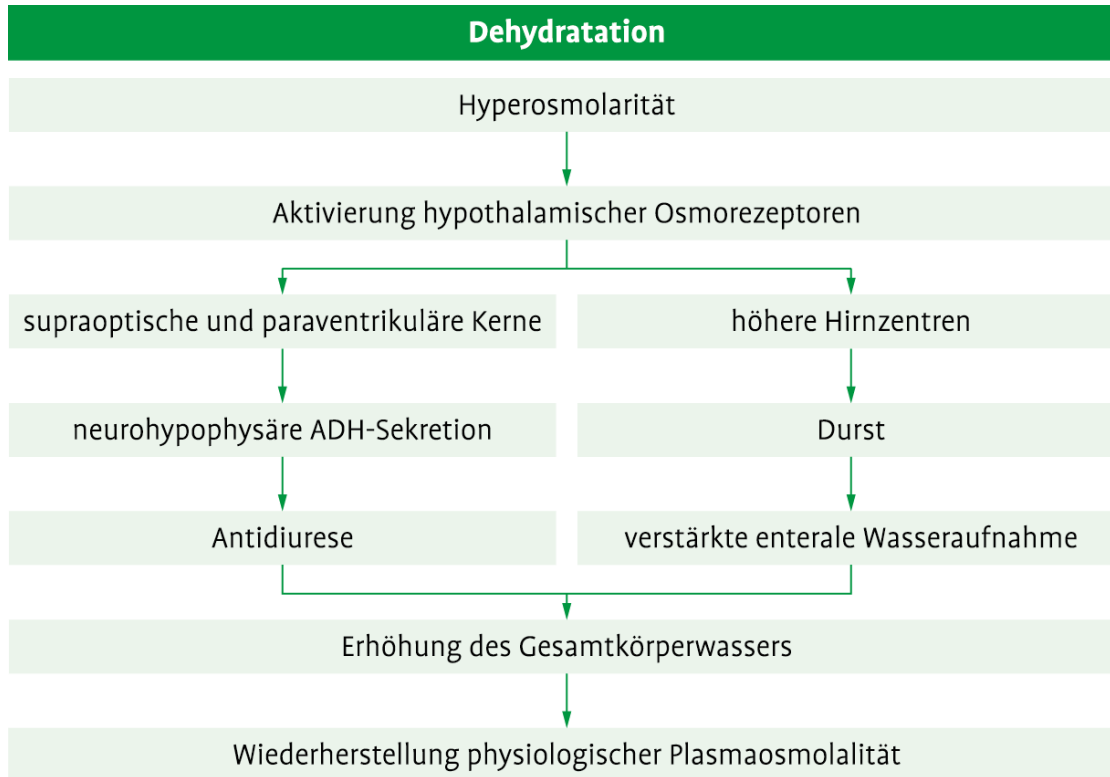


Abb. 10.3: Volumenhomöostase bei Dehydratation (modifiziert nach L. Thomas, Labor und Diagnose, 6. Aufl., Th-Books, 2005).

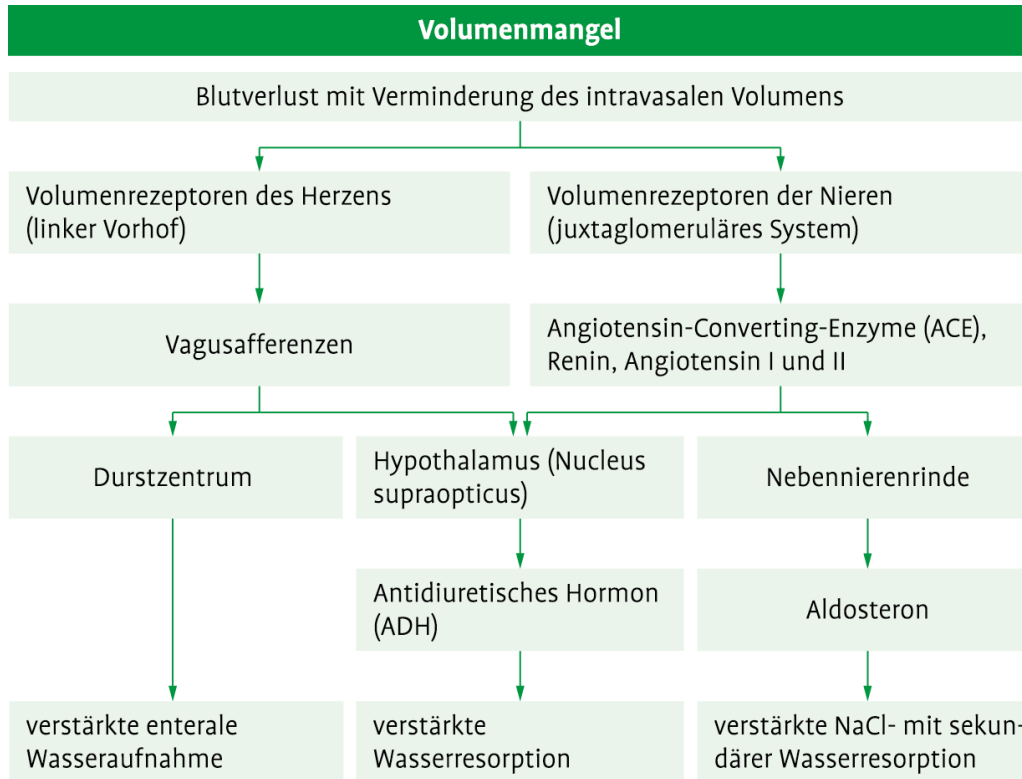


Abb. 10.4: Volumenhomöostase bei Volumenmangel.

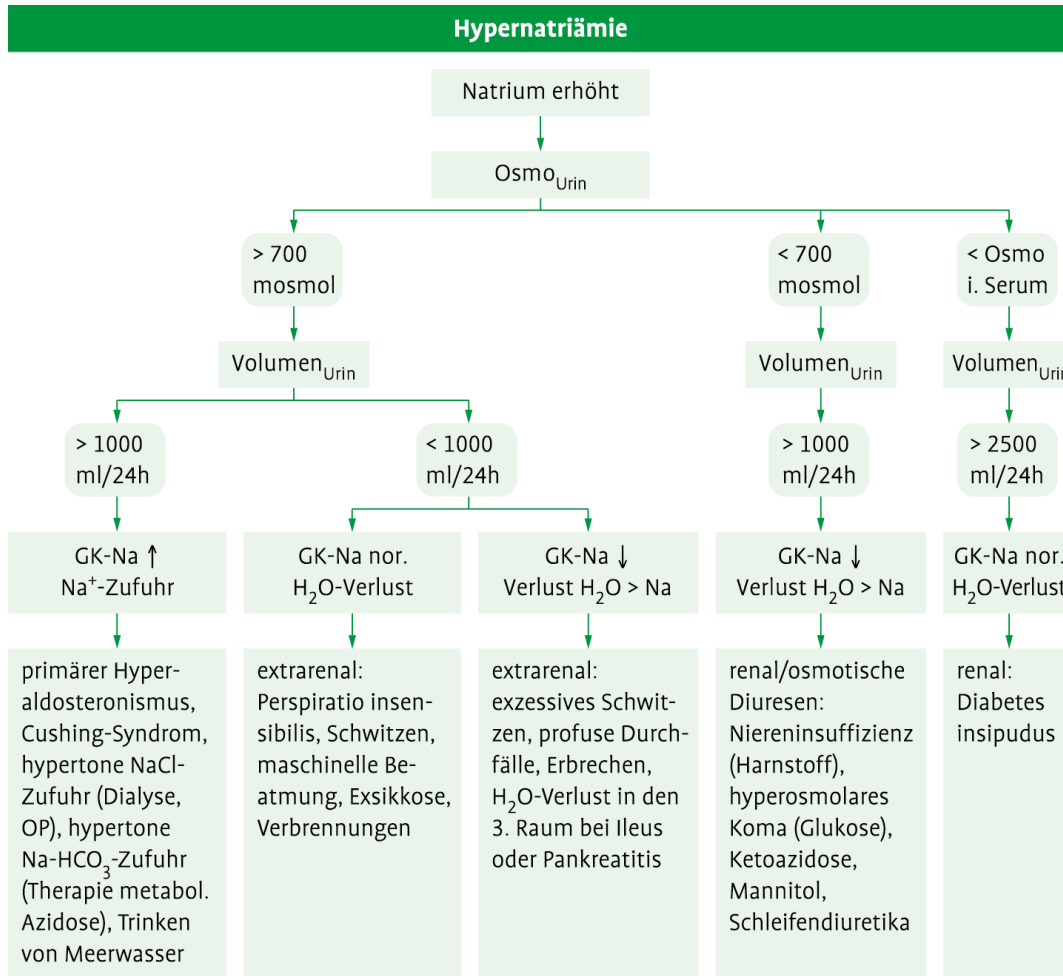
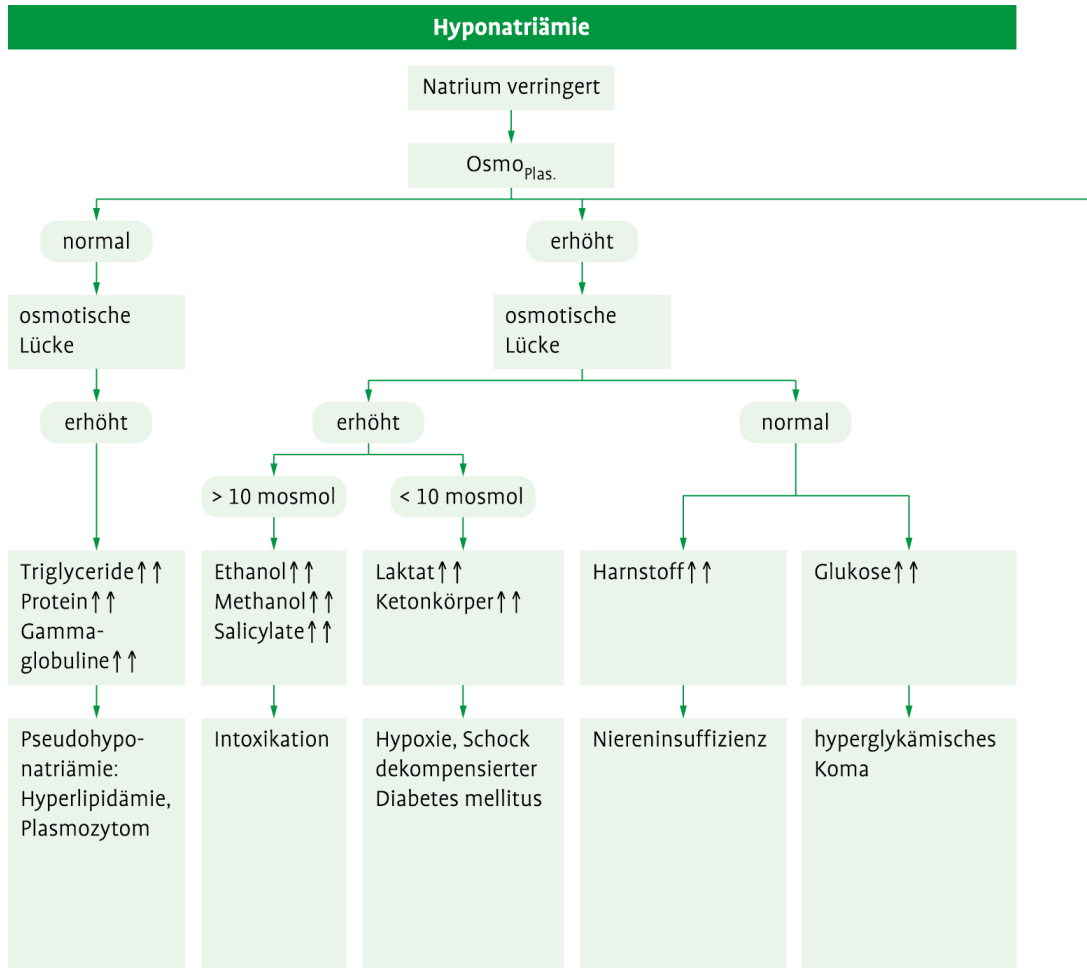
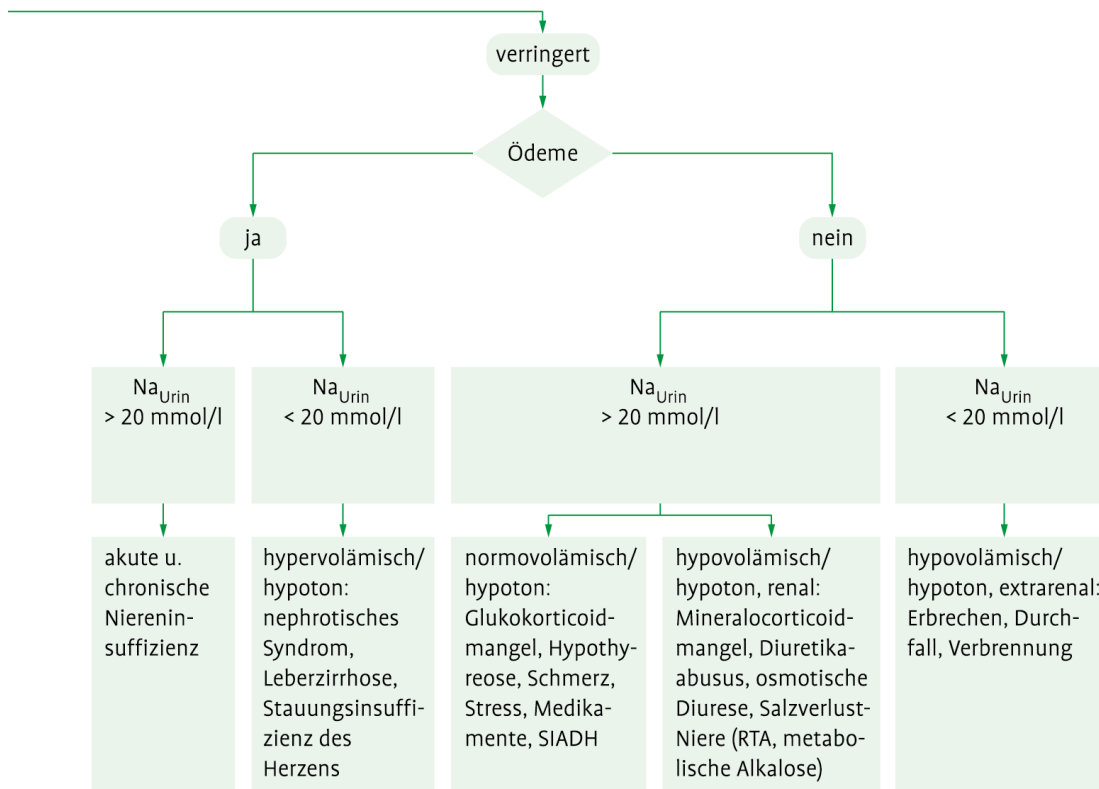


Abb. 10.5: Differentialdiagnosen und diagnostischer Pfad bei Hypo- und Hypernatriämie . $Osmo_{Plas.}$ = Osmolarität im Plasma, $Osmo_{Urin}$ = Osmolarität im Urin, Na_{Urin} = Natriumkonzentration im Spontanurin, mosmol = mosmol/kg H_2O , GK-Na = Gesamtkörper-Natriumbestand, RTA = renal tubuläre Azidose (modifiziert nach L. Thomas, Labor und Diagnose, 7.Aufl., Th-Books, 2008).



Fortsetzung Abb. 10.5: Differentialdiagnosen und diagnostischer Pfad bei Hypo- und Hyponatriämie. OsmoPlas. = Osmolarität im Plasma, Osmo_{Urin} = Osmolarität im Urin, Na_{Urin} = Natriumkonzentration im Spontanurin, mosmol = mosmol/kg H₂O, GK-Na = Gesamtkörper-Natriumbestand, RTA = renal tubuläre Azidose (modifiziert nach L. Thomas, Labor und Diagnose, 7.Aufl., Th-Books, 2008).



Fortsetzung Abb. 10.5: Differentialdiagnosen und diagnostischer Pfad bei Hypo- und Hypernatriämie. $\text{Osmo}_{\text{Plas.}}$ = Osmolarität im Plasma, $\text{Osmo}_{\text{Urin}}$ = Osmolarität im Urin, Na_{Urin} = Natriumkonzentration im Spontanurin, mosmol = $\text{mosmol/kg H}_2\text{O}$, GK-Na = Gesamtkörper-Natriumbestand, RTA = renal tubuläre Azidose (modifiziert nach L. Thomas, Labor und Diagnose, 7.Aufl., Th-Books, 2008).

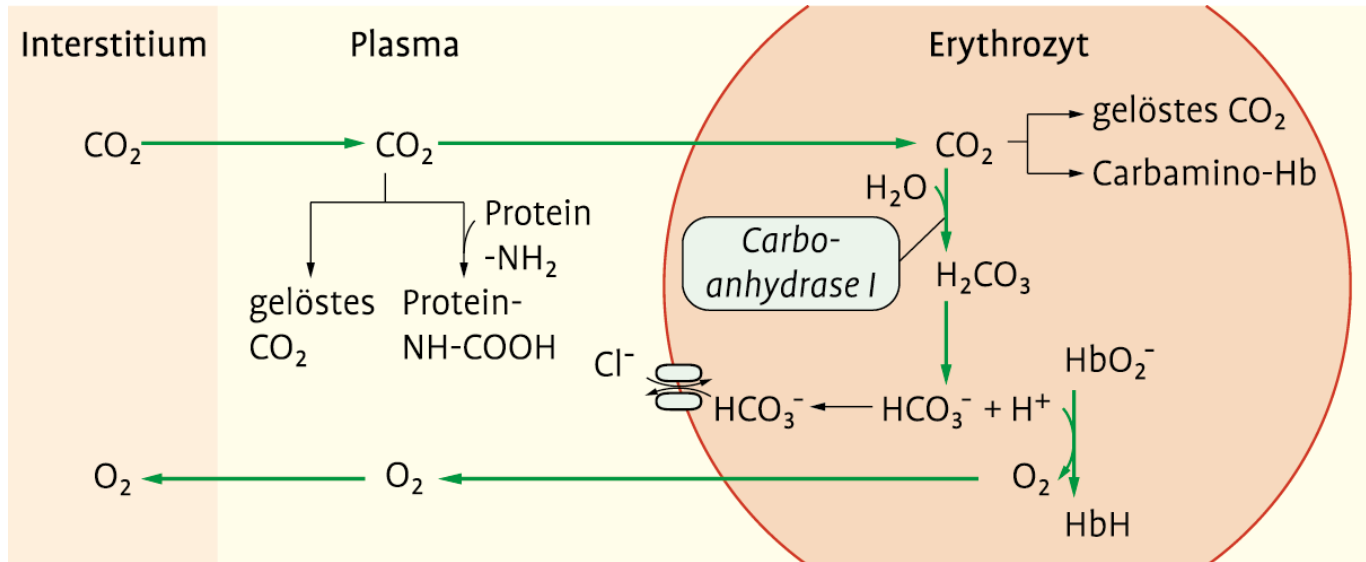


Abb. 10.6: CO₂-Transport vom Gewebe ins Blut (modifiziert nach H. Greiling, A.M. Gressner, Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3. Aufl., Schattauer, 1987).

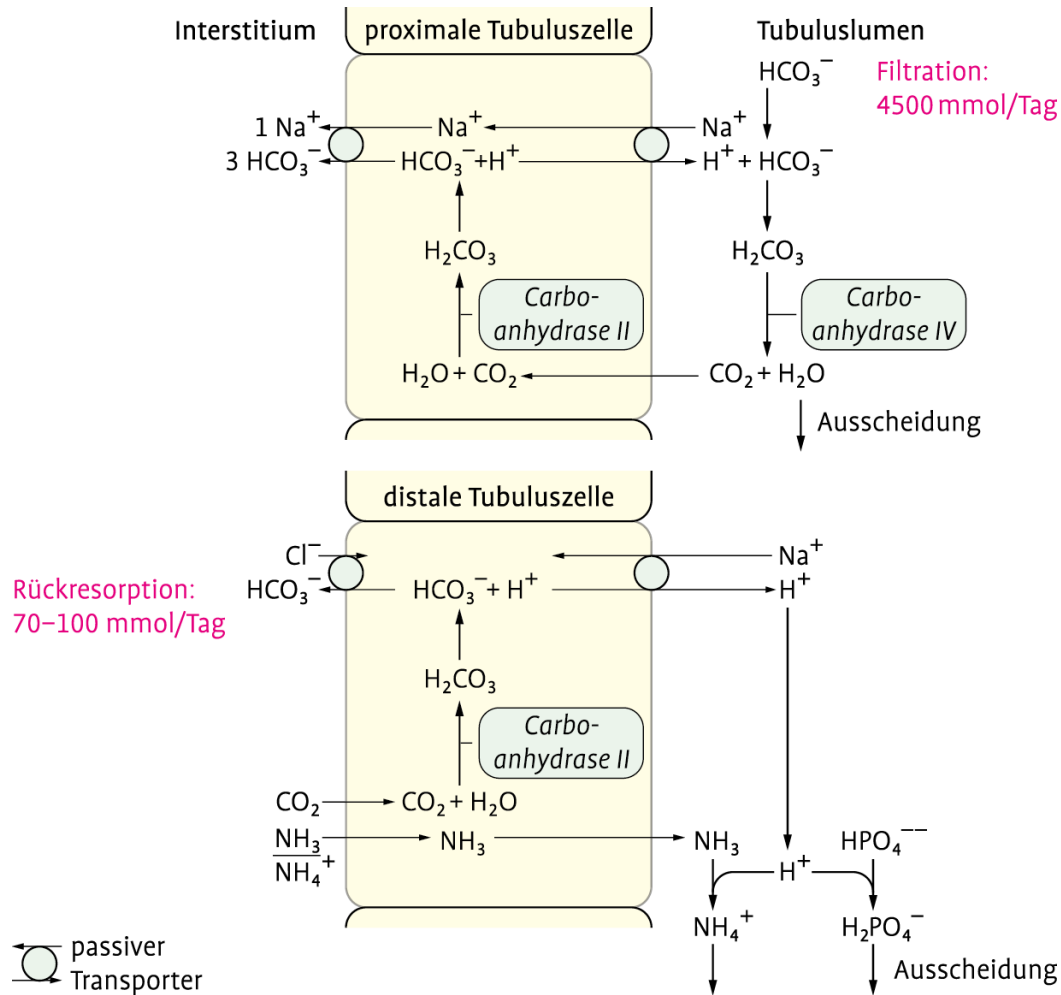
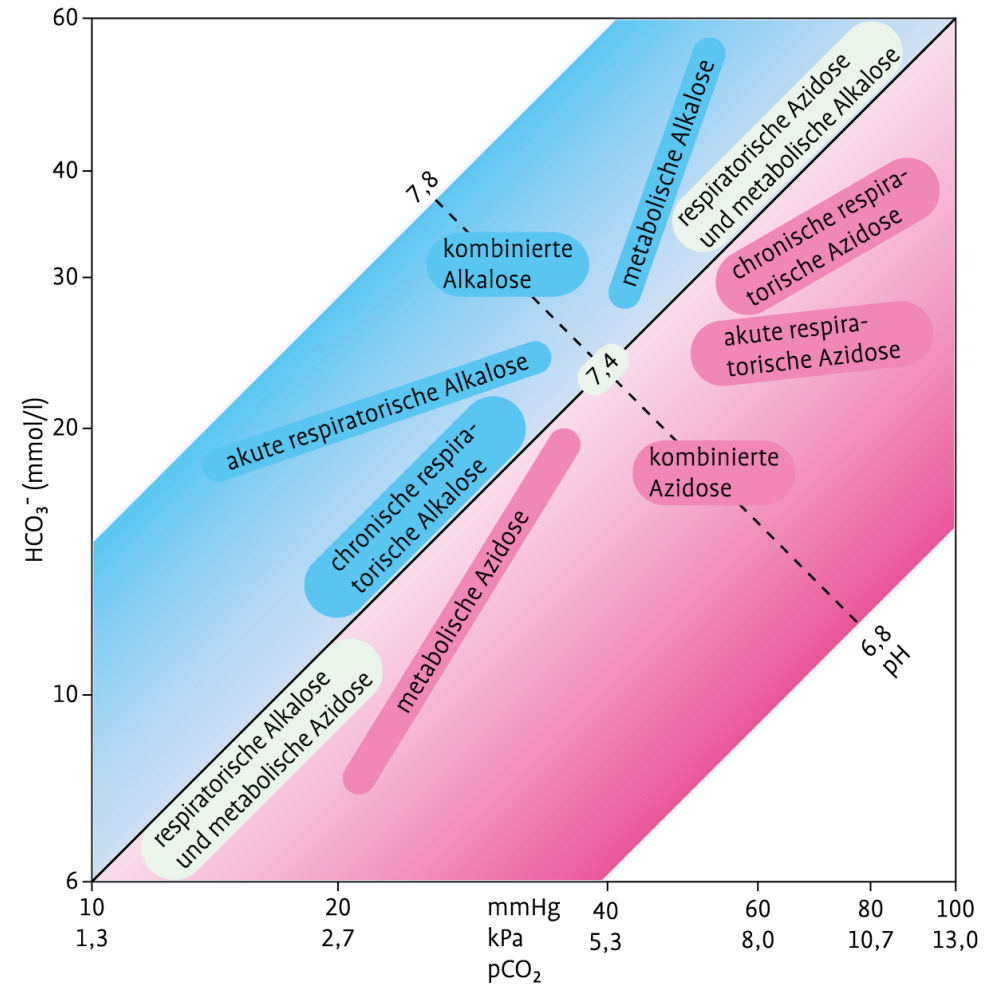


Abb. 10.7: Bicarbonat- und Protonentransport im proximalen und distalen Tubulus (modifiziert nach H. Greiling, A.M. Gressner, Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3. Aufl., Schattauer, 1987).

Störung		HCO_3^-	BA_{EZF}	pCO_2	pH
respiratorische Azidose	dekompensiert	n↑	n↑	↑↑↑	↓↓↓
	kompensiert	↑	↑	↑	n
respiratorische Alkalose	dekompensiert	n↓	n↓	↓↓↓	↑↑↑
	kompensiert	↓	↓	↓	n
metabolische Azidose	dekompensiert	↓↓↓	↓↓↓	n↓	↓↓↓
	kompensiert	↓	↓	↓	n
metabolische Alkalose	dekompensiert	↑↑↑	↑↑↑	n↑	↑↑↑
	kompensiert	↑	↑	↑	n

Abb. 10.8: Isolierte Störungen des Säure-Basen-Haushalts und ihre Kompensation. HCO_3^- = Bikarbonatkonzentration, BA_{EZF} = Basenabweichung der Extrazellulärflüssigkeit, pCO_2 = CO_2 -Partialdruck (modifiziert nach H. Greiling, A.M. Gressner, Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3. Aufl., Schattauer, 1987 und J. Hallbach, Klinische Chemie und Hämatologie, 3. Aufl., Thieme, 2011).

Abb. 10.9: Normogramm zur Diagnostik von Säure-Basen-Störungen; die Bestimmung von pCO_2 und HCO_3^- ergibt einen Statuspunkt, der die Einordnung einer Säure-Basen-Störung erlaubt. Liegt eine Störung in reiner Form, also mit normalem Kompensationsgrad vor, so fällt der Statuspunkt innerhalb des betreffenden Feldes. Liegt er außerhalb, muss entschieden werden, ob a) die Störung erst so kurze Zeit besteht, dass eine Kompensation noch nicht stattfinden konnte, b) die Funktion des kompensierenden Organs eingeschränkt ist oder c) eine zweite Säure-Basen-Störung gleichzeitig vorliegt (modifiziert nach H. Greiling, A.M. Gressner, Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3. Aufl., Schattauer, 1987).



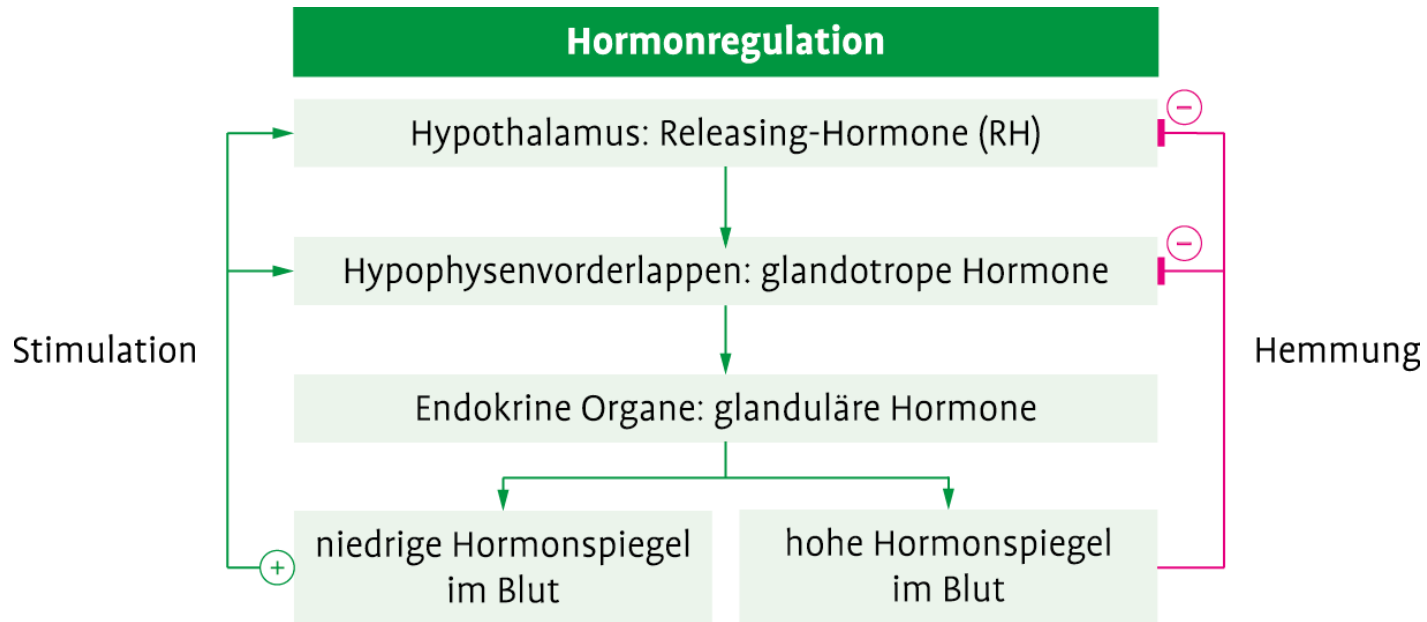


Abb. 11.1: Prinzip des hormonellen Regelkreises.

Abb. 11.2: Regulation der Wachstumshormonsynthese.

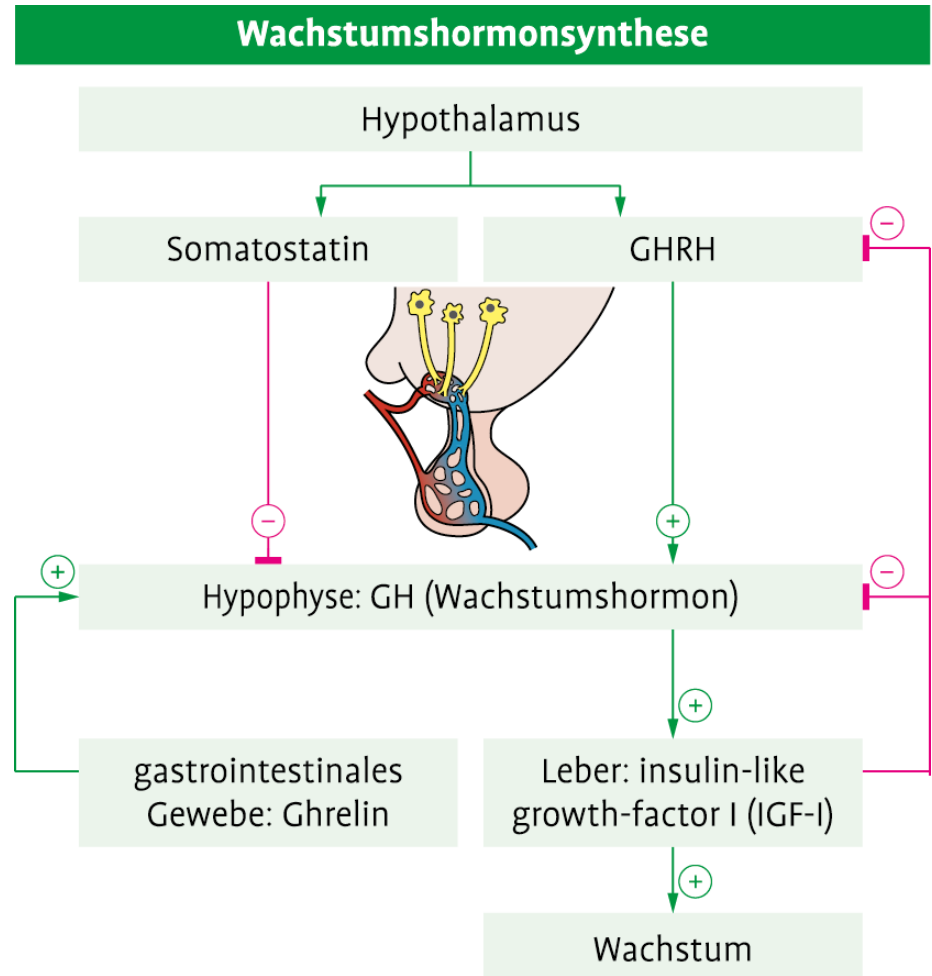
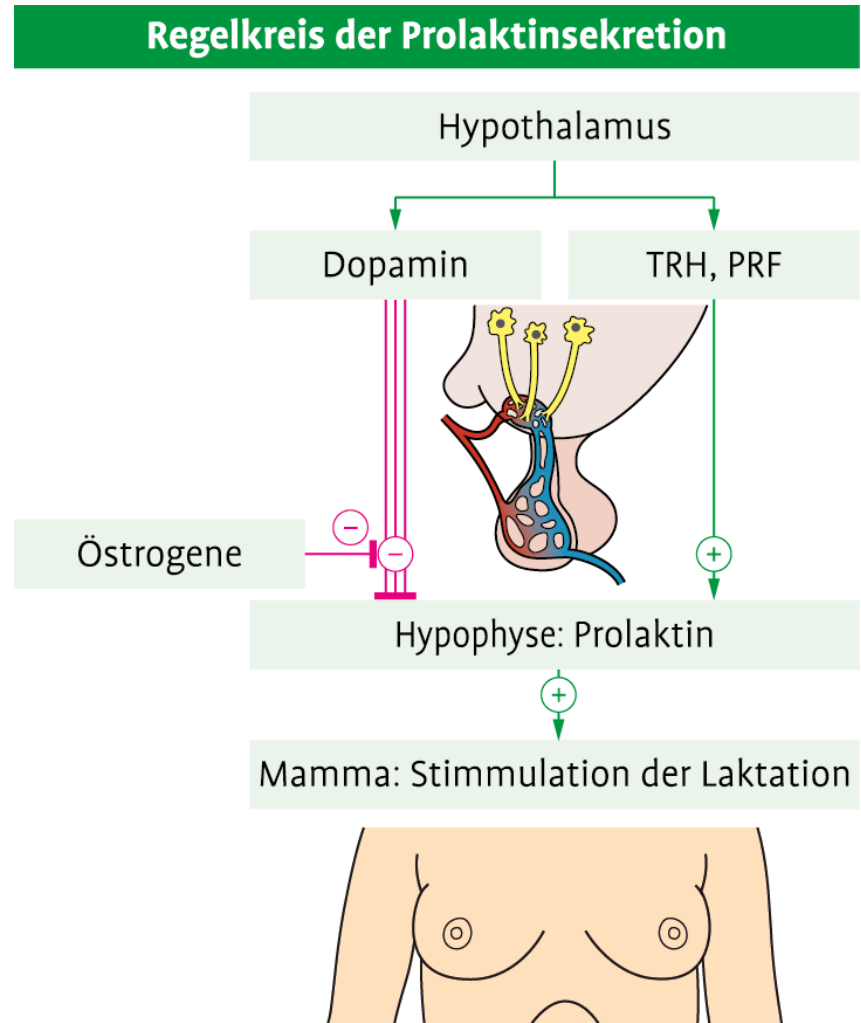


Abb. 11.3: Regulation der Prolaktinsekretion.



Symptome bei Frauen	Symptome bei Männern
Fertilitätsstörung	Impotenz
Oligo- oder Amenorrhö	Störungen der Libido
Libidostörungen	selten: Gynäkomastie
Hirsutismus	
Seborrhoe/Akne	

Tab. 11.1: Hyperprolaktinämie.

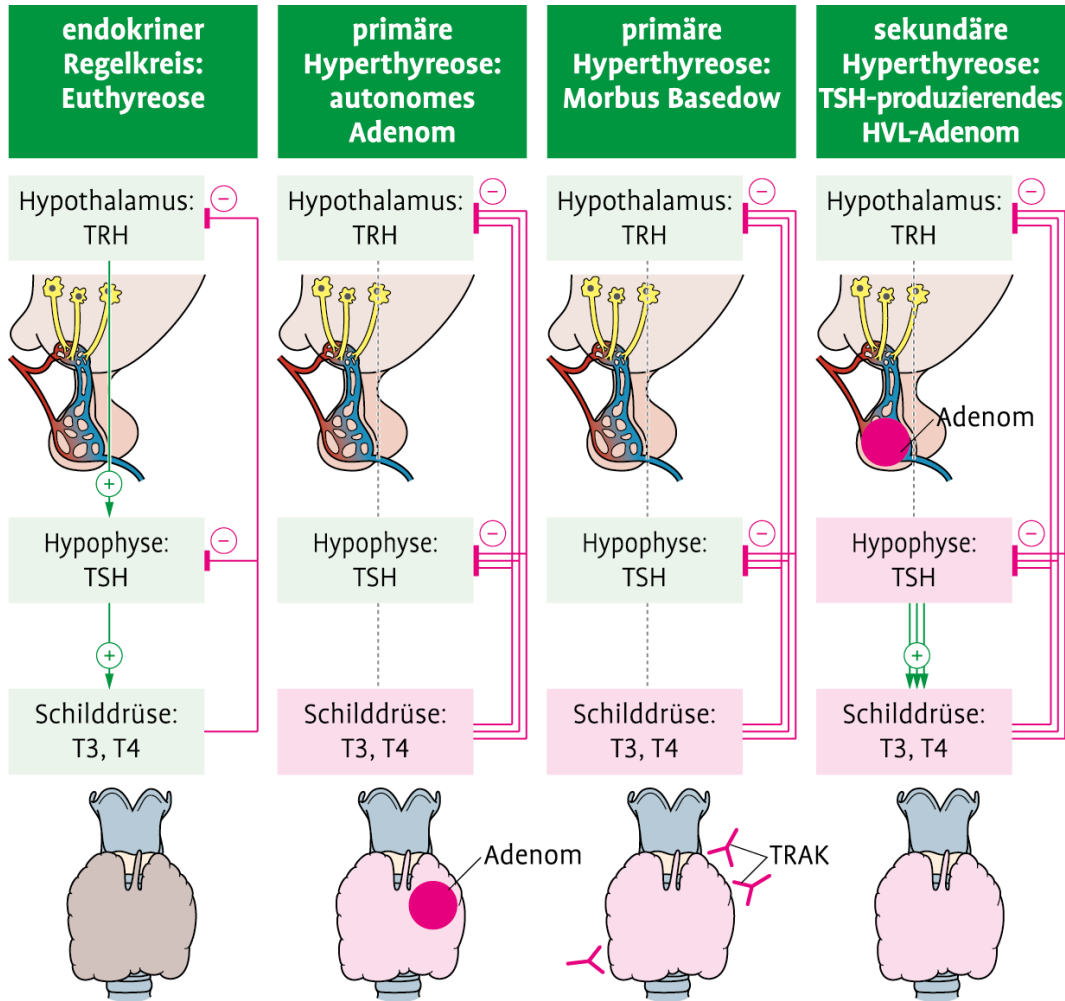


Abb. 11.4: Schilddrüsenhormonsystem und Formen der Hyperthyreose.

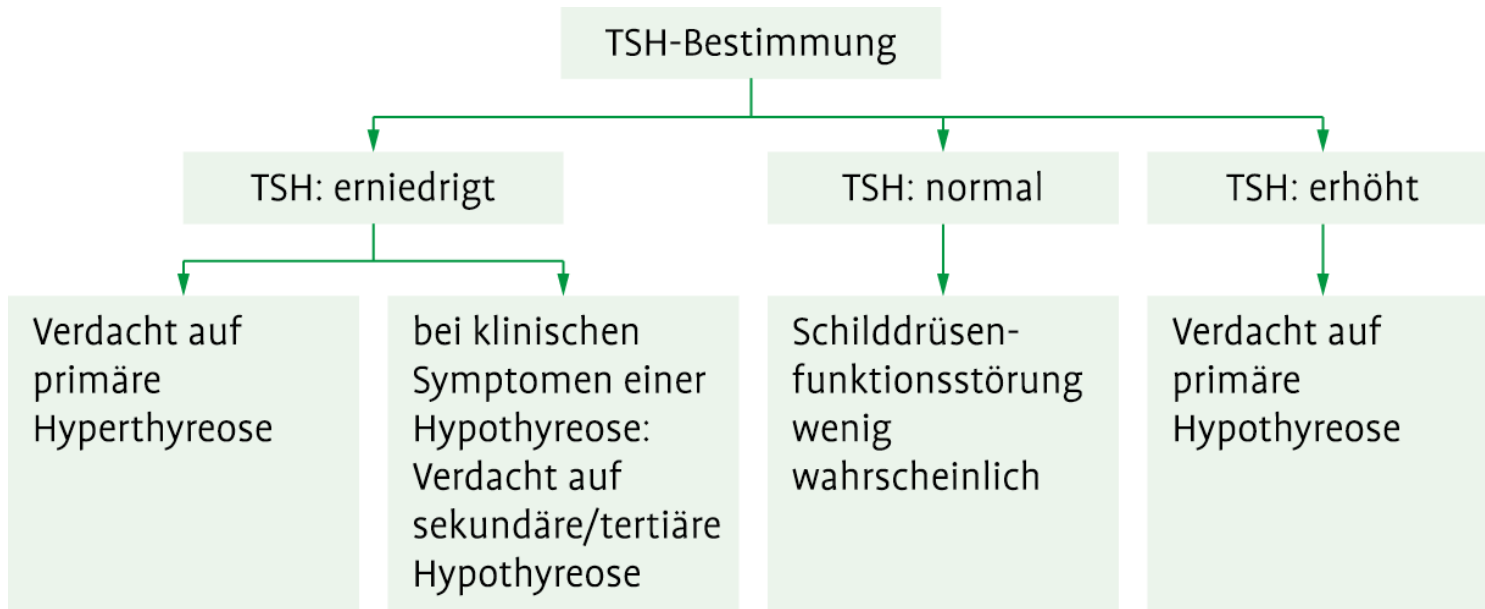


Abb. 11.5: Bewertung der TSH-Konzentration.

Gewichtsabnahme	Osteoporose
Appetitsteigerung	Haarausfall
Tachykardie und Arrhythmie	Muskelschwäche
große Blutdruckamplitude	Störungen des Menstruationszyklus
Nervosität	Infertilität
warme feuchte Haut	Hyperreflexie
Hitzeintoleranz	Tremor
Diarrhö	

Tab. 11.2: Symptome der Hyperthyreose.

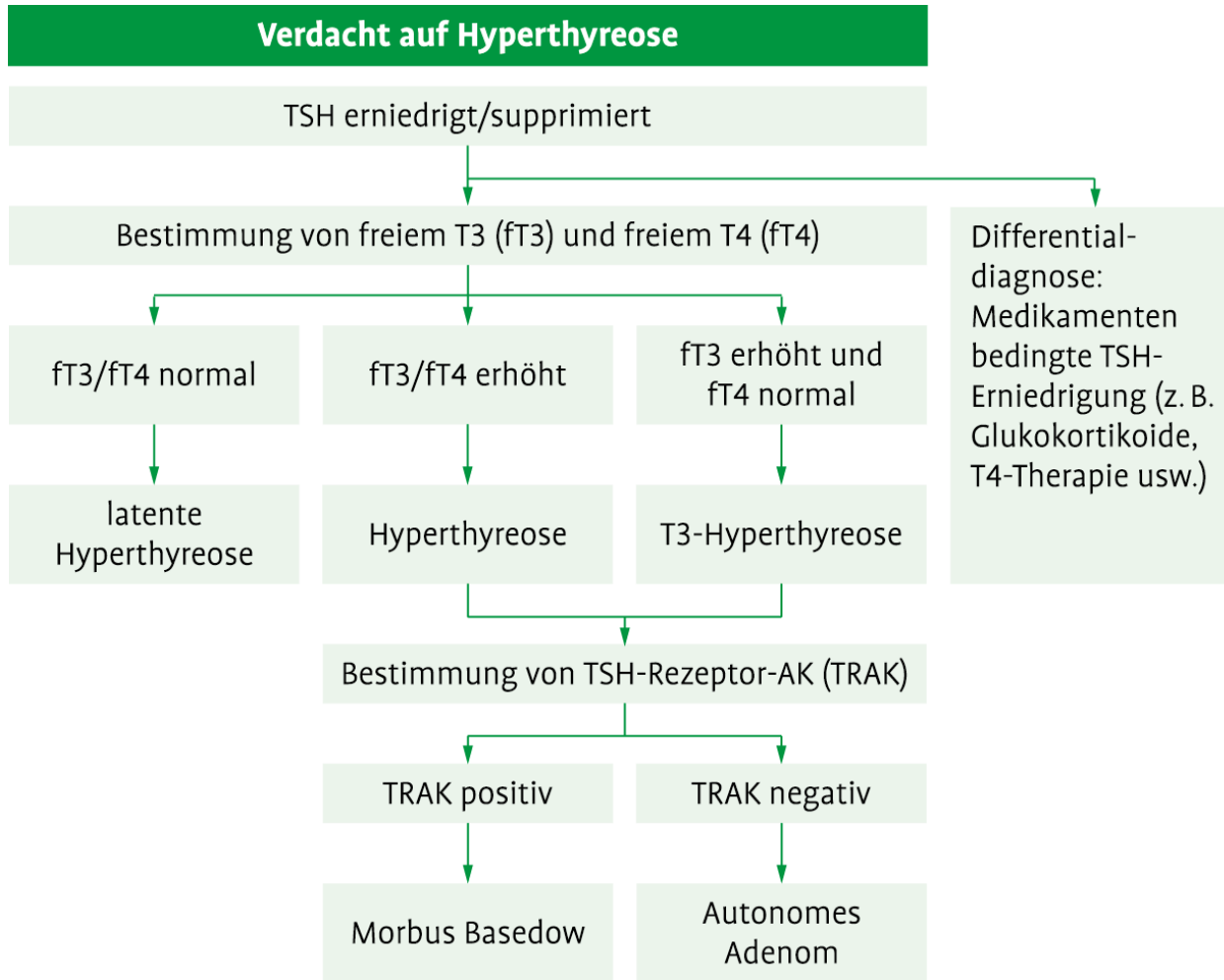


Abb. 11.6: Diagnostik bei Verdacht auf Hyperthyreose.

Müdigkeit	Gewichtszunahme
Kälteintoleranz	brüchige Nägel und Haare
Opstipation	Störungen des Menstruationszyklus
trockene Haut	Infertilität
psychomotorische Verlangsamung	Libidoverlust
Antriebsarmut	Myopathie

Tab. 11.3: Symptome der Hypothyreose.

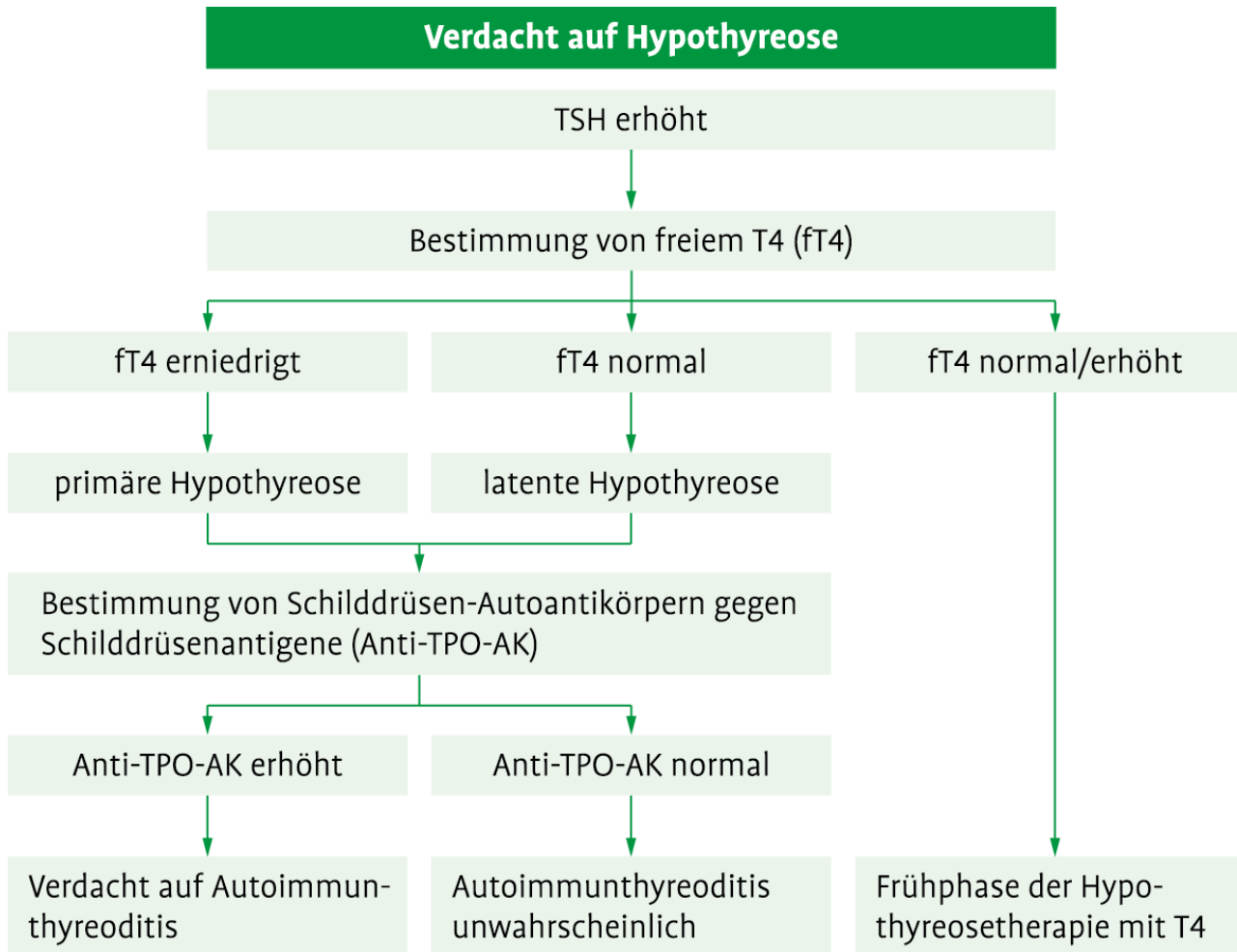


Abb. 11.7: Diagnostik bei Verdacht auf Hypothyreose.

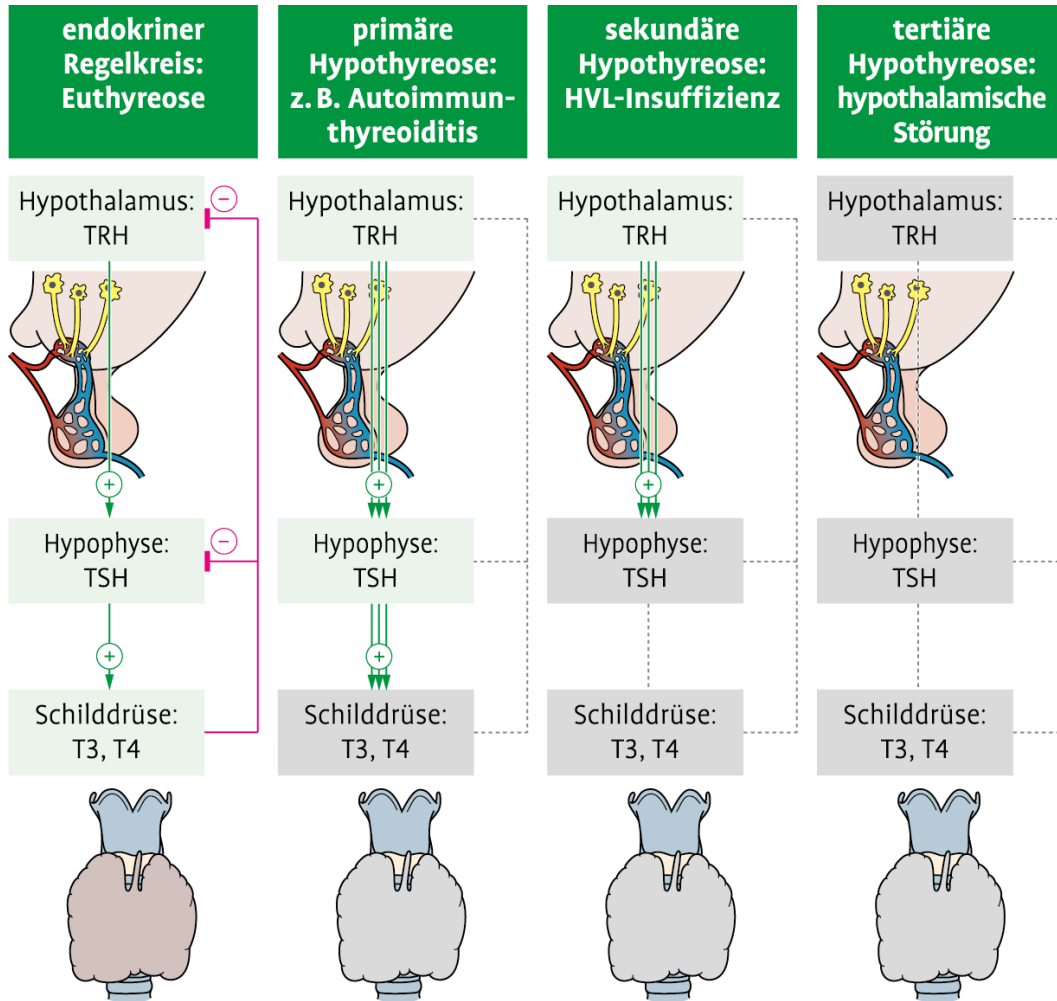


Abb. 11.8: Endokriner Regelkreis und Formen der Hypothyreose.

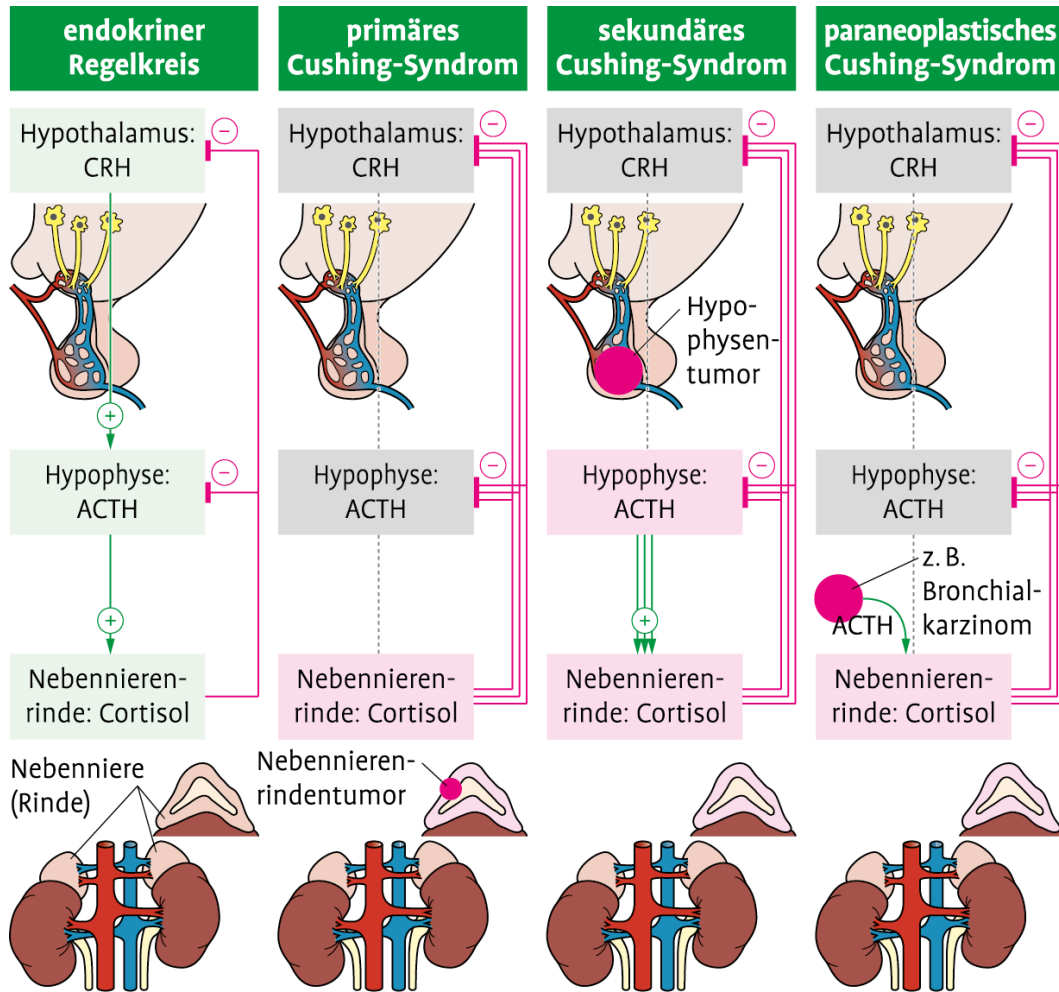


Abb. 11.9: Regulation der Cortisol synthese bei Gesunden und bei Patienten mit Cushing-Syndrom.

Vollmondgesicht
Stammfettsucht
Osteoporose
gestörte Glukosetoleranz oder Diabetes mellitus
Hypertonie
Hirsutismus (= vermehrte Behaarung androgen-sensitiver Hautabschnitte bei Frauen)
Striae rubrae (= braunrote, parallel verlaufende Streifen in der Haut)

Tab. 11.4: Kardinalsymptome des Cushing-Syndroms

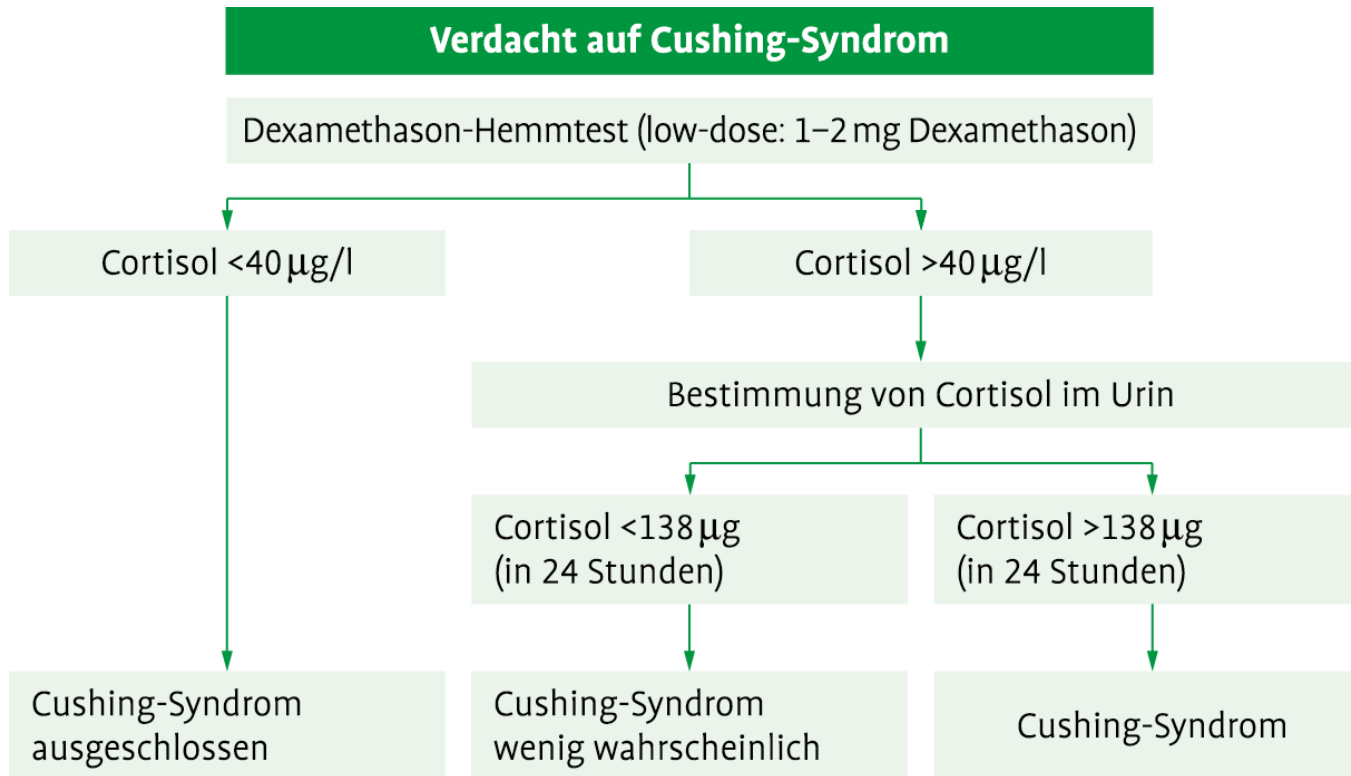


Abb. 11.10: Diagnose des Cushing-Syndroms.

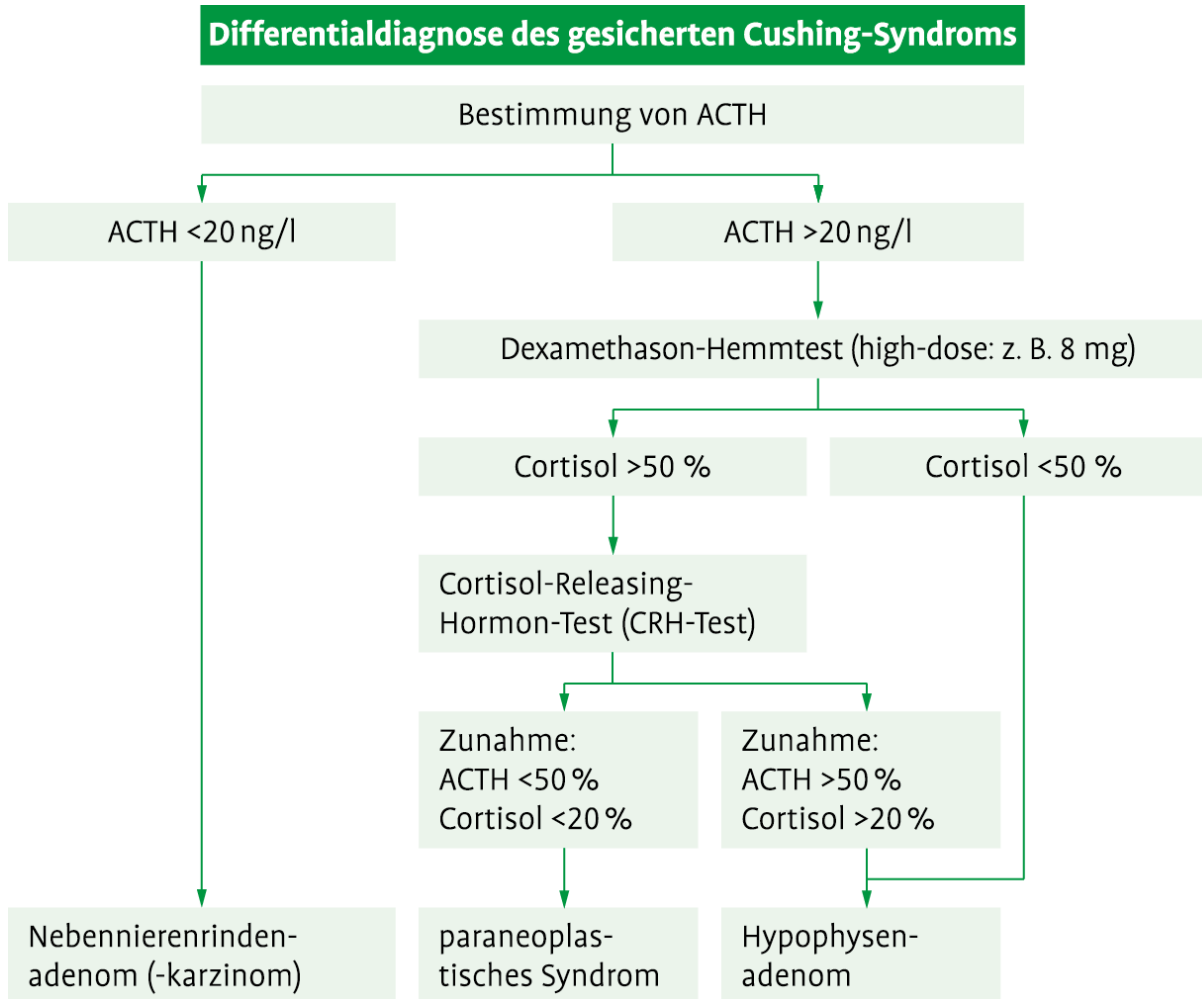


Abb. 11.11: Differentialdiagnose des gesicherten Cushing-Syndroms.

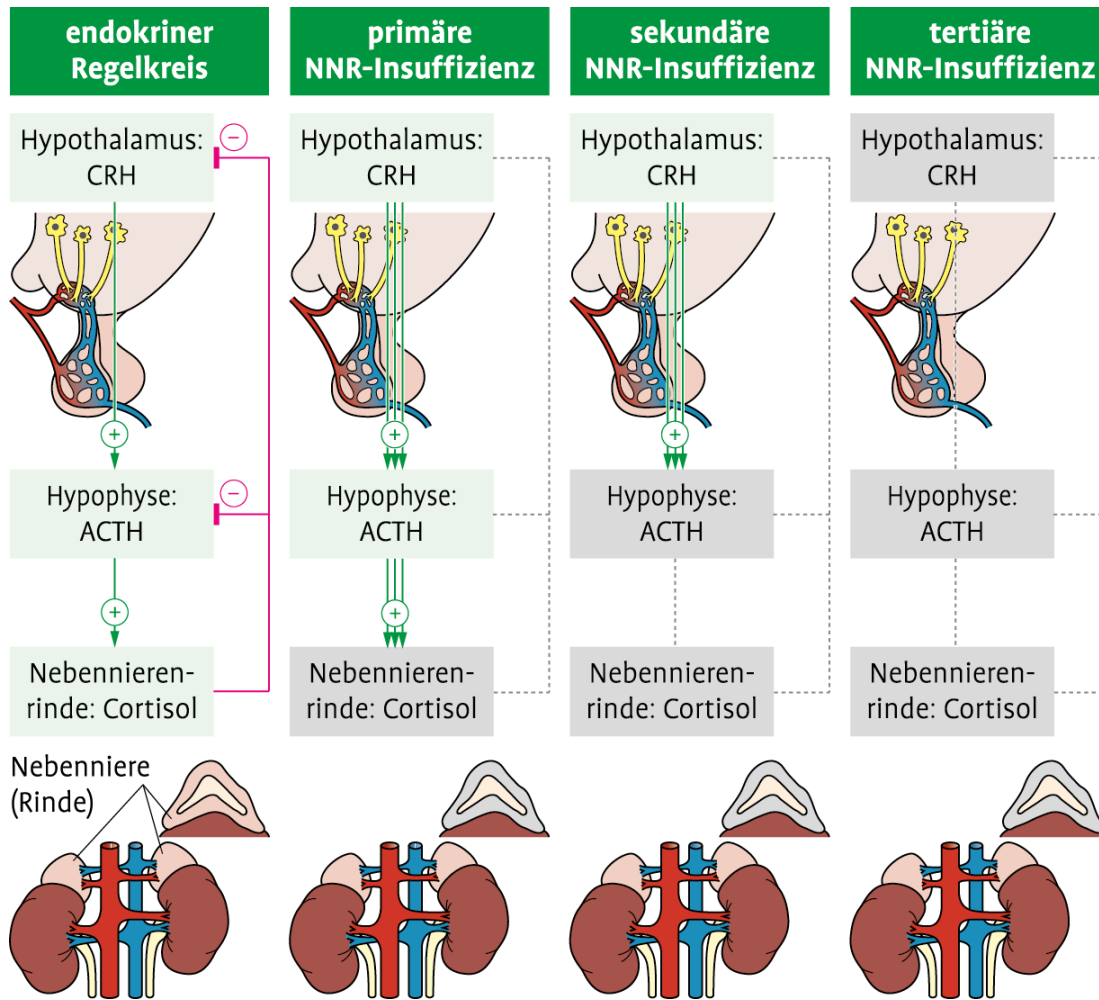


Abb. 11.12: Endokrine Regelkreise und Formen der Nebennierenrindeninsuffizienz (NNR-Insuffizienz).

Durch Glukokortikoidmangel:

- Müdigkeit, „Leistungsknick“
 - Übelkeit, Erbrechen
 - Gewichtsabnahme
 - Muskel- und Gelenkschmerzen
 - Hypoglykämieeigung
 - Blutbildveränderungen (Anämie, Lymphozytose, Eosinophilie)
 - geringgradige Hypotonie
-

Durch Androgenmangel:

- trockene Haut
 - Abnahme der Libido
 - Verlust der Sekundärbehaarung (bei Frauen)
-

Durch Mineralokortikoidmangel:

- Hypotonie
 - Störungen des Elektrolythaushalts (Hyponatriämie, Hyperkaliämie)
-

Durch ACTH-Überproduktion bei der primären Form:

- Hyperpigmentation
-

Durch ACTH-Mangel bei der sekundären/tertiären Form:

- Hypopigmentation
-

Tab. 11.5: Klinische Zeichen einer Nebennierenrindeninsuffizienz.

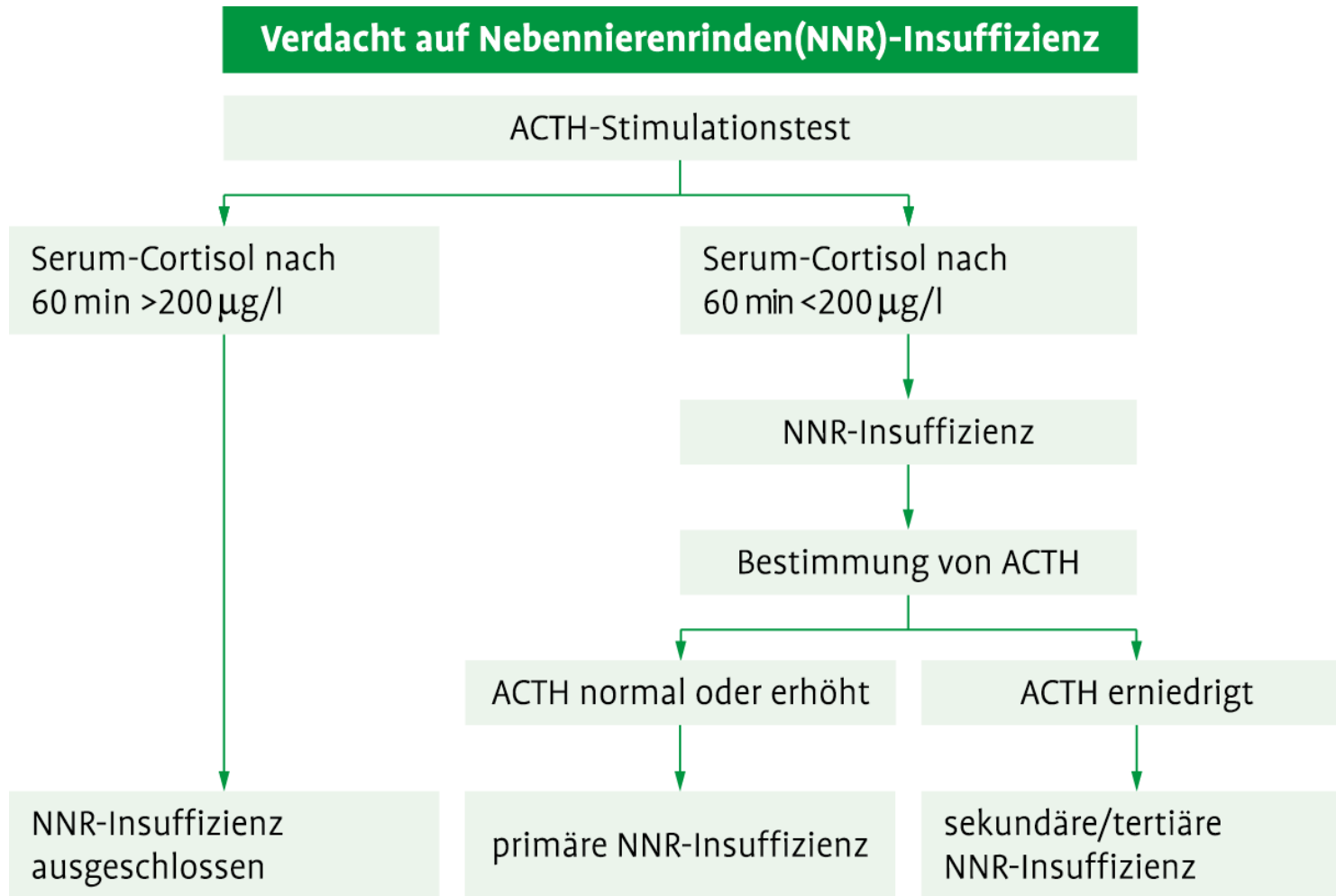


Abb. 11.13: Diagnose der Nebennierenrindeninsuffizienz.

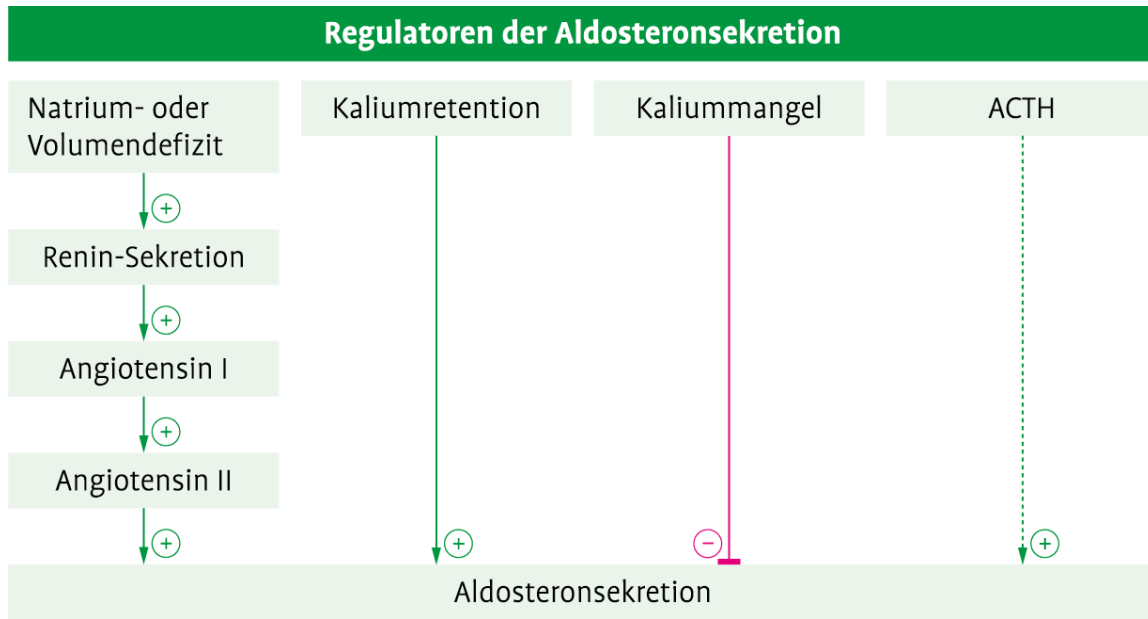


Abb. 11.14: Aldosteronbiosynthese und ihre Regulation.

Hypertonie	Polydipsie
Hypokaliämie	Proteinurie
Polyurie	Muskelschwäche
Nykturie	Kopfschmerzen
Hyposthenurie	hochnormale oder erhöhte Natriumspiegel im Blut

Tab. 11.6: Symptome des Hyperaldosteronismus.

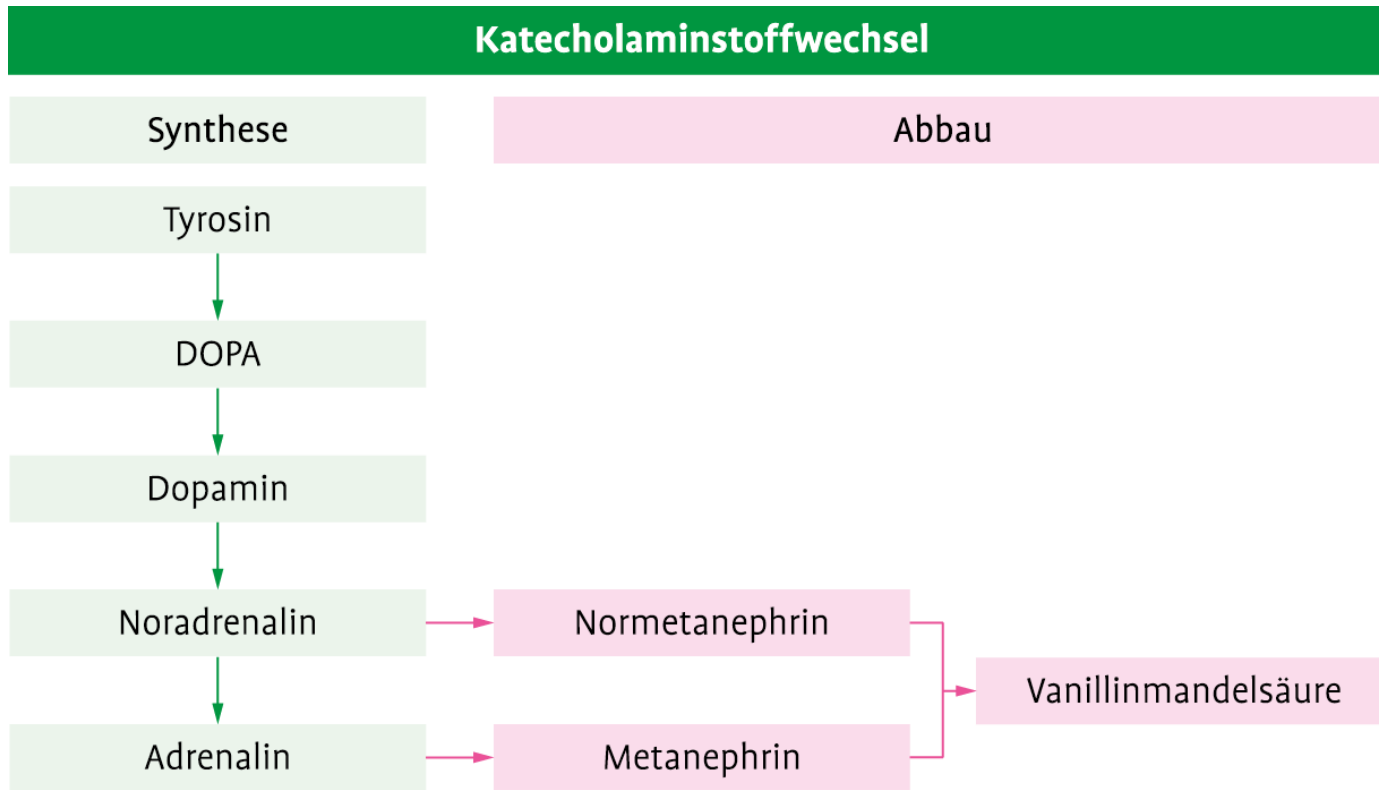


Abb. 11.15: Synthese und Abbau der Katecholamine.

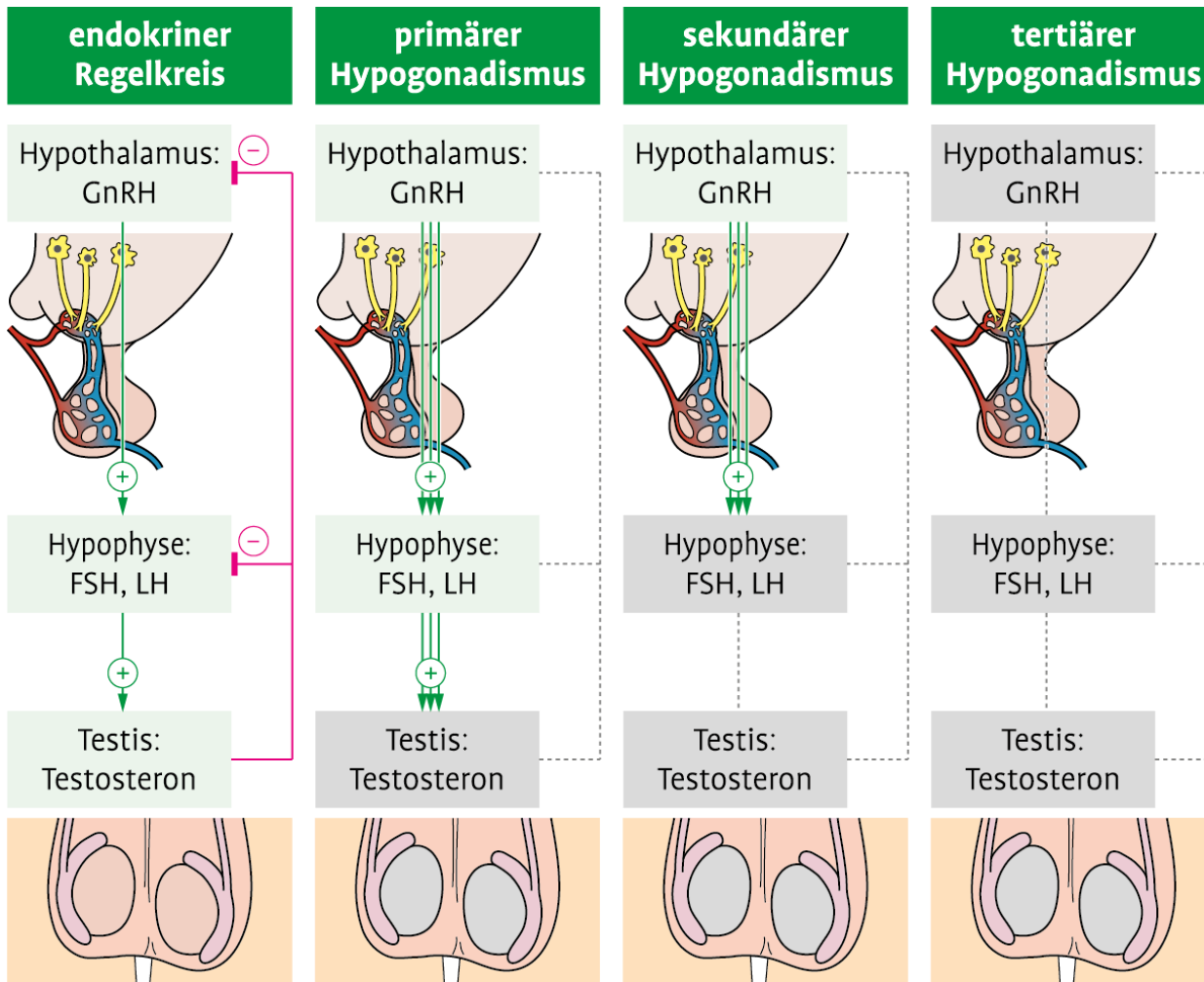


Abb. 11.16: Regulation der testikulären Hormonsynthese und Formen des männlichen Hypogonadismus.

Tab. 11.7: Wirkungen des Testosterons.

Pränatal

- männliche Geschlechtsdifferenzierung
-

Postnatal

- Reifung und Funktion der Geschlechtsorgane
 - Körperwachstum in der Pubertät
 - Erhaltung der Knochendichte
 - Ausbildung der Skelettmuskulatur
 - Talg- und Schweißdrüsenfunktion
 - Haarentwicklung
 - Kehlkopfwachstum
 - spezifische ZNS-Entwicklung
 - Libido und Potenz
 - Fertilität
 - Erythropoese
-

Präpubertärer Beginn	Postpubertärer Beginn
– infantiler Penis	– Abnahme der sekundären Geschlechtsbehaarung
– kleiner Hoden	– Abnahme des Hodenvolumens
– eunuchoider Hochwuchs	– Abnahme der Talgproduktion in der Haut
– Osteoporose	– Atrophie und Blässe der Haut
– fehlende Spermatogenese	– Osteoporose
– geringe Talgproduktion in der Haut	– Atrophie der Skelettmuskulatur
– ausbleibendes Kehlkopfwachstum	– Verlust von Libido und Potenz
– periorale Hautfältelung	

Tab. 11.8: Klinische Zeichen des Hypogonadismus.

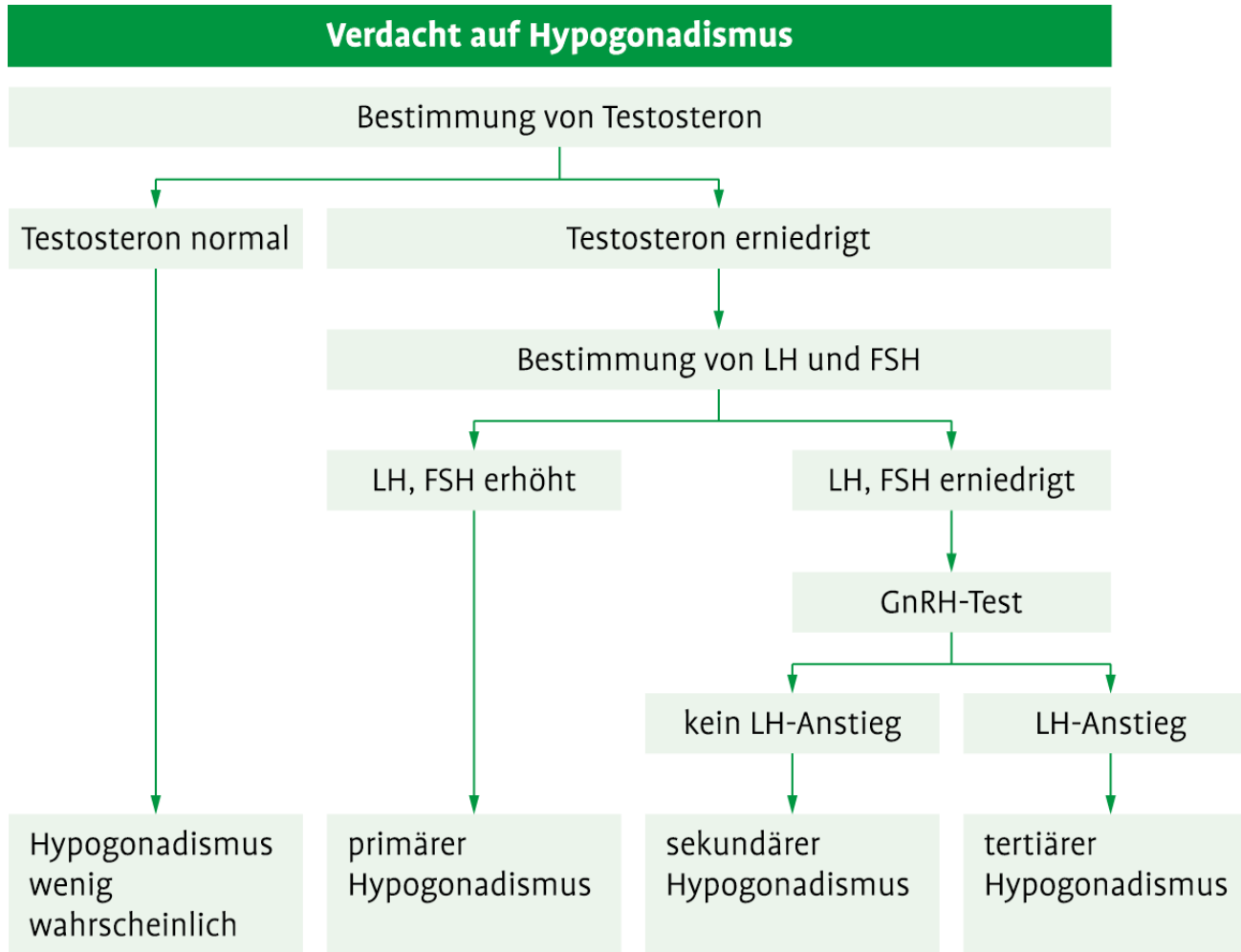


Abb. 11.17: Diagnose und Differentialdiagnose des männlichen Hypogonadismus.

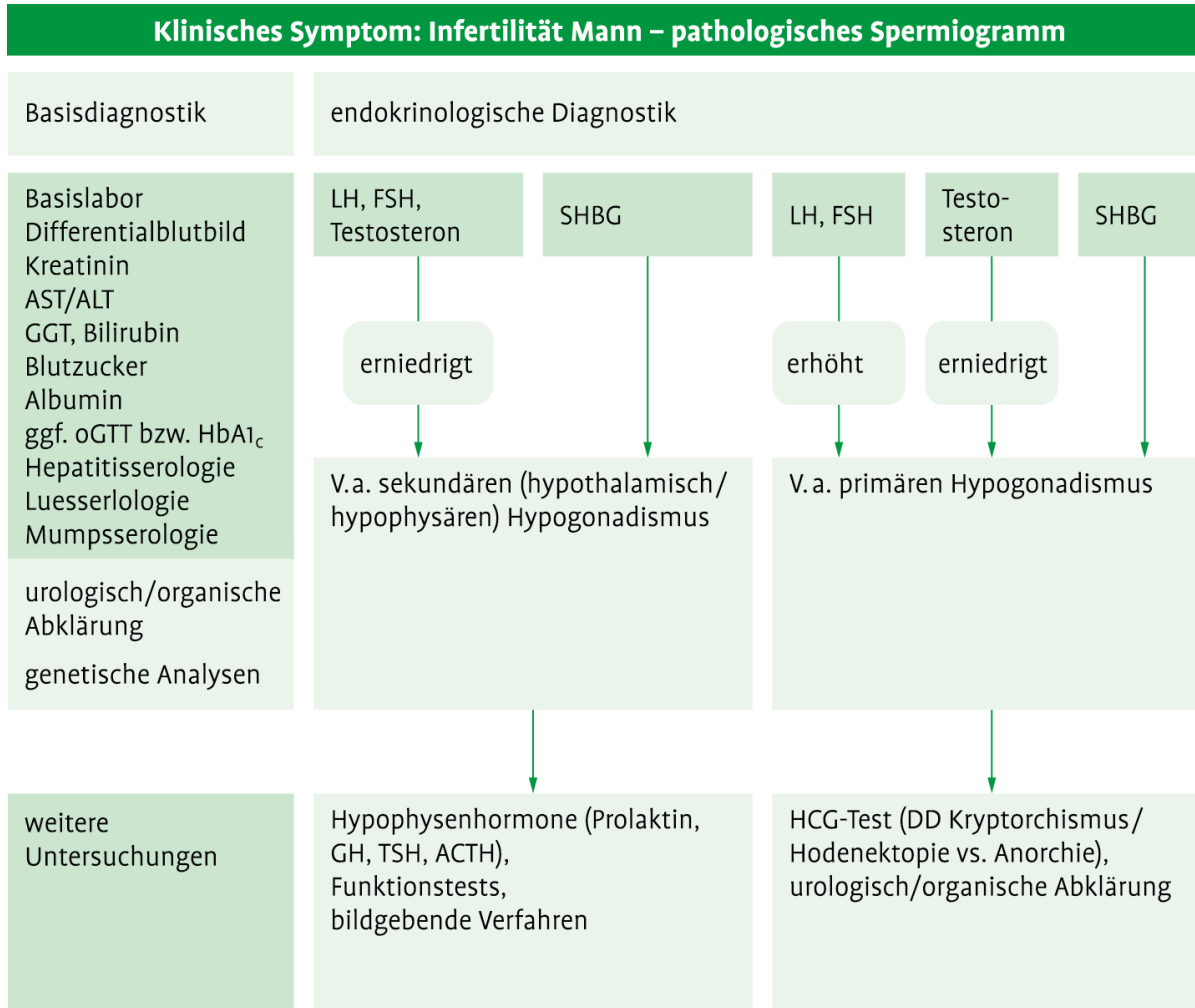
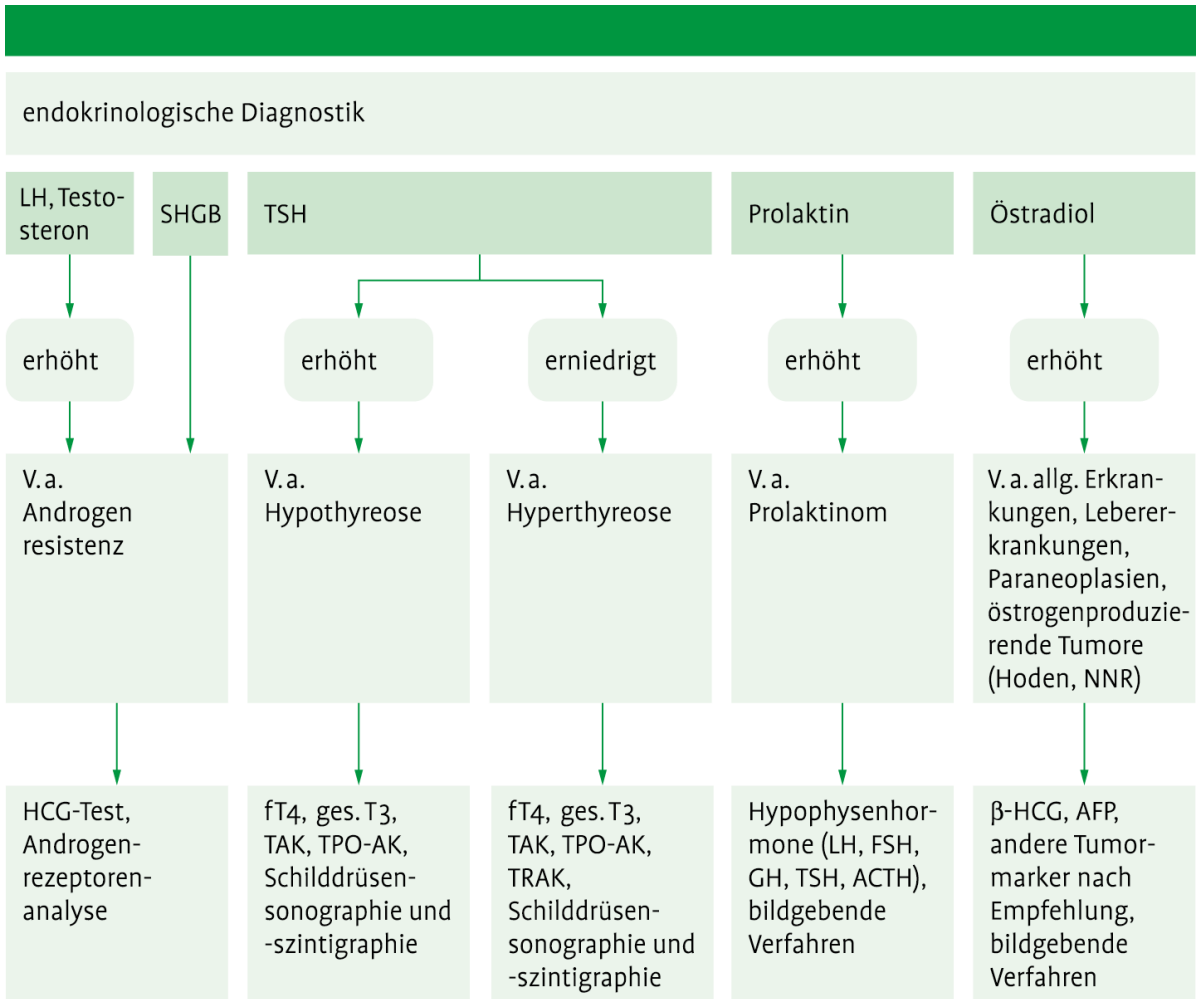


Abb. 11.18: Diagnostikpfad: Abklärung der Infertilität des Mannes.



Fortsetzung Abb. 11.18: Diagnostikpfad: Abklärung der Infertilität des Mannes.

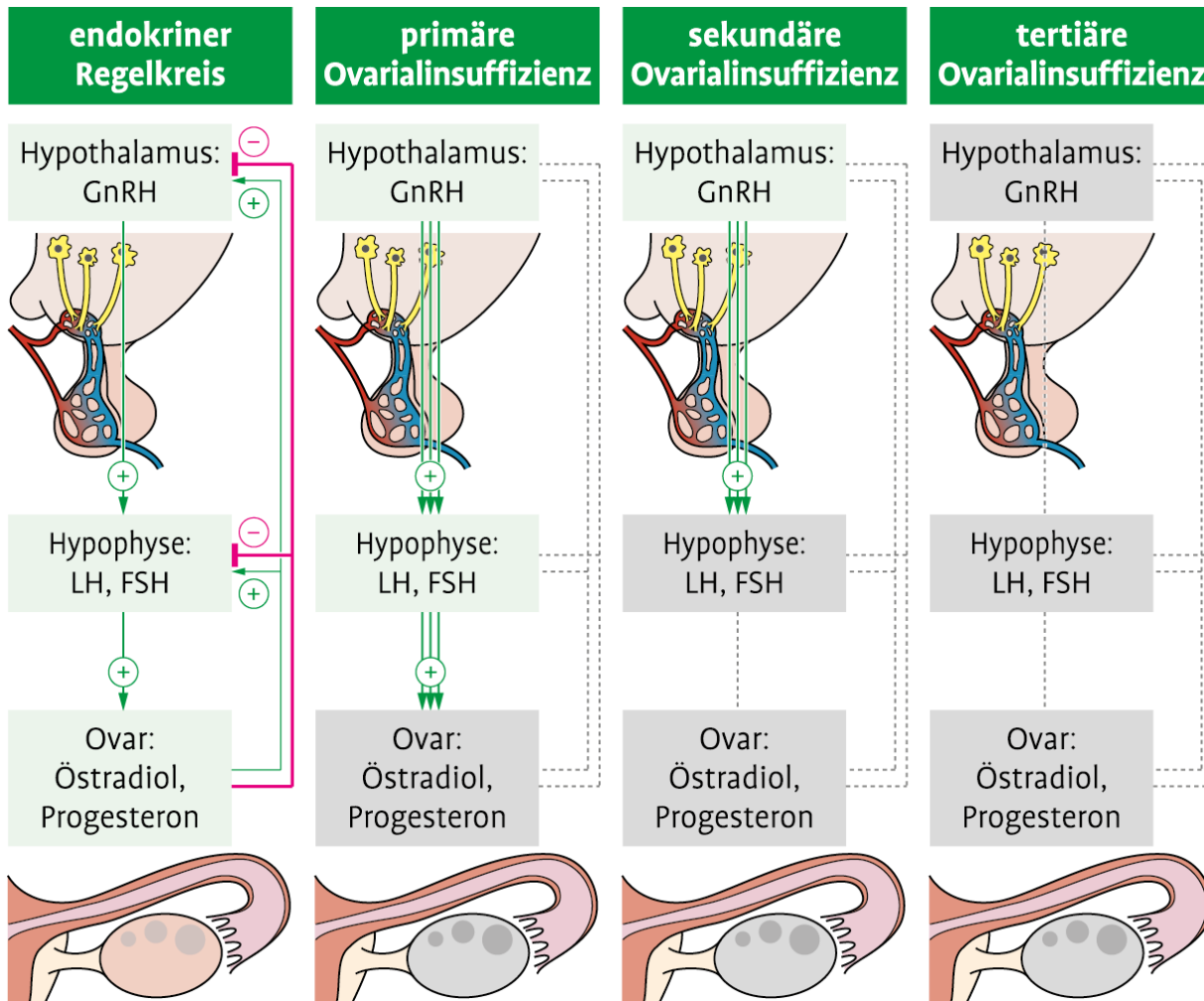
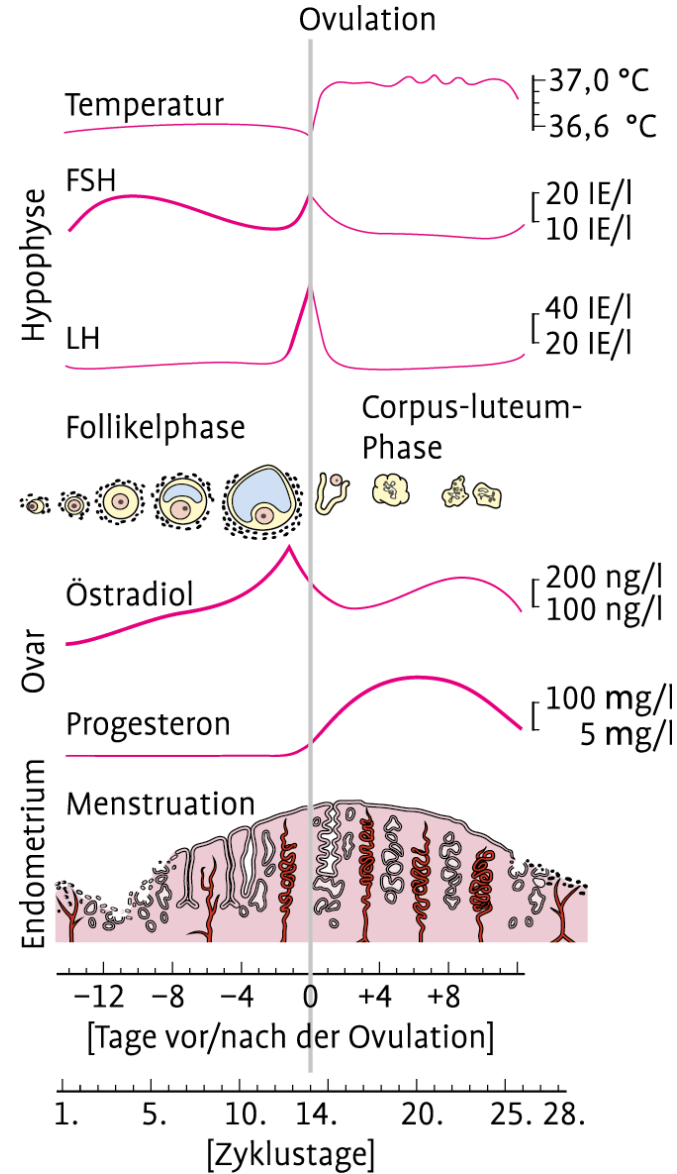


Abb. 11.19: Formen der Ovarialinsuffizienz.

Abb. 11.20: Hormonkonzentration im Zyklus.



Verdacht auf Störung der Ovarialfunktion

Symptome: Blutungsanomalien (Oligomenorrhoe, Amenorrhoe), Androgenisierung (Hirsutismus, Akne, Seborrhoe usw.), Sterilität

Bestimmung von LH, FSH, Prolaktin, TSH, Östradiol, Testosteron, DHEAS in der Follikelphase (3.–7. Zyklustag);
Bestimmung von Progesteron in der Lutealphase (20.–24. Zyklustag)

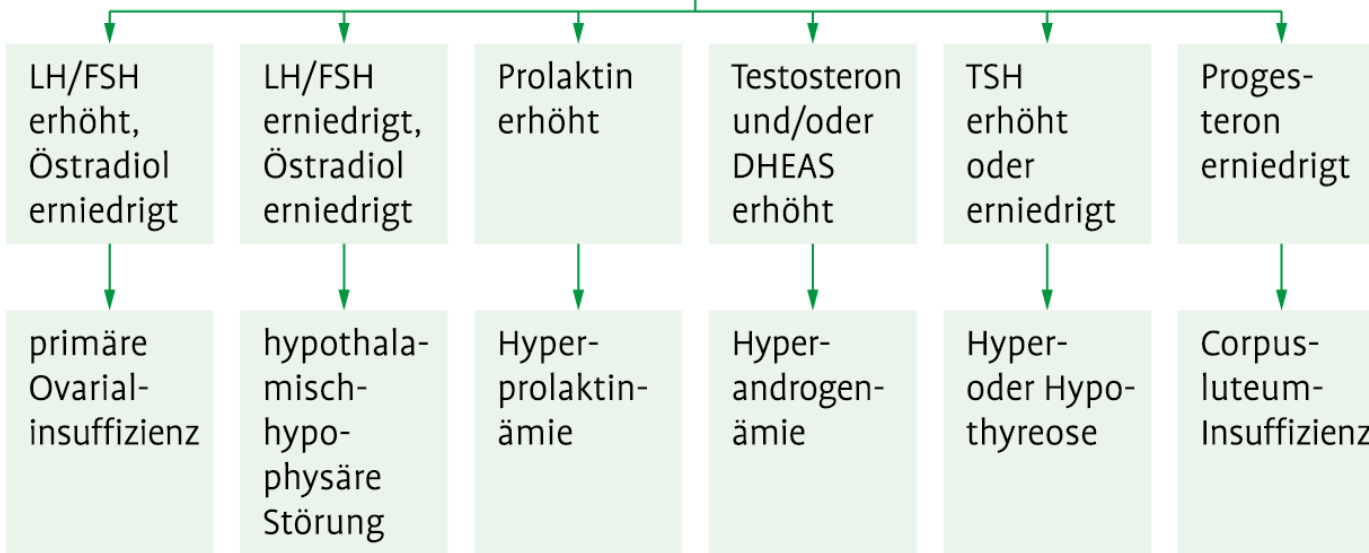


Abb. 11.21: Diagnostik bei Verdacht auf Störung der Ovarialfunktion.

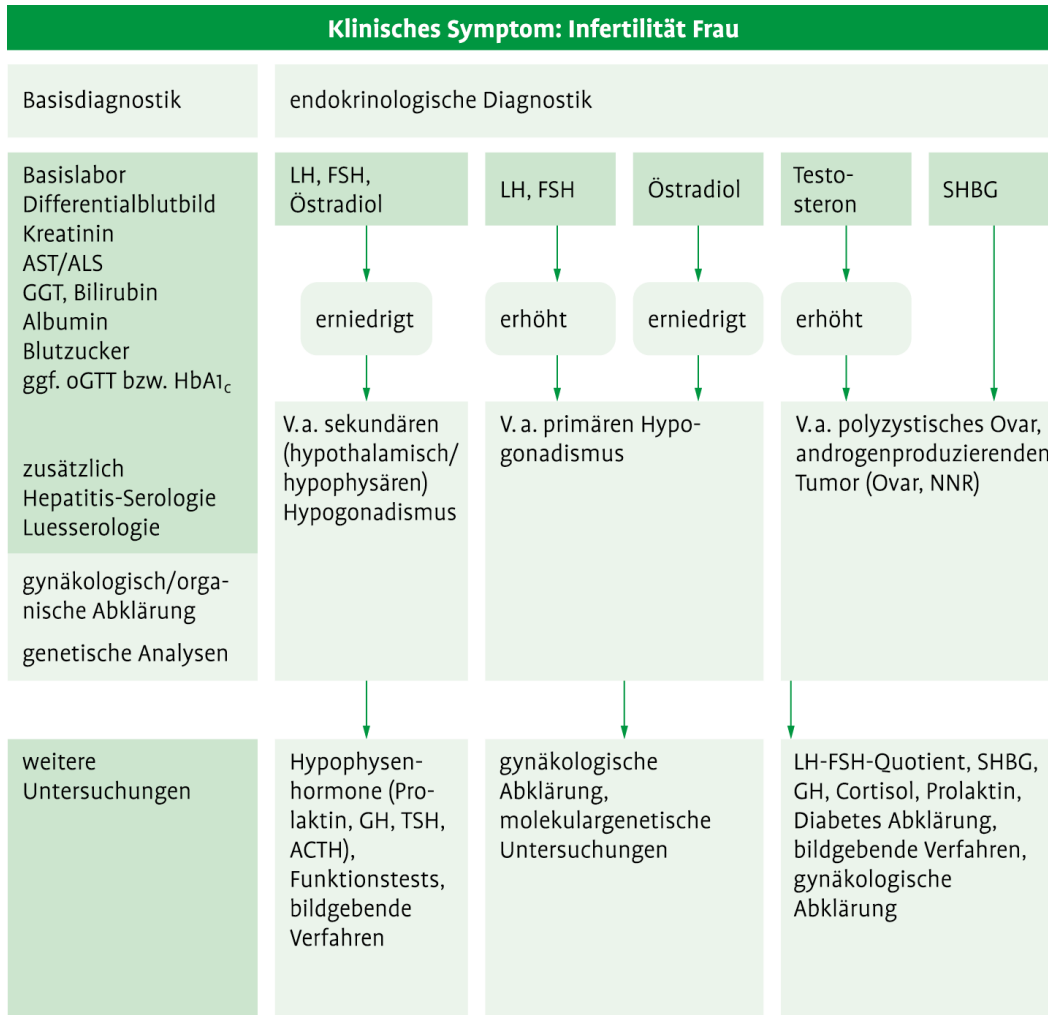
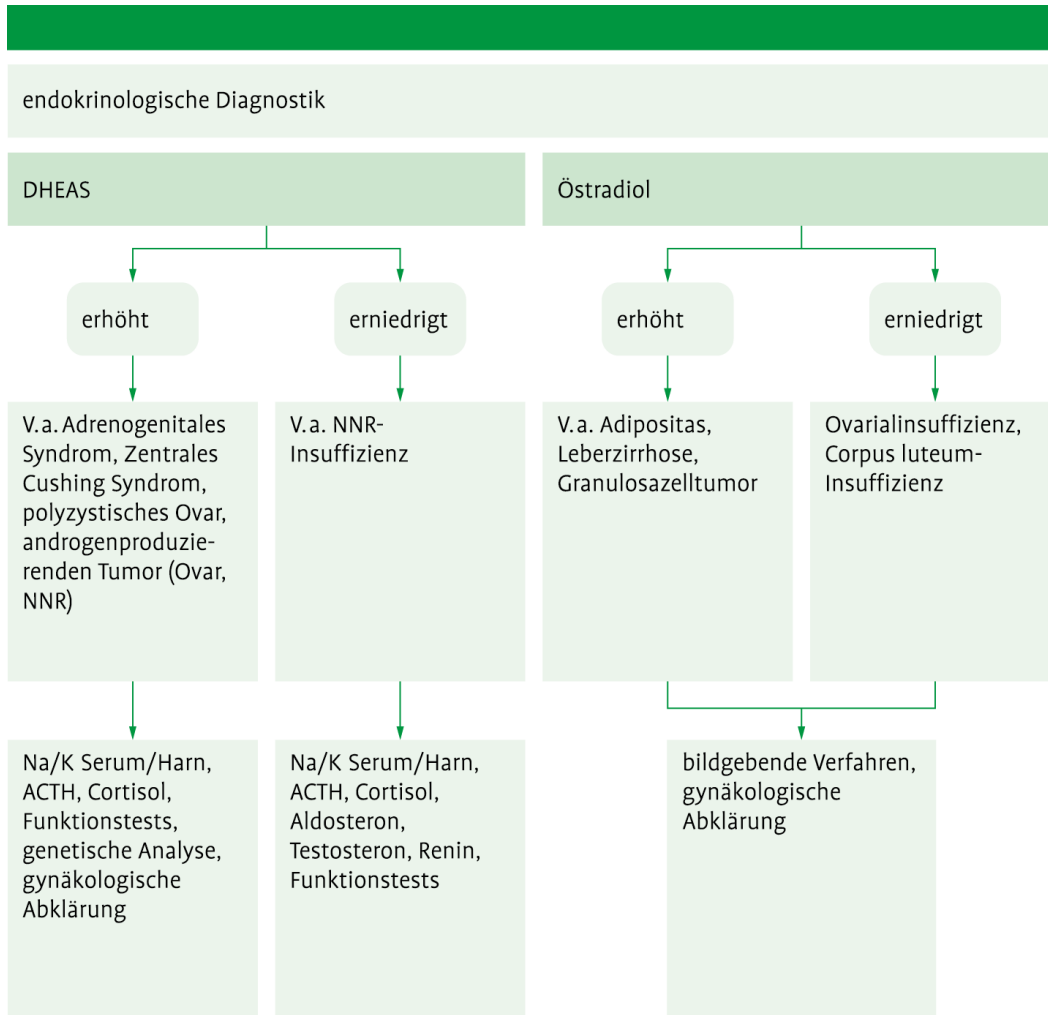


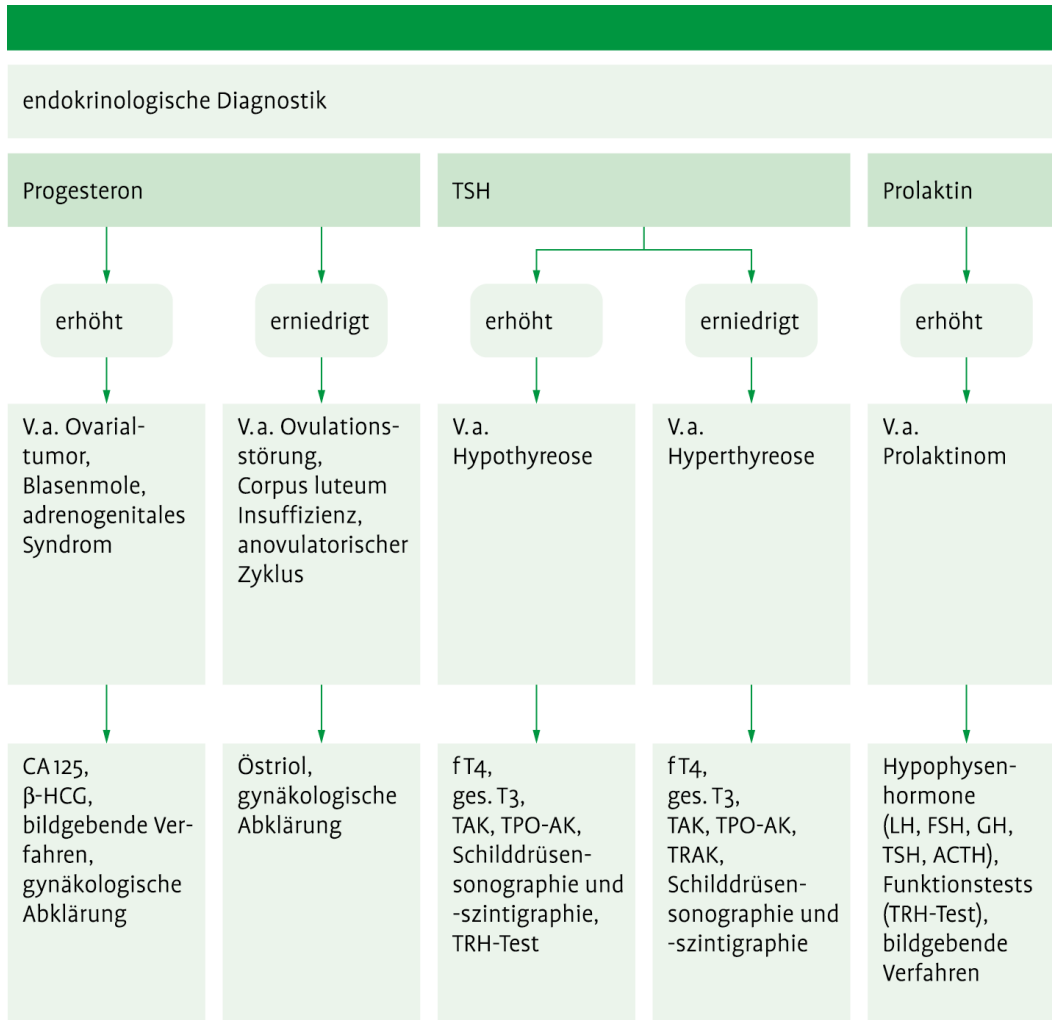
Abb. 11.22: Diagnostikpfad: Abklärung der Infertilität der Frau.

Angeboren	Erworben
– ovarielle Störungen	– ovarielle Störungen, Traumen, Entzündungen
– Ullrich-Turner-Syndrom	– hypothalamisch-hypophysäre Störungen
– Gonadendysgenese (z. B. Swyer-Syndrom)	– psychogen (z. B. Stress)
– testikuläre Feminisierung	– Anorexie
– hypothalamisch-hypophysäre Störungen	– Hyperprolaktinämie (Prolaktinome, Medikamente)
– Kallmann-Syndrom	– Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (z. B. Tumoren, Traumen)
– adrenogenitale Syndrome	– Hyperthyreose
	– Hypothyreose
	– Hyperandrogenämie
	– polyzystisches Ovar-Syndrom

Tab. 11.9: Ursachen der ovariellen Insuffizienz.



Fortsetzung Abb. 11.22: Diagnostikpfad: Abklärung der Infertilität der Frau.



Fortsetzung Abb. 11.22: Diagnostikpfad: Abklärung der Infertilität der Frau.

Ovarielle Funktionsstörungen

- polyzystisches Ovarsyndrom
 - adrenale Funktionsstörungen
 - adrenogenitales Syndrom
 - Androgen-produzierende Tumoren
 - adrenale Adenome oder Karzinome
 - Ovarialtumoren (z. B. Arrhenoblastom, Hiluszelltumor)
 - andere Tumoren
 - Prolaktinom
 - Cushing-Syndrom
 - HCG-produzierende Tumoren
 - medikamentenbedingt
 - Anabolika
-

Tab. 11.10: Differentialdiagnosen der Hyperandrogenämie.

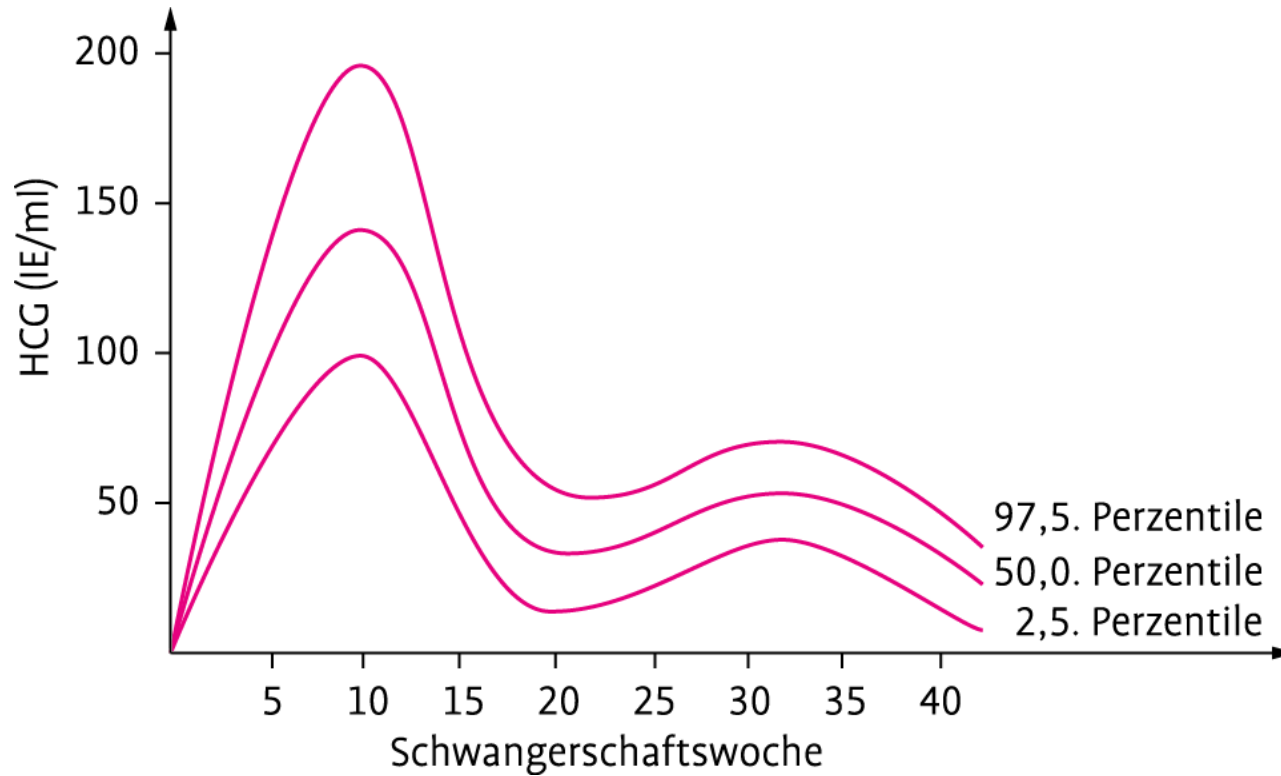


Abb. 12.1: Serum-HCG-Verlauf in der Schwangerschaft.

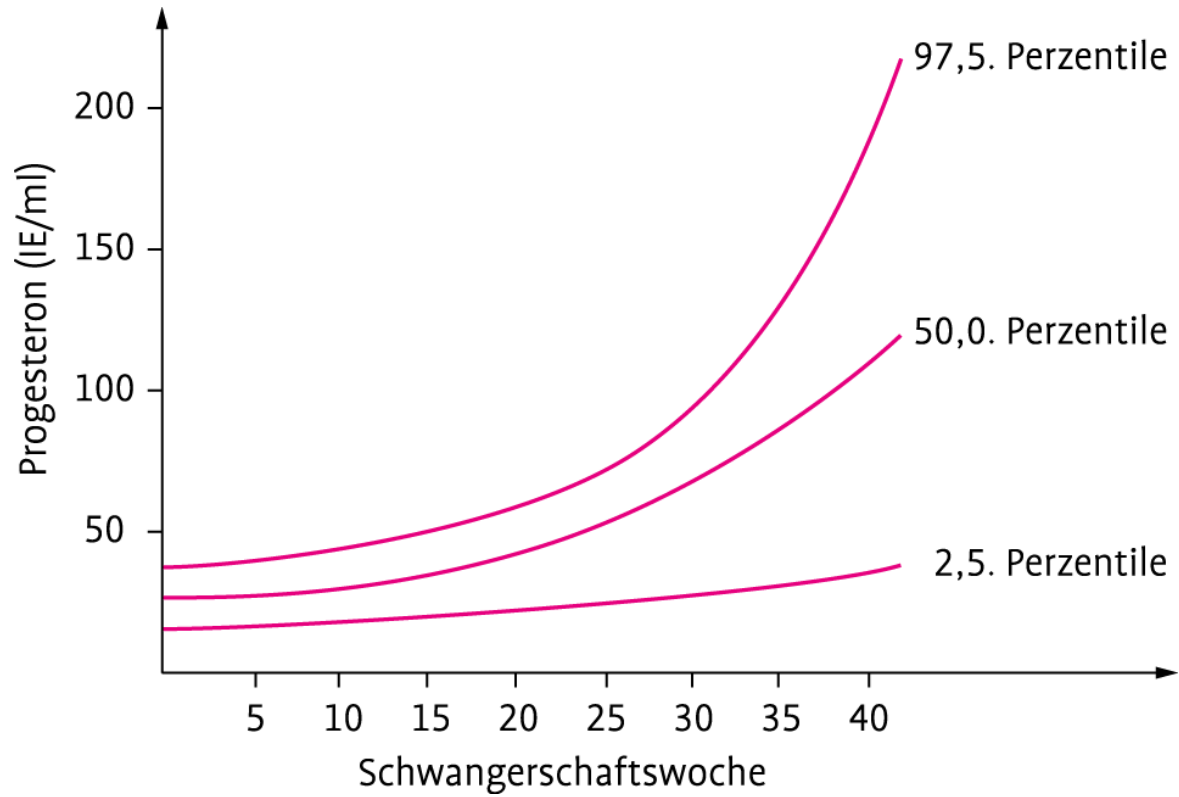


Abb. 12.2: Serum-Progesteron-Verlauf in der Schwangerschaft.

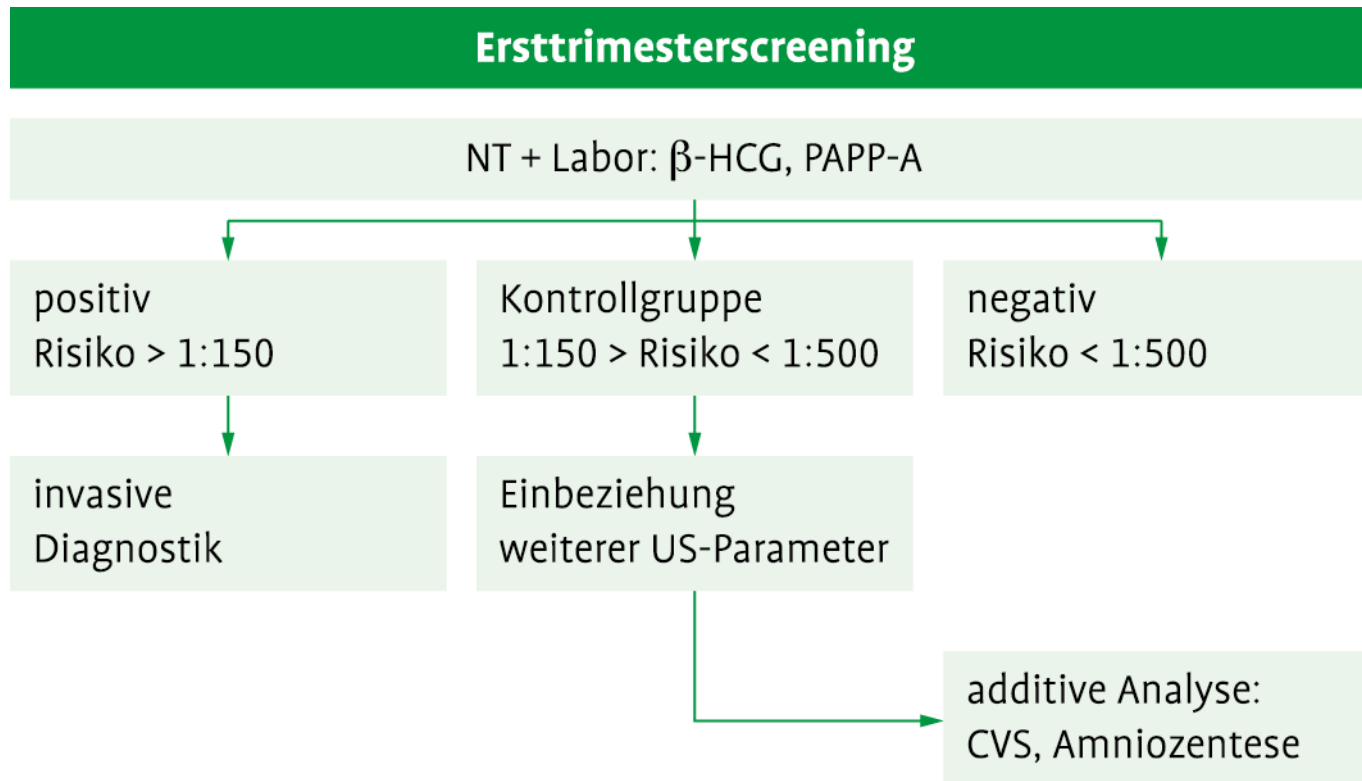
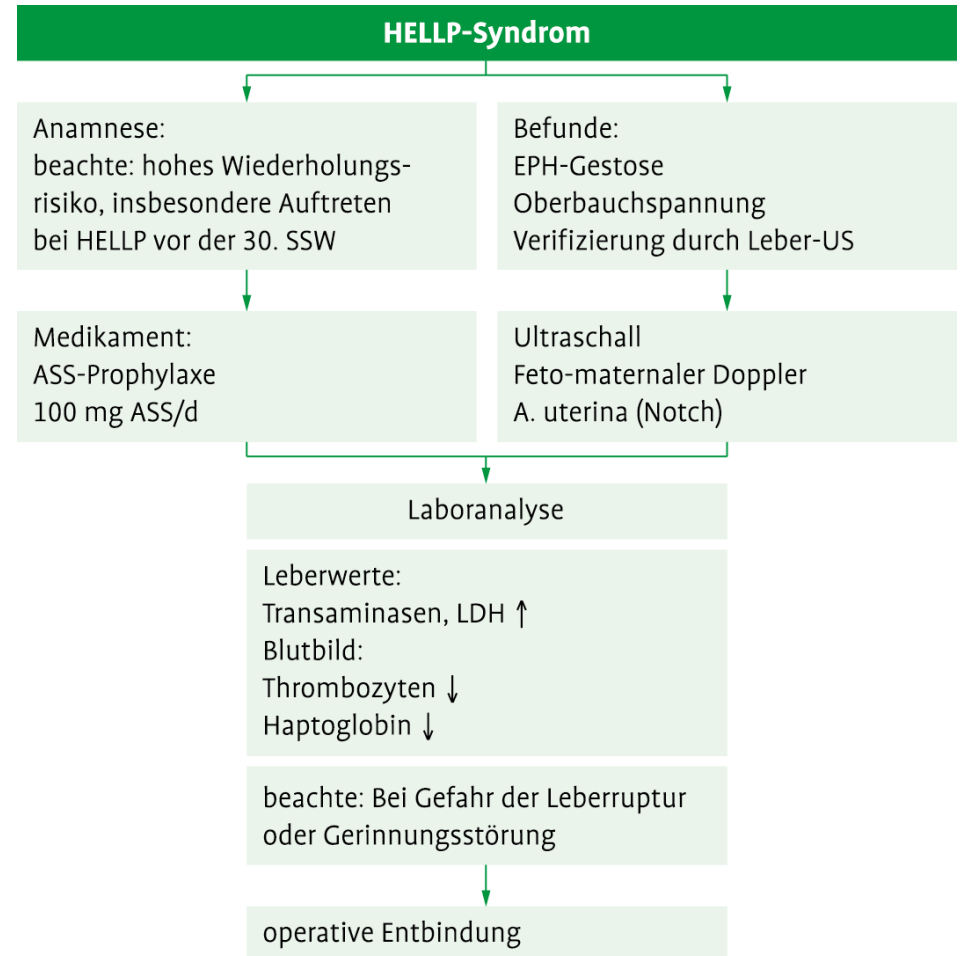


Abb. 12.3: Stufenkonzept zum Ersttrimesterscreening (US=Ultraschall, CVS=Chorionzottenbiopsie).

PAPP-A	β -HCG	NT	Risiko
↓	↑	↑	Trisomie 21
↓	↓	↑	Trisomie 13, 18
↓↓↓	↓	↔	Präeklampsie

Abb. 12.4: Prädiktion einer Trisomie und Präeklampsie mittels Labor und NT.

Abb. 12.5: Behandlungspfad HELLP-Syndrom.



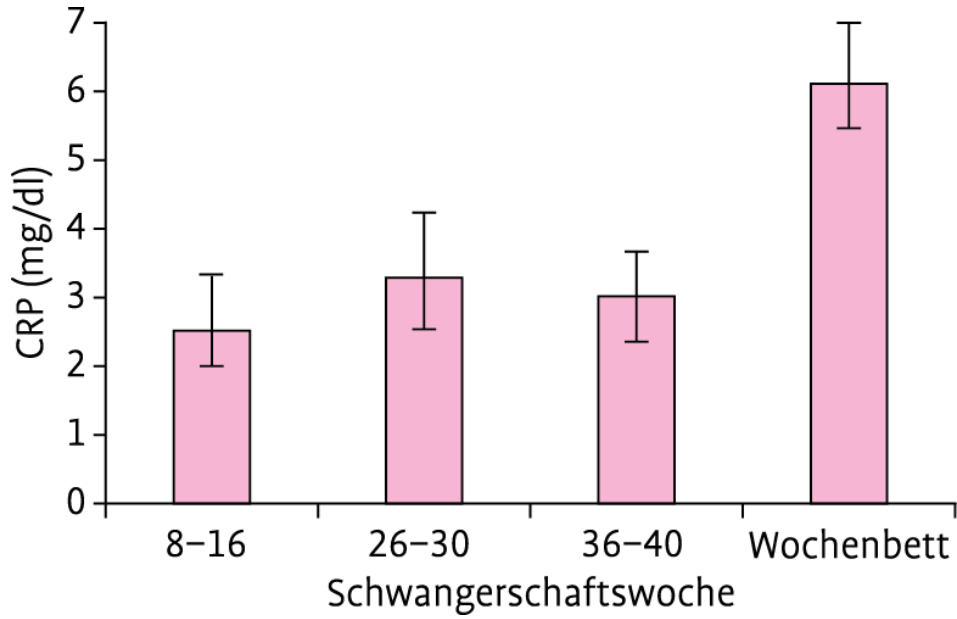


Abb. 12.6: „Physiologische“ Serum-CRP-Werte im Verlauf der Schwangerschaft.

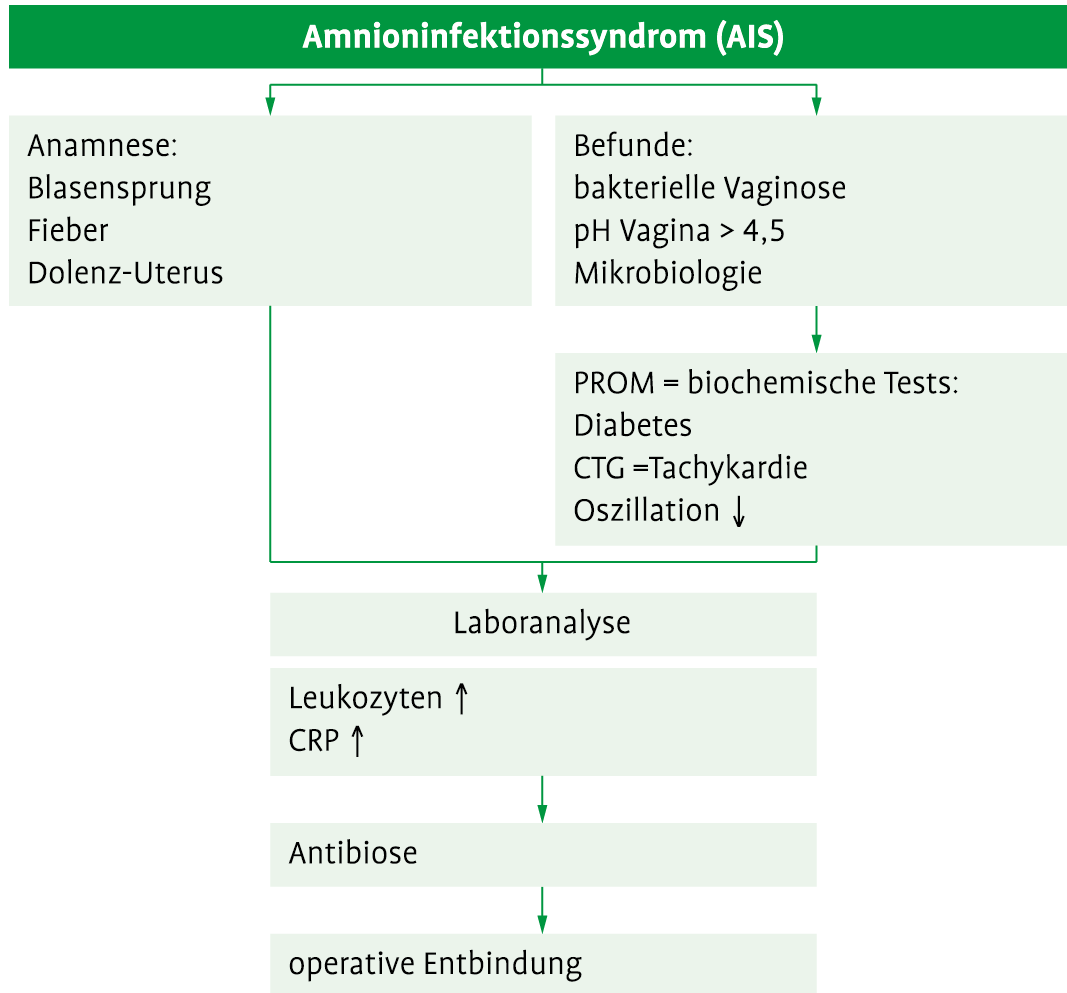
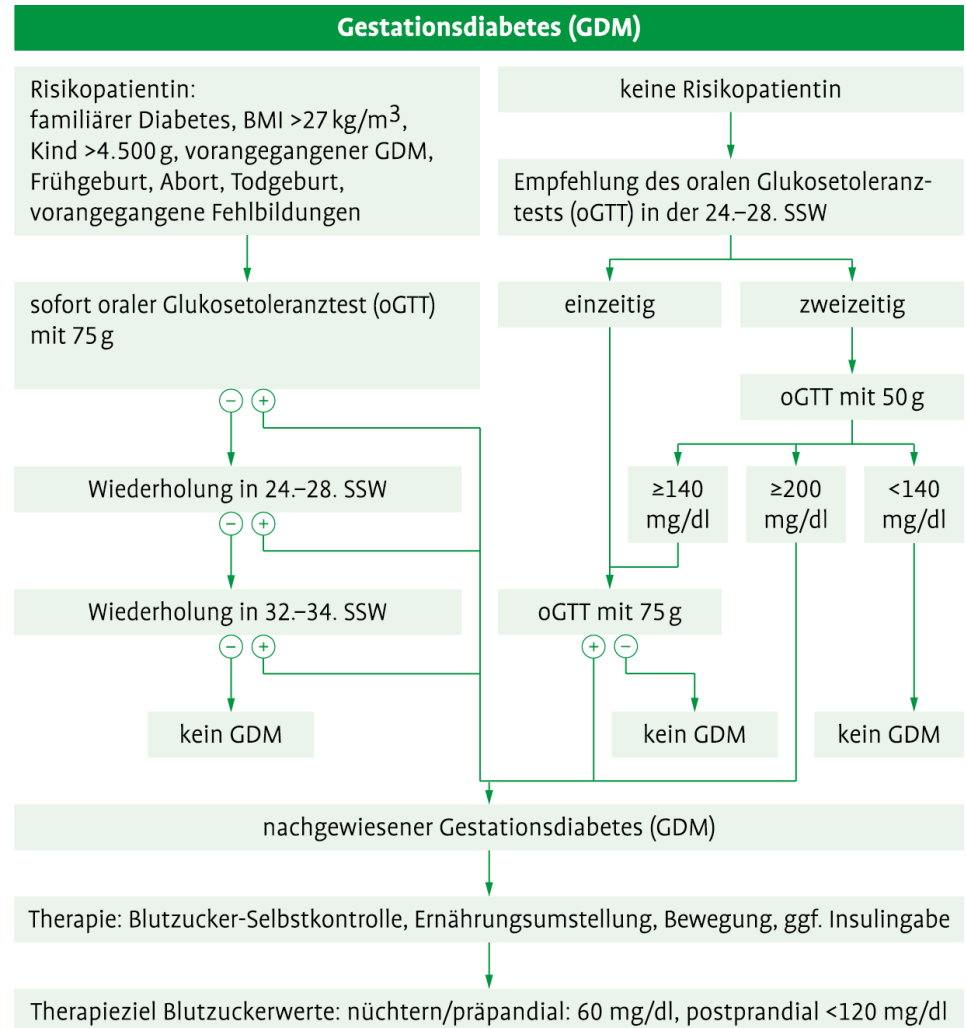


Abb. 12.7: Behandlungspfad Amnioninfektionssyndrom (AIS).

Abb. 12.8: Vorsorgeuntersuchung auf GDM bei Schwangeren.



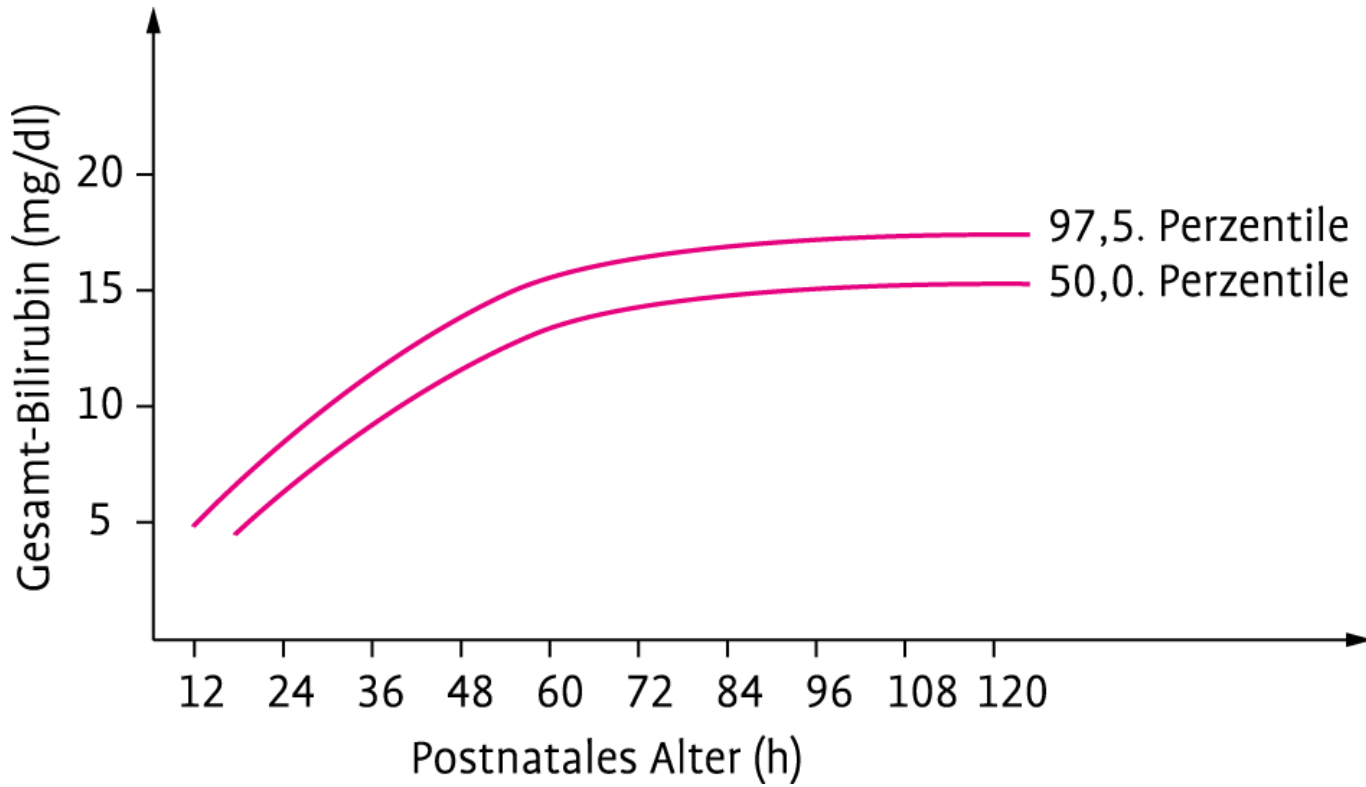


Abb. 12.9: Serum-Bilirubin-Verlauf bei reifen Neugeborenen.

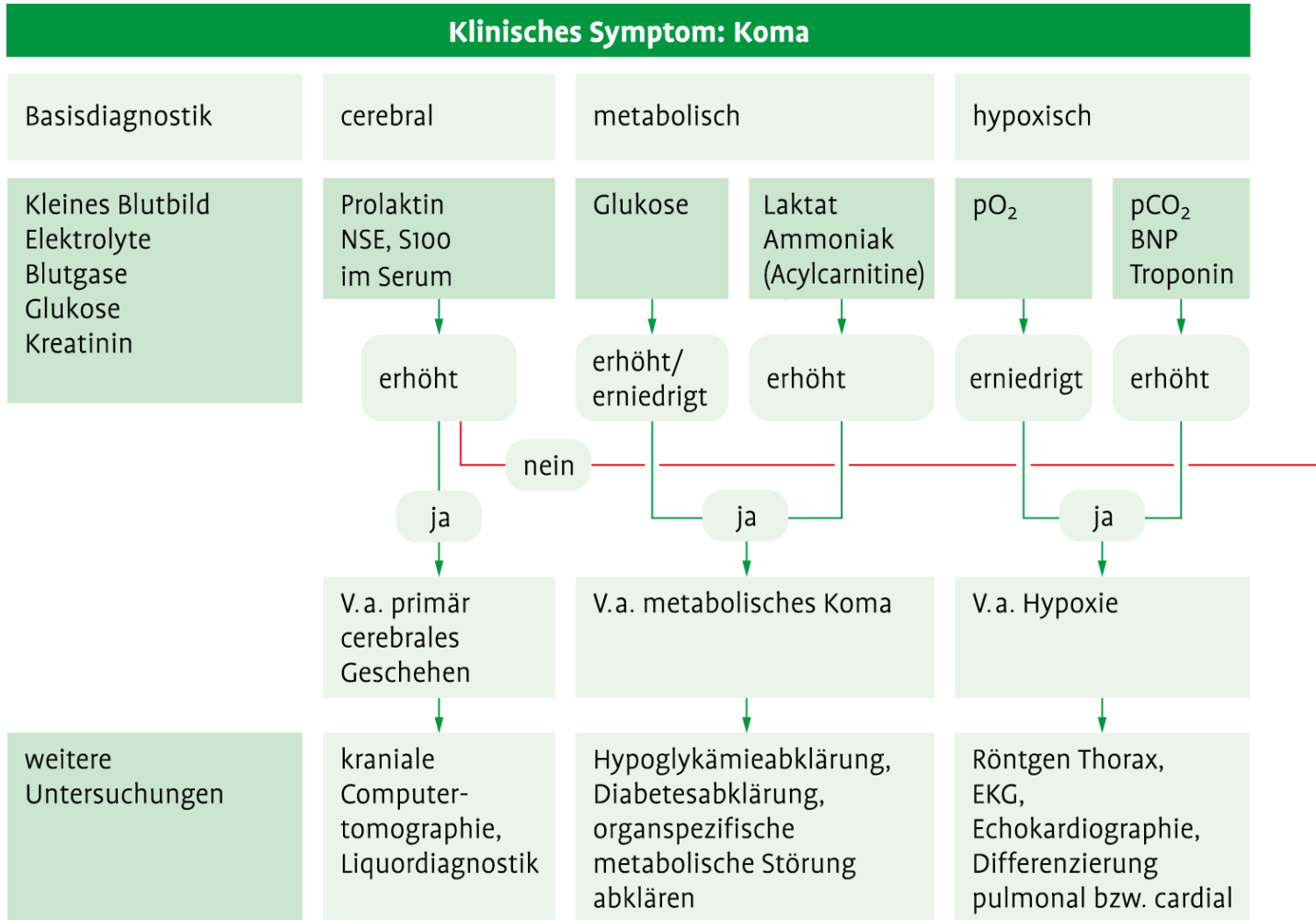
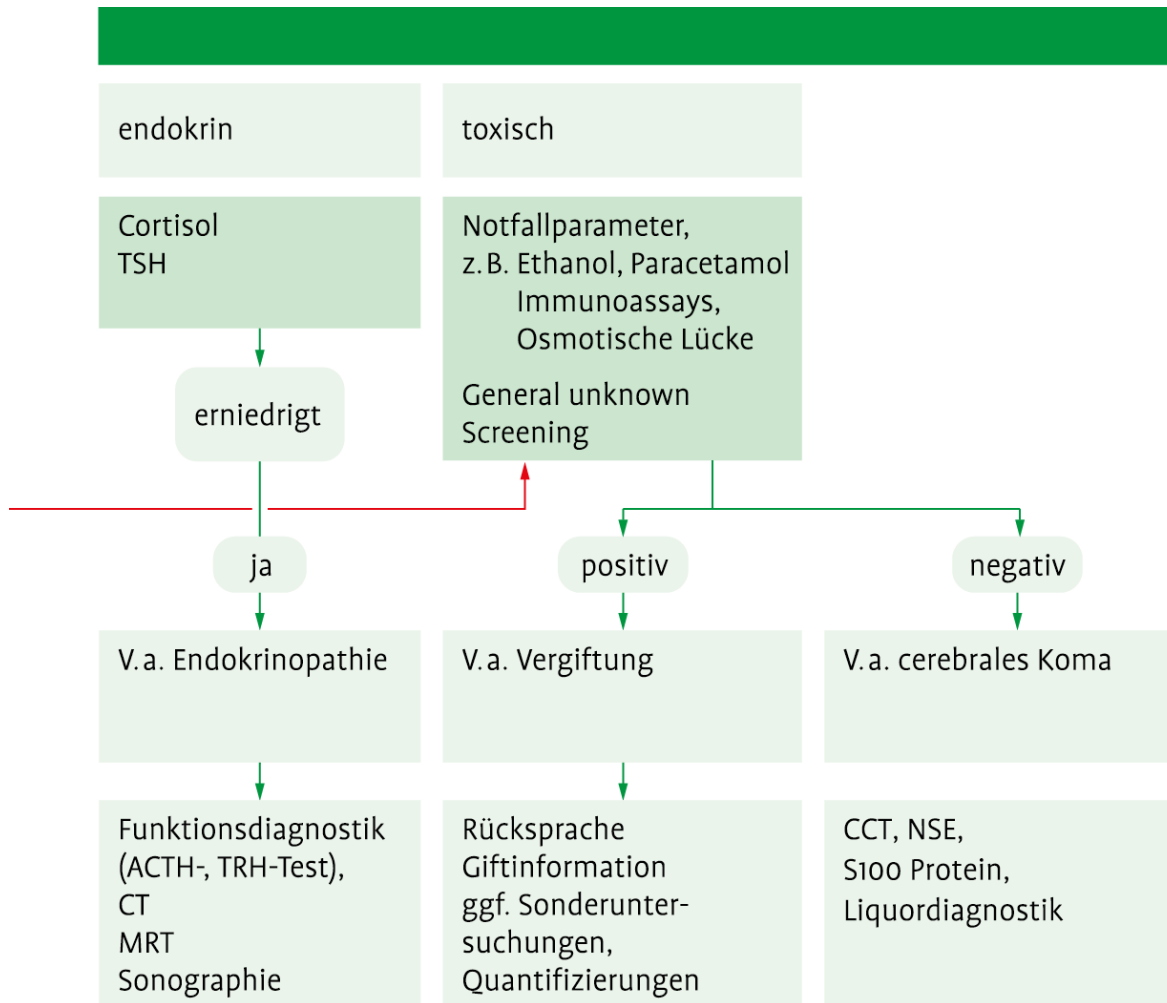


Abb. 13.1: Diagnostikpfad zur Abklärung eines Komats.



Fortsetzung Abb. 13.1: Diagnostikpfad zur Abklärung eines Komas.

Perakuter Vernichtungskopfschmerz mit Meningismus	Akuter Kopfschmerz mit Fieber und Meningismus
ggf. auch Vigilanzminderung oder fokale Ausfälle V. a. Subarachnoidalblutung (SAB)	ggf. auch Vigilanzminderung oder fokale Ausfälle V. a. akute Meningitis
Wegen Nachblutungsrisiko und Gefahr des Vasospasmus Diagnostik und erste Therapieentscheidung innerhalb von 3 Tagen	Notfalldiagnostik und erste Therapieentscheidung innerhalb von 2 Stunden
Zuerst CT zum Ausschluss Hirndruck bzw. Massenblutung	Falls Vigilanzminderung oder Fokalneurologie, zuerst CT Blutbild und Gerinnungsstatus, Entzündungsparameter im Blut, Blutkultur Falls Liquorpunktion kontraindiziert bzw. zusätzlich Sepsisverdacht, Therapiebeginn
Liquorpunktion (falls kein Hirndruck und kein eindeutiger Blutnachweis)	Falls möglich, Liquorpunktion (möglichst vor Therapiebeginn)
Liquordiagnostik	Liquordiagnostik
<ul style="list-style-type: none"> – Inspektion des Liquors (bei blutigem Liquor ggf. Dreigläserprobe) – Beurteilung der Farbe vor und nach Zentrifugation im Labor (Xanthochromie) – Notfallprogramm mit Zytologie (Erythro- und Siderophagen) – ggf. Ferritin 	<ul style="list-style-type: none"> – Inspektion des Liquors (eitrig-trübe?) – Notfallprogramm einschließlich Zytologie – orientierender Erregernachweis (Gramfärbung, Latex-Ag-Test) – Anlegen von Erregerkulturen – bei Verdacht auf Virusinfektion oder Tuberkulose: zusätzlich PCR, Quotientendiagramme, AK-Indizes
Suche nach der Blutungsquelle	Weitere Abklärung entsprechend Tab. 13.5

Tab. 13.1: Leitsymptomatik und labormedizinische Algorithmen.

Notfallprogramm	Zell- und Erythrozytenzahl orientierende Zelldifferenzierung Gesamtprotein Glukose oder Laktat Erregerschnelltests (z. B. Gramfärbung, Latexantigentests)
Grundprogramm	Liquorzytologie kultureller Erregernachweis Liquor/Serum-Quotienten für Albumin, IgG, ggf. auch IgA und IgM oligoklonales IgG
Spezialdiagnostik	erregerspezifische AK-Indizes (für MRZ-Reaktion und Neuroinfektiologie) PCR zum Nachweis von Erregergenomen (v. a. Viren) Immunzytologie bzw. Immunphänotypisierung Tumormarker (v. a. CEA) Ferritin Destruktions- und Demenzmarker (NSE, S-100b, Tau, β -Amyloid, Protein 14-3-3)

Tab. 13.2: Stufen der Liquordiagnostik.

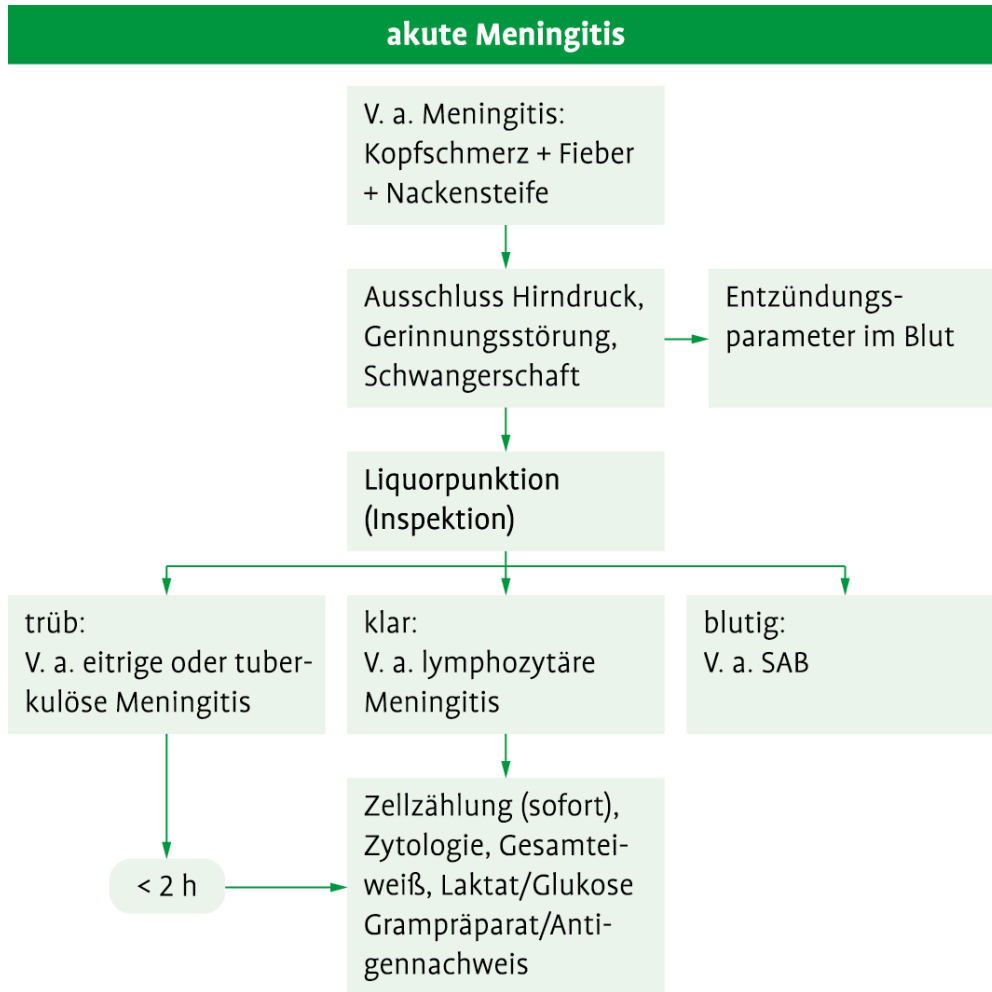
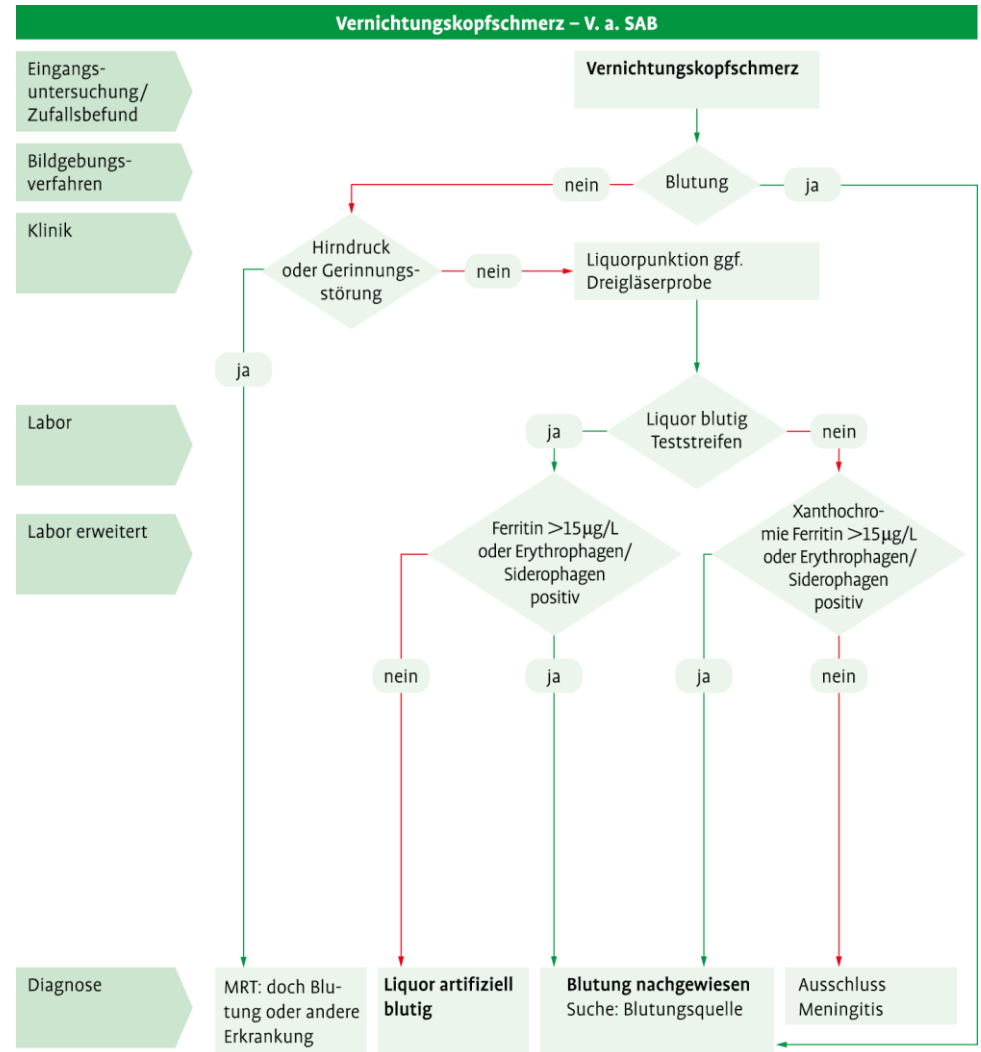


Abb. 13.2: Flussdiagramm akute Meningitis (weitere Abklärung ▶ Tab.13.5).

Abb. 13.3: Flussdiagramm V. a. SAB.



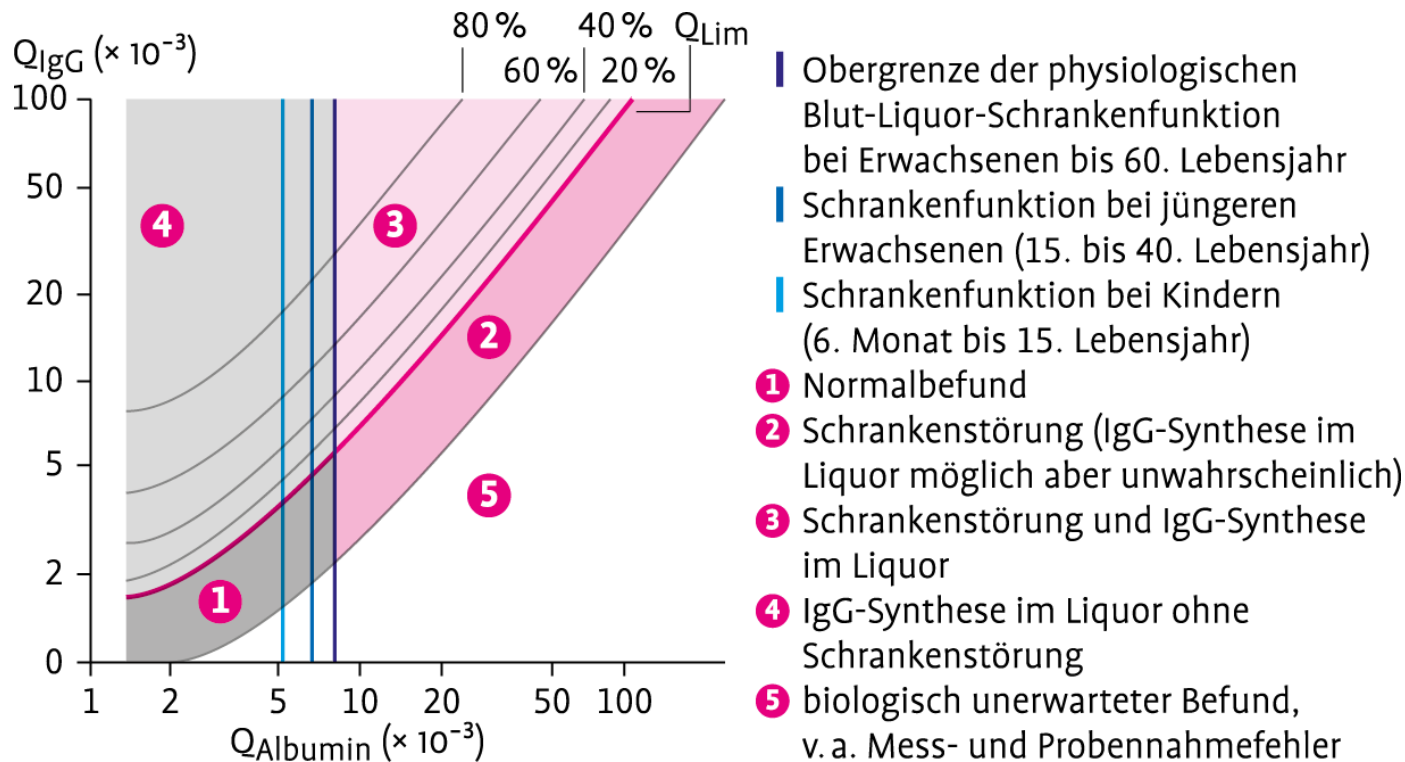


Abb. 13.4: Liquorproteinprofil nach Reiber und Felgenhauer zur Differenzierung von intrathekalen IgG-Synthese und Schrankenstörung: Die Grenze zwischen IgG-Synthese und unselektiver Schrankenstörungen wurde durch eine Hyperbelfunktion statistisch definiert. Die Perzentilenkurven geben den Anteil des lokal synthetisierten IgG an.

Parameter	Liquorbefund < 12 h nach SAB	Liquorbefund 12 h–3 d nach SAB	Liquorbefund > 3 d
Reizpleozytose	+++	++	+
Erythrozyten	+++	++	+
Oxy-Hb	+	+++	+
Erythrophagen	+	++	
Xanthochromie (Bilirubin)	(+)	++	+++
Siderophagen		+	++
Ferritin	+	++	+++
Hämatoidinkristalle		(+)	++

Tab. 13.3: Zeitverlauf von Liquorbefunden bei der SAB.

Erreger	Gram-Reaktion	Lokalisation	Form
Staphylokokken	+	intra- oder extrazellulär	in Haufen gelagerte Kokken
Meningokokken	–	intrazellulär	semelförmige Diplokokken
Pneumokokken	+	extrazellulär	lanzettförmige Diplokokken
<i>Haemophilus influenzae</i>	–	extrazellulär	feine, fischzugartig gelagerte Stäbchen
<i>E. coli</i> und andere Enterobakterien	–	vorwiegend extrazellulär	plumpere Stäbchen
Listerien	+	intra- oder extrazellulär	wenige plumpe Stäbchen

Tab. 13.4: Mikroskopische Identifizierung der häufigsten Meningitiserreger.

Liquorparameter	Bakterielle Meningitis	Virale Meningitis	Tuberkulöse Meningitis
Zellzahl/ μ l	> 1000	< 1000	< 1000
Zytologie	granulozytär	lymphozytär	gemischtzellig
Glukosequotient	erniedrigt	normal	erniedrigt
Laktat (mmol/l)	> 5	< 5	> 5
Gesamtprotein (mg/l)	> 1000	< 1000	> 1000
Blut-Liquor-Schranke	schwer gestört	normal bis leicht gestört	schwer gestört
intrathekale Ig-Synthese	im Verlauf ggf. IgA, IgG	im Verlauf IgG, IgM	IgA

Tab. 13.5: Liquorbefunde bei verschiedenen Meningitiden (Leitlinien DGLN, nach Felgenhauer u. Beuche 1999).

Inkubationszeit	zwischen 15 und 50, im Schnitt 30 d
Auftreten von Ikterus	< 6 Jahre: < 10 % 6–14 Jahre: 40–50 % > 14 Jahre: 70– 80 %
Komplikationen	fulminante Hepatitis cholestatiche Hepatitis „relapsing“ Hepatitis
Chronizität	keine

Tab. 14.1: Klinik der Hepatitis-A-Virus-(HAV-)Infektion.

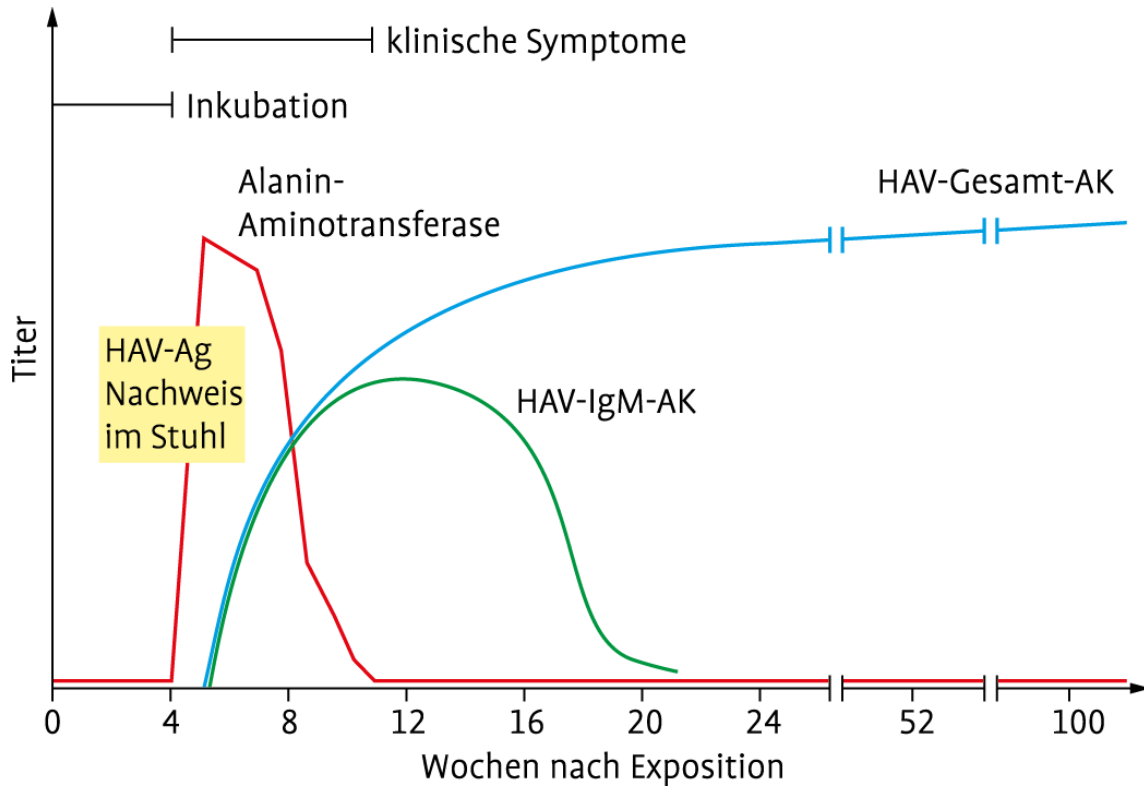


Abb. 14.1: Typischer serologischer Verlauf einer HAV-Infektion.

-
- etliche Ausbrüche mit Tausenden von Fällen in Entwicklungsländern beschrieben
 - Mehrzahl der Fälle assoziiert mit Fäkalien-kontaminiertem Trinkwasser
 - Inkubationszeit zwischen 15 und 60, im Mittel 40 d
 - höchste Erkrankungs- und Infektionsinzidenz bei 15–40-Jährigen, Kinder selten betroffen
 - Schweregrad altersabhängig (↑ mit Alter)
 - Ikterus und Hepatitis
 - fulminante Hepatitis → Leberversagen
 - anikterische Hepatitis
 - asymptomatische Infektion
 - Letalität insgesamt niedrig (< 2 %)
 - bei Schwangeren 15–25 %
 - keine Chronizität
-

Tab. 14.2: Hepatitis-E-Virus (HEV): Epidemiologie und Klinik

Inkubationszeit	zwischen 45 und 180, im Schnitt 60–90 d
Auftreten von Ikterus	< 5 Jahre: < 10 % > 5 Jahre: 30–50 %
Komplikationen	fulminante Hepatitis mit Todesfolge bei 0,5–1 %
Chronizität	< 5 Jahre: 30–90 % > 5 Jahre: 2–10 %
Frühsterblichkeit durch chronische Lebererkrankung	15–25 %

Tab. 14.3: Klinik der Hepatitis-B-Virus- (HBV-)Infektion.

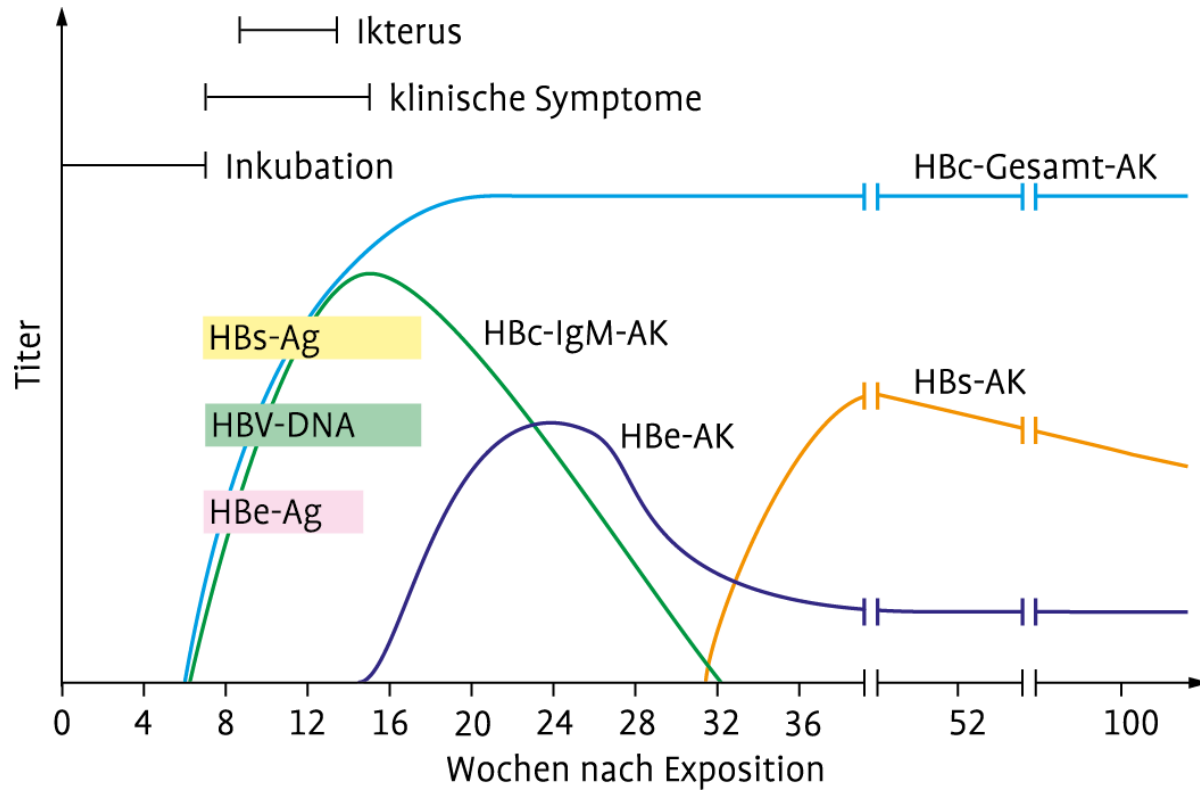


Abb. 14.2: Typischer serologischer Verlauf einer akuten HBV-Infektion.

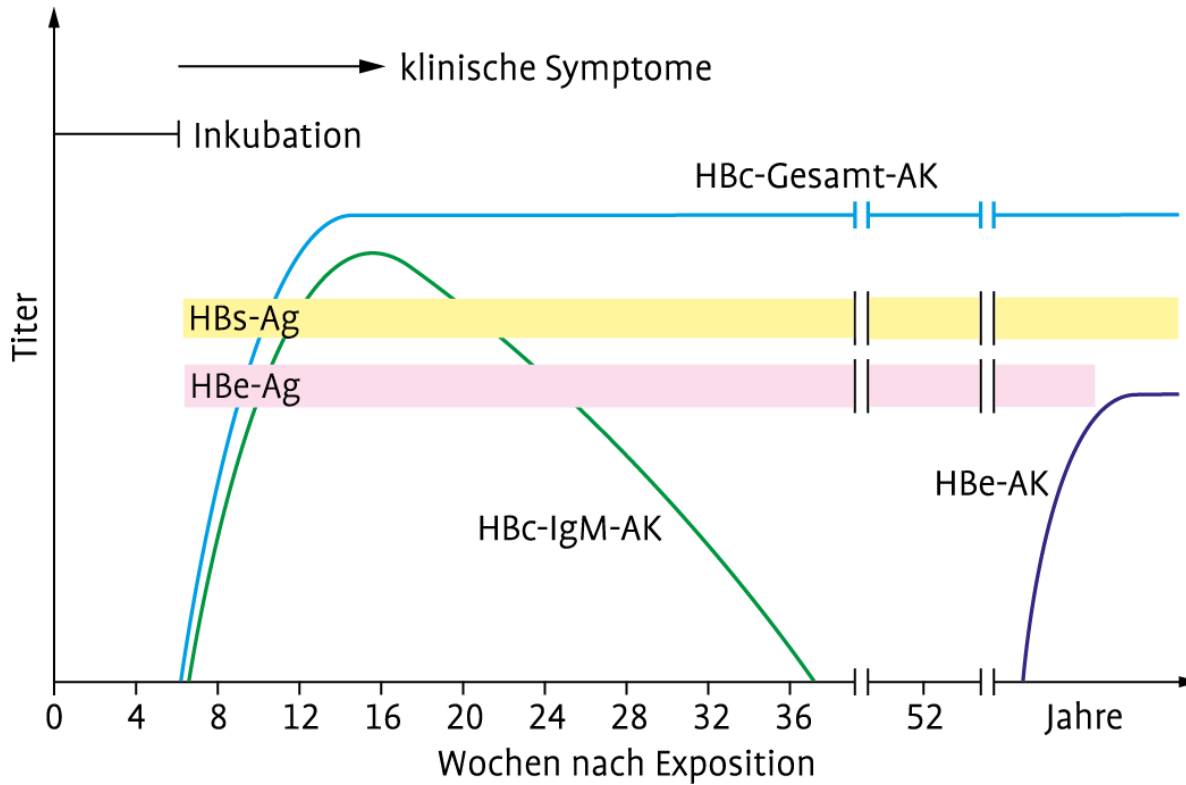


Abb. 14.3: Typischer serologischer Verlauf einer chronischen HBV-Infektion. Die HBeAg-Bestimmung wird zunehmend durch den HBV-DNA-Nachweis ersetzt (Viruslast).

Zwei Möglichkeiten der Infektion:

1. zusammen mit HBV-Primärinfektion = Koinfektion
 - schwere akute Erkrankung
 - geringes Risiko für chronische HDV-Infektion

 2. zu einer chronischen HBV-Infektion hinzu = Superinfektion
 - meistens chronische HDV-Infektion
 - hohes Risiko für chronische Lebererkrankung
-

Tab. 14.4: Klinik der HDV-Infektion.

Inkubationszeit	zwischen 2 und 26, im Schnitt 6–7 Wochen
Übertragung	parenteral
Auftreten von Ikterus	in < 20 %; mild
Letalität akute Infektion	niedrig
chronische Infektion	in 75–85 %
chronische Hepatitis	70 % (meist asymptomatisch)
Zirrhose	10–20 %
Frühsterblichkeit durch chronische Lebererkrankung	1–5 %

Tab. 14.5: Klinik der HCV-Infektion.

Abb. 14.4: Flussdiagramm zur Abklärung einer Virushepatitis: Untersuchungen auf HAV, HBV, HCV, HDV und HEV.



Abb. 14.4: Flussdiagramm zur Abklärung einer Virushepatitis: Untersuchungen auf HAV, HBV, HCV, HDV und HEV.

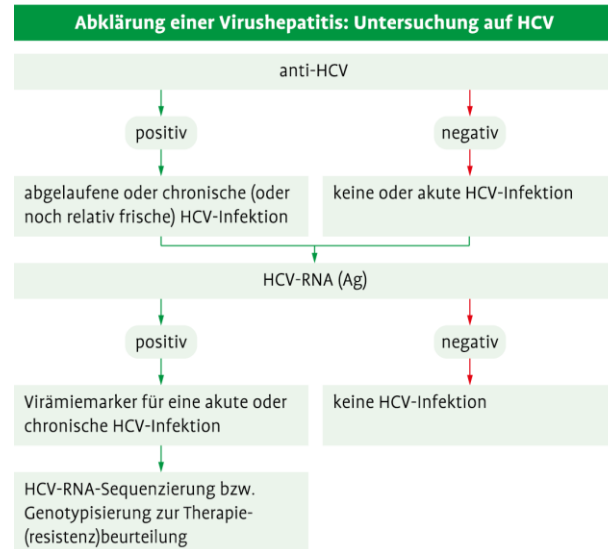
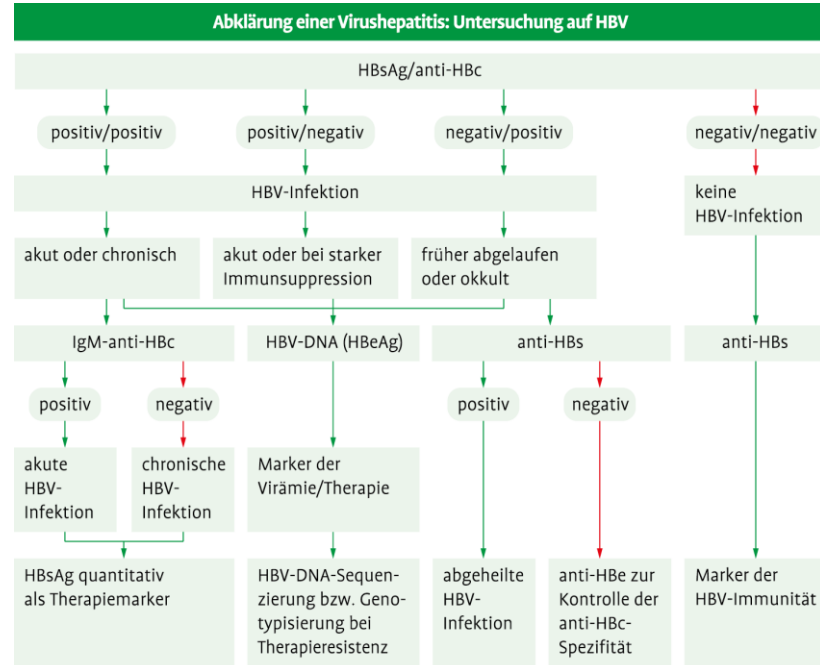


Abb. 14.4: Flussdiagramm zur Abklärung einer Virushepatitis: Untersuchungen auf HAV, HBV, HCV, HDV und HEV.

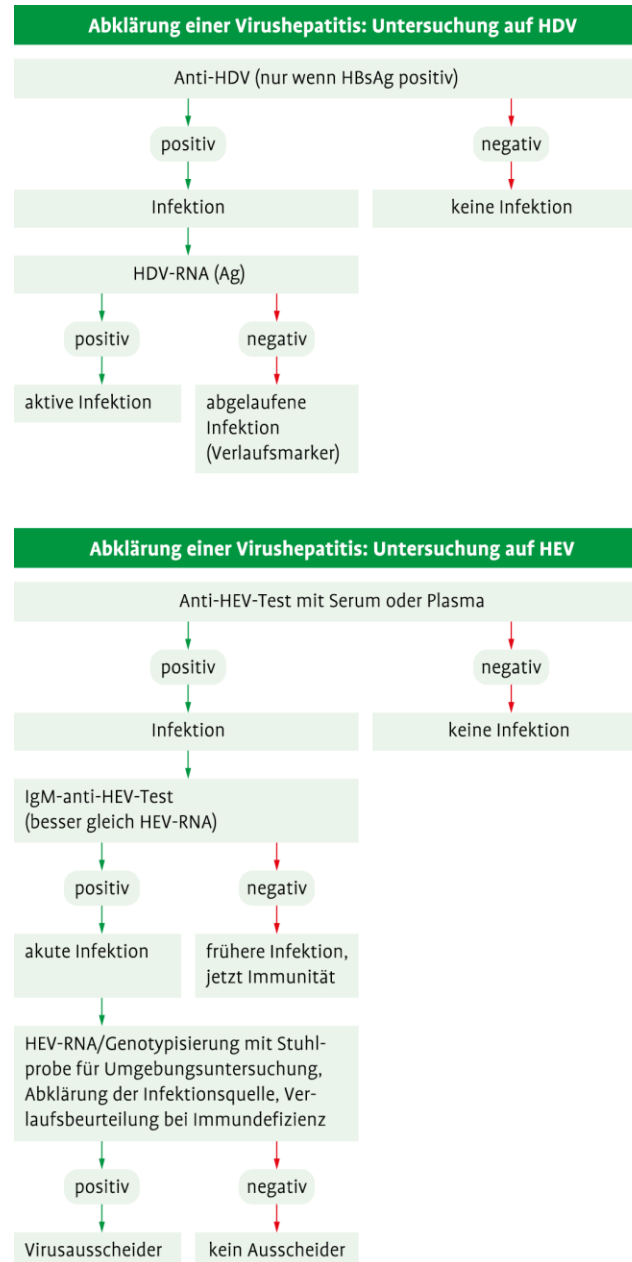
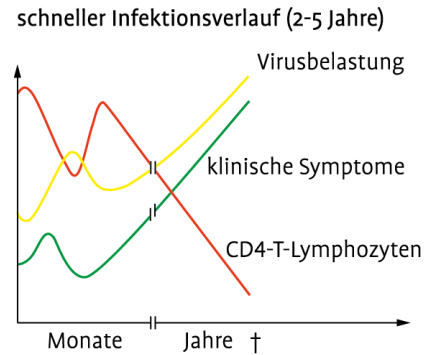
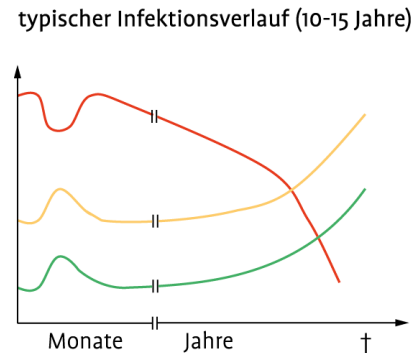


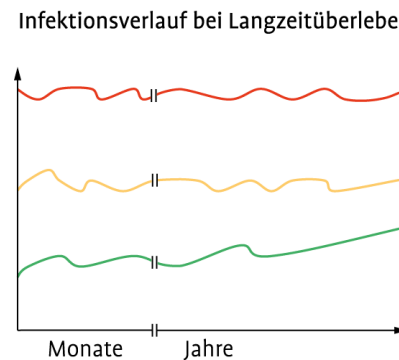
Abb. 14.5: Verlauf der HIV-Infektion ohne Therapie.



- hohe primäre Virusbelastung
- anfängliche Virusreplikation fällt langsam und weniger als bei typischem Verlauf ab
- große Mengen an ungesplicer HIV-mRNA in infizierten Zellen
- möglicherweise primär mit einem hochpathogenen Stamm infiziert



- Infektion erfolgt mit monozytotropen HIV-Stämmen
- anfängliche Virusreplikation fällt relativ rasch wieder ab
- Isolate sind zuerst monozytotrop
- mit der Progression zu AIDS: schnell replizierende T-zelltrope Stämme
- Virusbelastung nimmt kontinuierlich zu
- Zahl der CD4-T-Lymphozyten nimmt kontinuierlich ab



- Isolate sind monozytotrop
- primär mit einem weniger pathogenen Stamm infiziert
- antivirale Aktivität der CD8-T-Lymphozyten ist hoch
- Virusbelastung ist gering
- Zahl der CD4-T-Lymphozyten relativ konstant
- unter Umständen primär mit einer Deletionsmutante infiziert

Virus	Zielzellen	Erkrankungen (Auswahl)
Zytomegalievirus (HCMV)	Monozyten, Endothelzellen, epitheloide Organzellen, Zellen des ZNS	CMV-Mononukleose Transplantatabstoßungskrisen perinatale Zytomegalie opportunistische Infektion bei AIDS Fetopathien
Epstein-Barr-Virus (EBV)	Epithelzellen des Rachenrings, B-Lymphozyten	Infektiöse Mononukleose Lymphome lymphoepitheliales Rachenkarzinom
Herpes simplex 1 (HSV-1)	Ganglion des Nervus trigeminus	Stomatitis aphthosa Herpes labialis/corneae selten Enzephalitis
Herpes simplex 2 (HSV-2)	Ganglion sacrale	Herpes genitalis Herpes neonatorum generalisatus selten Meningitis
Varicella-zoster-Virus (VZV)	Hinterwurzelganglien des sensorischen Nervensystems	Windpocken Herpes zoster kongenitales Varizellen-Syndrom Herpes neonatorum generalisatus opportunistische Infektion bei AIDS
Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6)	Lymphozyten	Exanthema subitum
Humanes Herpesvirus 7 (HHV-7)	Lymphozyten	Exanthema subitum
Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8)	Lymphozyten	Morbus Kaposi

Tab. 14.6: Herpesviren des Menschen.

kongenitale (pränatale) Infektion	Mangelgeburt, Unreife, Muskelhypotonie Pneumonie Hepatitis, Ikterus, Splenomegalie (Chorio-)Retinitis Mikrozephalie, Hydrozephalus, Enzephalitis mit zerebralen Verkalkungen, Labyrinthitis (Taubheit), permanente ZNS-Schädigung ohne strukturelle Defekte, geistige Retardierung
Peri- und postnatale Infektion	mononukleoseähnliche Symptome, Fieber Pneumonie Hepatitis Retinitis Guillain-Barré-Syndrom
Infektion/Rekurrenz bei Abwehrschwäche oder immunsuppressiver Therapie	Fieber, Myalgie, Arthralgie, Allgemeinsymptome Pneumonie, Ösophagitis Hepatitis, selten Pankreatitis, Enterokolitis Retinitis Enzephalitis, neurologische Symptome Immunkomplex-Glomerulonephritis Transplantatabstoßungskrise
Infektion bei Immunkompetenz	mononukleoseähnliche Symptome selten Pneumonie selten Hepatitis

Tab. 14.7: Symptomatik einer HCMV-Infektion.

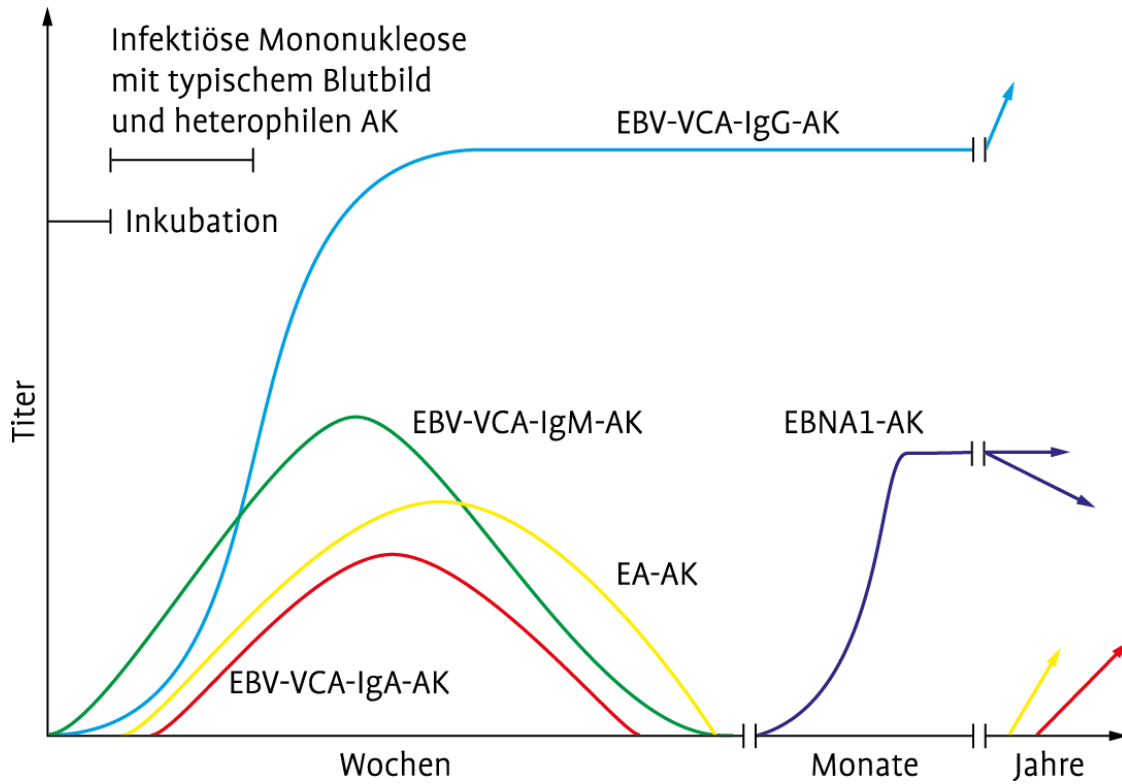


Abb. 14.6: Typischer serologischer Verlauf einer EBV-Infektion (nach Müller-Lantzsch, 1990).

Lokalisation der Infektion	HPV-Typ	Klinische Veränderungen
Haut	1, 2, 4, 7, 26, 27–29, 34, 41, 48–50, 57, 60, 63, 65	Verrucae vulgares
	1	tiefe plantare und palmare Dornwarzen
	3, 10, 28, 29	Verrucae planae juveniles
	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19–25, 36–38, 46, 47, 49	Epidermodysplasia verruciformis
Mundschleimhaut/ oberer Respirationstrakt	2, 57	Verrucae vulgares
	6, 11, 57	Condylomata acuminata
	13, 32, 57	fokale epitheliale Neoplasie
	6, 11	Larynxpapillome
Genitalien	6, 11, 42, 44, 51, 83	Condylomata acuminata
	6, 11, 16, 18 , 26, 30/31, 33–35, 39, 40–43, 45, 51–59, 61, 62, 64, 66–71, 73, 74, 79, 81–84	genitale Dysplasien, Zervixkarzinom

Tab. 14.8: Symptome nach HPV-Infektionen.

Hochrisiko-Typen	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 58, 51, 52, 56, 59, 68, 73, 82
Niedrigrisiko-Typen	6, 11, 40, 42, 43, 44, (13, 32, 57)

Tab. 14.9: Onkogenes Potential verschiedener genitaler HPV-Typen.

Fragestellung	Geeignete Testverfahren	Weitere Untersuchungen/Bemerkungen
Erregerdirektnachweis	PCR	keine Routineuntersuchung nur für besondere Fragestellungen
Nachweis spezifischer AK, Screeningtest	TPPA, TPHA	bei grenzwertigem Ergebnis Bestätigung mit FTA-ABS (Western-Blot)
Neurosyphilis	Bestimmung der Liquor/ Serum-Quotienten	ggf. PCR
Bewertung der Infekti- onsaktivität, Kontrolle des Therapieerfolgs	VDRL, KBR	Bestimmung der IgM-Spiegel (FTA-ABS, Western-Blot)
V. a. konnatale Infektion bei serologisch positiver Mutter	IgM, PCR	Bestimmung der kindlichen IgM- und IgG- Spiegel unmittelbar nach Geburt und nach 6 Monaten PCR (aus Abstrichen, Fruchtwasser)

Tab. 14.10: Einsatz von Syphilis-spezifischen Testverfahren abhängig von der klinischen Fragestellung.

Fragestellung	Geeignete Parameter	Weitere Untersuchungen, Bemerkungen
akute Borrelieninfektion	spezifische IgG und IgM	bei kurzer Krankheitsdauer und/oder lokalisierter Infektion in 50–80 % der Fälle keine AK nachweisbar zunächst EIA, bei positivem oder grenzwertigem Ergebnis Bestätigung durch Immunoblot, IFT bei Meningitits PCR
späte Infektionsstadien, chronische Borreliose (Arthritis, Acrodermatitis chronica atrophicans)	spezifische IgG und IgM	PCR aus Punktaten und Biopptaten
Neuroborreliose	Liquor/Serum-Quotient von spezifischen IgG	PCR

Tab. 14.11: Einsatz von Borreliose-spezifischen Testverfahren abhängig von der klinischen Fragestellung.

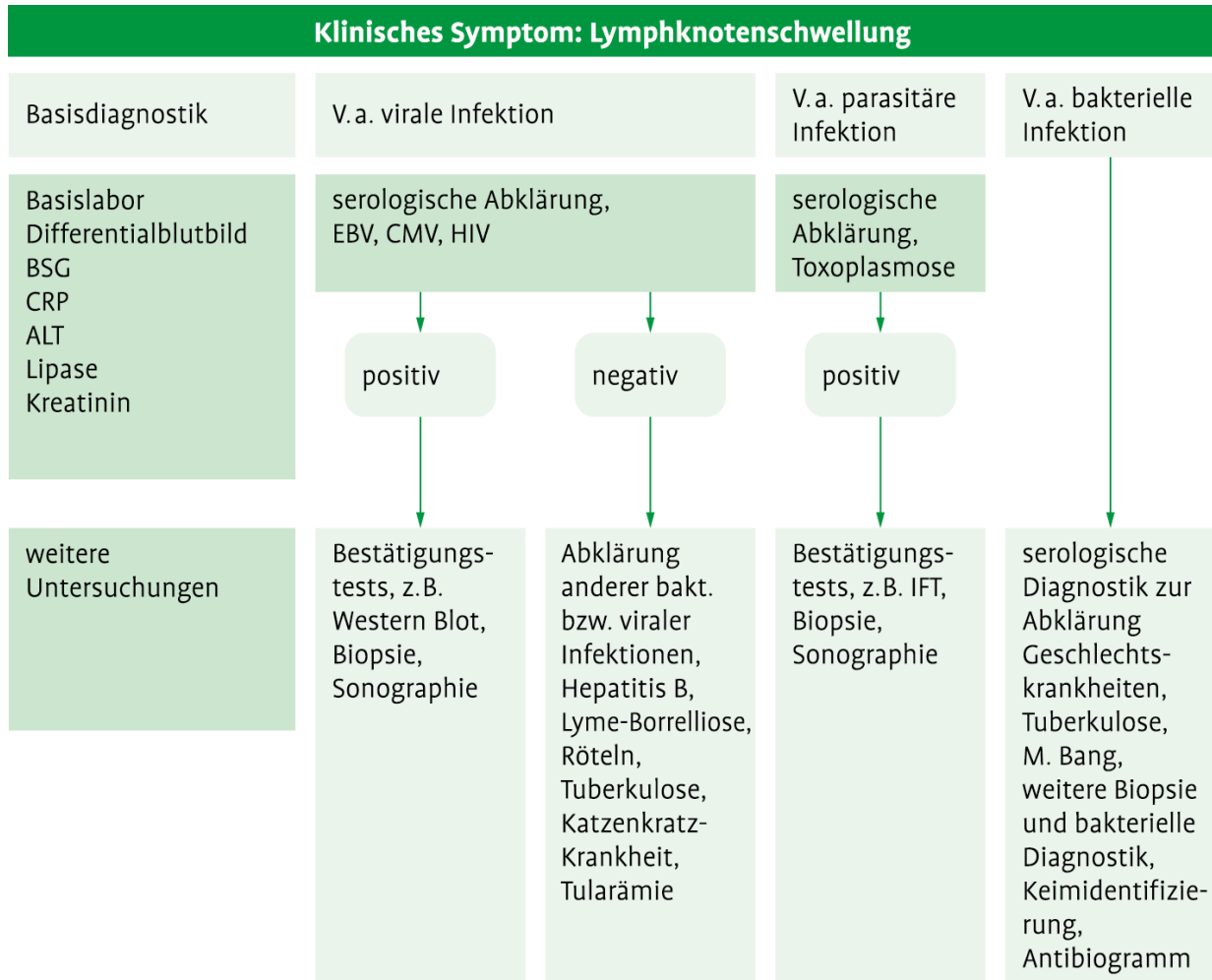
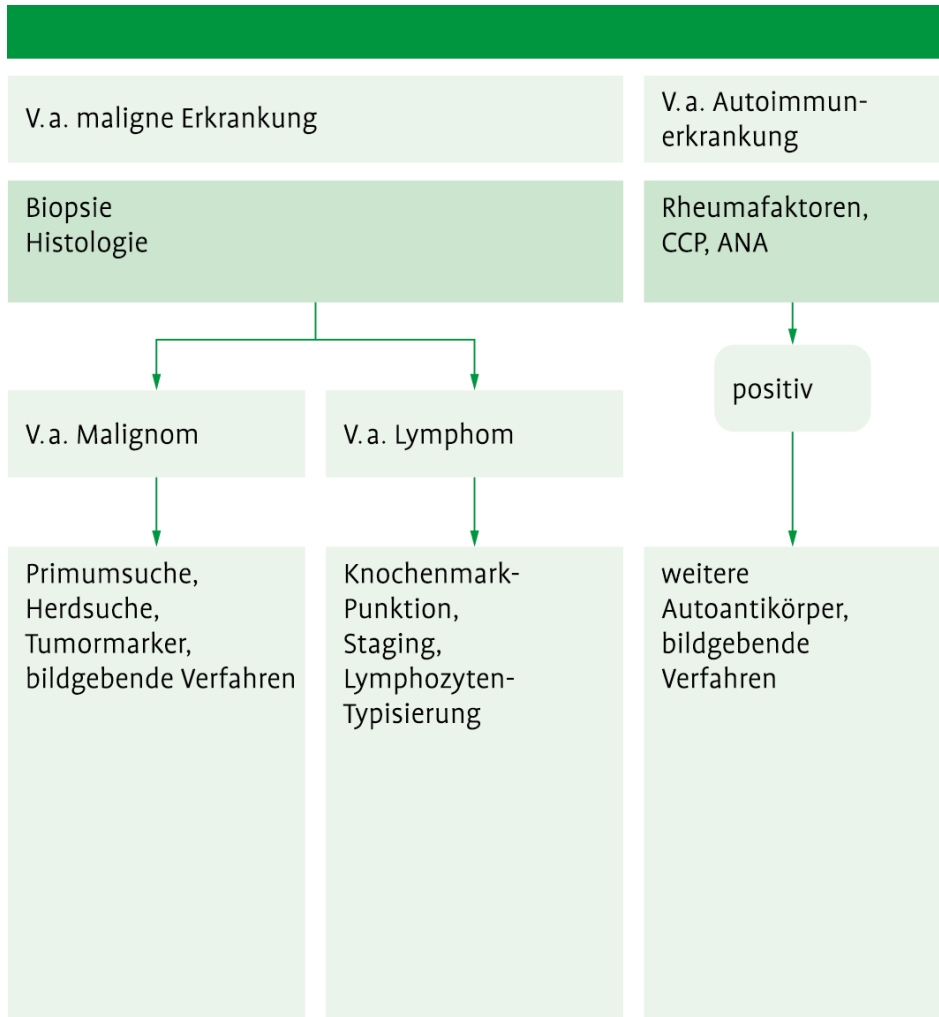


Abb. 14.7: Diagnostikpfad zur Abklärung einer Lymphknotenschwellung.



Fortsetzung Abb. 14.7: Diagnostikpfad zur Abklärung einer Lymphknotenschwellung.

Frauen \geq 50 Jahre
(in Mio)

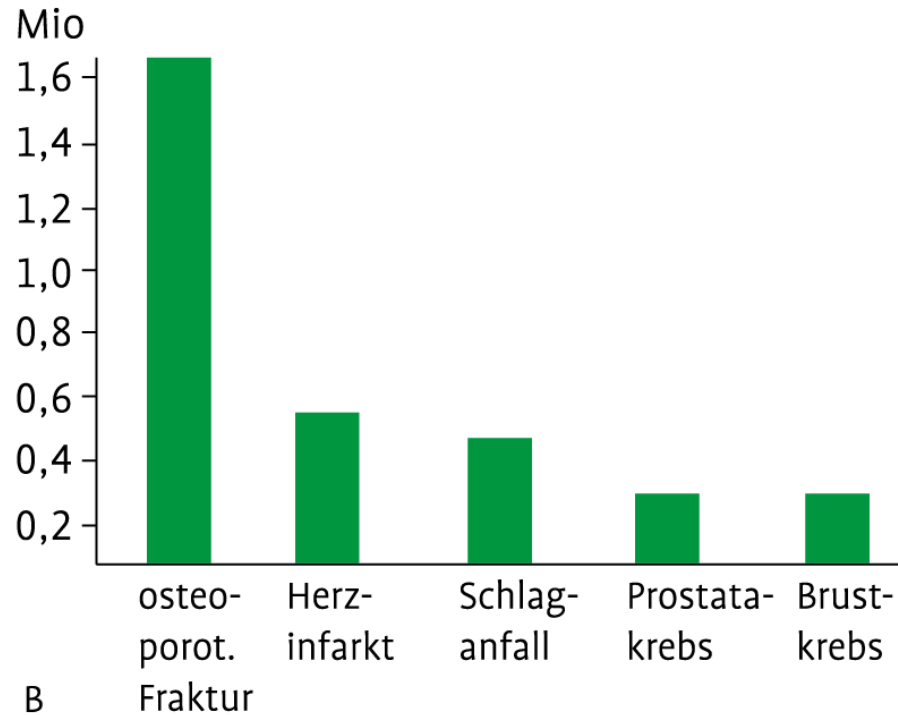
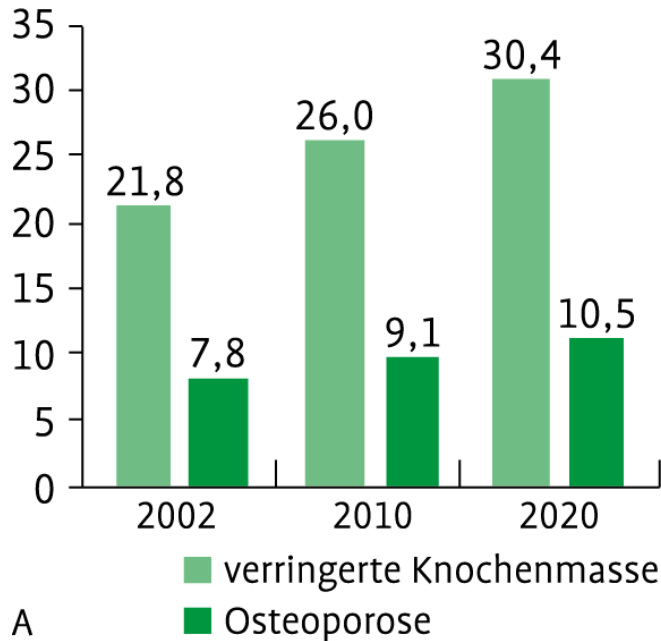


Abb. 15.1: (A) Geschätzte Entwicklung der Prävalenz von Osteoporose und erniedrigter Knochenmasse bei US-amerikanischen Frauen \geq 50 Jahre (Quelle: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Health and Nutrition Survey); (B) Häufigkeit osteoporotischer Frakturen im Vergleich zu anderen häufigen Alterserkrankungen (Quelle: NOF – Physicians Guide to Prevention of Osteoporosis 2003, AHA – Heart & Stroke Facts 2003, ACS Cancer Facts & Figures 2005).

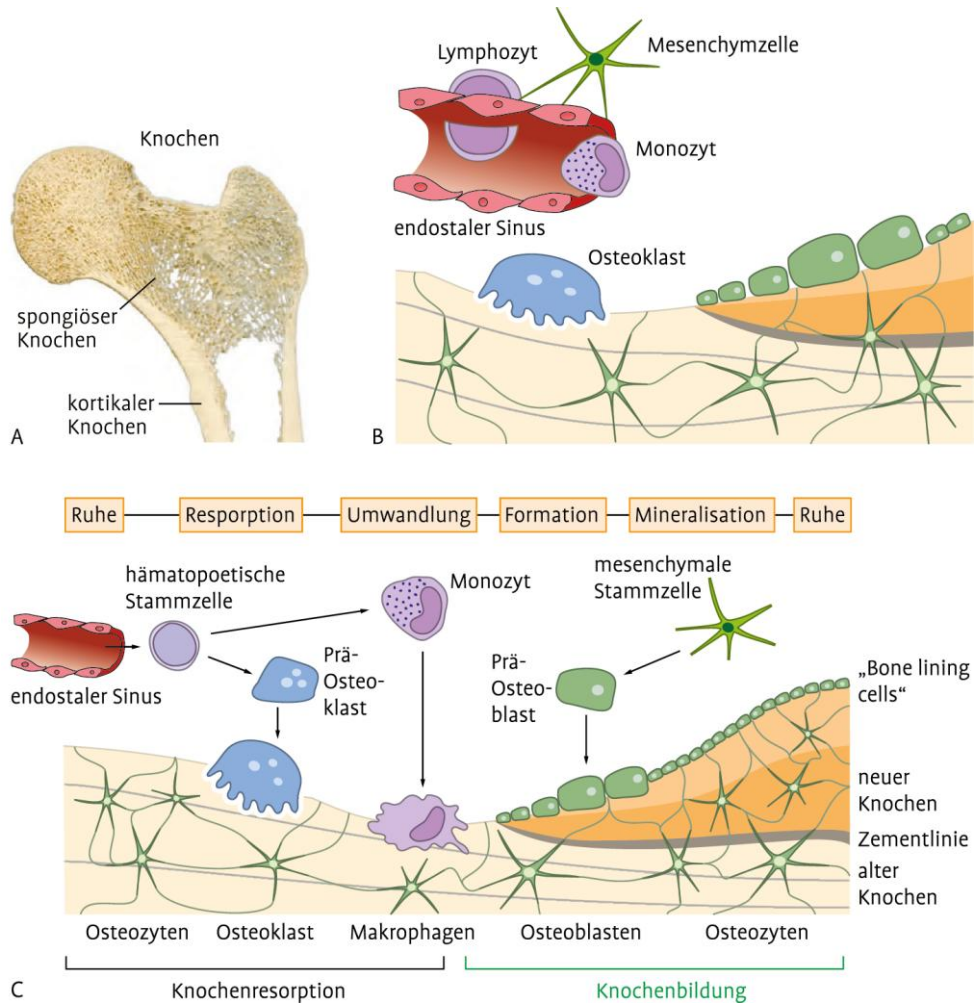


Abb. 15.2: (A) Makroskopischer Aufbau des Knochens, (B) mikroskopischer Aufbau des Knochens, (C) schematische Darstellung des Knochenremodelings.

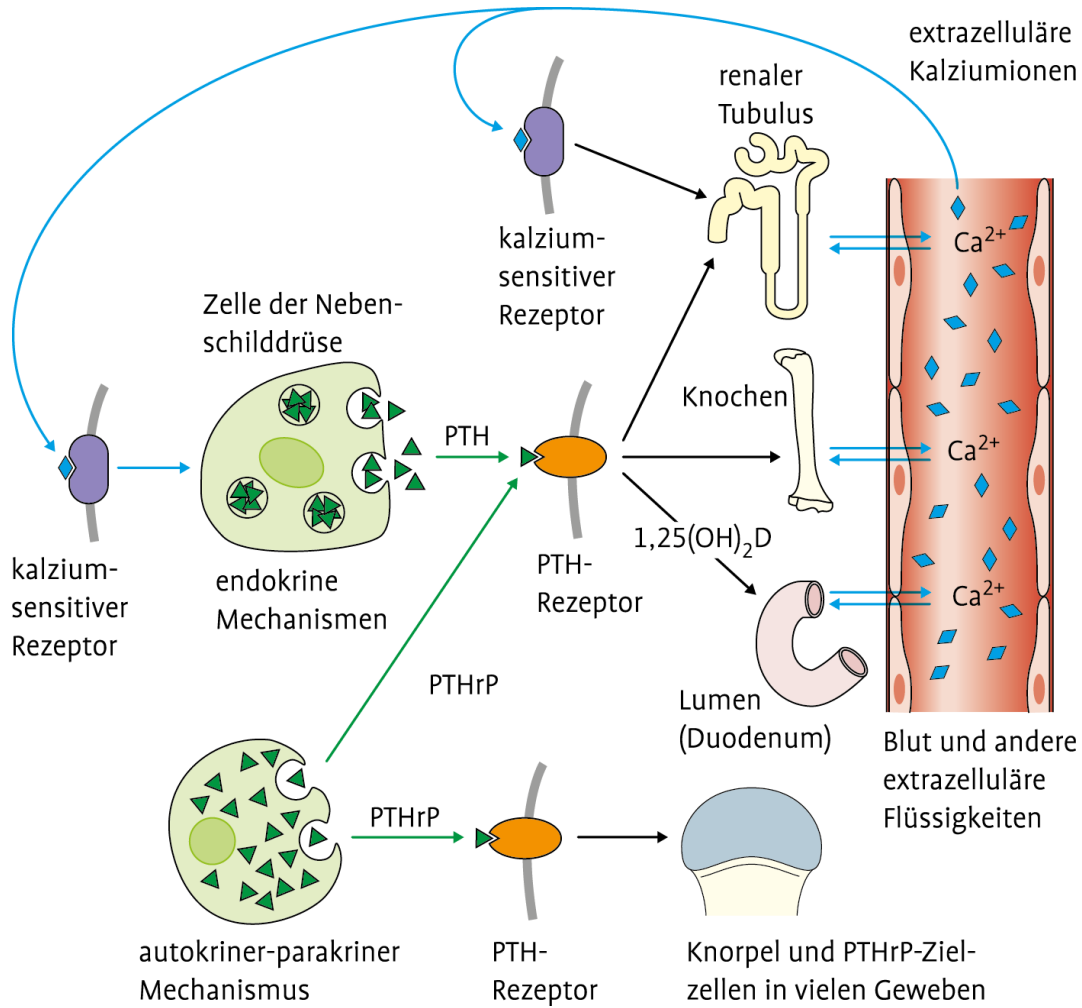


Abb. 15.3: Schematische Darstellung der Regulation der Kalziumhomöostase.

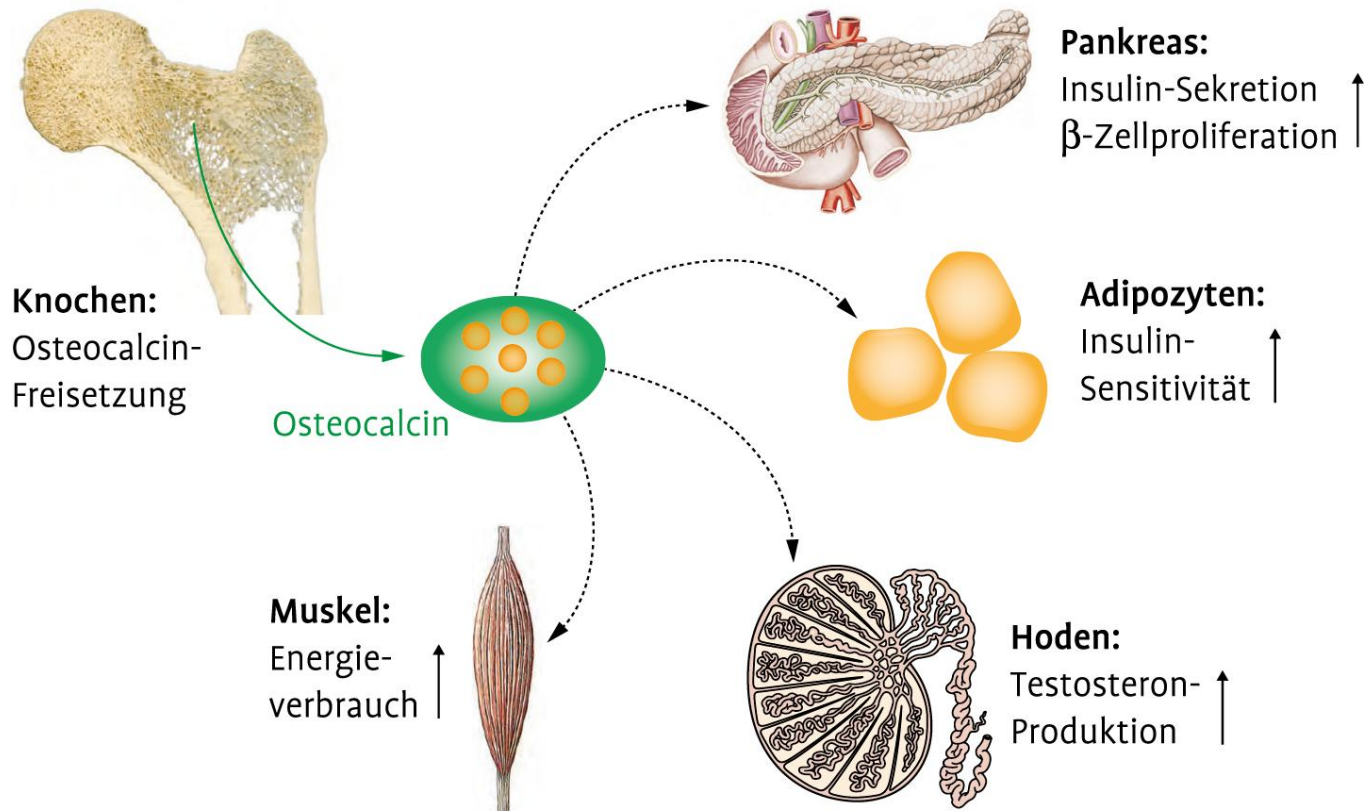


Abb. 15.4: Aus dem Knochen freigesetztes Osteocalcin agiert als multifunktionales Hormon, indem es die pankreatische Insulinfreisetzung, den muskulären Energieverbrauch und die testikuläre Testosteronproduktion stimuliert. Darüber hinaus erhöht Osteocalcin die Insulinsensitivität (Quelle: Karsenty und Ferron. Nature 2012; 481 [7381]: 314–320).

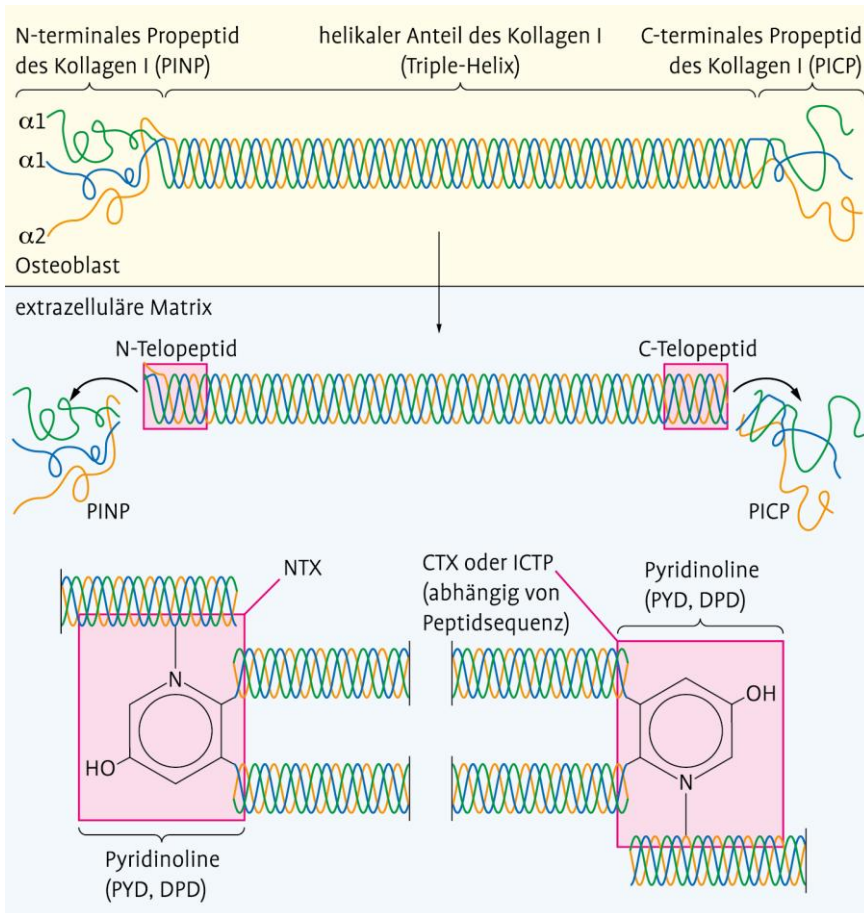


Abb. 15.5: Biochemie der kollagenen Knochenmarker (modifiziert nach McCudden CR und Kraus VB, Clin Biochem 2006): In den Osteoblasten wird Kollagen Typ I synthetisiert, anschließend werden extrazelluläre PINP und PICP abgespalten und mehrere Kollagenfasern über Pyridinoline quervernetzt. PICP/PINP – C-terminale/N-terminale Propeptide des Prokollagen Typ I, ICTP – C-terminale quervernetzte Kollagen-Typ-I-Telopeptide, CTX-I/NTX-I – C-terminale/N-terminale quervernetzte Kollagen-Typ-I-Telopeptide, PYD – Pyridinolin, DPD – Desoxypyridinolin.

Tab. 15.1: Häufige Ursachen für sekundäre Osteoporose.

Gruppe	Erkrankung
Endokrinologische Erkrankungen	Hyperparathyreoidismus
	Hyperthyreoidismus
	Hypercortisolismus
	verfrühte Menopause (weiblicher Hypogonadismus)
	männlicher Hypogonadismus
	Diabetes mellitus
Gastrointestinale Erkrankungen	Magenresektion
	Zöliakie
	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
	Leberzirrhose
	Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren
	chronische Gallengangsobstruktion
Hämatologische Erkrankungen	multiples Myelom
	monoklonale Gammopathie
	Lymphom/Leukämie
	Knochenmetastasen disseminierter Karzinome
	Chemotherapie
	systemische Mastozytose (selten)
Rheumatologische Erkrankungen	Rheumatoide Arthritis
	systemischer Lupus erythematosus (SLE)
	ankylosierende Spondylitis
Bindegewebserkrankungen	Osteogenesis imperfecta
	Marfan-Syndrom
	Ehlers-Danlos-Syndrom
	Pseudoxanthoma elasticum
Andere	Vitamin-D-Mangel
	Anorexia nervosa
	Hyperhomocysteinämie

Kanada (Quelle: Canadian Medical Journal 2010)	England (Quelle: http://www.shef.ac.uk/NOGG/NOGG_Pocket_Guide_for_Healthcare_Professionals.pdf)
Serum-Kalzium (korrigiert für Albumin)	Serum-Kalzium (korrigiert für Albumin)
Kreatinin	Kreatinin
Blutbild	Blutbild
Alkalische Phosphatase	Alkalische Phosphatase
TSH	TSH
Serum-Eiweißelektrophorese bei Patienten mit Wirbelkörperfrakturen	Blutsenkung oder CRP
25(OH)-Vitamin D*	Phosphat
	Transaminasen

* Sollte nach 3–4 Monaten adäquater Supplementation bestimmt und bei Erreichen einer optimalen Konzentration nicht wiederholt werden.

Tab. 15.2: Basislaboruntersuchungen gemäß aktuellen kanadischen und englischen Leitlinien zur Osteoporosediagnostik und –behandlung.

Tab. 15.3: Diagnostische Tests zur Abklärung der sekundären Osteoporose (modifiziert nach Hofbauer LC, Eur J Endocrinol 2010).

Untersuchung	Grund
Anamnese und körperliche Untersuchung	Abschätzung des Frakturrisikos, Ermittlung von Grundkrankheiten bzw. Medikamenteneinnahme
Knochendichtemessung (DEXA)	Nachweis einer erniedrigten Knochendichte
Röntgenaufnahme der Wirbelsäule	Nachweise von Frakturen, osteolytischen Läsionen bzw. Tumoren
Blutbild	Nachweis/Ausschluss einer Anämie oder Leukozytose, z. B. bei Myelom, Zöliakie, Leukämie
Serum-Kreatinin und Transaminasen	Nieren- bzw. Leberfunktionsstörungen, Alkoholabusus
Serum-Kalzium und -Phosphat	primärer Hyperparathyreoidismus, Myelom
Serum C-reaktives Protein	Infektionen, entzündliche Erkrankungen
Serum alkalische Phosphatase knochenspezifisch oder gesamt	Morbus Paget, Osteomalazie
Serum 25(OH)-Vitamin D	Vitamin-D-Mangel, Osteomalazie
Serum TSH	Hyperthyreoidismus
Serum freies Testosteron (nur bei Männern)	männlicher Hypogonadismus
Serum/Plasma Nüchtern glukose	Diabetes mellitus
Serum/Plasma intaktes PTH	primärer Hyperparathyreoidismus
Serum-Eiweißelektrophorese	monoklonale Gammopathie unklarer Ursache (MGUS), Myelom
24-h-Kalziumausscheidung im Urin (mit Kreatinin und Natrium)	Hyperkalzurie
Anti-Gewebstransglutaminase-Antikörper	Zöliakie
Anti-HIV-Antikörper	HIV-Infektion, AIDS
Dexamethason-Suppressionstest oder Cortisol im 24-h-Sammelurin	Cushing-Syndrom, Hypercortisolismus
Serum-Tryptase, Histaminausscheidung im Urin	systemische Mastozytose
COL1A-Gentest	Osteogenesis imperfecta
Beckenkammbiopsie	systemische Mastozytose, MGUS/Myeloma, Osteomalazie, Lymphom, Leukämie

Abb. 15.6: Beispiel eines Arbeitsblatts zur Osteoporoseabklärung.

Osteoporose – Abklärung

Nachname: Vorname: Alter:
 ethnische Gruppe: Größe: Gewicht:
 Beruf:

Knochendichtemessung (DEXA):

	Hüfte		Wirbelsäule	
Datum	g/cm ²	T-Score	g/cm ²	T-Score

Röntgenaufnahme (Frakturen):

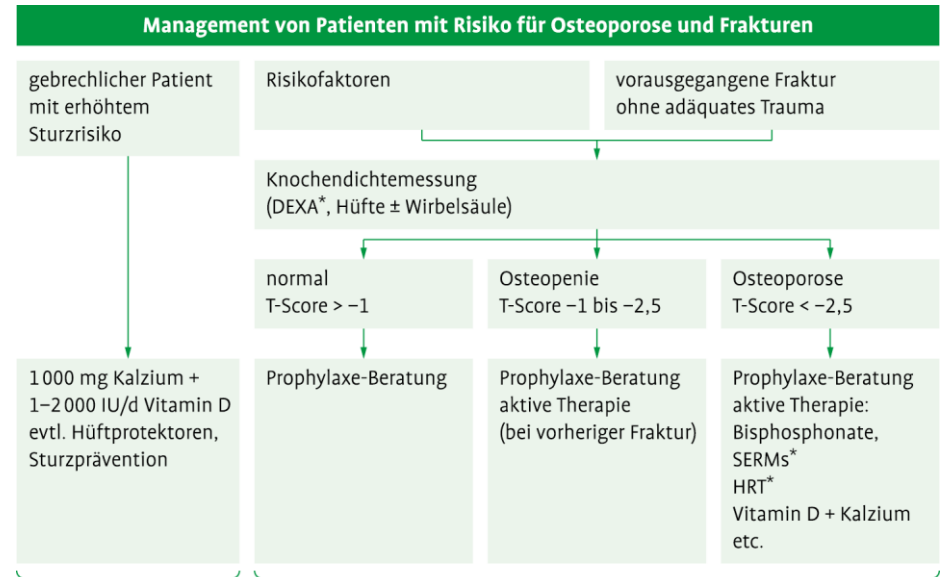
Labor:

Albumin	Familienanamnese (Frakturen etc.):
Kalzium	physische Aktivität (Sport etc.):
Phosphat	Rauchen: Alkohol:
Kreatinin	gastrointestinale Probleme (Diarrhoe):
Magnesium	Schilddrüsenerkrankungen:
alkalische Phosphatase	Hormonstatus (Menopause etc.):
CTX-I	Medikation (Steroide etc.)/Supplementation:
PINP	körperliche Untersuchung:
PTH	allgemeiner Zustand:
Vitamin D	Wirbelsäule (Buckel, Klopfschmerz):
TSH	Gang/Motorik:
Transaminasen	Hals (Schilddrüse, OP-Narben etc.):
Blutbild	Haut:
Serum-Elektrophorese	
TSH	
Kalzium/Kreatinin im 24h-Urin	

individuelles 5 bzw. 10 Jahres-Frakturrisiko (FRAX, Garvan Rechner):

Beurteilung:

Abb. 15.7: Management von Patienten mit Risiko für Osteoporose und Frakturen.



Haupttrisikofaktoren:

1. vorausgegangene Fraktur
2. unbehandelter Hypogonadismus (frühe Menopause, sekundäre Amenorrhoe bei Frauen, sekundärer Hypogonadismus bei Männern)
3. Glukokortikoide ($\geq 7,5$ mg/d Prednisolon für mind. 6 Monate)
4. niedrige Knochendichte
5. positive Familienanamnese
6. niedriges Gewicht
7. Rauchen
8. Größenabnahme

Prophylaxe-Beratung:

1. adäquate Ernährung insbesondere mit Kalzium und Vitamin D
2. Sport (mit Gewichtsbelastung)
3. Vermeidung von Tabak- und Alkoholkonsum
4. dosierte Sonnenexposition

* HRT – Hormon Replacement Therapy
DEXA – Dual X-Ray Absopriometrie
SERM – Selective Estrogen Receptor Modulator

Vorausgegangene Fraktur ohne adäquates Trauma:

Fraktur aus Standhöhe oder weniger sowie das Vorliegen von Wirbelkörperdeformierungen. Derartige Frakturen sind ein starker unabhängiger Risikofaktor für weitere Frakturen. Ggf. aktive pharmakologische Therapie auch ohne Knochendichtemessung.

Laboruntersuchungen:

- Blutbild, Blutsenkung
- Kalzium, Phosphat
- Kalziumausscheidung Urin
- AST, γ -GT, alkalische Phosphatase
- Albumin, Eiweißelektrophorese
- Kreatin
- Knochenmarker (CTX-I, PINP) - TSH, PTH
- bei unklarem Hormonstatus Bestimmung von FSH (Frauen) und Testosteron, LH sowie SHBG (bei Männern)

Falls indiziert:

- Röntgenaufnahme von Thorax + LWS
- Knochenszintigraphie

Tab. 15.4: Ursachen der Hyperkalzämie (modifiziert nach Thomas L., Labor und Diagnose, 6. Auflage 2005). Häufig vorkommende Ursachen sind fett hervorgehoben.

Erkrankung	Serum-Kalzium	Serum-Phosphat	Urin-Kalzium	Urin-Phosphat	Kommentare
primärer Hyperparathyreoidismus	↑	↓, n	↑, n	n	solitäres Adenom, Hyperplasie aller 4 Epithelkörperchen (selten), multiple endokrine Neoplasien (MEN Typ 1 oder 2a)
tertiärer Hyperparathyreoidismus	↑	↓, n	↑, n	n	bei jahrelanger Stimulation der PTH-Sekretion durch chron. Hypokalzämie Ursachen: terminale Niereninsuffizienz, chron. Vitamin-D-Mangel, hochdosierte Phosphatbehandlung
Tumoren	↑	n, ↓	↑	↑, n	osteolytische Metastasen: vorwiegend Mammakarzinom, multiples Myelom humorale Faktoren (z. B. PTHrP): Karzinome der Lunge, des Urogenitaltraktes, des Ovars u. a.
Vitamin-D-Erhöhungen	↑	n, ↑	n, ↑	n	Ursachen: vermehrte Konversion von 25(OH)-D ₂ zu 1,25(OH) ₂ -D ₃ bei granulomatösen Erkrankungen, Vitamin-D-Überdosierungen
Milch-Alkali-Syndrom	↑	n, ↑	n, ↑	n, ↑	Komplikation bei Patienten mit peptischem Ulkus, die viel Milch trinken und Kalziumcarbonat einnehmen
Thiazid-Medikation	↑	n	↓	n	Thiazide hemmen die renale Kalziumausscheidung
Vitamin-A-Überdosierung	↑	n, ↑	↑	n	bei hochdosierter Vitamin-A-Therapie (z. B. Akne, Kaposi-Sarkom, Promyelozytenleukämie), PTH und Vitamin D sind normal
Hyperthyreose	↑	n	n, ↑	n	gesteigerte Knochenresorption, PTH und Vitamin D sind normal
Morbus Addison	↑	n, ↑	↓	n	Mangel an Glukokortikoiden verursacht erhöhte intestinale Kalziumabsorption und vermindert renale Kalziumausscheidung
familiäre hypokalzurische Hyperkalzämie	↑	n	↓	n	verursacht durch eine seltene Mutation im Gen des kalziumsensitiven Rezeptors der Epithelkörperchen, PTH und Vitamin D sind normal

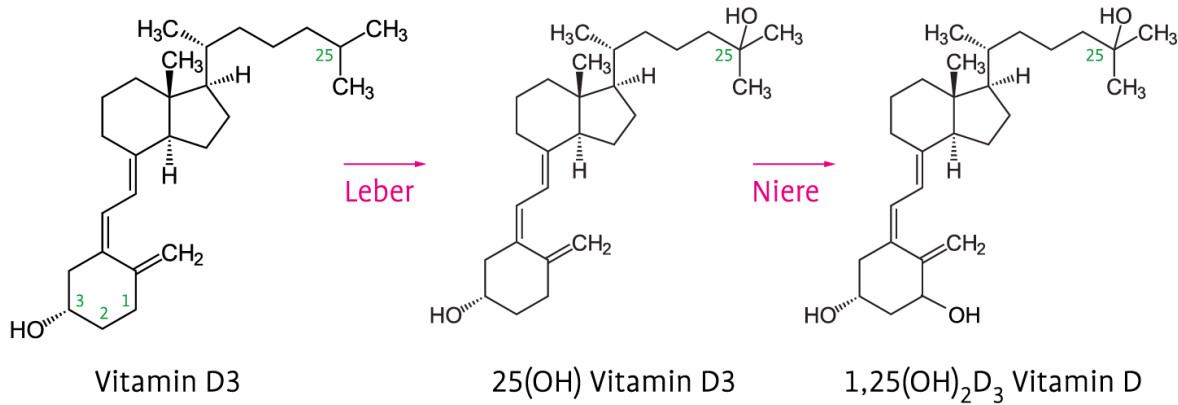
Erkrankung	Serum-Kalzium	Serum-Phosphat	Serum-PTH	Kommentar
pHPT	↑	↓	↑	meist sind Phosphat < 3,5 mg/dl, Kalzium > 10,2 mg/dl
sHPT	↓	↑, n	↑	Niereninsuffizienz
	↓	↓	↑	Vitamin-D-Mangel
Pseudohypoparathyreoidismus	↓	↑	↑	Endorganresistenz gegenüber PTH

Tab. 15.5: Laborkonstellationen bei Hyperparathyreoidismus (modifiziert nach Thomas L., Labor und Diagnose. 6. Auflage, 2005).

Tab. 15.6: Ursachen der Hypokalzämie (modifiziert nach Thomas L., Labor und Diagnose, 7. Auflage, 2012). Häufig vorkommende Ursachen sind fett hervorgehoben.

Erkrankung	Serum-Kalzium	Serum-Phosphat	Urin-Kalzium	Urin-Phosphat	Kommentare
gestörte Kalzium- und Vitamin-D-Absorption	↓	↓	↓, n	↓	Ursachen: M. Crohn, Zöliakie, chron. Pankreatitis, Kurzdarmsyndrom etc. Kalzium- und Vit.-D-Mangel verursachen sek. Hyperparathyreoidismus u. Osteomalazie zusätzliche Laborbefunde: 25(OH)-Vit. D ↓, PTH ↑
Hypoparathyreoidismus	↓	↑	↓	n	Ursachen: nach Schilddrüsen-OP, autoimmunologisch, Hämolyse u. a. autoimmune Form geht oft mit anderen Autoimmunerkrankungen (z. B. M. Addison, Hashimoto-Thyreoiditis etc.) einher
Pseudohypoparathyreoidismus	↓	↑	↓	n	Ursachen: Endorganresistenz zusätzliche Laborbefunde: PTH ↑, 25(OH)-Vit. D ↓
Niereninsuffizienz	↓	↑	↓	↓	frühes Stadium: sek. Hyperparathyreoidismus, Phosphatretention, renale Kalzium-Reabsorption ↑, renale 1,25(OH)2-Vit.-D-Synthese ↑ Spätstadium: renale PTH-Resistenz, Phosphatretention ↑↑, renale 1,25(OH)2-Vit.-D-Synthese ↓, renale Kalzium-Reabsorption ↓, skelettale u. intestinale Kalziumabsorption ↓
nephrotisches Syndrom	↓	n	↓	n	Proteinverlust bedingt Verlust von Kalzium und Vitamin-D-bindenden Proteinen, daraus resultierende 25(OH)-Vit.-D-Erniedrigung funktionell nicht relevant, da ionisiertes Kalzium und PTH normal
Tumoren mit osteoblastischen Metastasen	↓	↓, n	n, ↓	n, ↓	Mamma-, Prostata-, Bronchial-, Schilddrüsenkarzinom, aufgrund der starken osteoblastischen Aktivität kommt es zur Einlagerung von Kalzium in das Skelett
Leberzirrhose	↓	n	n, ↓	n	durch Albuminmangel Absinken des Gesamt-Kalziums bei normalem ionisiertem Kalzium
akute Pankreatitis	↓	n	n, ↓	n	Bildung von Kalkseifen
Glukokortikoidexzess	↓	↓	n, ↑	↑	hemmt intestinale Kalziumabsorption und inhibiert renale Kalziumretention, hemmt Osteoblastenaktivität, führt zu schwerer Osteoporose
Antiepileptika	↓	n	n, ↓	n	durch Hemmung hepatischer Oxidasen verursachter Vitamin-D-Mangel
Schleifendiuretika	↓	n	↑	n	Hyperkalzurie

Synthese von 1,25(OH)₂D₃



Abbau und Ausscheidung von 1,25(OH)₂D₃

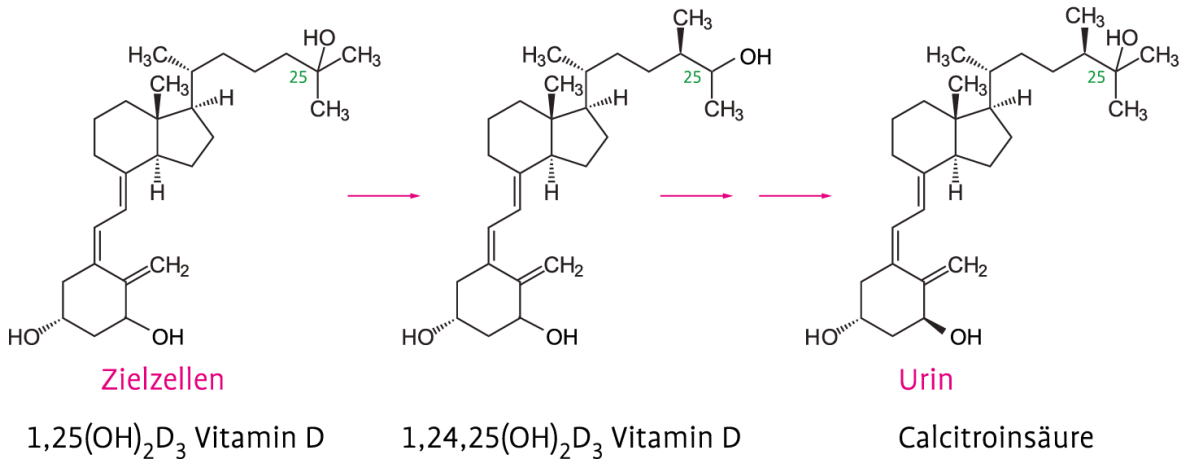


Abb. 15.8: Bildung und Elimination des biologisch aktiven Calcitriol (1,25[OH]₂-Vitamin D).

Abb. 15.9: Vitamin-D-Stoffwechsel des Menschen; DBP: Vitamin-D-bindendes Protein, PTH: Parathormon.

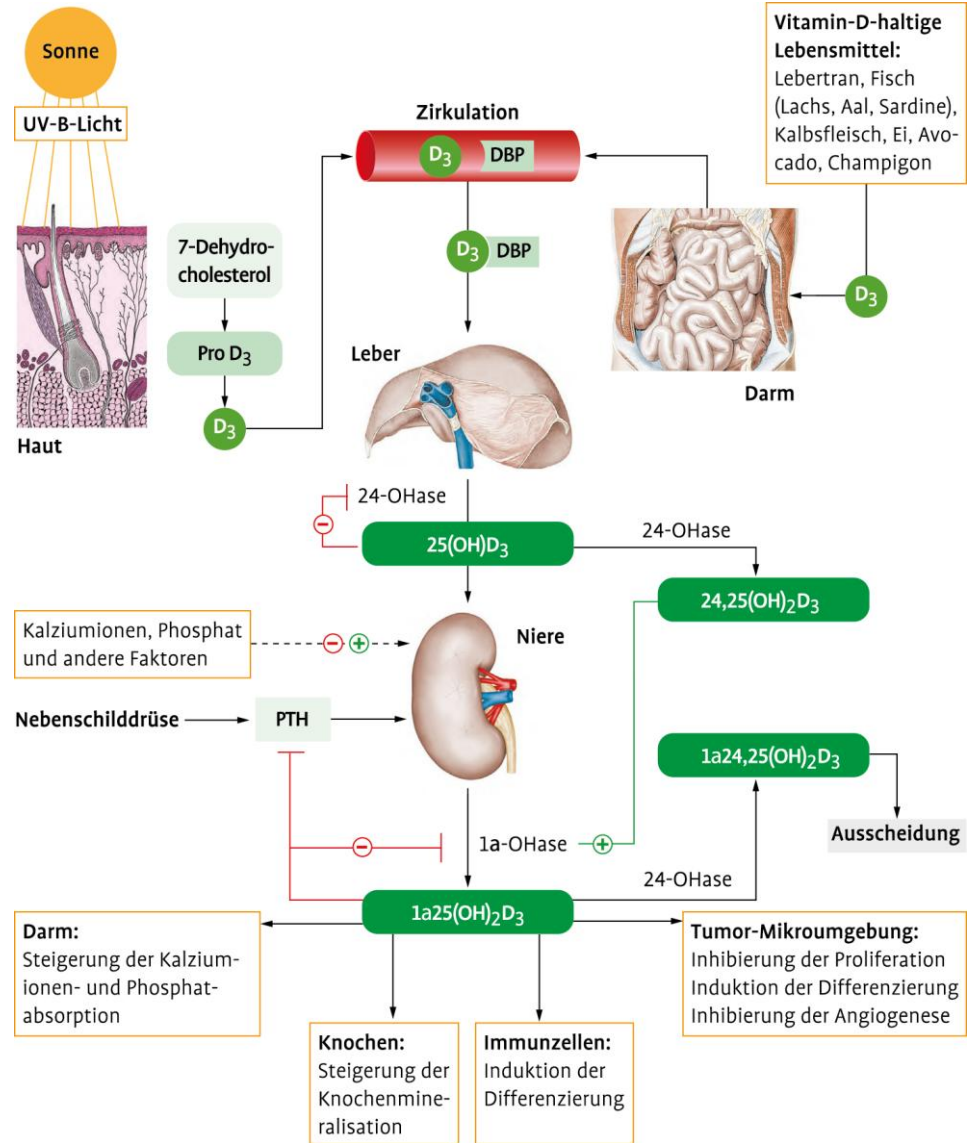


Abb. 15.10: Interpretation von 25(OH)-Vitamin-D-Ergebnissen.

> 250 nmol/l (> 100 ng/ml)

exzessiver Vitamin-D-Spiegel,
Intoxikationsgefahr

75–250 nmol/l (30–100 ng/ml)

ausreichende Verfügbarkeit von Vitamin D,
niedriges Erkrankungsrisiko

50–75 nmol/l (20–30 ng/ml)

suboptimale Verfügbarkeit von Vitamin D,
beginnender Anstieg des Erkrankungsrisikos

< 50 nmol/l (20 ng/ml)

Vitamin-D-Mangel, erhöhtes Risiko für
Osteoporose, KHK, Malignome und Infektionen

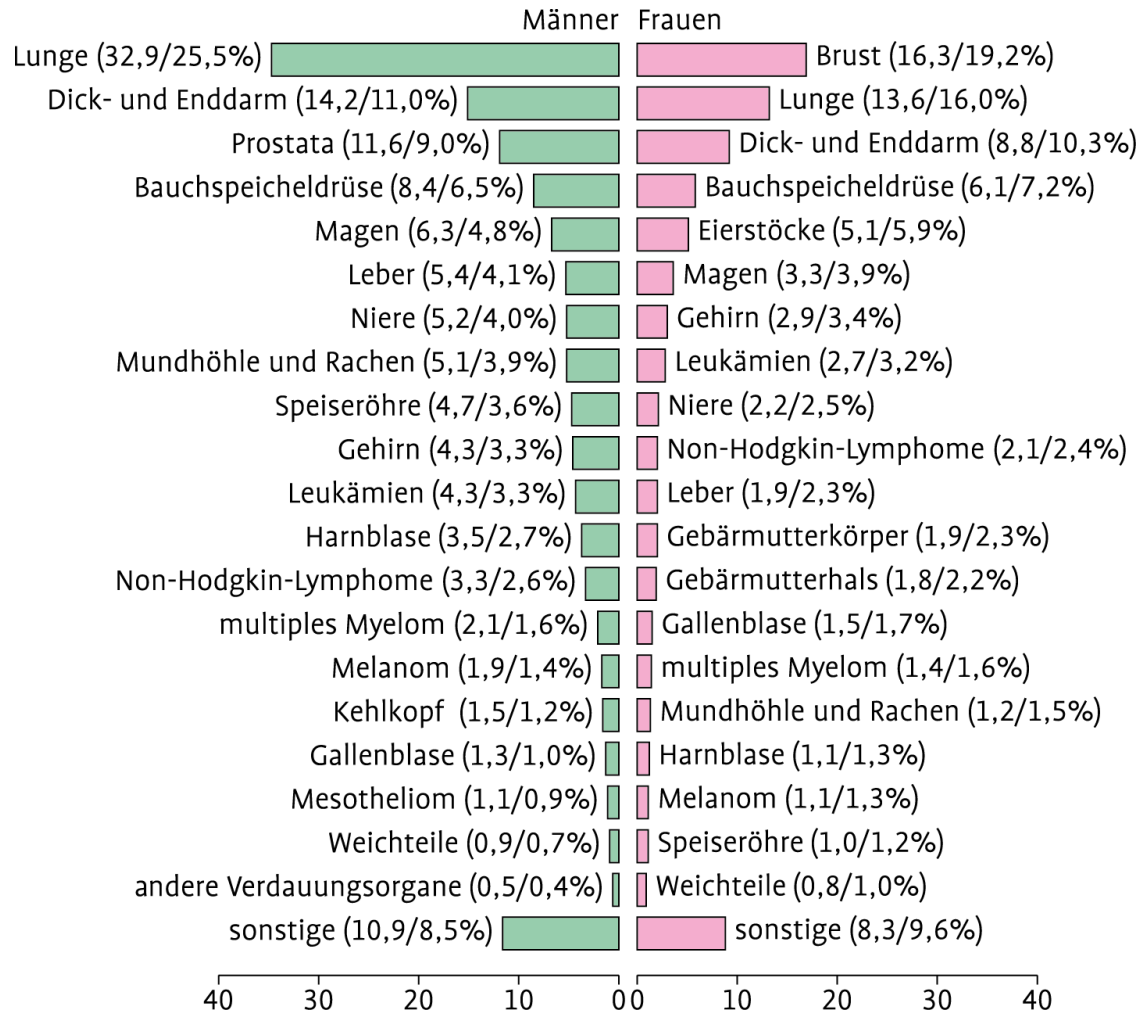


Abb. 16.1: Mortalitätsstatistik: Die 20 häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland im Jahr 2010.

Altersstandardisierte Mortalitätsrate pro 100.000 Einwohner (relativer Anteil an Krebserkrankungen in Prozent). Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum, Prof. Dr. Nikolaus Becker (Internetseite: <http://www.krebsatlas.de>).

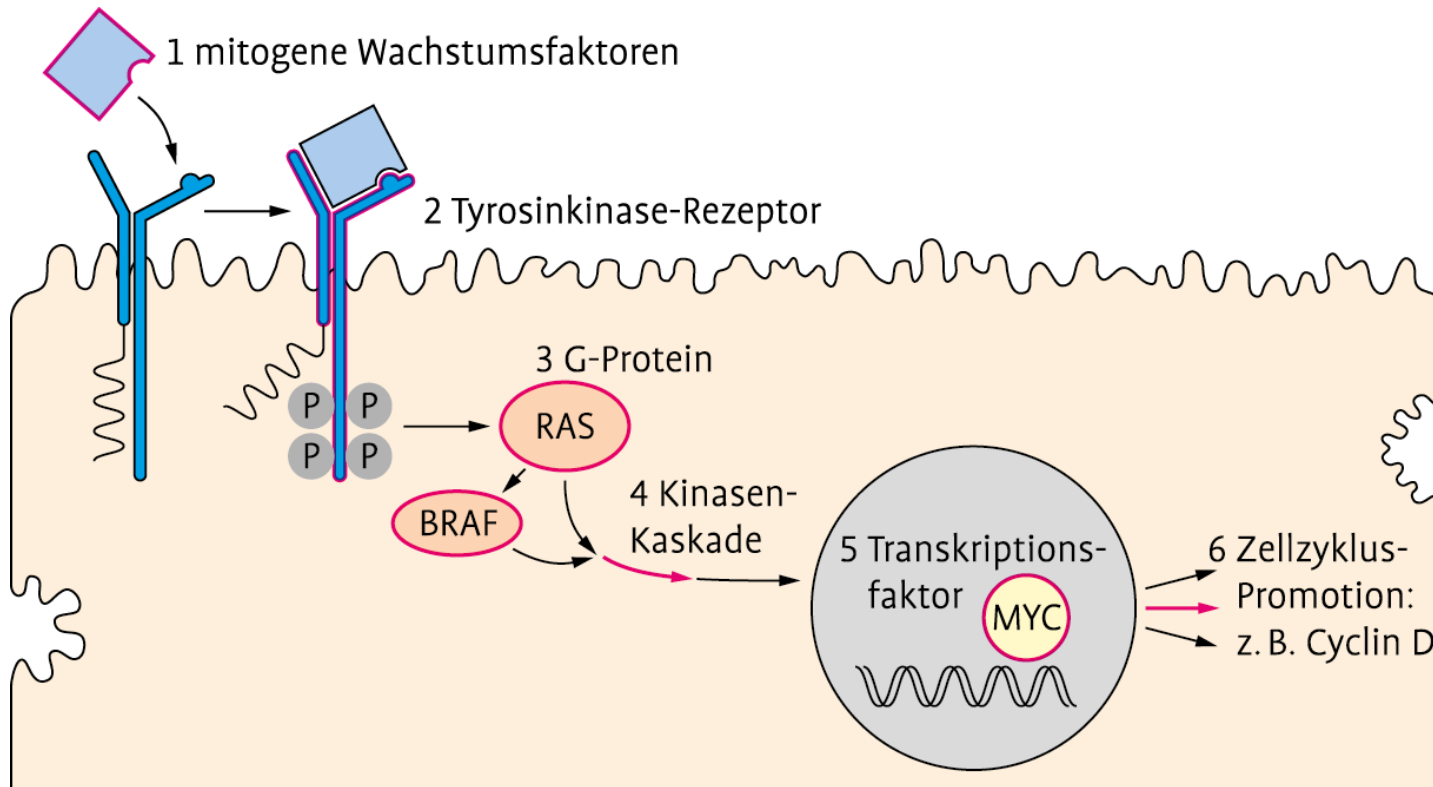


Abb. 16.2: Signaltransduktionskette von Wachstumssignalen: Ein externes Signal (Wachstumsfaktor [1]) wird über einen Rezeptor (2) in das Zellinnere weitergeleitet. Dort kommt es zur Aktivierung von G-Proteinen (3), die weitere Proteine (4) aktivieren, welche über Transkriptionsfaktoren Zielgene aktivieren (5) und damit letztendlich eine proliferative Wirkung (6) entfalten. Transformierende Mutationen (rot umrandet) können alle Elemente der Signaltransduktionskaskade betreffen.

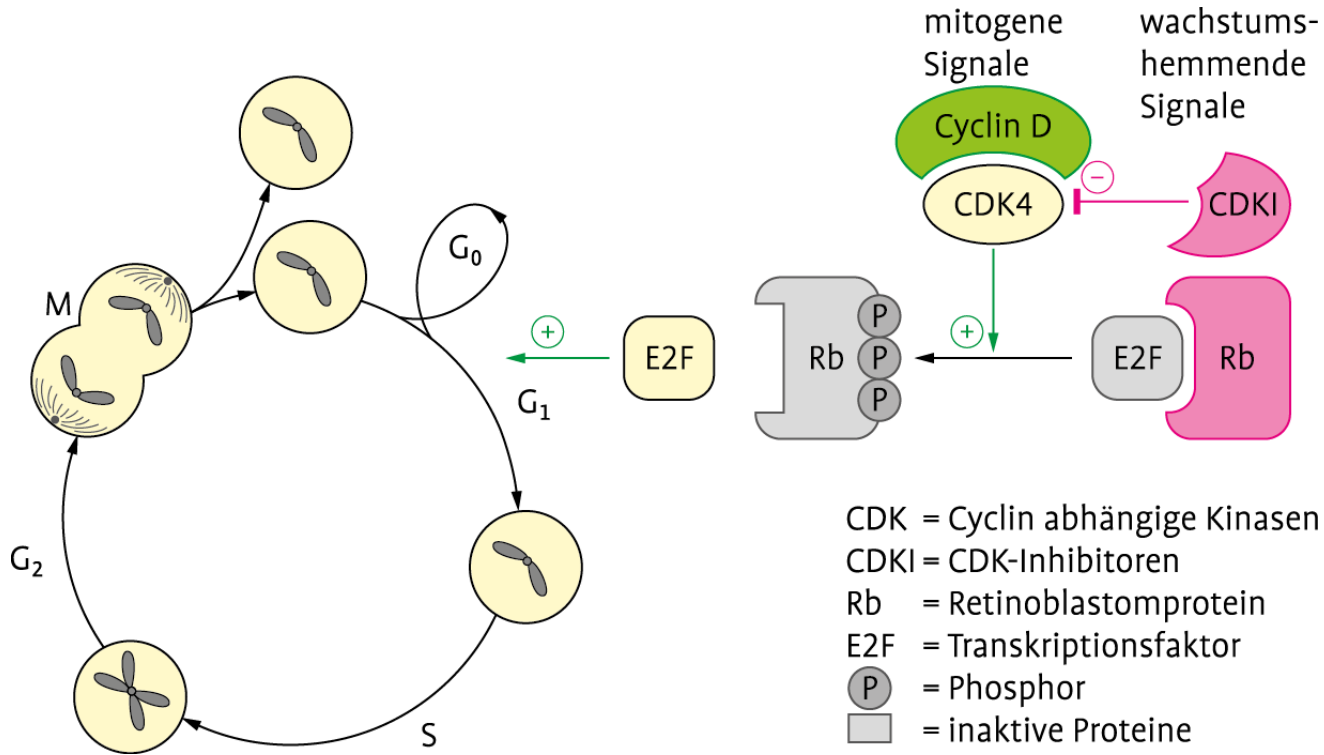


Abb. 16.3: Zellzyklus-Regulation: Wachstumsfördernde Signale lösen den Eintritt ruhender Zellen aus der G₀- in die G₁-Phase aus. Wesentlich ist die Steigerung der Cyclin-Expression, die als Kofaktoren CDK aktivieren. Wachstumshemmende Signale wirken z. B. über Steigerung der Expression von CDKI. Aktive Cyclin/CDK-Komplexe phosphorylieren Rb, das so den hemmenden Einfluss auf den Transkriptionsfaktor E2F verliert. Das freigesetzte E2F induziert die Expression von Genen, welche den Progress der Zellzyklusphasen vermitteln.

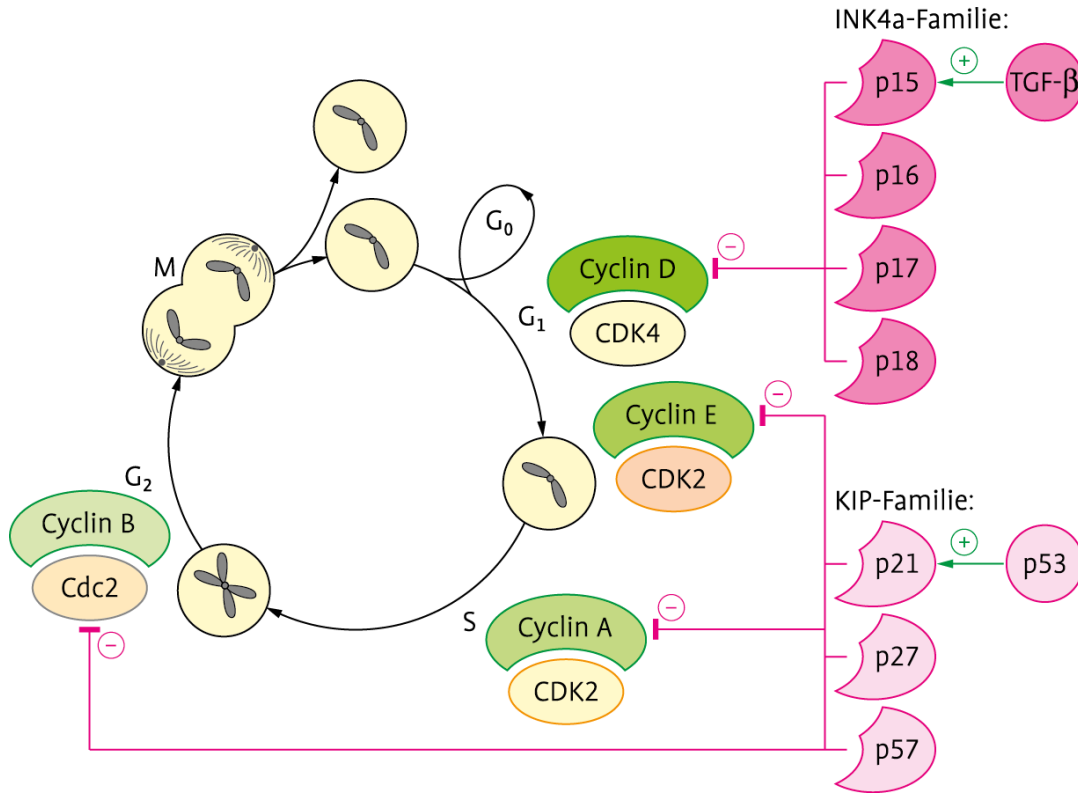
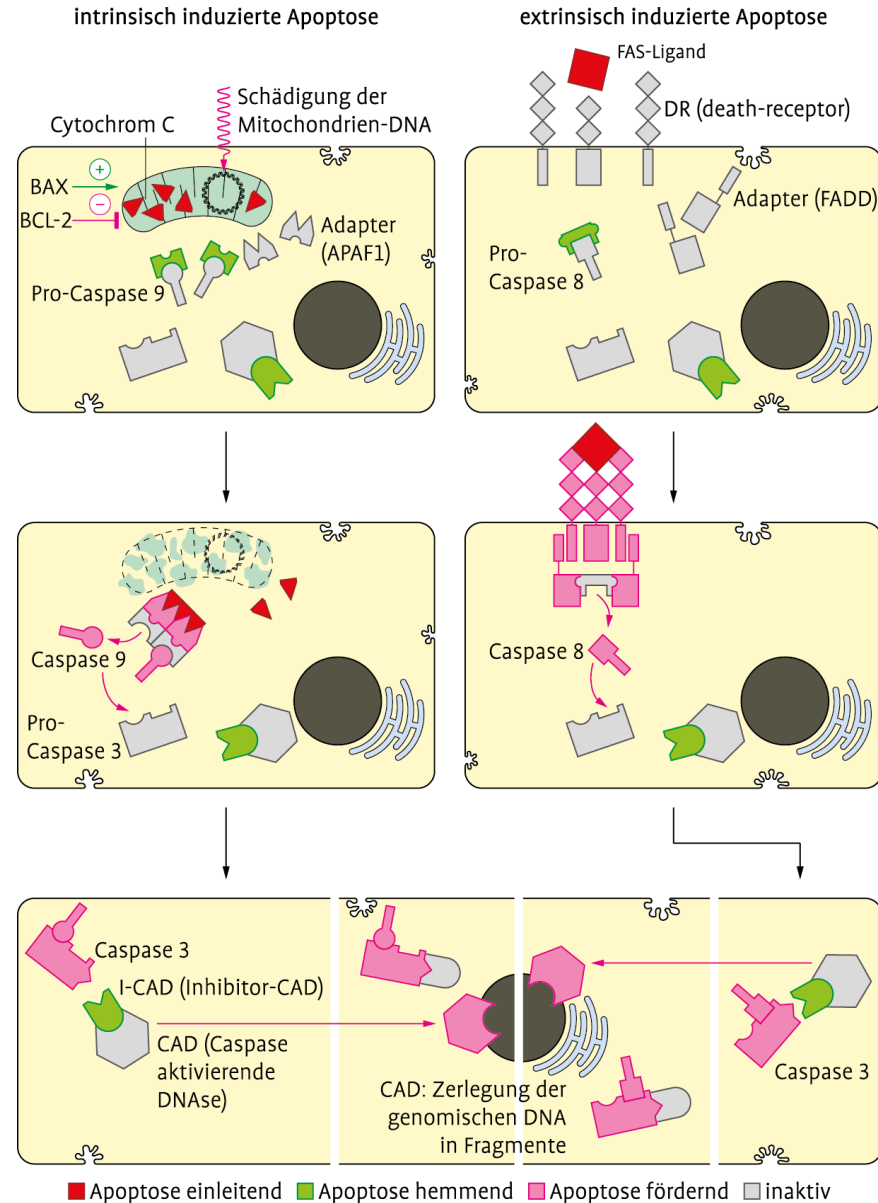


Abb. 16.4: Zellzyklus-Regulation: CDKI können aktive Cyclin/CDK-Komplexe in jeder Zellzyklusphase hemmen und Zellzyklusarrest auslösen. Die CDKIs der INK4a-Familie hemmen G₁-Phase-Cycline, die CDKIs der KIP-Familie hemmen auch S- und G₂-Phase-Cyclin/CDK-Komplexe. TGF-β führt zu einem G₁-Arrest, die Aktivierung von p53 inhibiert den Zellzyklus an mehreren Stellen.

Abb. 16.5: Apoptose-auslösende interne Signale: Die Freisetzung von Cytochrom c aus Mitochondrien führt zu dessen Interaktion mit APAF-1, welche konsekutiv Initiatorcaspasen (Caspase 9) aktivieren. Die Stabilität der Mitochondrienmembran wird durch pro- (z. B. BAX) und anti- (z. B. BCL-2) apoptotische Regulationsmechanismen beeinflusst. Apoptose-auslösende externe Signale: Ein Ligand bindet an einen DR, in Folge interagieren Adapterproteine (FADD) mit dem Komplex, daraus folgt eine Aktivierung der Initiatorcaspase (Caspase 8). Die Initiatorcaspasen aktivieren in der gemeinsamen Endstrecke die Effektorcaspasen, welche die Apoptose durch spezifische Proteolyse von bestimmten Zielproteinen auslösen.



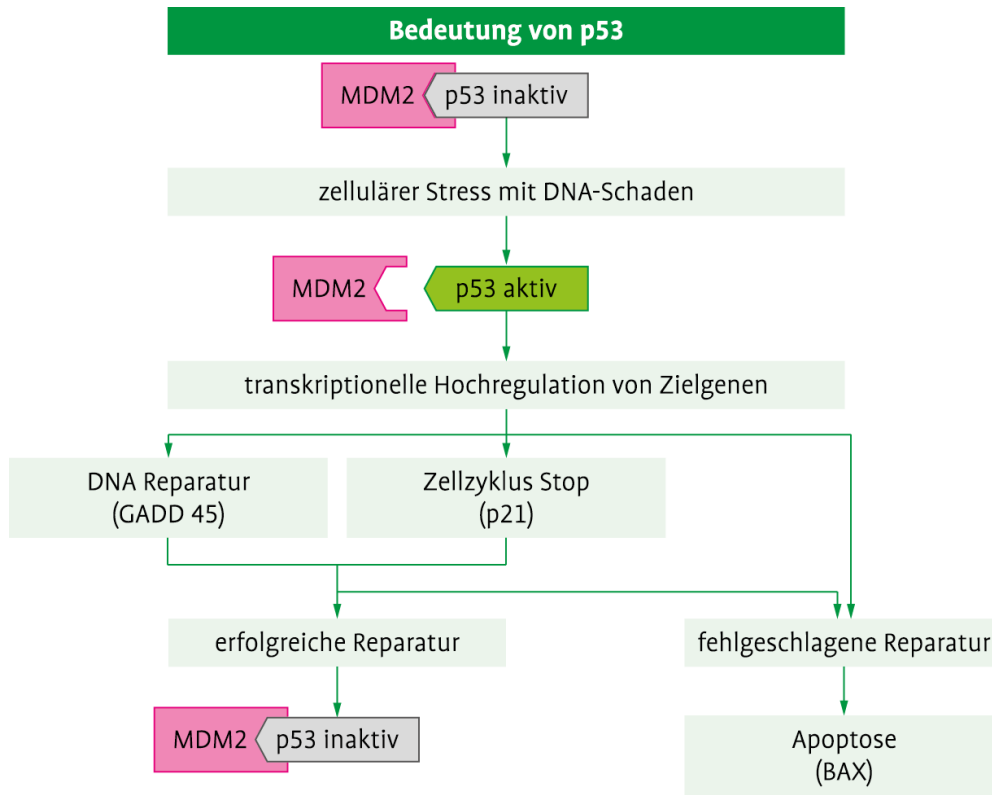
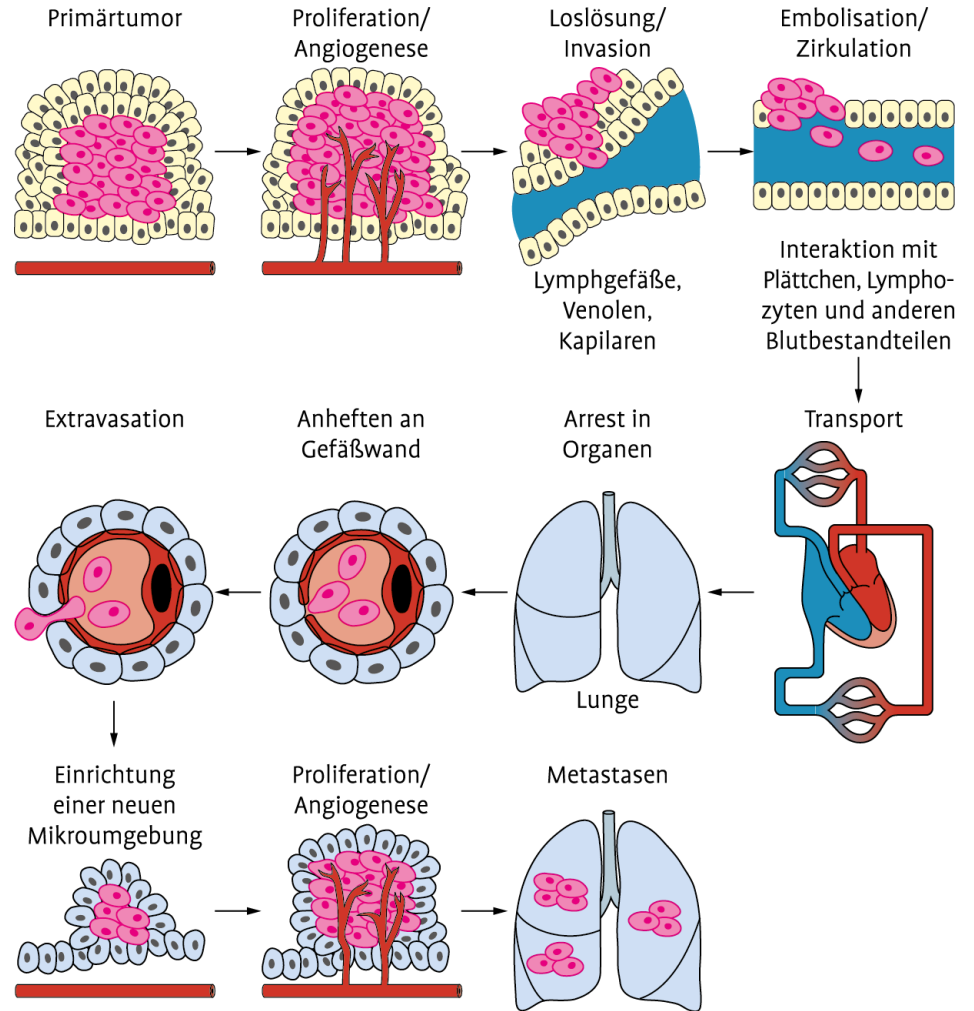


Abb. 16.6: Bedeutung von p53: Bei einer DNA-Schädigung kommt es physiologischerweise zur Freisetzung von p53 aus dem Komplex mit dem Inhibitor MDM2. Das p53 aktiviert Gene des DNA-Reparatursystems, stoppt den Zellzyklus und leitet die Apoptose ein, falls die Zelle irreparabel beschädigt ist.

Abb. 16.7: Metastasierung. Die Metastasierung beruht auf einer Kaskade interagierender Einzelschritte. Die Kaskade beginnt mit der Loslösung von Tumorzellen aus dem primären Tumorzellverband durch Verlust der Zell-Zell-Adhäsion. Nach Invasion der extrazellulären Matrix durch Proteolyse erfolgt der Übertritt in das vaskuläre System. Die Adhäsion an Endothelzellen, das Verlassen des Gefäßsystems und die Induktion von Angiogenese sind weitere Schritte im Metastasierungsprozess.



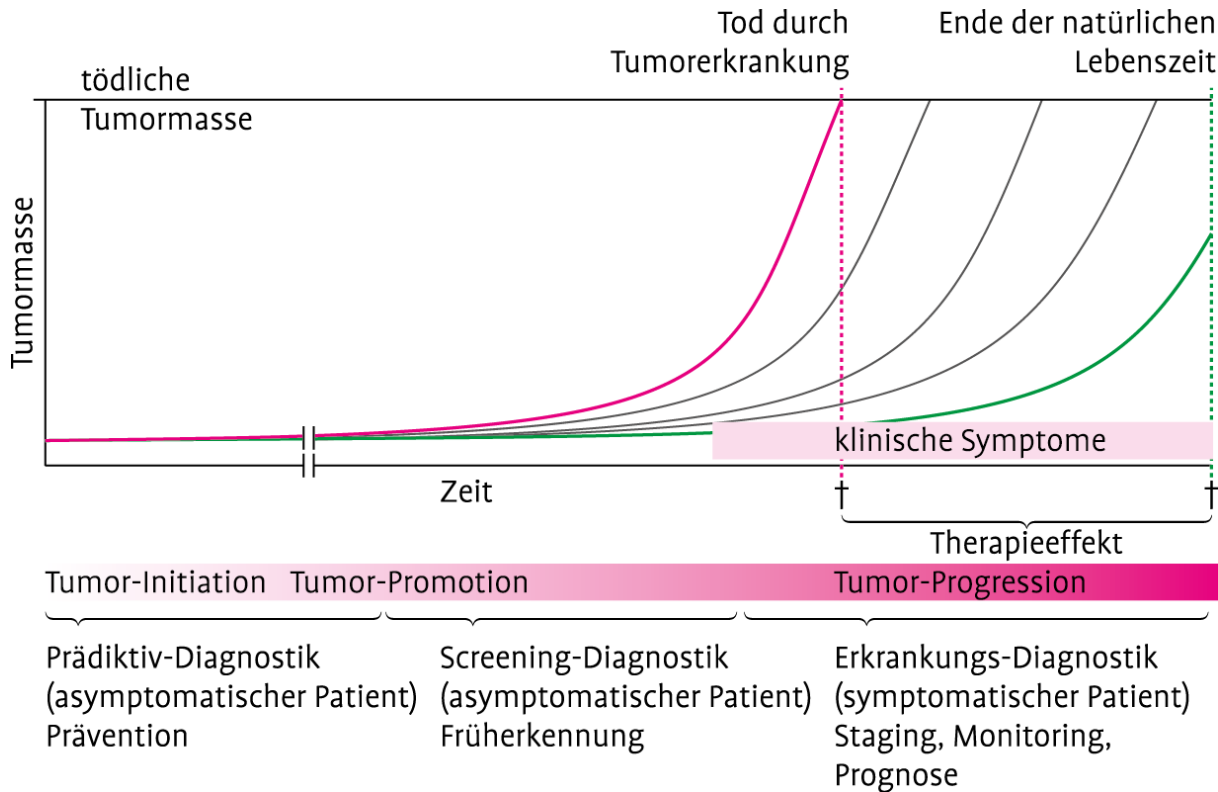


Abb. 16.8: Zeitlicher Verlauf einer Tumorerkrankung: Bei dem ersten Schritt der Tumorentstehung (Initiation) erfährt eine Zelle eine erste Mutation. Während der jahrelang dauernden Promotion vermehren sich initiierte Zellen und geben ihre DNA-Schäden an die Tochterzellen weiter. Der Tumor ist initial noch benigne, es findet eine Akkumulation von Mutationen unter ständiger Selektion statt. In der Progressionsphase haben die malignen Zellen gegenüber normalem Gewebe einen klaren Wachstumsvorteil und vermehren sich immer schneller. Es kommt zur exponentiellen Zunahme der Tumormasse und Ausbildung von Metastasen.

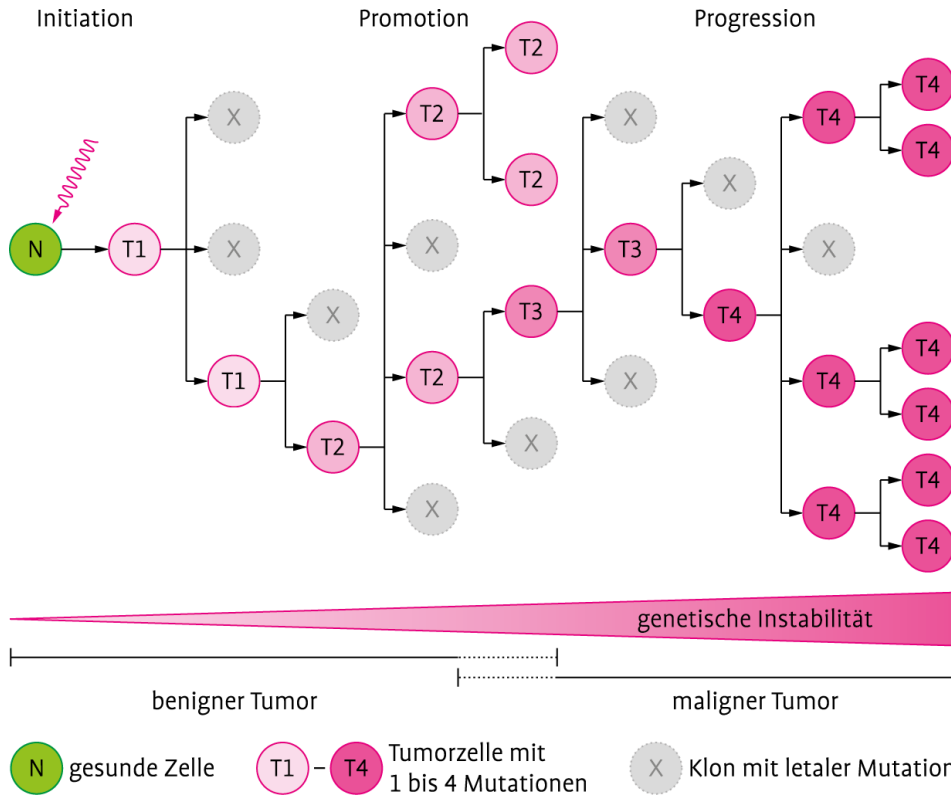


Abb. 16.9: Schema einer klonalen Expansion von Tumorzellen: Nach einer initialen Mutation akkumulieren die Tumorzellen in der Promotionsphase weitere Mutationen, die entweder für die Zellen letal verlaufen oder einen Selektionsvorteil bieten. Klone mit einem Wachstumsvorteil expandieren und werden zunehmend genetisch instabil, was eine raschere Mutationsfolge ermöglicht und den evolutionären Prozess beschleunigt. Letztlich entwickeln die Tumorzellen einen malignen Phänotyp und die Erkrankung geht in die Progressionsphase über.

Tab. 16.1: Onkogene/Tumorsuppressorgene (Beispiele).

Proto-Onkogene		
Name	Funktion	Tumoren (Beispiele)
EGF	Wachstumsfaktor	kolorektales Karzinom, Mammakarzinom, Bronchialkarzinom
VEGF	Wachstumsfaktor	diverse
Erb-B	Wachstumsfaktor-Rezeptor	diverse
EGFR	Wachstumsfaktor-Rezeptor	diverse
VEGF	Wachstumsfaktor-Rezeptor	diverse
HER2/neu	Wachstumsfaktor-Rezeptor	Mammakarzinom
SRC	Rezeptor-assoziierte Tyrosinkinase	diverse
ABL	Rezeptor-assoziierte Tyrosinkinase	Bcr-Abl Fusionstranskript bei CML
RAS	G Protein	70 % aller humanen epithelialen Tumoren
JAK	Tyrosinkinase-Kinase	diverse
RAF	zytoplasmatische Proteinkinase	diverse
MYC	Transkriptionsfaktor	Burkitt Lymphom
JUN	Transkriptionsfaktor	diverse
FOS	Transkriptionsfaktor	diverse
β -Catenin	Transkriptionsfaktor	diverse
CDK4	Zellzyklus	humane Sarkome
Cyclin D1	Zellzyklus	diverse
Tumorsuppressorgene		
Name	Funktion	Tumoren (Beispiele)
APC	Degradation von β -Catenin	familiäre adenomatöse Polyposis, kolorektales Karzinom (sporadisch)
RB	Zellzyklus-Kontrolle	Retinoblastom, viele andere Tumoren
p53	Transkriptionsfaktor	Inaktivierung in > 50 % aller Tumoren
DCC	verstärkt Apoptose-Induktion	kolorektales Karzinom, Ösophaguskarzinom
hMSH2	DNA-Mismatch-Reparatur	kolorektales Karzinom (MIN)
TGF- β 2 Rezeptor	Zellzyklus-Kontrolle	kolorektales Karzinom (MIN)
SMAD4	Mediator der TGF- β -Signaltransduktion	Pankreaskarzinom

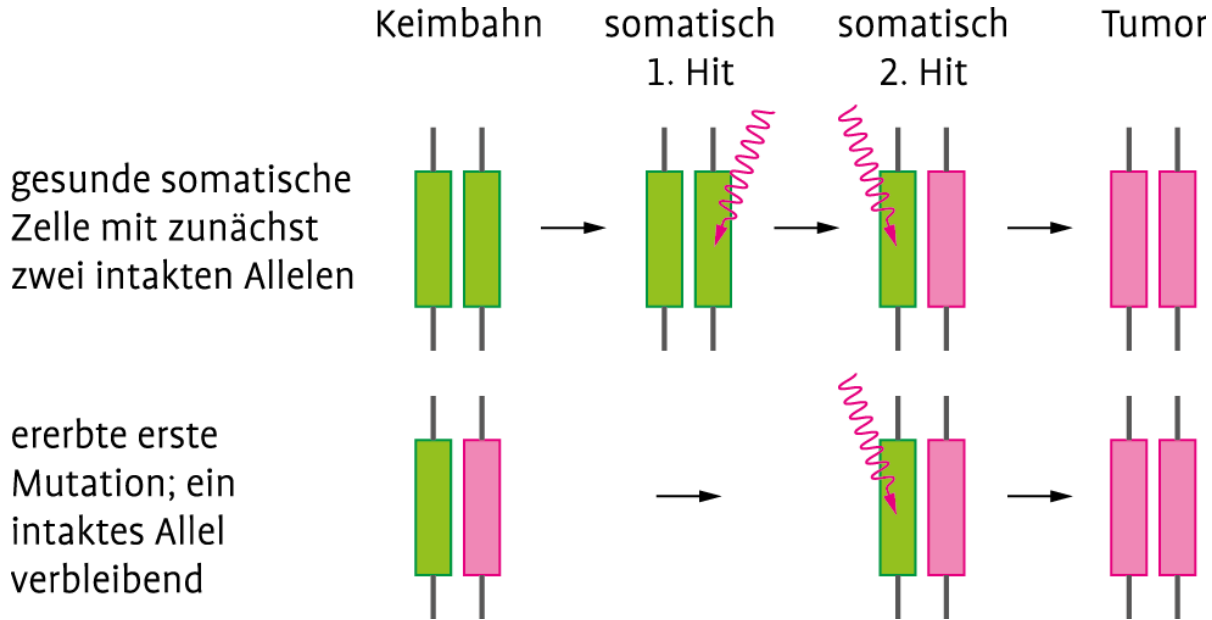


Abb. 16.10: Tumorsuppressorgene/„2-Treffer-Hypothese“ nach Knudson (two hit): Für den Funktionsausfall der Tumorsuppressorgene ist eine biallelische Inaktivierung erforderlich. Bei normalen somatischen Zellen (obere Reihe) werden beide Allele durch serielle genetische Veränderungen inaktiviert. Falls die erste Mutation bereits durch eine Keimbahnmutation vererbt wurde (untere Reihe), wird nur noch der zweite „Treffer“ benötigt; solche Individuen haben eine genetische Prädisposition für bestimmte Tumorerkrankungen.

	Test negativ (a+c)	Test positiv (b+d)	Gesamt	
Person ist krank (a+b)	falsch negativ (a) (11)	richtig positiv (b) (26)	37	→ Sensitivität $\frac{b}{a+b} = 70\%$
Person ist gesund (c+d)	richtig negativ (c) (94965)	falsch positiv (d) (4998)	99963	→ Spezifität $\frac{c}{c+d} = 95\%$
Gesamt	94976	5024		

↓

negativ
prädiktiver
Wert

$\frac{c}{a+c} = 99,9\%$

↓

positiv
prädiktiver
Wert

$\frac{b}{b+d} = 0,5\%$

Abb. 16.11: Screeninguntersuchungen mit Tumormarkern (Rechenbeispiel): Tumormarker sind für Screeninguntersuchungen wegen einer zu geringen diagnostischen Spezifität nicht einsetzbar. Der positiv prädiktive Wert solcher Untersuchungen ist bei geringer Prävalenz von Tumorerkrankungen in einer asymptomatischen Population (hier 100.000 Individuen) unakzeptabel niedrig.

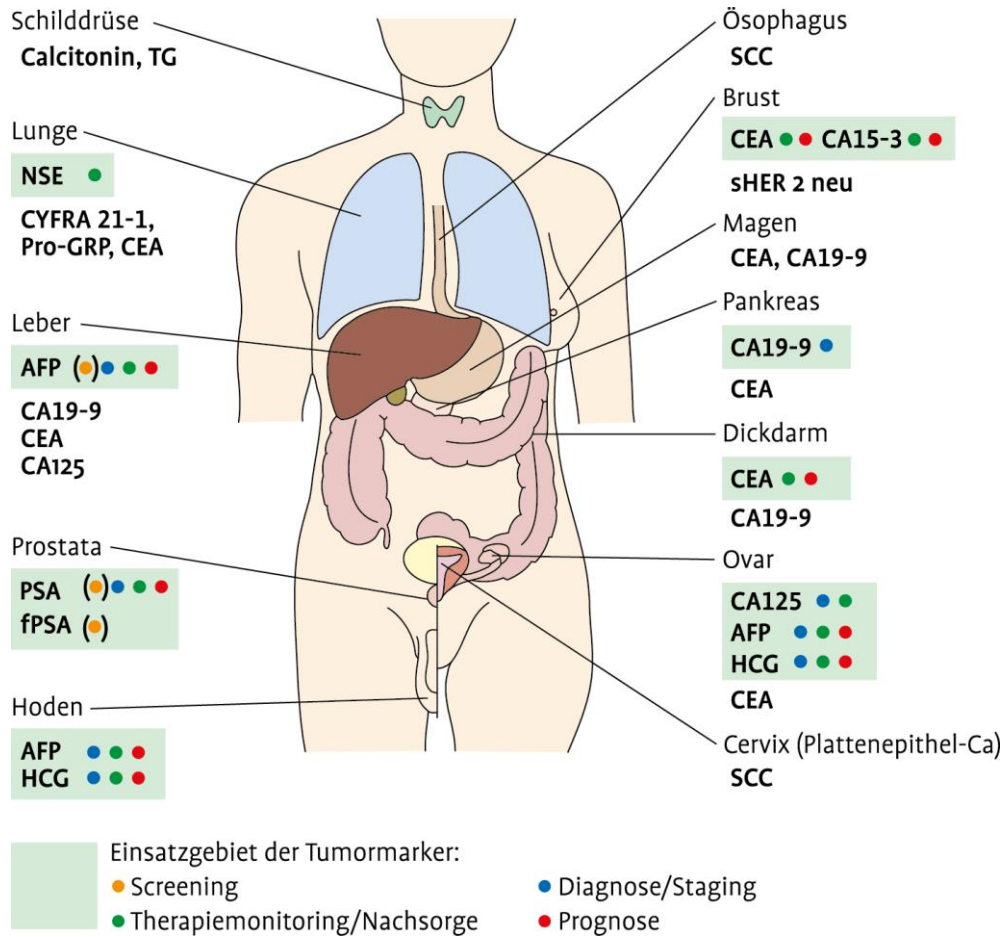


Abb. 16.12: Einsatz von Serum-Tumormarkern bei onkologischen Erkrankungen. Grün unterlegt sind Empfehlungen von nationalen (AMWF) und internationalen (Sturgeon et al. 2008 und 2010) Leitlinien. Die Empfehlungen der einzelnen Fachgesellschaften sind nicht immer einheitlich.

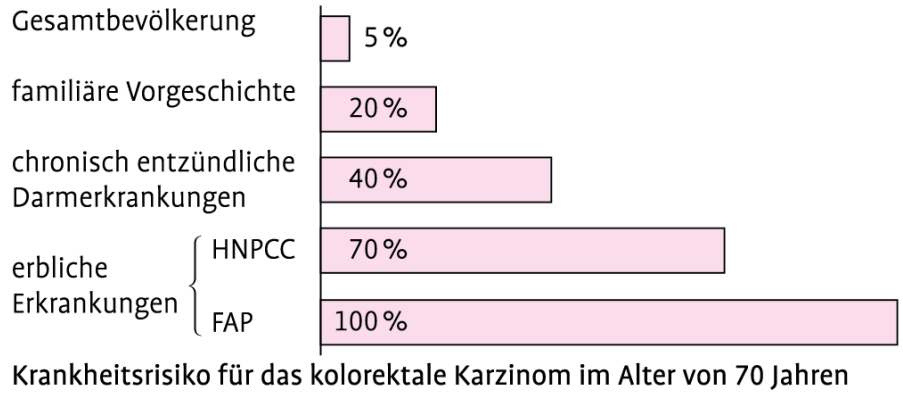
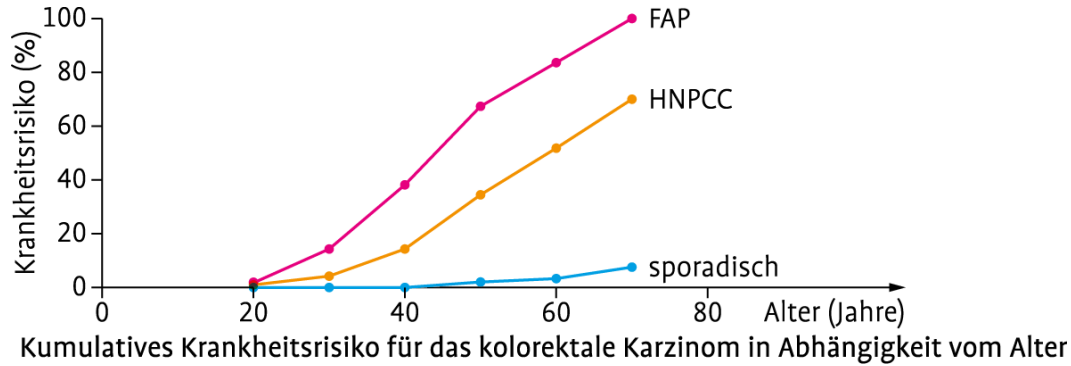


Abb. 16.13: Lebenszeitrisiko für kolorektale Karzinome. Das Krankheitsrisiko, im Alter von 70 Jahren zu erkranken, steigt bei Risikofaktoren wie chronisch entzündlichen Erkrankungen, aber besonders bei genetischer Disposition deutlich an und erreicht bei der FAP eine Penetranz von 100 %. HNPCC – hereditäres nicht polypöses Kolonkarzinom, FAP – familiäre adenomatöse Polyposis.

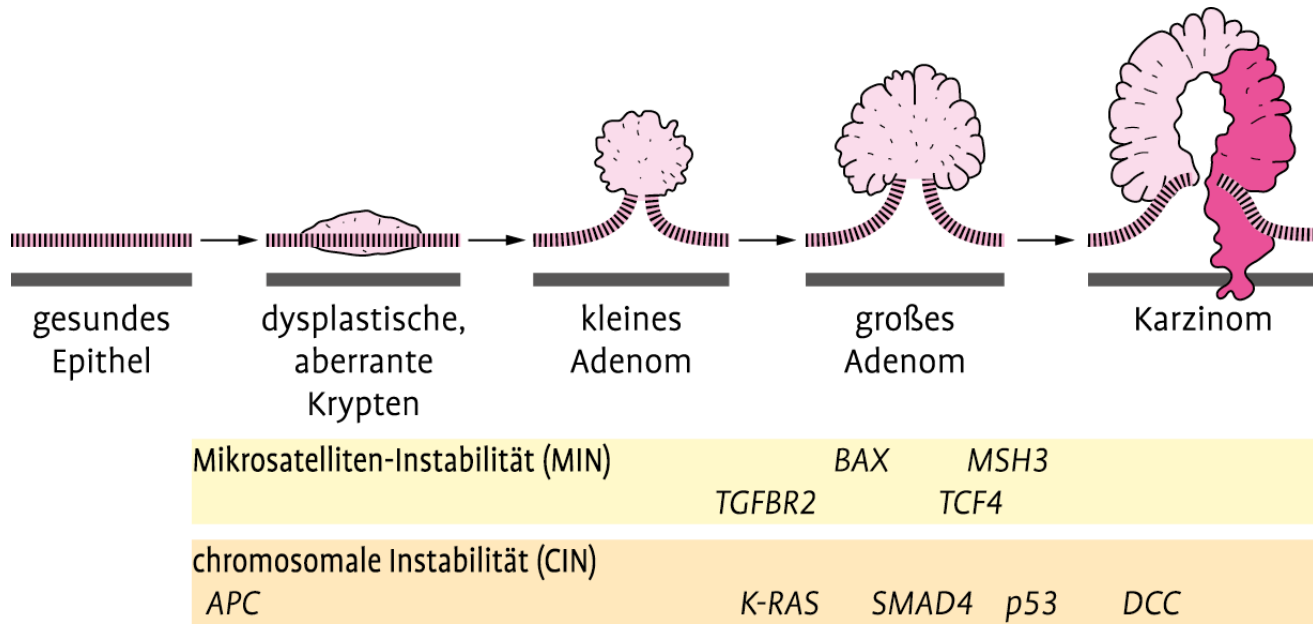
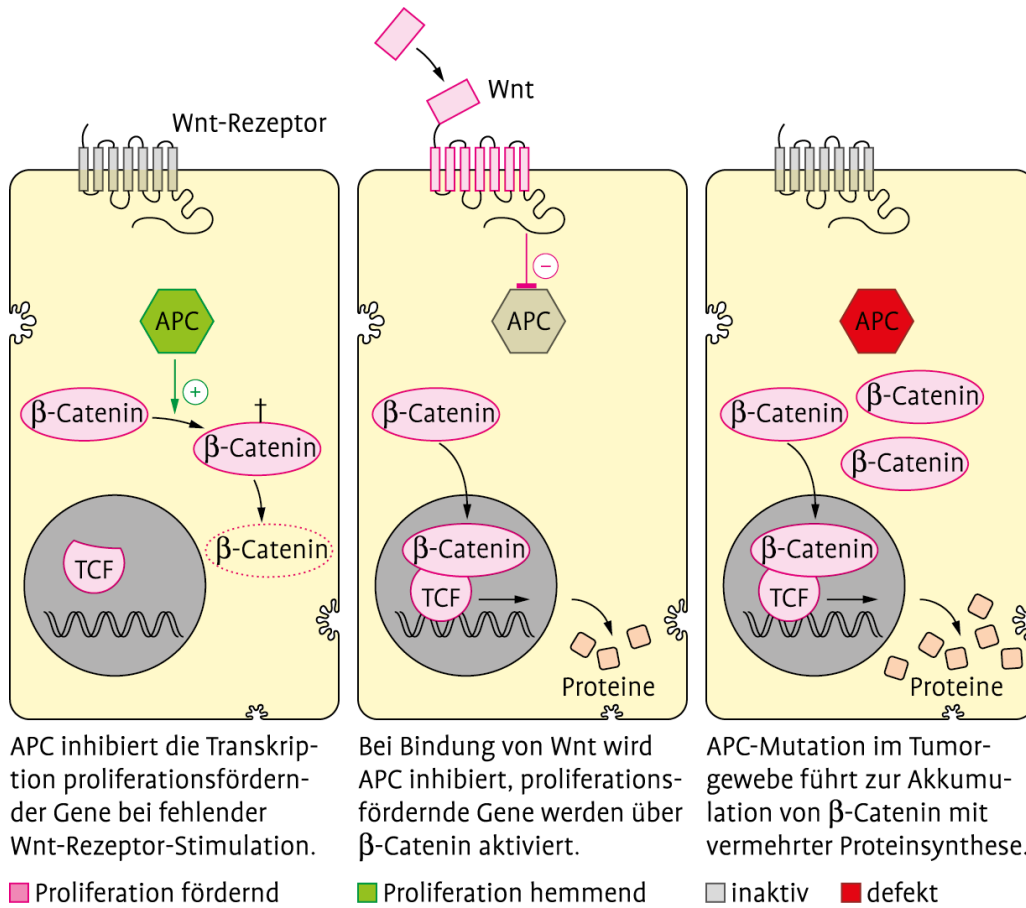


Abb. 16.14: Adenom-Karzinom-Sequenz. Die Entwicklung von normalem Kolonschleimhaut- Epithel über benigne Tumoren (Adenome) zum KRK ist gekennzeichnet durch sequentielle Anhäufung verschiedener Mutationen, die Tumorsuppressorgene und Onkogene betreffen. Je nach Art der zugrunde liegenden genetischen Instabilität (MIN/CIN) finden sich unterschiedliche Mutationsmuster.

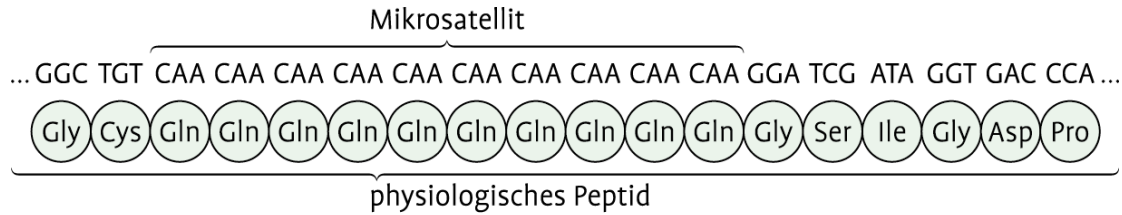


APC inhibiert die Transkription proliferationsfördernder Gene bei fehlender Wnt-Rezeptor-Stimulation.

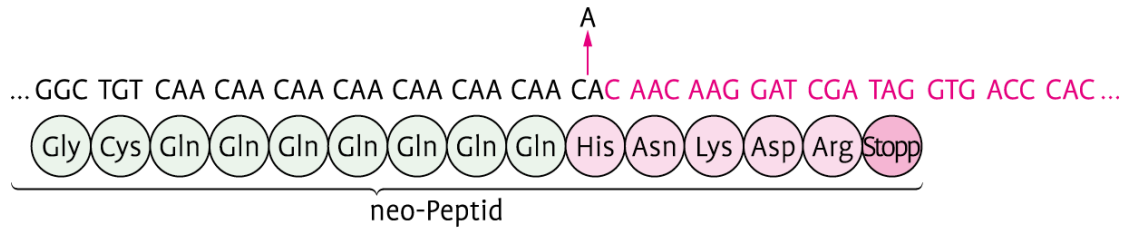
Bei Bindung von Wnt wird APC inhibiert, proliferationsfördernde Gene werden über β-Catenin aktiviert.

APC-Mutation im Tumorgewebe führt zur Akkumulation von β-Catenin mit vermehrter Proteinsynthese.

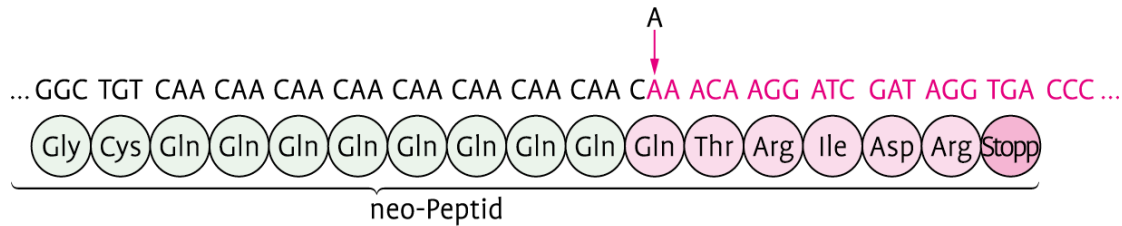
Abb. 16.15: APC-Wnt-Signalweg (TCF – Transkriptionsfaktor).



(a) ursprüngliche DNA-Sequenz mit kodierendem Mikrosatellit



(b) Wegfall eines Nukleotids



(c) Hinzufügen eines Nukleotids

Abb. 16.16: Durch Wegfall oder Hinzufügen von Nukleotiden kommt es zur Längenvarianz. In codierenden Regionen resultieren daraus durch Verschiebung des Leserahmens neo-Peptide, die oft durch Insertion eines Stopcodons verkürzt sind.

Probenart	Tumormarker	Einsatzbereich	Ja	Nein	Empfehlungsgrad	Evidenzstärke	Bemerkungen
Plasma, Serum	CEA	Prognose	X		B	1a	Der präoperative CEA-Wert ist ein unabhängiger prognostischer Parameter und sollte daher präoperativ bestimmt werden. Bezüglich der Laborbefunde gilt die Bestimmung des Tumormarkers CEA, der LDH, der alkalischen Phosphatase und der absoluten Leukozytenzahl
		Nachsorge	X		B	4	Ab UICC Stadium II: Die Bestimmung des karzinoembryonalen Antigens (CEA) wird alle 6 Monate für mindestens 2 Jahre empfohlen. Ein erhöhter CEA-Wert erfordert eine weitere Diagnostik, berechtigt aber nicht zum Beginn einer systemischen Chemotherapie bei Verdacht auf ein metastasiertes Tumorstadium.
Gewebe	K-RAS-Mutation	Therapieentscheidung	X		A	1b	Vorhersage für Wirksamkeit einer Anti-EGFR-Therapie (Cetuximab, Panitumumab). Ausschließlich Patienten mit Wildtyp-K-RAS-exprimierenden Tumoren profitieren von einer Therapie (CRYSTAL-Studie).
	APC	Prädiktion	X		A	4	Humangenetische Untersuchung! Bei Risikopersonen sollte ab dem 10. Lebensjahr eine prädiktive genetische Diagnostik durchgeführt werden.
	MSI	Diagnose, Prognose	X		A	1c	Humangenetische Untersuchung! Bei HNPCC-Risikopersonen (Amsterdam- bzw. Bethesda-Kriterien) ist eine genetische Diagnostik indiziert.
Stuhl	FOBT (Guajak-Verfahren)	Screening	X		A	1a	Bei Personen mit durchschnittlichem Darmkrebsrisiko, die keine Koloskopie wünschen, sollte ein FOBT (faecal occult blood test) jährlich durchgeführt werden. Ein positives Testergebnis macht die endoskopische Untersuchung des gesamten Dickdarms erforderlich.
	immunologische Verfahren	Screening		X	A	3a	Immunologische Verfahren stellen derzeit KEINE Alternative zum FOBT (Guaiak-Verfahren) in der Screening-Anwendung dar. Immunologische Tests auf Hämoglobin oder Hämoglobin/Haptoglobin im Stuhl besitzen zwar eine höhere Sensitivität als der Hämooccult-Test, die Datenlage zur Spezifität ist aber – auch auf Grund der im Vergleich zum Guajak-Verfahren vorliegenden geringeren Datenmenge – uneinheitlich.
	Pyruvatkinase M2	Screening		X	A	4	Die Datenlage zur M2-PK-Bestimmung im Stuhl reicht NICHT aus, um einen Einsatz außerhalb von Studien zu rechtfertigen.
	molekulare Verfahren	Screening		X	A	4	Stuhluntersuchungen auf DNA-Veränderungen (z. B. APC, P53, K-RAS) als KRK-Screeningmaßnahme können derzeit aufgrund der unzureichenden Datenlage außerhalb von Studien NICHT empfohlen werden.
Blut, Gewebe	multiple Tumormarker	Therapieentscheidung		X	A	4	Das UICC-Stadium ist entscheidend! Indikation für eine adjuvante Chemotherapie ab UICC Stadium III. Zusätzliche Parameter (z. B. CEA-Spiegel, Differenzierungsgrad, 18q-Verlust, isolierte Tumorzellen in Lymphknoten oder im Knochenmark, Mikrosatelliten-Status) sollen momentan nicht zur Indikationsstellung für eine adjuvante Chemotherapie benutzt werden.

Tab. 16.2: Evidenzbasierte Anwendung von Tumormarkern für das kolorektale Karzinom: S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.). Erläuterungen zu Empfehlungsgrad und Evidenzstärke siehe Anhang Tab. 16.7.

Tab. 16.3: Evidenzbasierte Anwendung von Tumormarkern für das Mammakarzinom; S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.); * Marker aus internationalen Leitlinien (Sturgeon et al. 2008).

Probenart	Tumormarker	Einsatzbereich	Empfehlungsgrad	Evidenzstärke	Bemerkungen
Plasma, Serum	CEA, CA 15-3	Therapiemonitoring	GCP		Nach Bestimmung eines geeigneten und repräsentativen Messparameters (Symptome, Tumormarker, Leitmetastase) vor Therapiebeginn soll eine Evaluation des Therapieeffektes mindestens alle 6–12 Wochen entsprechend der klinischen Erfordernisse/Studien erfolgen.
	CEA, CA 15-3	Staging	A	1a	Eine intensivierte apparative und labortechnische Diagnostik mit Röntgen-Thorax, Knochenszintigrafie, CT, PET oder MRT sowie Blutbildbestimmung, Serum-Biochemie oder Standard-Nachsorge und sind nur bei klinischen Auffälligkeiten indiziert. Tumormarkerbestimmungen gehören zur Metastendiagnostik, nicht zur Standard-Nachsorge und sind nur bei klinischen Auffälligkeiten indiziert.
	sHER2/neu	Therapiemonitoring	unter Evaluation		Membrangebundenes HER2/neu wird proteolytisch in lösliches shed-HER2/neu überführt. Viele Studien zeigen eine Abhängigkeit der s-HER2/neu-Konzentration vom HER2/neu-Gewebestatus. Allerdings ist der Shedding-Prozess kein konstant stattfindender proteolytischer Abbau des HER2/neu-Rezeptors, sondern unterliegt einer Regulation durch durch Hormone und andere Mediatoren.
Gewebe	HER2/neu	Diagnose	A	2a	Beim invasiven Mammakarzinom sollen in der Primärdiagnostik der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie der Her-2/neu-Status bestimmt werden, vorzugsweise bereits an der Stanzbiopsie.
	HER2/neu	Therapieentscheidung	A	1a	Bei Überexpression erfolgt zielgerichtete Anti-HER2/neu-Therapie mit Trastuzumab (Herceptin).
	PR/ER	Diagnose	A	2a	Beim invasiven Mammakarzinom sollen in der Primärdiagnostik der Östrogen-(ER) und Progesteronrezeptorstatus (PR) sowie der Her-2/neu-Status bestimmt werden, vorzugsweise bereits an der Stanzbiopsie.
	PR/ER	Therapieentscheidung	A	1a	Östrogen-/Progesteronrezeptorstatus für eine endokrine Systemtherapie
	uPA/PAI-1	Therapieentscheidung	0	1a	Nodalnegative Patientinnen mit niedrigen Werten haben auch ohne adjuvante Chemotherapie eine hohe Überlebenswahrscheinlichkeit. Bestimmung nur an Kryomaterial möglich.
	Cathepsin D*	Prognose	unter Evaluation		Prognostischer Wert bei nodalnegativen Patientinne in Metaanalysen validiert
	p53*	Prognose	unter Evaluation		Einige p53 Mutationen korrelieren mit schlechter Prognose.
	Mamma-Print**	Therapieentscheidung	unter Evaluation		70-Gene-Signatur wird zentral an Kryomaterial durchgeführt. Der Test wurde retrospektiv an zum Teil unbehandelten, zum Teil auch behandelten Patientinnen mit pN0-1-Tumoren validiert.
	Oncotype DX**	Therapieentscheidung	unter Evaluation		21-Gene-Signatur wird zentral an Paraffinmaterial durchgeführt. Der Test ist validiert für Hormonrezeptor-positive, nodalnegative und -positive Patientinnen (mit 1–3 befallenen Lymphknoten), die endokrine Therapie und zum Teil auch Chemotherapie erhielten.
	EndoPredict**	Therapieentscheidung	unter Evaluation		11-Gen-Signatur (Paraffinmaterial) in Kombination mit Tumorgröße, Nodal- und Rezeptorstatus. Der Test identifiziert Patientinnen mit sehr guter Prognose, bei denen eine weiteren adjuvanten Systemtherapie entbehrlich ist.
Vollblut	BRCA1 und BRCA2	Prädiktion	B	2b	Humangenetische Untersuchung bei familiärer Häufung von Mamma- und Ovarialkarzinom. Einschlusskriterien des deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs (GCHBOC; German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer) beachten.
	zirkulierende Tumorzellen*	Therapiemonitoring	unter Evaluation		FDA-Zulassung für Cellsearch System (Veridex) bei Stadium-IV-Patientinnen
Lymphknoten	CK19*	intraoperatives Staging	unter Evaluation		Intraoperative molekulare Diagnostik mittels OSNA (one step nucleic acid amplification) zur Amplifikation des Epithelmarkers CK19 in Sentinel-LK. Langzeitstudien müssen die klinische Relevanz des Verfahrens noch bestätigen.

Probenart	Tumormarker	Einsatzbereich	Empfehlungsgrad	Evidenzstärke	Bemerkungen
Plasma, Serum	PSA	Screening	A	2	Bei Männern (> 40 Jahre), die nach der Aufklärung eine Früherkennungsuntersuchung wünschen, soll die Bestimmung von PSA zusammen mit einer digital-rektale Untersuchung angeboten werden. Allerdings hat das Prostatakarzinom unbehandelt meist einen gutartigen Verlauf; daher erfolgt in den USA momentan eine Neubewertung des PSA-Screenings: Anfang 2012 hat die „U.S. Preventive Services Task Force“ von der Blutuntersuchung zur Krebsfrüherkennung abgeraten.
		Prognose	A	1a	Das lokal begrenzte Prostatakarzinom wird bezüglich der Entwicklung eines Rezidivs in Risikogruppen eingeteilt; die neben dem PSA-Wert den Gleason-Score und die T-Kategorie beinhalten (D'Amico-Score).
		Nachsorge	A	3	Im Rahmen einer Rezidivdiagnostik nach Operation soll bei einem PSA-Wert < 1 ng/ml keine PET/CT zur Beurteilung der Tumorausdehnung erfolgen.
			A	4	Bei asymptomatischen Patienten nach kurativ intendierter Therapie soll die Bestimmung des Serum-PSA-Werts zur Nachsorge eingesetzt werden.
		Therapiemonitoring	B	4	Im Rahmen drei- bis sechsmonatiger Kontrolluntersuchungen unter hormonablativer Therapie sollten eine Anamnese und körperliche Untersuchung sowie eine Bestimmung des PSA-Werts eingesetzt werden.
	fPSA	Screening	nur als Kommentar zu PSA-Empfehlung		Eine Prostatabiopsie soll empfohlen werden bei einem PSA-Wert von ≥ 4 ng/ml bei der erstmaligen Früherkennungskonsultation oder einem auffälligen PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens). Empfehlungsgrad: A, Evidenzgrad: 2a. Eine weitere Entscheidungshilfe für oder gegen eine Prostata-Biopsie bietet die Bestimmung des freien PSA (fPSA). Männer mit einem hohen Quotienten aus freiem und Gesamt-PSA haben ein eher geringes Risiko für das Vorliegen eines klinisch relevanten Prostatakarzinoms

Tab. 16.4: Evidenzbasierte Anwendung von Tumormarkern für das Prostatakarzinom; S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.).

Probenart	Tumormarker	Einsatzbereich	Ja	Nein	Empfehlungs-Evidenz-grad	Evidenzstärke	Bemerkungen
Plasma, Serum	NSE*	Prognose	X		A	2c	Der wesentliche Laborparameter mit prognostischer Aussagekraft ist die LDH. Die Prognose verschlechtert sich mit steigendem LDH-Wert. Die prognostische Bedeutung des Tumormarkerwertes NSE übersteigt nicht die Aussagekraft des LDH-Wertes.
	TM allgemein (NSE*, Pro-GRP*, CYFRA 21-1**, CEA**)	Diagnostik		X	A	1a	Aufgrund der eingeschränkten Spezifität und Sensitivität wird eine routinemäßige Bestimmung von Tumormarkern wie CEA, NSE oder CYFRA 21-1 in der Primärdiagnostik wie auch in der Rezidivdiagnostik des Lungenkarzinoms NICHT empfohlen.
	TM allgemein (NSE*, Pro-GRP*, CYFRA 21-1**, CEA**)	Nachsorge		X	A	1a	Der Nutzen von Tumormarkern in der Nachsorge des Lungenkarzinoms ist durch Studien nicht belegt. Daher wird die routinemäßige Bestimmung von Serummarkern in der Nachsorge des Lungenkarzinoms NICHT empfohlen.
Gewebe	EGFR-Mutation**	Therapieentscheidung	X				Liegen beim NSCLC aktivierende Mutationen im EGF-Rezeptor vor (~10–15 % der Tumoren), wird eine Erstlinienbehandlung mit EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren empfohlen.

Tab. 16.5: Evidenzbasierte Anwendung von Tumormarkern für das Bronchialkarzinom; S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.); * Marker bei SCLC; ** Marker bei NSCLC.

Probenart	Tumormarker	Einsatzbereich	Empfehlungsgrad	Evidenzstärke	Bemerkungen
Plasma, Serum	SCC	Nachsorge	Statement		Die Bestimmung von Tumormarkern im Rahmen der Nachsorge kann sinnvoll sein, wenn sie bei der Primärdiagnose erhöht waren.
Abstrich	Zytologie (PAP-Test)	Screening			Eine regelmäßige Krebsfrüherkennung ist notwendig und gesetzlich geregelt (siehe Verlautbarungen des Gemeinsamen Bundesausschusses). Demnach können alle krankenversicherten Frauen ab einem Alter von 20 Jahren jährlich eine Früherkennungsuntersuchung mittel##Hier fehlt etwas##
	Immuncyto- chemie	Diagnostik			Im Rahmen der Differentialdiagnose von CIN- bzw. glandulären Läsionen können immunhistochemische Untersuchungen, z. B. mit Ki-67 und/oder p16, ggf. CK17, hilfreich sein.
	HPV-Testung	Diagnostik			Der Gemeinsame Bundesausschluss hat aufgrund der derzeitigen Datenlage sowohl die Aufnahme der HPV-Testung wie auch der Dünnschichtzytologie in das Krebsfrüherkennungsprogramm abgelehnt.
Weitere Maßnahmen					
	HPV-Impfung	Prophylaxe	A	1	Die STIKO empfiehlt eine generelle Impfung gegen humane Papillomviren (HPV 16, 18) für alle Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren. Diese wurde auch als Richtlinie vom Gemeinsamen Bundesausschuss beschlossen. Da der HPVImpfstoff rein prophylaktisch wirksam ##Hier fehlt etwas##

Tab. 16.6: Evidenzbasierte Anwendung von Tumormarkern für das Zervixkarzinom; S2-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.).

Evidenzstärke (syn. Level of Evidence; LOE)	
Klasse Ia	Evidenz durch wenigstens eine Meta-Analyse auf der Basis methodisch hochwertiger, randomisierter, kontrollierter Studien
Klasse Ib	Evidenz aufgrund von mindestens einer ausreichend großen, methodisch hochwertigen randomisierten, kontrollierten Studie
Klasse IIa	Evidenz aufgrund von mindestens einer gut angelegten (hochwertigen), jedoch nicht randomisierten und kontrollierten Studie
Klasse IIb	Evidenz aufgrund von mindestens einer gut angelegten quasi-experimentellen Studie
Klasse III	Evidenz aufgrund gut angelegter (methodisch hochwertiger), nichtexperimenteller deskriptiver Studien wie etwa Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fall-Kontroll-Studien
Klasse IV	Evidenz aufgrund von Berichten der Experten-Ausschüsse oder Expertenmeinungen bzw. klinischer Erfahrung (Meinungen und Überzeugungen) anerkannter Autoritäten; beschreibende Studien
Klasse V	Fallserie oder eine oder mehrere Expertenmeinungen
Empfehlungsgrad	Voraussetzungen für Empfehlungsgrad
A	„Soll“-Empfehlung Evidenzlevel I oder übereinstimmende Ergebnisse aus Studien Evidenzlevel II, III oder IV
B	„Sollte“-Empfehlung Evidenzlevel II, III, oder IV mit überwiegend übereinstimmenden Ergebnissen
C (0)	„Kann“-Empfehlung Evidenzlevel II, III oder IV, aber die Ergebnisse sind inkonsistent
GCP	Good Clinical Practice Die Maßnahme ist allgemein üblich, obwohl es keine Methode, keine experimentellen wissenschaftlichen Studien gibt, diese nicht möglich sind oder nicht angestrebt werden.

Tab. 16.7: AHRQ-Nomenklatur (Agency for Healthcare Research and Quality): Mithilfe von Evidenzklassen (synonym: Evidenzebenen oder Evidenzlevel) wird die wissenschaftliche Aussagekraft klinischer Studien bewertet. Je höher die Evidenzklasse, desto besser ist die wissenschaftliche Begründbarkeit für einer Handlungsoption. Auf der Basis der Evidenz erfolgt die Einstufung durch die Leitlinien-Autorengruppe in die entsprechenden Empfehlungsgrade (<http://www.leitlinien.de/>).

Tab. 17.1: Antidote.

Lebensrettende Antidote		Supportive Antidote	
Gift	Antidot	Gift	Antidot
Chloroquin	Diazepam	Antihistaminika	Physostigmin
Cyanide	Dimethylaminophenol (4-DMAP) Hydroxocobalamin	Atropin	Physostigmin
Digitalis	Digitalis-Antitoxin	Benzodiazepine	Flumazenil
Eisenverbindungen	Deferoxamin	Beta-Rezeptoren-Blocker	Glukagon
Ethylenglykol	Fomepizol, (notfalls Ethanol)	Botulismustoxin	Botulismus-Antitoxin
Insulin	Glukose	Cumarine	Phytomenadion (Vitamin K)
Kohlenmonoxid	Sauerstoff	Cyanide	Natriumthiosulfat
Kupfer	Penicillamin	Flusssäure (lokal)	Kalziumglukonat
Methanol	Fomepizol, (notfalls Ethanol)	Heparin	Protamin
Methämoglobinbildner	Toloniumchlorid Methylenblau	Isoniazid	Pyridoxin (Vitamin B ₆)
Organophosphate	Atropin	Knollenblätterpilz	Silibinin
Paracetamol	Acetylcystein	Methotrexat	Folinsäure
Paraquat	Kohle	Neuroleptika	Biperiden
Schwermetalle	DMPs, DMSA	Opiate	Naloxon
Sulfonylharnstoffe	Glukose	Organophosphate	Obidoxim
trizyklische Antidepressiva	Natriumhydrogencarbonat	Reizgase	Glukokortikoide, inhalative (z. B. Beclometason)
		Thallium	Eisen(III)-Hexacyanoferrat(II)

Blutbild (Erythrozyten, Hämoglobin, MCV, Leukozyten, Thrombozyten)
Elektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium)
Metabolite (Kreatinin, Glukose, Laktat)
Blutgerinnung (Quickwert bzw. INR, PTT)
Entzündungsparameter (CRP)

Tab. 17.2: Klinisch-chemische Basisparameter bei Vergiftungen.

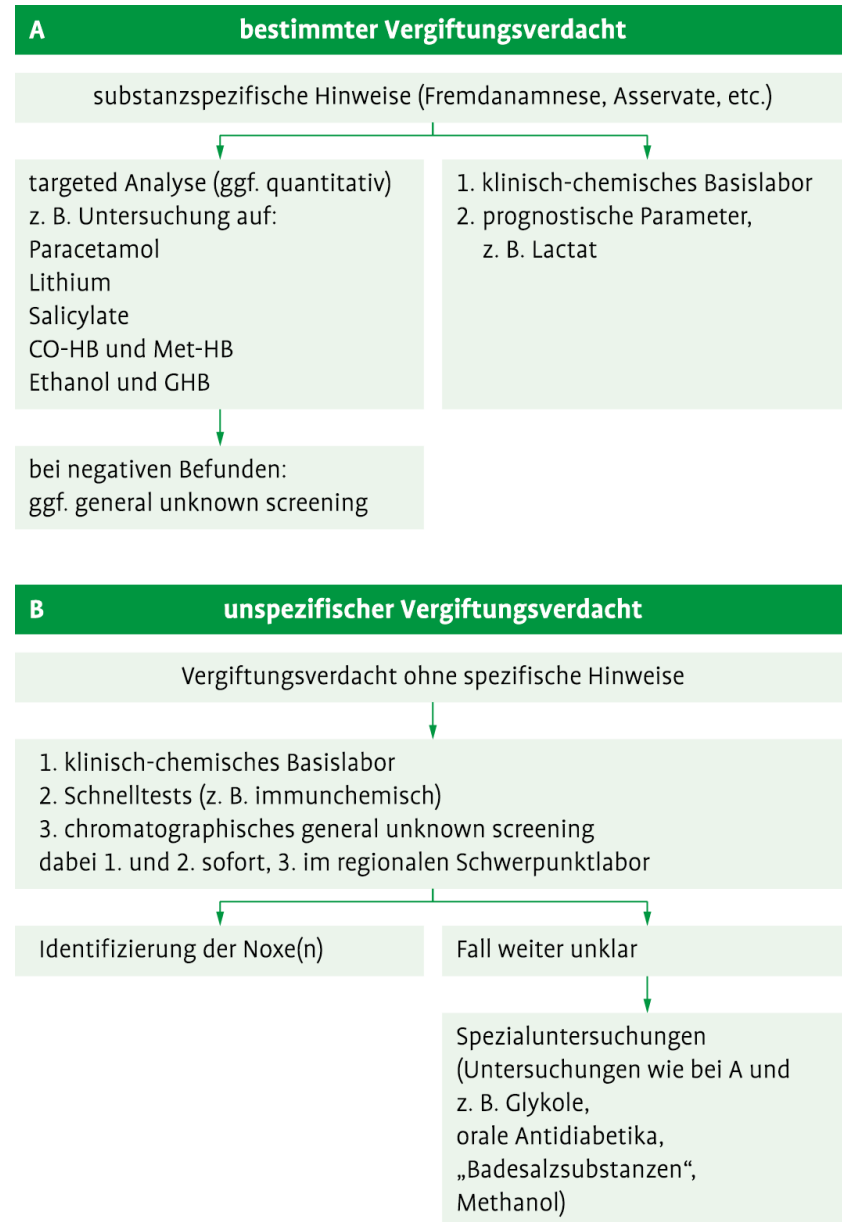
Parameter	Bedeutung
Freies Hb	toxische Hämolyse
D-Dimer	Erkennen einer Verbrauchskoagulopathie
Chlorid	Elektrolytentgleisung
Harnstoff	Erkennen eines akuten Nierenversagens
Cystatin C	Nierenfunktion, sensitiv
AST	Erkennen ubiquitärer Zellschädigungen
ALT	Lebermitbeteiligung (z. B. Paracetamolvergiftung)
γ -GT	Lebermitbeteiligung
CK	muskuläre Mitbeteiligung
ChE	Erkennung von Insektizid- und Kampfstoffvergiftungen
Troponin	kardiale Mitbeteiligung
Anionenlücke	Erkennung saurer Giftmetabolite, z. B. Oxalat (Glykointoxikation)
osmotische Lücke	Erkennung niedermolekularer Giftstoffe, z. B. Methanol
pO ₂	Beurteilung der Oxygenierung
pH, pCO ₂ , Basen-Exzess	Erkennen einer Azidose, z. B. Salicylatvergiftung
Urin-Teststreifen	Erkennen von Nierenschädigungen, Azidose
Urin-Sediment	Erkennung von Nierenschäden, Kristallbildung
α_1 -Mikroglobulin	Erkennen von Nierenschäden (proximaler Tubulus)

Tab. 17.3: Ergänzende Parameter bei Vergiftungen.

Giftstoff	Messverfahren	Therapie
Salicylate	Photometrie	Hämodialyse
Paracetamol	Immunoassay	Acetylcystein
Lithium	Farbkomplexometrie	Hämodialyse
Theophyllin	Immunoassay	Hämoperfusion
Herzglykoside	Immunoassay	Fab-Antikörper
Methanol	GC headspace	Ethanol, Fomepizol
Ethylenglykol	GC headspace	Ethanol, Fomepizol
Eisen	Komplexometrie, Transferrin	Deferoxamin
CO	COHb	hyperbarer Sauerstoff
Meth-Hb-Bildner	Methämoglobin	Methylenblau, Toloniumchlorid
Ethanol	enzymatisch mit ADH	symptomatisch
Organophosphate	CHE	Atropin, Obidoxim

Tab. 17.4: Vergiftungen, bei denen eine Quantifizierung wünschenswert ist.

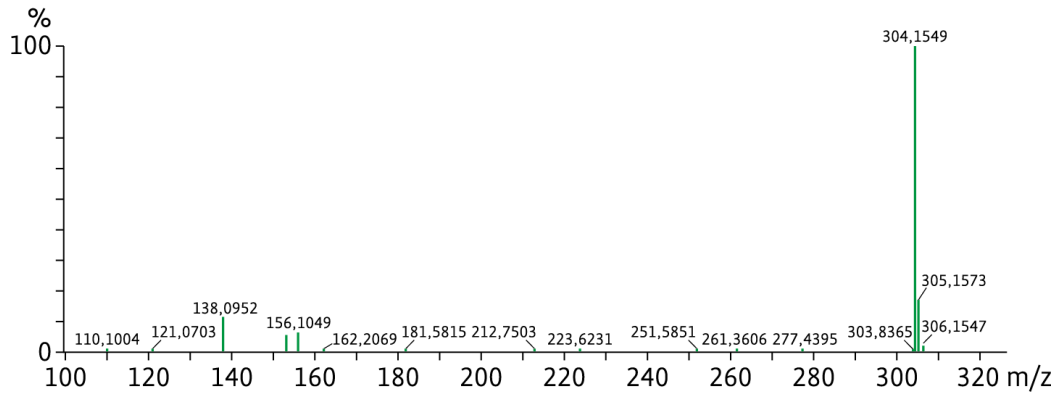
Abb. 17.1: Flussdiagramm akute Vergiftung. A) Bestimmter Vergiftungsverdacht. B) Unspezifischer Vergiftungsverdacht.



Scopolamin

110316-08407 (4,560) cm (404:414-(421:504+303:396))

2: TOF MS ES+1,99e4



Cocain

110316-06645 (7,233) cm (636:652-(661:734+534:626))

2: TOF MS ES+1,12e4

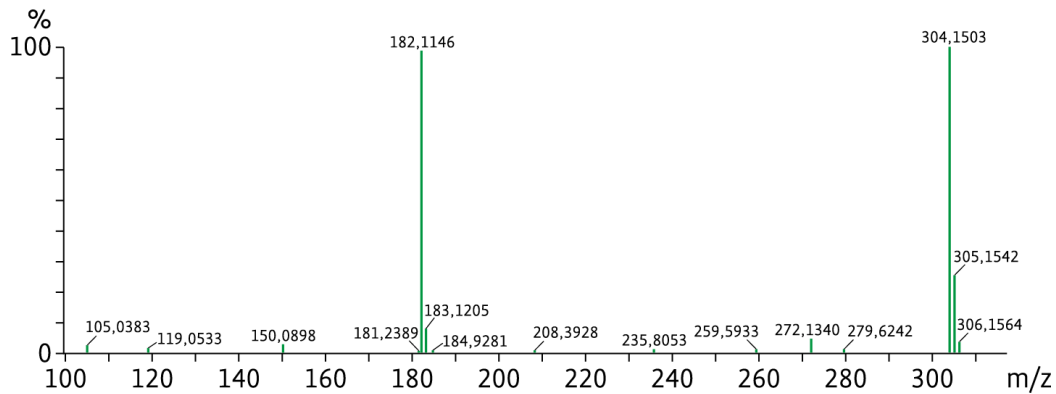


Abb. 17.2: Unterscheidung von Substanzen mit gleichem nominellem Molekulargewicht durch hochauflösende Massenspektrometrie.

Abb. 17.3: Vergiftung mit trizyklischen Antidepressiva.

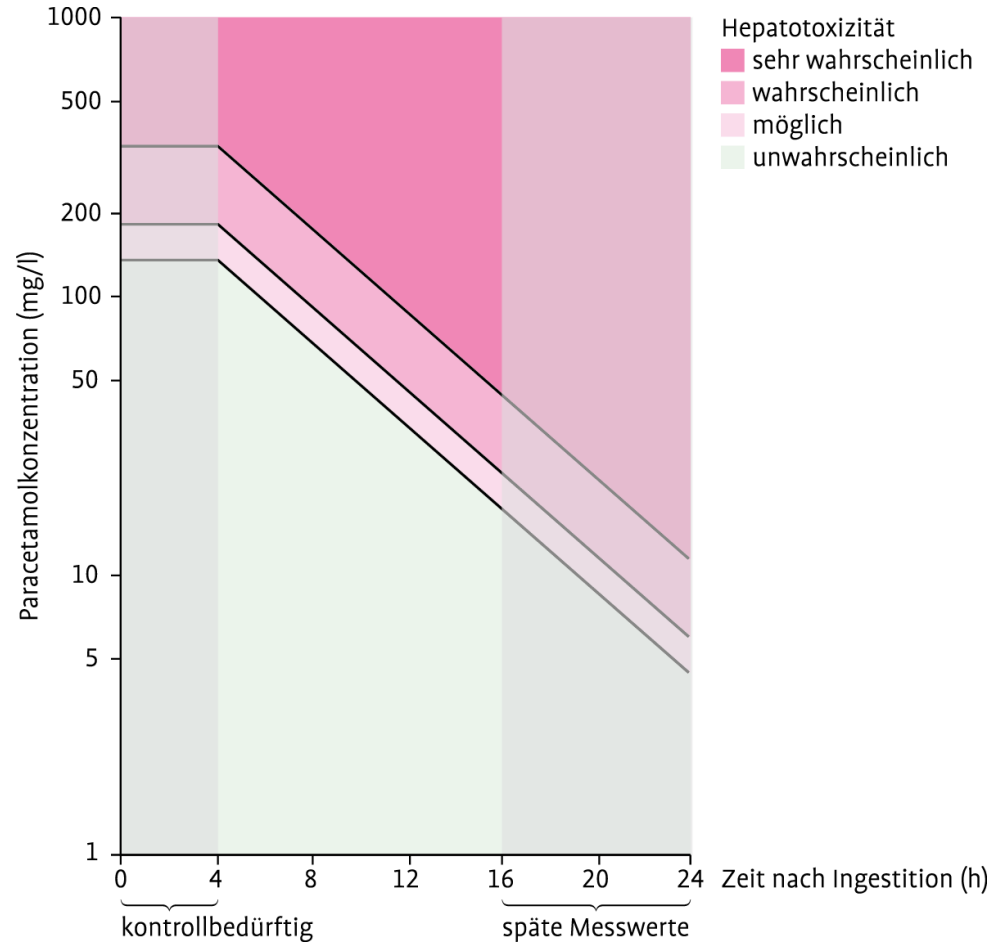
Vergiftung mit trizyklischen Antidepressiva

Verdacht auf Vergiftung mit trizyklischen Antidepressiva (anticholinerges Syndrom, ggf. kardiale Symptomatik mit Herzrhythmusstörungen)

qualitativer Nachweis/Ausschluss mittels Immunoassay im Urin/Serum (Plasma), besser mittels chromatographischem general unknown screening (spezifischer, da Substanzidentifizierung)

positiv und fortbestehende Klinik:
Speziellabor mit chromatographischer Quantifizierung

Abb. 17.4: Abschätzung der Gefährdung bei einer Paracetamolintoxikation. Beurteilt wird die Paracetamolkonzentration im Plasma/Serum in Abhängigkeit des Zeitintervalls zwischen Ingestion und Blutentnahme. Die Gefährdungsabschätzung hängt entscheidend von der korrekten Festlegung des Ingestionszeitpunktes ab. Wegen möglicher verzögerter Resorption sind Messwerte unter 4 h kontrollbedürftig.



Tab. 17.5: Vergiftung mit Antiarrhythmika.

Intoxikation mit Antiarrhythmika der Klasse I

- Sie hemmen den schnellen Natriumeinstrom (Phase 0 des Aktionspotentials).
- Intoxikationen führen zu einer verminderten Erregungsbildung, zur Abnahme der Kontraktilität sowie zu Verzögerungen der Erregungsleitung.
- Folgen sind eine intraventrikuläre Leitungsverzögerung mit breiten QRS-Komplexen und ventrikuläre und supraventrikuläre Rhythmusstörungen.
- Therapie: hypertone Natriumlösungen (Kurzinfusion von Natriumbicarbonat), Lipidlösungen

Intoxikation mit Antiarrhythmika der Klasse II (Beta-Rezeptoren-Blocker)

- Intoxikationen mit Beta-Rezeptoren-Blockern führen zu Störungen der Erregungsüberleitung mit AV-Blockierungen und Bradykardien (Gefahr einer Asystolie) sowie aufgrund ihrer negativ inotropen Wirkung zu einer Hypotonie.
- Bei schweren Intoxikationen mit lipophilen Beta-Rezeptoren-Blockern kann es zusätzlich zu einer zentralnervösen Symptomatik mit Somnolenz, Koma, zerebralen Krampfanfällen und Verwirrheitszuständen kommen.
- Therapie: Katecholamine (z. B. Dobutamin, Adrenalin), wobei z.T. Dosierungen erforderlich sind, die weit über dem üblichen therapeutischen Bereich liegen, ggf. Hochdosis-Insulin oder Glukagon, ggf. Elektrostimulation mit einem passageren Schrittmacher.

Intoxikation mit Antiarrhythmika der Klasse III (Sotalol)

- Sotalol hemmt den myokardialen Kaliumausstrom, dies verzögert die Repolarisation und verlängert das Aktionspotential (QT-Intervall).
- Bei schweren Intoxikationen mit Sotalol kann das QT-Intervall soweit verlängert sein, dass es zum Auftreten von Torsade-de-pointes-Tachykardien kommt.
- Therapie: Torsade-de-pointes-Tachykardien werden primär mit Magnesium behandelt.

Intoxikation mit Antiarrhythmika der Klasse IV (Kalziumantagonisten)

- Sie hemmen den Kalziumeinstrom in die Zelle und führen zur Gefäßdilataion und zur Abnahme der kardialen Kontraktilität und elektrischen Aktivität.
 - Das breiteste Wirkungsspektrum und die größte toxikologische Relevanz (AV-Block, Herzstillstand) hat das Verapamil.
 - Therapie: kontrollierte Gabe von Flüssigkeit, Katecholamine, Calcium, Hochdosis-Insulin, SM-Stimulation, Vasopressin, Lipidlösungen
-

Tab. 17.6: Vergiftungen mit Brandgasen.

Intoxikation mit Kohlenmonoxid (CO)

- Entsteht bei Verbrennungsprozessen unter ungenügender Sauerstoffzufuhr.
- CO bindet an Hämoglobin, das COHb fällt für den Sauerstofftransport aus.
- Schwere akute Vergiftungen finden sich oberhalb 40 % CoHb.
- Co-Hb lässt sich mit Blutgasanalytoren oxymetrisch bestimmen.
- Die Vergiftungssymptome sind konzentrationsabhängig: COHb-Konzentration < 30 % – Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit; zwischen 30 und 40 % – zusätzlich Müdigkeit, Verwirrtheit; > 40 % – Bewusstlosigkeit, myokardiale Ischämie, Kreislaufinstabilität; > 60 % – rascher Tod
- Primärhilfe: Entfernen der Patienten aus dem Gefahrenbereich, Antidot-Therapie mit Sauerstoff. Durch Beatmung mit 100 % Sauerstoff wird die Halbwertszeit für das COHb von 3–4 h auf 30–40 min verkürzt, mittels hyperbarer Sauerstofftherapie auf 15–20 min. So wird die Gefahr neuropsychologischer Spätschäden vermindert.
- Cave: Bei der Überwachung von CO-Vergifteten zeigt die Pulsoxymetrie eine falsch hohe periphere Sauerstoffsättigung an.

Intoxikation mit Blausäure (HCN)

- Freisetzung durch Verbrennung von stickstoffhaltigen Verbindungen (Acrylfasern, Kunstharze, Wolle, Polyurethan).
 - Die HCN-Aufnahme erfolgt auf inhalatorischem Weg.
 - HCN lässt sich mittels Gasprüfröhrchen nachweisen.
 - Die Symptome sind Folge einer zellulären Hypoxie durch Hemmung von Atmungskettenenzymen. Bei Inhalation von HCN treten Symptome innerhalb von Sekunden auf, zum Tod kann es innerhalb weniger Minuten kommen. Die potentiell letale Dosis von HCN liegt bei 100 ppm (bei einer Expositionsdauer von mehr als 1 h). Symptomatik leichter Vergiftungen – Atemnot ohne Zyanose, thorakales Engegefühl, Angstzustände, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit; Symptomatik schwerer Vergiftungen – Verwirrtheit, Krampfanfälle, Koma, Atemstillstand, Arrhythmien, Herz-Kreislauf-Stillstand.
 - Therapiemaßnahmen: Entfernung aus dem Gefahrenbereich, endotracheale Intubation, Beatmung mit Sauerstoff, Natriumthiosulfat bzw. Hydroxocobalamin als Antidot. 4-DMAP ist bei der brandrauchbedingten HCN-Intoxikation kontraindiziert.
-

Symptomatik

- Muskarinartige Symptome: Miosis, Bradykardie, Bronchorrhoe, Hypersalivation, Erbrechen, Diarrhö
 - Nicotinartige Symptome: Mydriasis, Tachykardie, Hypertonie, Muskelfaszikulieren, Muskelkrämpfe, Muskellähmung
 - Zentralnervöse Vergiftungssymptome: Verwirrtheit, Agitiertheit, zerebrale Krampfanfälle, später tiefes Koma
-

Behandlung

- Primärversorgung mit Stabilisieren der Vitalparameter, Antidot-Therapie (Atropin, Oxim), Giftentfernung
 - Stationäre Intensivtherapie mit Fortführung der Antidot-Therapie und symptomorientierter Behandlung. Atropin kann durch eine Oxim-Therapie ergänzt werden. Atropin hemmt zwar kompetitiv die Acetylcholinwirkung an den muskarinartigen Rezeptoren, doch hat es keinen Einfluss auf die nicotinartigen Rezeptoren im Bereich der motorischen Endplatte. Bei den Oximen handelt es sich um ein kausal wirkendes Antidot, bei dem die gehemmte AChE wieder reaktiviert wird. Eine Reaktivierung ist aber nur möglich, solange die AChE noch nicht irreversibel gehemmt ist. Dieser auch als „Alterung“ bezeichnete Prozess läuft je nach Organophosphat unterschiedlich schnell ab. Die Halbwertszeit der Alterung beträgt bei dem Kampfstoff Soman einige Minuten, beim Metasystox R[®] mehrere Stunden und beim Parathion mehrere Tage. Entscheidend für den Therapieerfolg ist der frühzeitige Beginn der Oxim-Therapie. Sie sollte solange fortgeführt werden, bis die Aktivität der ChE im Plasma wieder ansteigt oder bis es zu einer Alterung der erythrozytären AChE kommt und sich die neuromuskuläre Funktion trotz Oxim-Therapie weiter verschlechtert. Wichtigste Indikation für die Oxim-Therapie sind Vergiftungen mit Diethyl-Alkylphosphaten. Eine häufig zu beobachtende Erhöhung der Pankreasenzyme im Plasma (Serum) erfordert keine spezifischen Behandlungsmaßnahmen.
-

Tab. 17.7: Alkylphosphatvergiftung.

Vorkommen

Der Grüne Knollenblätterpilz (*Amanita phalloides*) lässt sich mit anderen grünen Pilzen (Frauentäubling, Gefelderter Grüntäubling) verwechseln, der Spitzkegelige Knollenblätterpilz mit Wiesenchampignon, Waldchampignon oder Weißem Anischampignon. Diese besitzen leicht rosa bis dunkelbraun gefärbte Lamellen, die Knollenblätterpilze haben immer weiße Lamellen und eine von weißen, lappigen Hüllresten gesäumte Knolle.

Toxizität

Verursacht durch Amatoxine (bicyklische Octapeptide), die über das Transportsystem OATP1B3 (organic anion-transporting polypeptide) in die Leberzelle aufgenommen werden und im Zellkern durch Bindung an die RNA-Polymerase II zu einer Hemmung der Transkription führen.

Klinik

Typisch ist ein phasenhafter Verlauf: Nach einer Latenzzeit von 6–24 h kommt es zunächst zu einer heftigen, etwa 12–24 h anhaltenden, gastrointestinalen Symptomatik mit Erbrechen, anhaltenden wässrigen Diarrhöen, abdominalen Krämpfen und starkem Wasser- und Elektrolytverlust. Danach folgt ein relativ beschwerdearmes Intervall, an das sich bei entsprechender Giftmenge die Phase der Leberschädigung mit Transaminasen- und Bilirubinanstieg, Abfall des Quick-Wertes, hepatischer Enzephalopathie, Leber- und Kreislaufversagen anschließt.

Therapie

Symptomatisch mittels Elektrolyt- und Flüssigkeitssubstitution, Aktivkohle sowie frühzeitiger Antidot-Therapie mit Silibinin und als Ultima Ratio Lebertransplantation. Silibin blockiert das Transportsystem OATP1B3 und verhindert die Amatoxin-Aufnahme in die Zelle, es verhindert durch Blockierung von nukleären Rezeptoren die Hemmung der Polymerase II und führt über eine Stimulierung der Polymerase I und der rRNA-Transkription zu einer gesteigerten Synthese von rRNA und damit zu einer verstärkten Synthese von Struktur- und Funktionsproteinen (Regenerierung von Transportersystemen und Enzymen). Die tägliche Bestimmung des Kreatinins und des Quick-Wertes ab dem 3. Tag der Vergiftung erlaubt eine prognostische Aussage: Patienten mit einem Quick < 25 % und einem Kreatinin > 1,2 mg/dl müssen einer Lebertransplantation zugeführt werden, während Patienten mit einem Quick > 25 % und einem Kreatinin < 1,2 mg/dl keine Lebertransplantation benötigen. Alle so nicht klassifizierbaren Patienten verbleiben in Transplantationsbereitschaft.

Tab. 17.8: Knollenblätterpilzvergiftung.

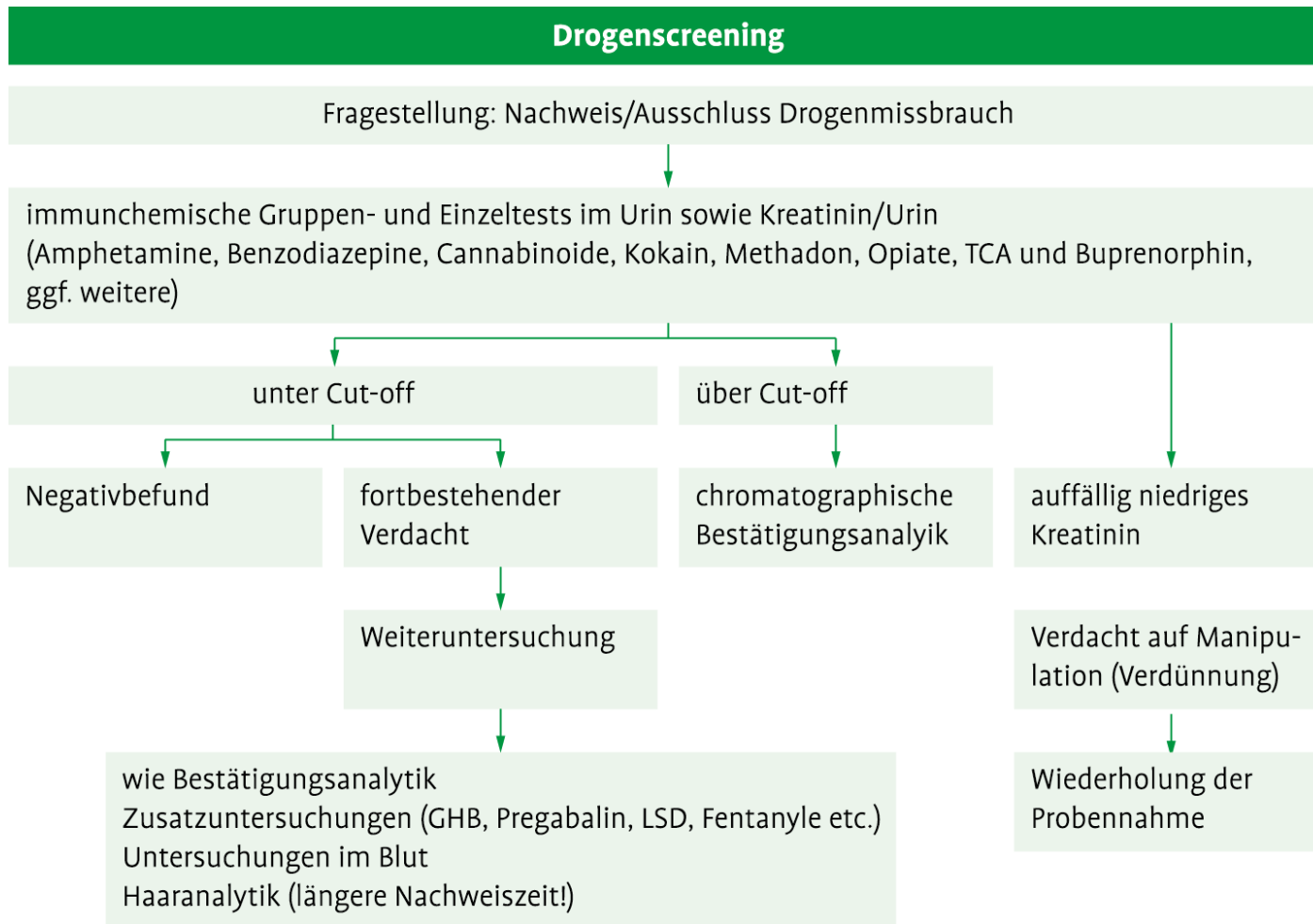


Abb. 17.5: Flussdiagramm Drogenscreening.

Parameter	Physiologischer Bereich
Temperatur	32–38 °C (innerhalb 4 min gemessen)
pH-Wert/Urin	4,5–7,5
Kreatinin/Urin	> 0,2 g/l (darunter guter Hinweis auf Verdünnung)
relative Dichte	1,007 bis 1,035 kg/l
Auffällig sind außerdem: ungewöhnliche Farbe, Geruch, Schaum, Niederschläge	
Verhalten des Probanden beobachten	

Tab. 17.9: Erkennung von Urin-Manipulationen beim Drogenscreening

	Qualitative Analyse	Semiquantitative Analyse	Quantitative Analyse
Vorgehen	Nachweis eines Analyten ohne Angaben zu dessen Menge oder Konzentration	Nachweis eines Analyten mit verbaler Beschreibung oder ungefährender Zahlenangabe zu dessen Menge oder Konzentration	Bestimmung des Analyten mit Angabe eines präzisen Zahlenwertes zu dessen Menge oder Konzentration
Ergebnistyp	„nachweisbar“ „nicht nachweisbar“	„viel“ („+++“) „wenig“ („++“) „Spuren“ („+“)	mg mg/g mg/l
Methode	Teststreifen	Teststreifen halbquantitative Chromatographie und Spektrometrie	quantitative Chromatographie und Spektrometrie
Beispiele	Schwangerschaftstest im Urin Drogennachweis im Urin	Urinstatus (Proteinausscheidung) okkultes Blut im Stuhl	Elemente Enzymaktivitäten Proteine Blutzellen
Haupt-einsatz	toxikologisches Labor	Urinlabor	weit mehr als 90 % aller klinisch-chemischen Analysen

Tab. 18.1: Einteilung der klinisch-chemischen Analysemethoden nach dem Ergebnistyp.

Präanalytik	Analytik	Postanalytik
Patientenvorbereitung (z. B. Medikation, Nahrung)	Probenvorbereitung	medizinische Freigabe des Messergebnisses (Plausibilitätskontrolle)
Patientenlagerung (z. B. liegend, sitzend)	Messvorgang	Transversalbeurteilung (Lage des Messergebnisses zum Referenzbereich?)
Probennahme (Wer? Was? Wo? Wie? Wann? Worin?)	technische Beurteilung (z. B. Störgrößen wie Hämolyse, Ikterus, Lipämie erkannt und richtig bewertet?)	Konstellationskontrolle (z. B. Messergebnisaussage kongruent mit Aussage anderer Parameter gleicher Indikation?)
Probenidentifikation	Qualitätskontrolle in Ordnung?	Verlaufskontrolle (z. B. Abklingraten von Enzymaktivitäten in Übereinstimmung mit deren Blut-Halbwertszeiten? Unplausible Sprünge in Messergebnissen?)
Probenvorbereitung (z. B. Zentrifugation)	technische Messergebnisfreigabe	Messergebnis in den klinischen Kontext, d. h. Anamnese und Verdachtsdiagnose, bringen
Probenaufbewahrung bis zum Transport in das Labor (Licht, Temperatur)	Messergebnisdokumentation, Messergebnisübertragung vom Analysengerät in die Labor-EDV	Diagnose? Therapieerfolg?
Verantwortung liegt beim Einsender/Auftraggeber und beim Labor für den Proben-transport	Verantwortung liegt beim Labor	Verantwortung liegt beim Labor und beim behandelnden Personal

Tab. 18.2: Der analytische Prozess mit seinen Teilgebieten und Verantwortlichkeiten.

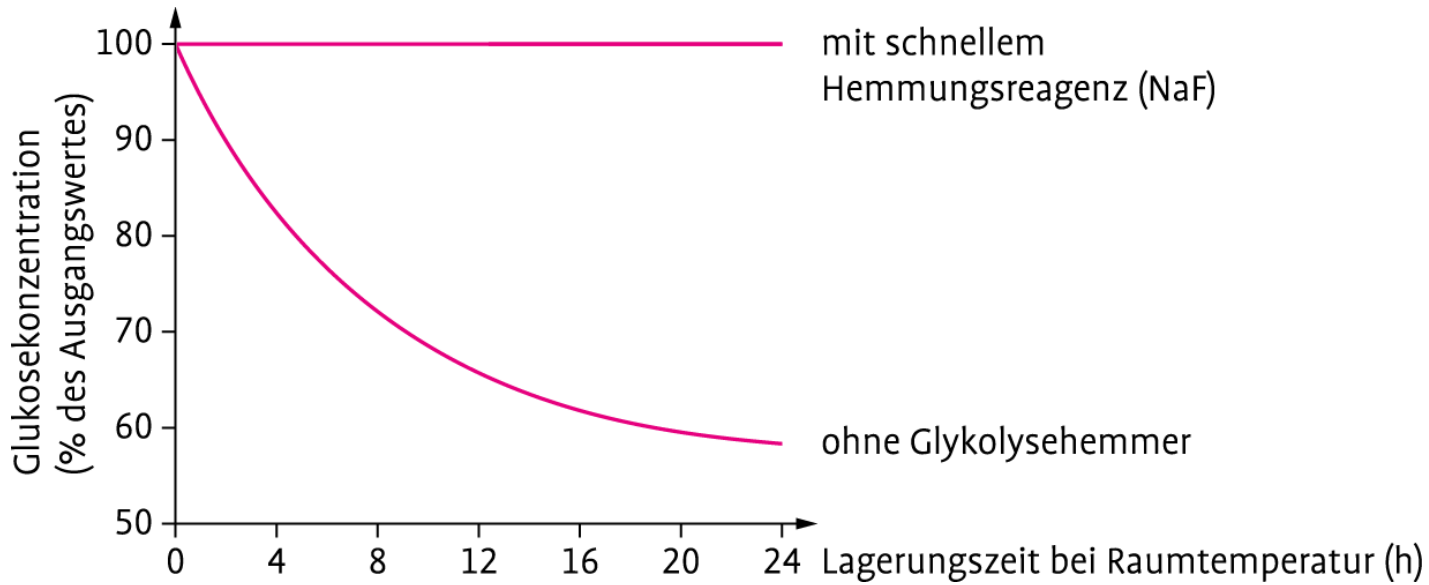


Abb. 18.1: Stabilisierung von Glukose mit NaF (Natriumfluorid).

Tab. 18.3: Stabilität der Analyte im Vollblut und im Plasma/Serum.

Analyte	Probenmaterial	Stabilität im				
		Blut bei Raumtemperatur	Serum/Plasma bei -20 °C	Serum/Plasma bei 4–8 °C	Serum/Plasma bei 20–25 °C	Stabilisatoren
ACTH	EDTA-Plasma	instabil	6 Wochen	3 h	1 h	Aprotinin, Mercaptoethanol
ALT	Plasma/Serum	4 d	3 Monate	7 d	3 d	
Albumin	Plasma/Serum	6 d 14 d (2–6 °C)	1 Jahr	5 Monate	2,5 Monate	
Aldosteron	EDTA-Plasma	1 d	4 d	4 d	4 d	EDTA
AP gesamt Knochen	Heparinplasma	4 d 4 d	2 Monate 2 Monate	7 d 7 d	7 d 7 d	
Ammoniak	EDTA-Blut	15 min	3 Wochen	3 h	15 min	Serin + Borat
Amylase gesamt pankreatisch	Plasma/Serum	4 d 4 d	1 Jahr 1 Jahr	7 d 7 d	7 d 7 d	
Antithrombin funktional immunologisch	Citratplasma EDTA-Plasma	8 h 2 d	1 Monat 1 Jahr		2 d	
Apo A1, B	EDTA-Plasma		2 Monate	3 d	1 d	
Apo E Genotypisierung	EDTA-Vollblut	1 Woche (4–8 °C)	3 Monate	1 Woche		
AST (GOT)	Heparinplasma	7 d	3 Monate	7 d	4 d	
BNP	EDTA-Plasma	4–5 h	5 d	5 d	5 d	EDTA
Pro-BNP	EDTA-Plasma	3 d	1 Jahr	5 d	2 d	
C-Peptid	EDTA-Plasma	6 h	2 Monate	5 d	5 h	EDTA
D-Dimer	Citratplasma	8–24 h	6 Monate	4 d	8 h	
Ethanol	Heparinplasma	2 Wochen	6 Monate	6 Monate	2 Wochen	verschließen
Glukose	Kapillarblut/ Hämolystat stabilisiert	10 Wochen	3 Monate	7 d	2 d	Fluorid, Mannose, Monojodacetat
LDH	Heparinplasma	10–54 h	6 Wochen	7 d	4 d	
Protein (in Elektrophorese)	Serum		3 Wochen	3–7 d	1 d	
Troponin I	Serum			4 Wochen	3 d	methodenabhängig bei Heparinplasma vermindert

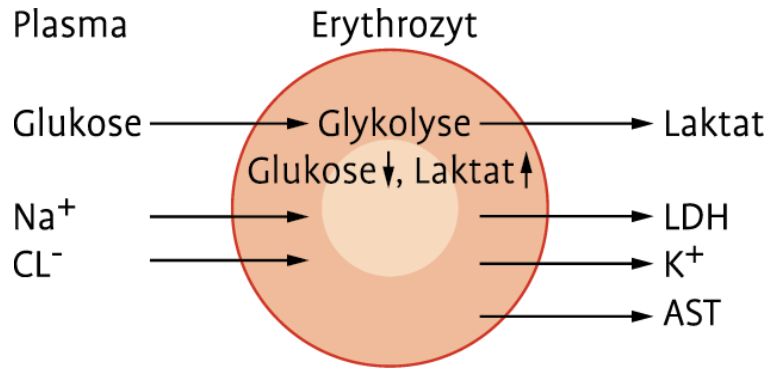


Abb. 18.2: Typische Veränderungen von Laborparametern durch Hämolyse und während der Lagerung von Vollblut.

Tab. 18.4: Lichtempfindliche Messgrößen.

Lichtempfindliche Analyte

Bilirubin

Folsäure

Methotrexat

Nitrazepam

Porphobilinogen

Porphyrine

Vitamin A

Vitamin B2 (Riboflavin)

Vitamin B6 (Pyridoxalphosphat)

Vitamin B12

Vitamin K (Transphyllochinon)

Biologische Einflussgrößen	Nichtbiologische Einflussgrößen
Geschlecht	Kaffee
Lebensalter	Rauchen
zirkadiane Rhythmik	Ernährung
	Aktivität
	Arzneimittel

Tab. 18.5: Einflussgrößen führen zu In-vivo-Veränderungen von Laborparametern.

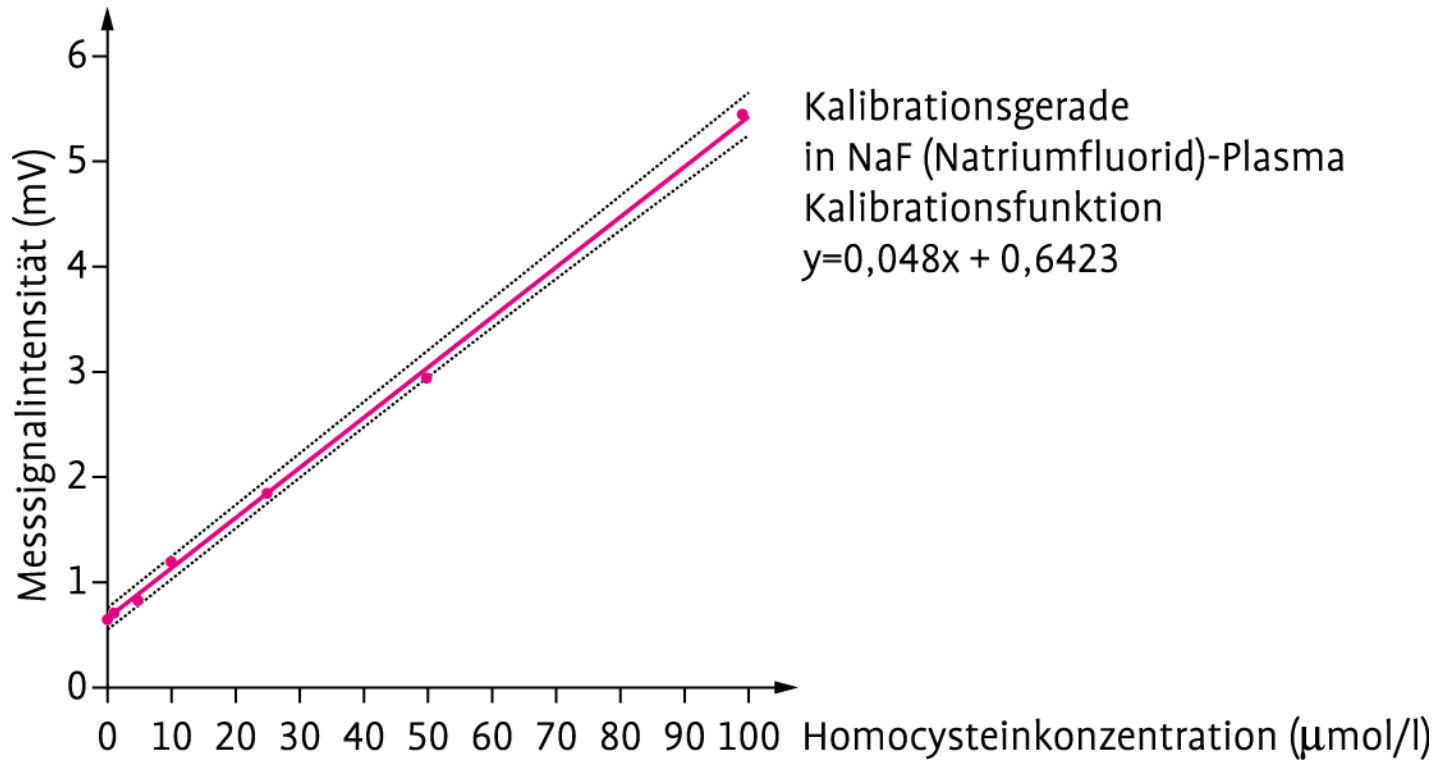


Abb. 18.3: Beispiel für eine Kalibrationsgerade. Die Punkte kennzeichnen die einzelnen Messpunkte der verwendeten Kalibrationslösungen, die gestrichelten Linien das 95 %-Konfidenzintervall der Kalibrationsgeraden. Diese ist als Ausgleichsgerade zwischen den einzelnen Messpunkten dargestellt (rote Linie). Die Formel beschreibt die Kalibrationsfunktion, mit deren Hilfe aus Messdaten (Y-Achse) die Konzentration eines Analyten in der Patientenprobe (X-Achse) berechnet werden kann.

	Spektrometrie	Elektrochemie	Wägung
Einsatzgebiete	nahezu alle Teilgebiete	Spezialanalysen	Einwägen von Standardsubstanzen Dichtebestimmungen
Beispielanalyte	Elemente Spurenelemente Enzymaktivitäten Hormone Medikamente Proteine (Blut-)Zellen	Na ⁺ und K ⁺ mit ionenselektiver Elektrode pH-Messung Blutgasanalyse Katecholamine mit elektrochemischem Detektor Schweißanalytik	Urindichte mit Pyknometer Stuhlmasse/Tag
Bedeutung	nahezu universell und mit großem Abstand am häufigsten eingesetztes Messprinzip	mit Ausnahme von Na ⁺ und K ⁺ im klinisch-chemischen Labor selten eingesetztes Messprinzip häufiges Messprinzip von Referenzmethoden, wie z. B. Voltametrie, Potentiometrie	zumeist als Hilfsmittel zur Herstellung von Lösungen und Präparationen im klinisch-chemischen Labor eingesetzt Wägung ist eine definitive Methode und liegt damit an der Spitze in der Methodenhierarchie

Tab. 18.6: Messprinzipien der klinisch-chemischen Analytik.

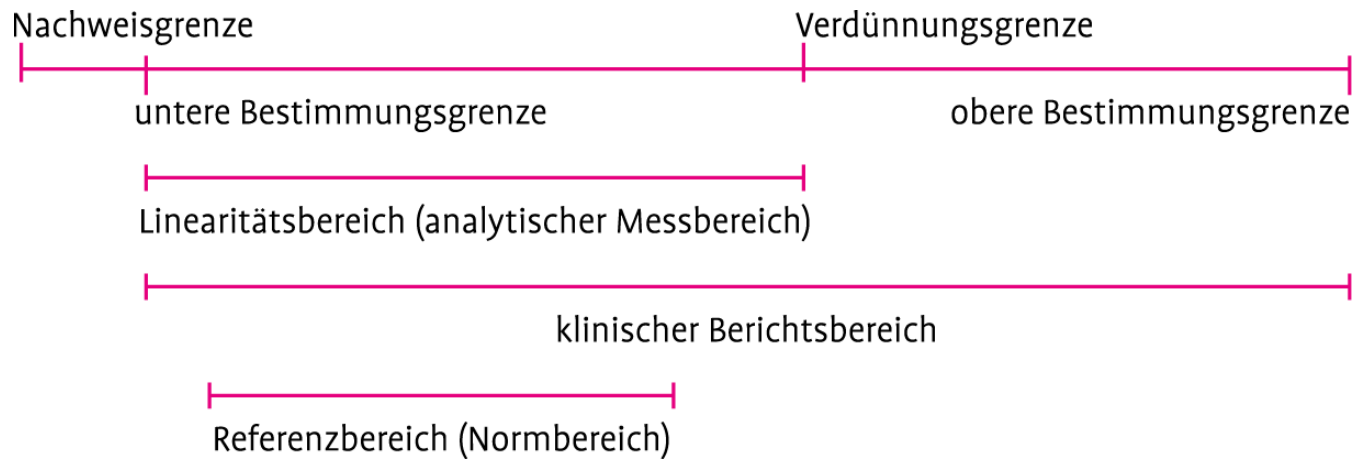


Abb. 18.4: Lage der Messgrenzen und -bereiche zueinander und zum Referenzbereich eines Analyten.

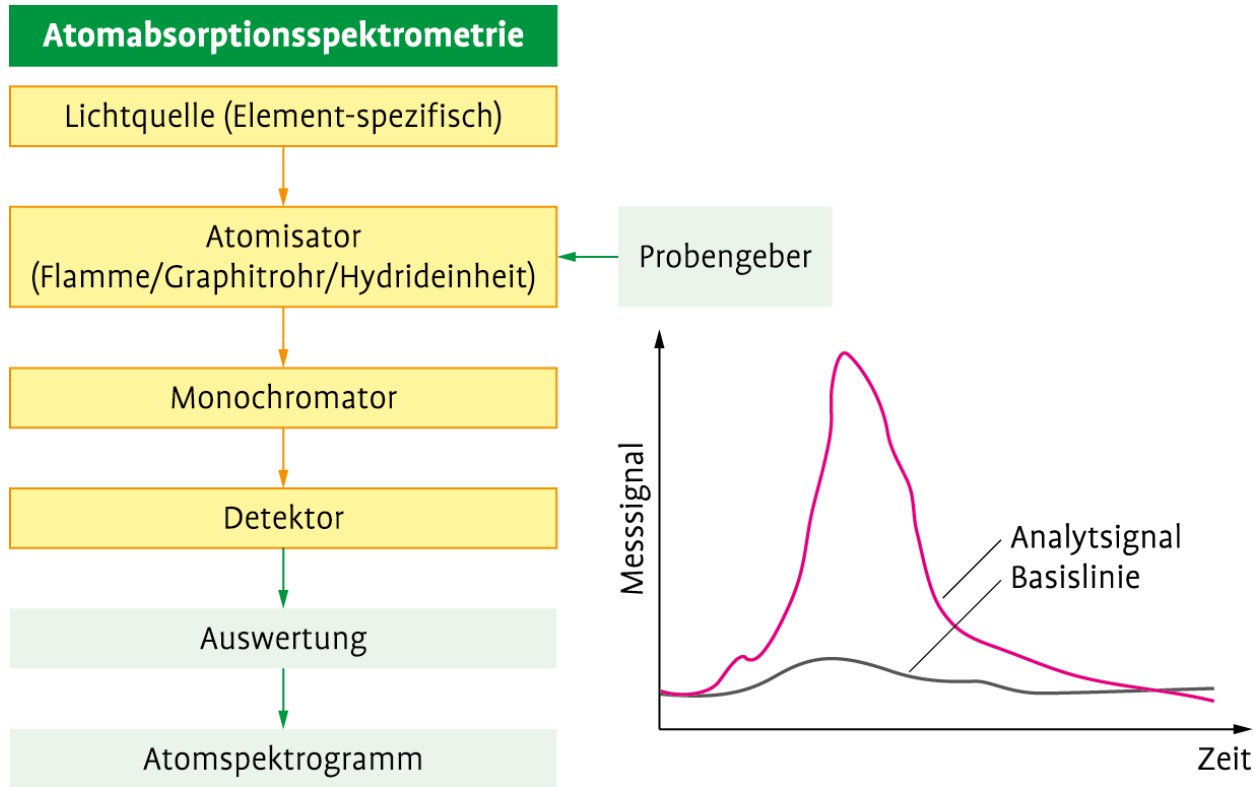


Abb. 19.1: Strahlengang bei einer Atomabsorptionsspektrometrie (AAS).

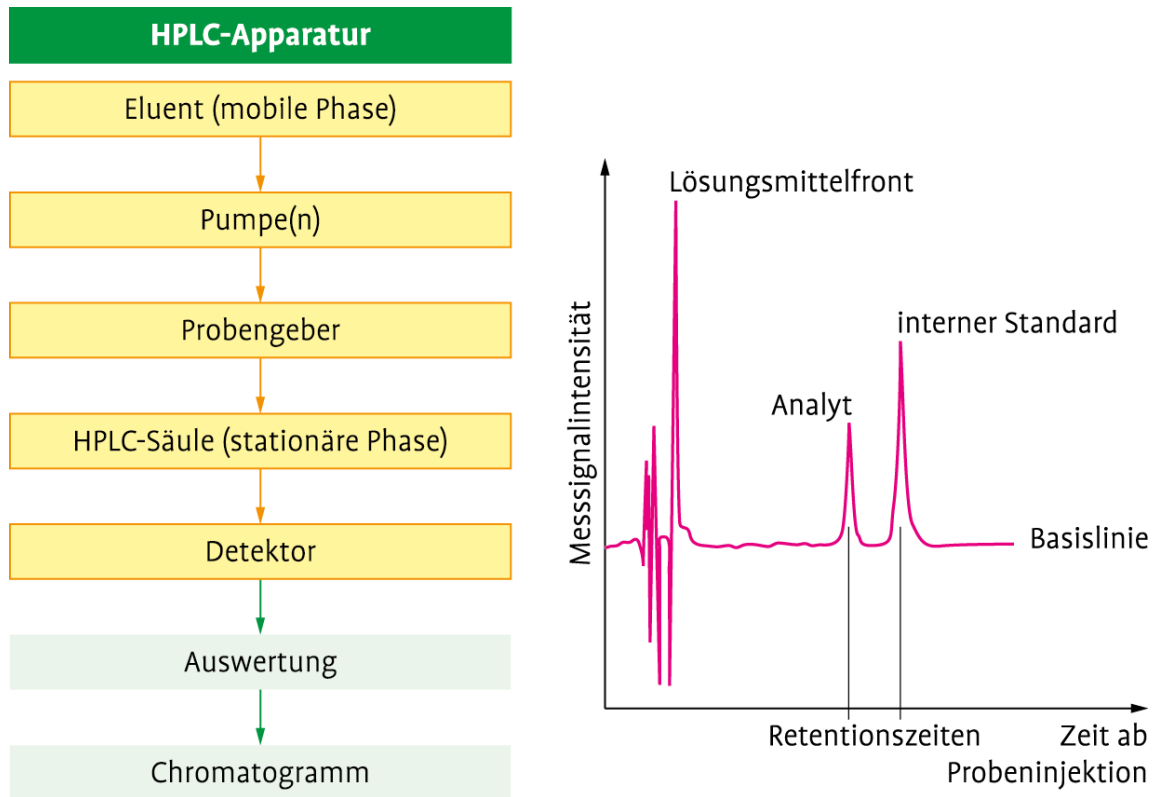
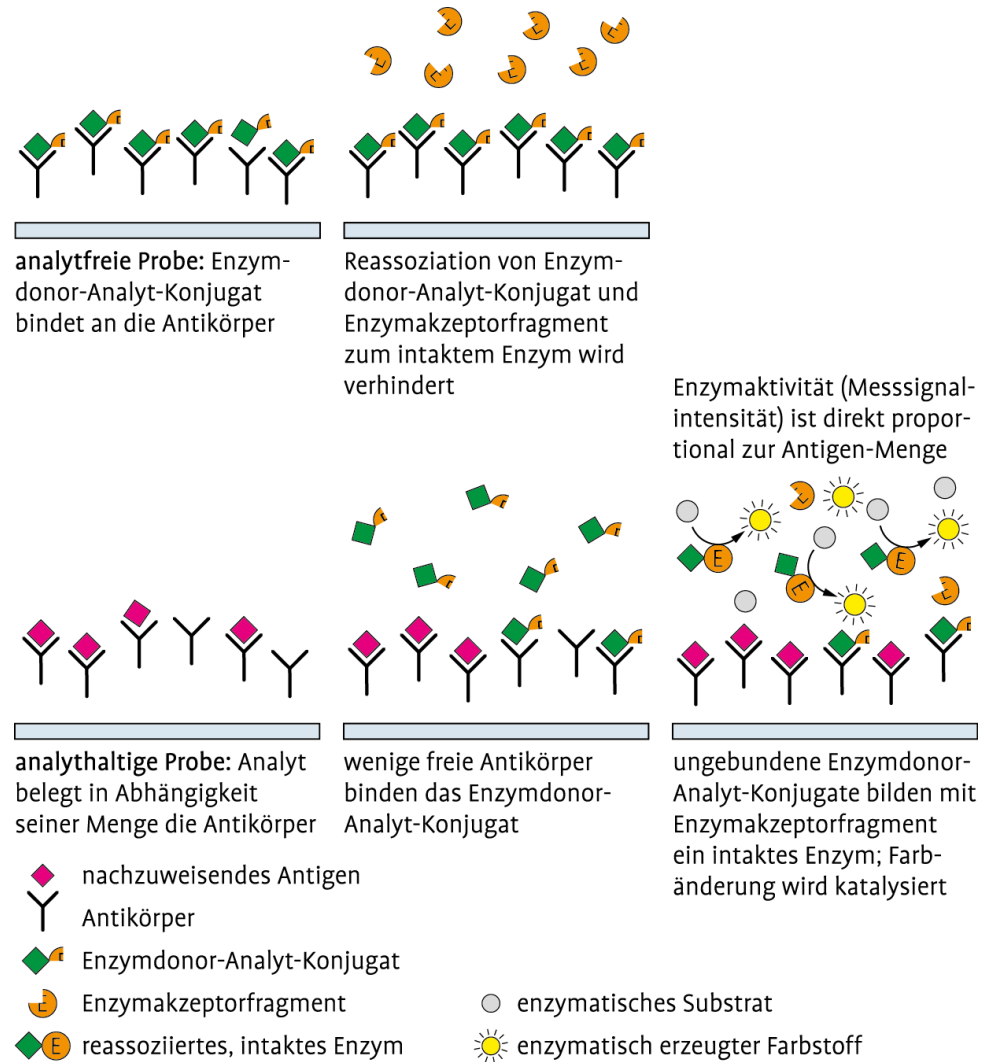


Abb. 19.2: Flussschema einer HPLC-Apparatur und Chromatogramm.

Einteilungskriterium	Terminologie
Aggregatzustand der mobilen und stationären Phase	Gas-Flüssig-Chromatographie (GC) Gas-Fest-Chromatographie (GC) Flüssig-Fest-Chromatographie (HPLC)
Aggregatzustand der mobilen Phase	Gaschromatographie (GC) Flüssigkeitschromatographie (HPLC)
Geometrie des Trägers der stationären Phase	Dünnschichtchromatographie (DC) Säulenchromatographie (HPLC)
Polarität der stationären Phase	Normalphasenchromatographie (polar) Umkehrphasenchromatographie (unpolar)
Konstanz der Zusammensetzung der mobilen Phase	Isokratische Chromatographie Gradientenchromatographie
Trennprinzip (Auswahl)	Adsorptionschromatographie Affinitätschromatographie Ionenaustauschchromatographie

Tab. 19.1: Chromatographie: Einteilungskriterien/Terminologie (häufigste Form fett).

Abb. 19.3: Cloned-Enzyme-Donor-Immunoassay (CEDIA).



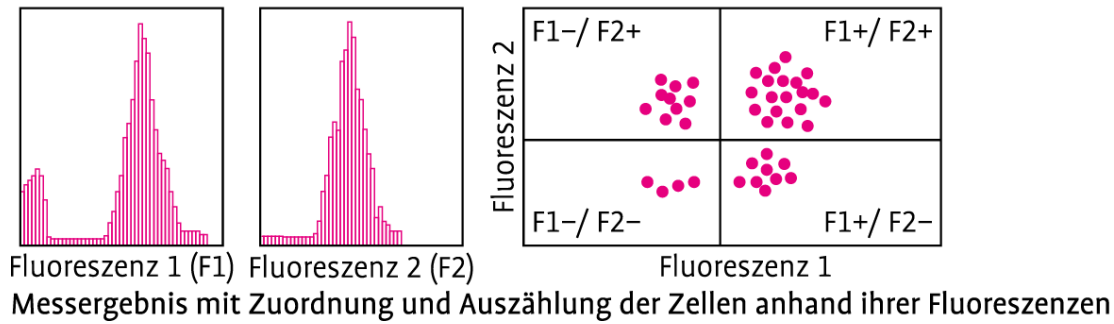
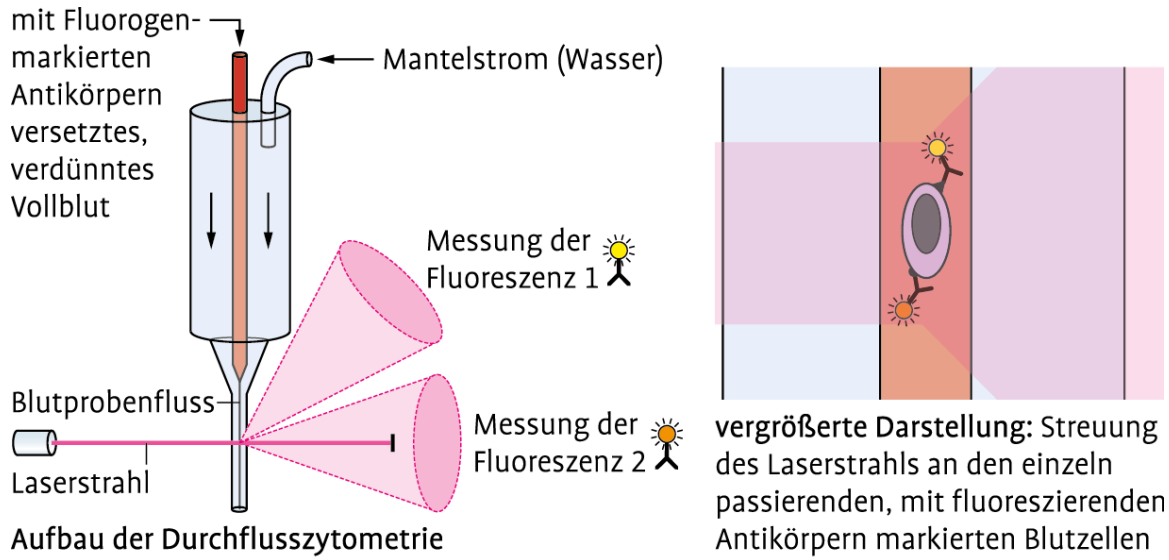


Abb. 19.4: Durchflusszytometrie (FACS).

Einteilungskriterium	Terminologie
Material des Trennmediums (stationäre Phase)	Zelluloseacetatfolien-Elektrophorese Agarosegel-Elektrophorese
Zusammensetzung des Trennmediums	konstante Zusammensetzung und pH pH-Gradienten-Elektrophorese (IEF)
Geometrie des Trägers der stationären Phase	Flachbett-Elektrophorese Kapillarelektrophorese
pH des Puffers (mobile Phase)	basische Elektrophorese saure Elektrophorese
Vorbereitung der Probe (Zusatz von SDS)	ohne Vorbereitung SDS-Polyacrylamidgelelektrophorese (PAGE)
Trennprinzip	Größenausschluss-Elektrophorese Isoelektrische Fokussierung (IEF)
Trennrichtung	eindimensionale Elektrophorese zweidimensionale Elektrophorese
Detektionsprinzip	UV-Detektion Fluoreszenz-Detektion Färbung im Gel

Tab. 19.2: Elektrophorese: Einteilungskriterien/Terminologie (die für die Serumprotein-Elektrophorese und Immunfixation gültige Form ist fett gedruckt).

Abb. 19.5: Serumprotein-Elektrophorese.

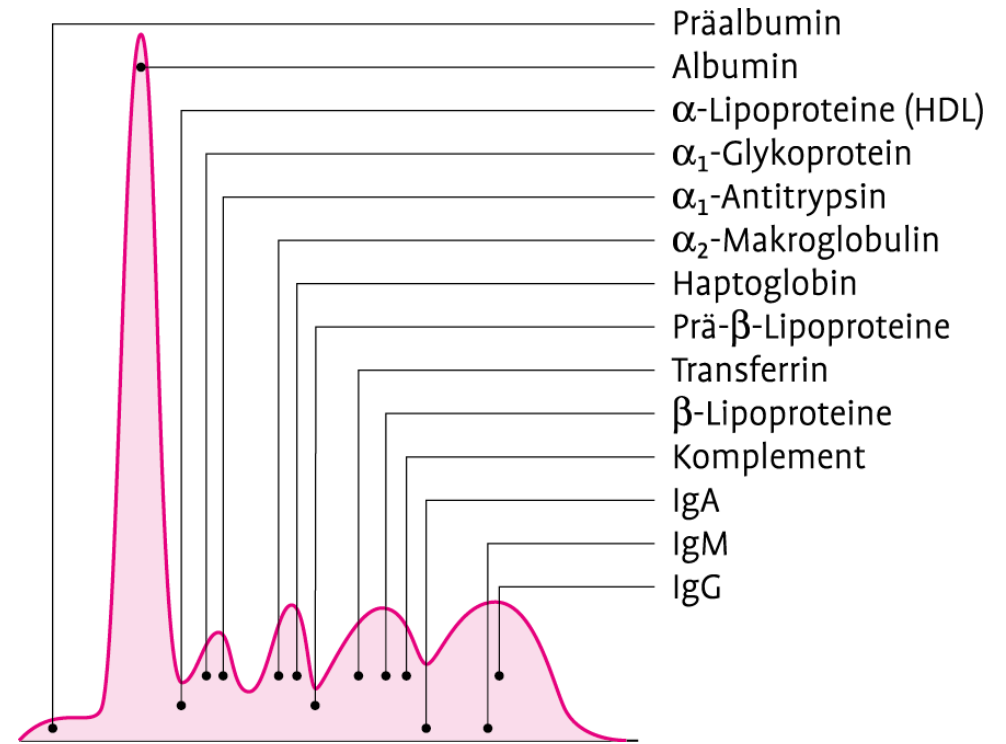
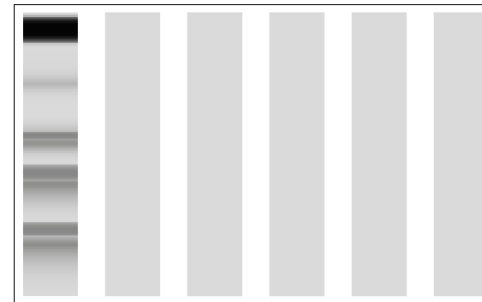


Abb. 19.6: Immunfixation (IFE).



Referenz G A M K L
 Immunfixation (Serum): Normalbefund. Keine schmalbandigen Präzipitate, die auf monoklonale Immunglobuline hinweisen, nachweisbar.



Referenz G A M K L
 Immunfixation (Serum): Vorliegen von monoklonalen Antikörpern des Typs IgM-Kappa.



Referenz G A M K L K (frei) L (frei)
 Immunfixation (Urin): Vorliegen von monoklonalen freien Leichtketten (Bence-Jones-Proteine) des Typs Lambda.

Einteilungskriterium	Terminologie
Natur des Markers und daraus folgendes Detektionsprinzip	Radioimmunoassay (RIA) Enzymimmunoassay (EIA, ELISA) Chemilumineszenzimmunoassay (CLIA) Elektrochemilumineszenzassay (ECLIA) Fluoreszenzpolarisationsassay (FPIA) Immunfluoreszenzassay
Menge des AK	Mangel (kompetitiver Immunoassay) Überschuss (nichtkompetitiver Immunoassay)
Abtrennung der Ag-AK-Komplexe erforderlich	Ja: heterogener Assay Nein: homogener Assay
Einsatz eines 2. AKs	Sandwich-Assay
Einsatz von Latexpartikeln	Partikel-verstärkter Immunoassay
Detektionsmethode	Enzymaktivitätsbestimmung/Farbmessung Immunnephelometrie Immunturbidimetrie Immunfluoreszenz

Tab. 19.3: Immunoassay: Einteilungskriterien/Terminologie (Auswahl).

Abb. 19.7: Heidelberger-Kurve.

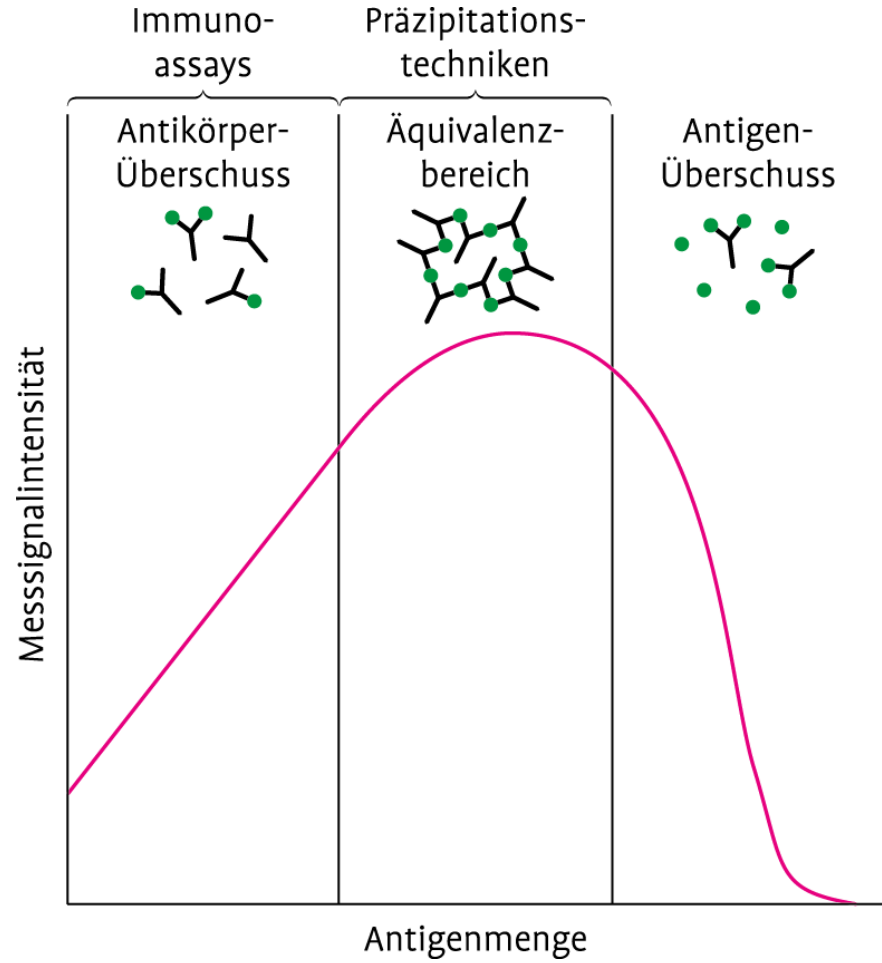
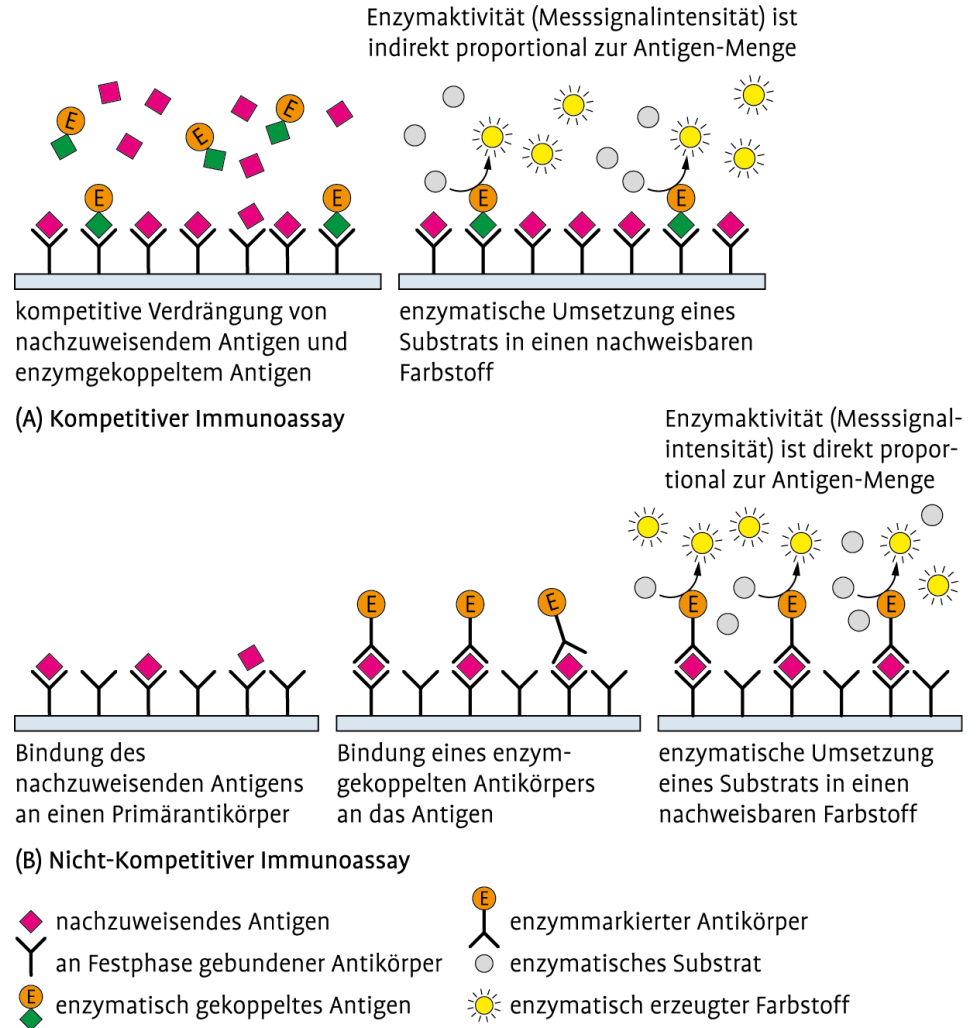


Abb. 19.8: Immunoassays. (A) Prinzip des kompetitiven Immunoassays, (B) Prinzip eines nichtkompetitiven Sandwich-Assays.



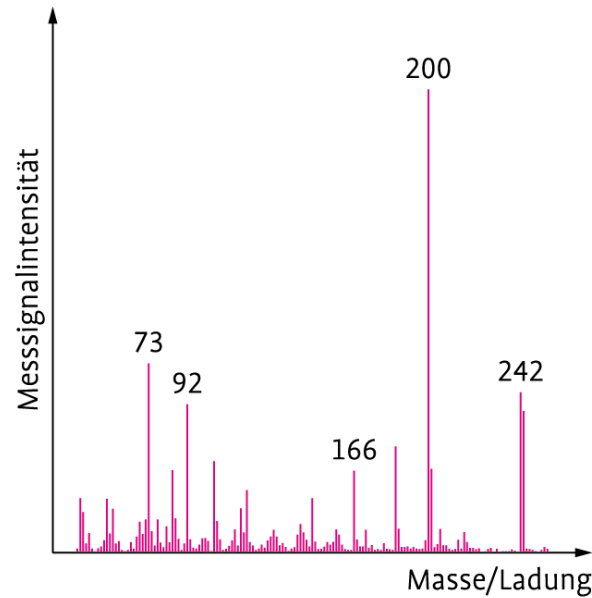
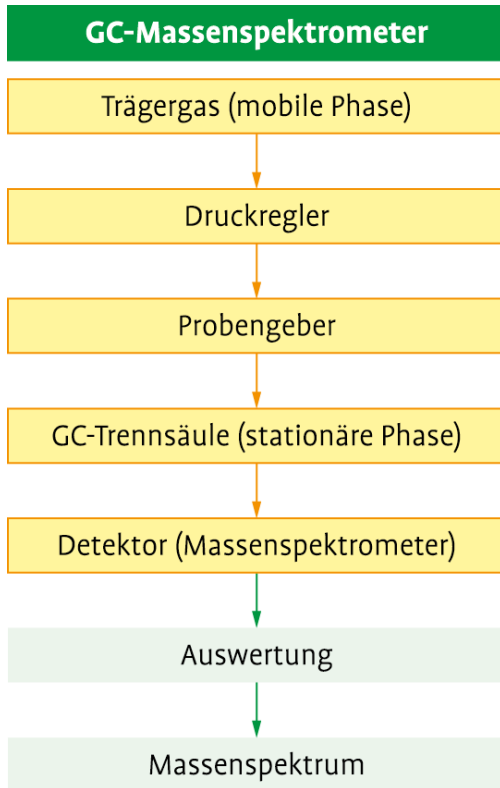


Abb. 19.9: Flussschema eines GC-Massenspektrometers und Massenspektrum (Fullscan).

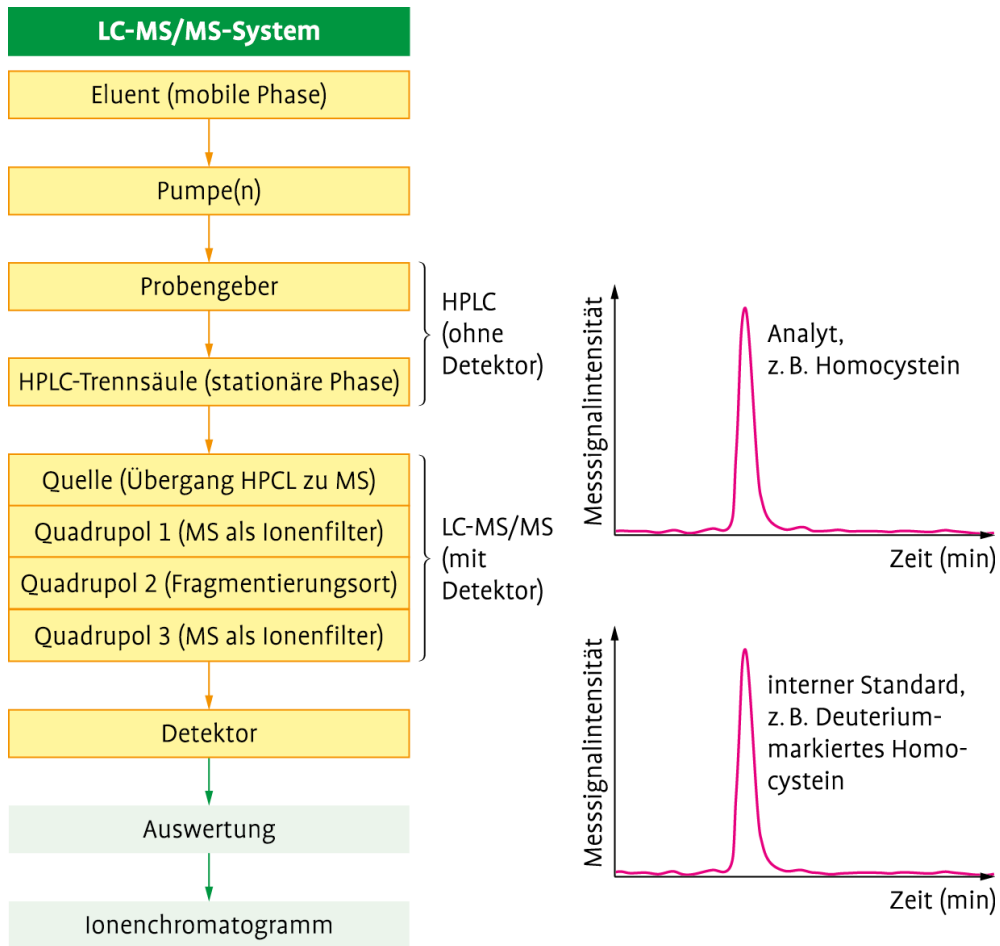
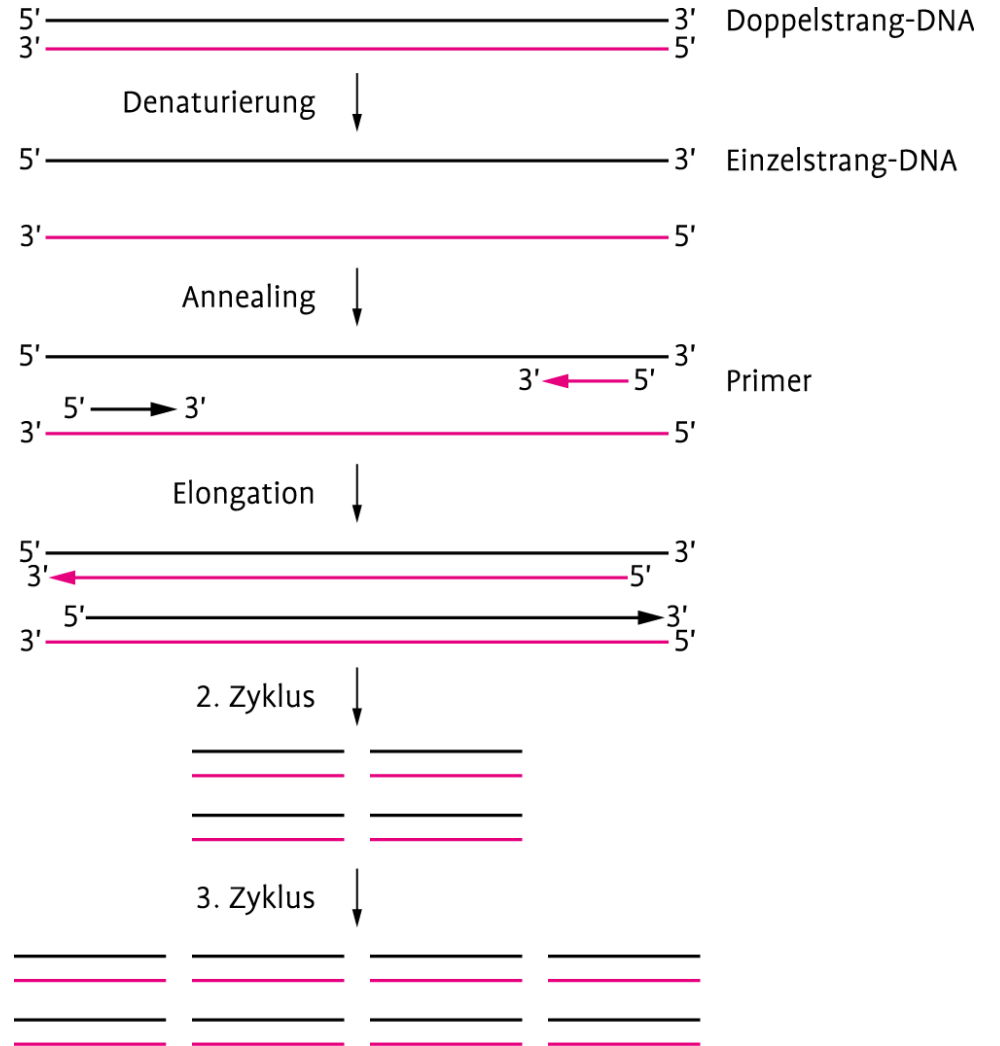


Abb. 19.10: Flussschema eines LC-MS/MS-Systems mit Ionenchromatogrammen. Das Verhältnis der Flächen unter dem Analytsignal und dem internen Standardsignal kann über eine Kalibrationsfunktion der Konzentration des Analyten in der Patientenprobe zugeordnet werden.

Abb. 19.11: Polymerasekettenreaktion (PCR).



Einteilungskriterium	Terminologie
Optischer Effekt	Absorptionsspektrometrie Emissionsspektrometrie
Wellenlängenbereich	UV/VIS-Spektrometrie Infrarot-Spektrometrie
Physikalisch-optisches Prinzip	Chemilumineszenzspektrometrie Elektrochemilumineszenzspektrometrie Fluoreszenzspektrometrie Fluoreszenzpolarisations-Spektrometrie Reflektometrie Streulichtspektrometrie
Natur des Analyten	Atomspektrometrie Molekülspektrometrie

Tab. 19.4: Spektrometrie: Einteilungskriterien/Terminologie (Auswahl, häufigste Form fett).