

Kurzzusammenfassung Klinische Chemie

Patrick Koehne
Irisweg 9
59439 Holzwickede
e-mail: patrick@koehne-net.de

20. Oktober 1999

Zusammenfassung

Dieses Dokument ist meiner Prüfung am 29.05.1995 gewidmet.
Egal wer diese Seiten lesen sollte. Er kommt nicht drumherum die entsprechenden Kapitel in einem Lehrbuch durchzulesen, um einige Ausführungen verstehen zu können. Diese Zusammenfassung ist nur zum nachträglichen Eintrichtern der wichtigsten Dinge gedacht.
Ich habe das folgende Lehrbuch verwendet: DÖRNER, Klinischer Chemie, Enke Verlag, 2.Auflg.
Ich übernehme keinerlei Garantie für die Richtigkeit der Zusammenfassung!
Entdeckt jemand Fehler irgendeiner Art, so möge er sich bitte mit mir in Verbindung setzen, damit ich eine Korrektur vornehmen kann.
Mein Dank gilt auch Stefan Schüler, der mir seine Zusammenfassung über dieses Themengebiet zur Verfügung gestellt hat und ich aus Zeitmangel einige viele Passagen daraus übernommen habe.

Viel Glück bei Euren Prüfungen.

Inhaltsverzeichnis

1 Hämatologie	5
1.1 Blut-Funktion und Zusammensetzung	5
1.1.1 Plasma	5
1.1.2 Blutkörperchen	5
1.2 Zellzählung	6
1.3 Blutbild	6

<i>INHALTSVERZEICHNIS</i>	2
1.3.1 Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit	6
1.3.2 Leukozyten	7
1.3.3 Differentialblutbild	8
2 Urindiagnostik	11
2.1 Makroskopische Urinbeurteilung	11
2.1.1 Urinmenge	11
2.1.2 Urinfärbung	11
2.1.3 Uringeruch	12
2.2 Teststreifenuntersuchung	12
2.3 Mikroskopische Untersuchung	12
2.4 Nieren- und Urogenitalerkrankungen	13
2.4.1 Ketonurie	13
2.4.2 Glukosurie	13
2.4.3 Proteinurie	13
2.4.4 Bilirubinurie	14
2.4.5 Urobilinogenurie	14
2.4.6 Nitriturie	14
2.4.7 Leukozytourie	14
2.4.8 Hämaturie	15
3 Fettstoffwechsel	16
3.1 Systematik der Lipide	16
3.2 Systematik der Lipoproteine	16
3.3 Diagnostik der Fettstoffwechselstörungen	17
3.4 Krankheitsbilder	17
3.4.1 Cholesterin	17
3.4.2 Triglyceride	18
3.4.3 HDL/LDL-Cholesterin	18
4 Qualitätskontrolle	19
4.1 Grobe Fehler	19
4.2 Systematische Fehler	19
4.3 Zufällige Fehler	19
4.4 Zuverlässigkeitskriterien	20
4.5 Beurteilung eines Analyseergebnisses	20

<i>INHALTSVERZEICHNIS</i>	3
5 Kohlenhydratstoffwechsel	21
5.1 Diabetesdiagnostik	21
5.1.1 Postprandiale Blutglucose	21
5.1.2 Blutzuckertagesprofil	21
5.1.3 Oraler/Intravenöser Glucosetoleranztest	22
5.1.4 Intravenöser Tolbutamidtest	22
5.1.5 Glucose im Urin	23
5.1.6 Glykosylierte Hämoglobine	23
6 Hormone	24
6.1 Regelkreise	25
7 Blutgase	26
7.1 Säuren-Basen-Haushalt	26
7.1.1 Bestimmungsmethoden	26
7.1.2 Diagnostik	27
7.2 Krankheitsbilder	27
7.2.1 Acidose	27
7.2.2 Alkalose	27
8 Wasser – Elektrolyshaushalt	28
8.1 Osmolalität	28
8.2 Natrium	29
8.2.1 Flammenphotometrie	29
8.3 Kalium	29
8.4 Chlorid	30
8.4.1 Coulometrie	30
8.5 Calcium	30
8.6 Phosphat	30
8.7 Magnesium	31
9 Gerinnung	32
9.1 Vaskuläre Blutungsstillung	32
9.2 Zelluläre Blutungsstillung	32
9.3 Plasmatische Blutgerinnung	33

<i>INHALTSVERZEICHNIS</i>	4
9.4 Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin	33
9.5 Fibrinolyse-System	33
9.6 Diagnostik von Krankheitsbildern	33
9.6.1 Quicktest, TPZ	33
9.6.2 PTT	34
9.6.3 PTZ	34
9.6.4 Blutungszeit	35
9.6.5 Thrombozytenzahl	35
10 Proteine	37
10.1 Proteinbestimmungsmethoden	37
10.1.1 Gesamteiweiß (Biuret)	37
10.1.2 Eiweißelektrophorese	38
10.1.3 Turbidimetrie	38
10.1.4 Nephelometrie	38
10.1.5 Radiale Immundiffusion (RID)	38
10.1.6 Radioimmunassay (RIA)	39
10.2 Gicht (Harnsäure)	39
11 Enzyme	40
11.1 Untersuchungsmethoden	40
11.2 Organspezifität und Enzymlokalisation	41
11.3 Krankheitsbilder	41
11.3.1 Leber- und Gallenwegserkrankungen	41
11.3.2 Herzinfarkt	41
11.3.3 Pankreaserkrankungen	42
11.3.4 Tumormaker	42

1 Hämatologie

Da fast jede Erkrankung sekundär hämatologische Manifestationen aufweist, ist das Blutbild Bestandteil jeder Eingangsdiagnostik und wird auch zur Verlaufskontrolle der Krankheit herangezogen.

1.1 Blut–Funktion und Zusammensetzung

Das Blut hat Atemfunktion, Nährfunktion (Transport von Kohlenhydraten, Eiweiß und Fett vom Verdauungstrakt zu den Stoffwechselorganen), Transportfunktion für Stoffwechselprodukte, Pufferfunktion (Konstanthaltung des pH–Wertes) und Wärmefunktion.

1.1.1 Plasma

Neben Wasser besteht es zu 90% aus anderen Bestandteilen:

- Fibrinogen, das sich bei der Gerinnung in den Faserstoff Fibrin umwandelt. Die nach Ausfällung des Fibrinogens zurückbleibende Flüssigkeit heißt Serum.
- Spezielle Eiweiße: 60% Albumine (Transportfunktion) und 40% Globuline (Immunglobuline)
- Elektrolyte, Salze wie Kalium und Natrium
- Nährstoffe: Fette, Kohlenhydrate, Eiweiß
- Wirkstoffe wie Hormone, Enzyme, Vitamine
- Stoffwechselprodukte wie z.B. Harnsäure

1.1.2 Blutkörperchen

Die geformten (korpuskulären) Bestandteile sind rote Blutkörperchen (Erythrocyten), weiße Blutkörperchen (Leukocyten) und die Blutplättchen (Thrombocyten). Leukocyten und Thrombocyten bilden 5% des Gesamtblutes, die Erythrocyten bilden 45% des Gesamtblutes. Das Verhältnis des Volumens der Erythrocyten zum Gesamtvolumen wird als Hämatokrit (Hkt) bezeichnet und wird in Volumenprozent (Vol.-%) ausgedrückt; er liegt beim Gesunden zwischen 41% und 48%.

- Erythrozyten (ca. 5 Mio./mm³): scheibchenförmige, kernlose Zellen, Träger des roten Blutfarbstoffes Hämoglobin (Hb).
- Leukozyten (6.000 – 10.000/mm³): kernhaltige Zellen von unterschiedlicher Gestalt:
 - 60 – 70% Granulozyten (neutrophil, eosinophil, basophil)

- 25 – 30% Lymphozyten, die vor allem im lymphatischen Gewebe zu finden sind
- 4 – 5% Monozyten

Sie haben Abwehrfunktion und können sich zu diesem Zweck durch die Kappilarwand bewegen.

1.2 Zellzählung

Fast ausschließlich werden Blutzellzählungen mit elektronischen Zählgeräten vorgenommen. In diesen können gleichzeitig die kleinen Thrombozyten und die Erythrozyten gezählt werden. Die Geräte lassen auch eine photometrische Hämoglobinbestimmung zu. Der Hämatokritwert wird meist errechnet.

1.3 Blutbild

Als Material für hämatologische Untersuchungen dient ungerinnbar gemachtes, venöses Blut. Werden die Erythrozyten, das Hämoglobin, der Hämatokrit, die Erythrozytenindizes (mittleres Zellvolumen MCV, mittlerer Hämoglobingehalt der Erythrozyten MCH und Hämoglobingehalt der gepackten roten Zellen MCHC) und die Leukozyten untersucht, so handelt es sich um das kleine Blutbild. Das große Blutbild umfaßt das kleine Blutbild, die Thrombozytenzählung und das Differentialblutbild.

1.3.1 Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit

Indikation:

- Diagnostik von Anämie (Verminderung der Erythrozytenmasse: Hb-Gehalt des Blutes unter 12g/dl bei Frauen, unter 14g/dl bei Männern) und Polyglobulie (Vermehrung der Erythrozytenmasse).
- Verlaufskontrolle bei hämatologischen und Tumorerkrankungen
- Vorsorgeuntersuchung

Bei der Anämie ergibt sich eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration, des Hämatokrits und der Erythrozytenzahl. Verschiedene Anämiearten werden anhand der Erythrozytenindizes festgemacht, der sich wie folgt berechnet:

- mittleres Zellvolumen MCV:

$$\frac{\text{Hämatokrit(l/l)}}{\text{Erythrozytenzahl}(10^6/\mu\text{l})} * 1000$$

- mittleres Zellhämoglobin MCH:

$$\frac{\text{Hämoglobin(g/dl)}}{\text{Erythrozytenzahl}(10^6/\mu\text{l})} * 10$$

- mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration:

$$\frac{\text{Hämoglobin(g/dl)}}{\text{Hämatokrit(l/l)}}$$

mikrozytär hypochrom	MCV niedrig MCH niedrig MCHC niedrig/normal	Eisenmangel, Eisenverwertungsstörung
normozytär, normochrom	MCV normal MCH normal MCHC normal	akuter Blutverlust, Hämolyse Knochenmark–Hypoplasie
makrozytär, hyperchrom	MCV erhöht MCH erhöht MCHC normal	Vitamin B ₁₂ –Mangel Lebererkrankung

Tabelle 1: Anämien

MCV-Werte unter 80 fl werden als Mikrozytose, über 95 fl als Makrozytose, MCH-Werte unter 27 pg als Hypochromasie, über 34 pg als Hyperchromasie bezeichnet. MCHC-Werte liegen beim erwachsenen Menschen im Bereich von 31,4 - 36,3 g/dl.

Die klinische Symptomatik bei Anämien hängt vom Grad der Hb-Verminderung, vom Alter der Patienten und der Zeit, in der sich die Anämie entwickelt hat. Erst bei Hb-Werten unter 9 - 10 g/dl treten Symptome auf wie Schleimhautblässe, Müdigkeit, Belastungsdyspnoe, Herzklopfen oder Kopfschmerz. Der Hb-Wert wird mit der Cyan-Hämiglobin-Methode ermittelt: Blut wird mit einer Transformationslösung gemischt. Die Konzentration des entstehenden Cyanhämiglobin wird bei 546 nm photometrisch gemessen.

Der Hämatokrit wird meist nur bestimmt, um ihn als Rechengröße für den MCHC zu haben oder um Störungen im Wasserhaushalt festzustellen.

1.3.2 Leukozyten

Die postnatale Blutbildung findet beim Gesunden im Knochenmark und in den lymphatischen Organen (Lymphknoten, Milz, Mandeln) statt. Die Leukozyten verteilen sich auf Granulozyten (neutrophil, eosinophil, basophil), Lymphozyten und Monozyten. Die Erythropoese, die Granulozytopoese und die Megakaryozytopoese sind im Knochenmark lokalisiert, der überwiegende Teil der Lymphopoese erfolgt in den lymphatischen Organen.

Indikationen: Diagnostik und Therapiekontrolle von

- Infektionen und Entzündungen

- Tumorerkrankungen, insbesondere Leukämien
- Knochenmarksdepression
- Infarkten, Verbrennungen, Vergiftungen

Eine Erhöhung der Leukozytenzahlen $> 10.000/\mu l$ Vollblut bezeichnet man als Leukozytose, eine Verminderung auf weniger als 4.000 Leukozyten/ μl als Leukopenie.

Meist ist eine Leukozytose durch eine absolute Granulozytenerhöhung bedingt. Bei einer Leukozytose handelt es sich im Gegensatz zur Leukämie um ein reaktives Geschehen. Eine Leukämie und eine reaktive Leukozytose lassen sich anhand der Leukozytenzahlen alleine nicht unterscheiden.

Ursachen für Leukozytosen:

- Infektionen (vor allem bakterielle)
- physikalischer oder emotioneller Streß, endokrine Störungen, Corticosteroidbehandlung
- Schockzustände, Comata, Traumata
- Tumoren
- Akute Blutungen, akute Hämolysen
- Intoxikationen
- Stoffwechselstörungen (Urämie, Azidose)

Eine Leukopenie tritt bei fulminant verlaufenden Infektionen auf (z.B. massiver Leukozytenverbrauch bei Typhus), bei Virusinfektionen, bei einer physikalischen oder chemischen Knochenmarksschädigung.

1.3.3 Differentialblutbild

Als Untersuchungsmaterial dient Kappilar- oder Venenblut. Die Ausstriche werden üblicher Weise auf Objektträgern angefertigt.

Indikationen:

- Diagnostik von Leukozytose und Leukopenie
- Infektionen
- Verlaufskontrolle von hämatologischen und malignen Erkrankungen

Quantitative Verschiebungen können nur bei einem deutlichen Abweichen von der Norm verwendet werden.

Qualitative Unterschiede dagegen, besonders das Auftreten von deutlichen Atypien, sind für die Beurteilung eines Blutausstriches außerordentlich wichtig.

	%	Leukozyten/ μ l
Referenzwerte:	Neutrophile	40-75
	Eosinophile	1-6
	Basophile	0-1
	Monozyten	2-8
		2500-7500
		40-400
		0-100
		200-800
		1500-3500

Eosinophilie:

- Scharlach
- Masern
- Lepra
- Ruhr
- Allergien (heuschnupfen, Wurmkrankheiten)
- bei typischen Infektionen: Beginn der Ausheilung

Basophilie:

- selten
- chronisch myeloproliferative Erkrankungen
- leichte Erhöhung bei Krankheitsbildern mit erhöhtem Blutfettwerten

Monozytose:

- Tuberkulose, Lues
- subakute bakterielle Endokarditis
- Erholungsphase bakterieller Infektionen
- Tropenkrankheiten: Malaria
- >8% der Leukozyten

Lymphozytose:

- letzte Phase eines Infektes

- Virusinfektion (vor allem Keuchhusten, Röteln, Mumps)
- über 4.000 Lymphozyten pro μl

Lymphozytopenie:

- erste Phase eines Infektes

Agranulozytose:

- weniger als 1.000 neutrophile Granulozyten/ μl
- Dabei handelt es sich um ein hochakutes, bedrohliches, mit Fieber und Angina tonsillaris beginnendes Krankheitsbild. Da die Abwehr hochgradig geschwächt ist, besteht eine ausgeprägte Neigung zu Infektionen. Im Differentialblutbild findet man entweder hochgradig verminderte oder überhaupt keine neutrophilen Granulozyten.

Linksverschiebung:

- Unter einer Linksverschiebung versteht man eine Vermehrung von jugendlichen Vorstufen der Neutrophilen (Stabkernige, Metamyelozyten bis hin zu Blasten) im peripheren Blut. Sie kann bei akuten Infektionen, Eiterungen, Infektionskrankheiten und einschmelzenden Tumoren auftauchen. Das Ausmaß der Linksverschiebung ist differentialdiagnostisch wichtig: geht sie über die Myelozyten hinaus, so daß Promyelozyten oder gar Blasten auftreten, so kann man von einer pathologischen Linksverschiebung reden, die fast nur bei primären Blutkrankheiten auftritt.

2 Urindiagnostik

Die Niere ist das wichtigste Organ zur Homöostase (Aufrechterhaltung eines konstanten Milieus) des Wasser-, Elektrolyt- und Säuren-Basen-Haushaltes. Sie bietet den einzigen Ausscheidungsweg für die stickstoffhaltigen Metabolite des Proteinstoffwechsels, dessen Leistung über einige Parameter (Elektrolyte, Osmolalität, etc.) gemessen werden kann. Als Untersuchungsmaterial für quantitative Stoffwechseluntersuchungen dient normalerweise ein Sammelurin über 24 Stunden. Als Suchtest eignet sich auch am Morgen gewonnener Spontanurin. Der Urinstatus besteht aus drei Untersuchungsteilen, und zwar einer makroskopischen und mikroskopischen Beurteilung sowie einer Teststreifenuntersuchung.

2.1 Makroskopische Urinbeurteilung

2.1.1 Urinmenge

Die Urinmenge trägt wesentlich zur Wasserbilanz des Organismus bei. Bei vielen Erkrankungen der Niere und des Herz-Kreislaufsystems ist diese Bilanz gestört.

Begriffe	Definition (ml/Tag)	Ursache
(Normalbefund)	Männer 800–1800 Frauen 600–1600	
Oligurie	< 400	Dehydration, Nierenerkrankung
Anurie	< 100	1. Nierenversagen, -erkrankungen 2. Obstruktive Harnabflußstörung
Polyurie	> 2500	Nieren-, Stoffwechselerkrankung
Nykturie	Nachturinmenge > Tagesurinmenge (normal 1:2 – 1:4)	Nierenerkrankungen Herzinsuffizienz
Pollakisurie	häufiges Wasserlassen in kleinen Mengen	Harnwegsinfekte z.T. Blasentumoren

Tabelle 2: Definitionen zur Urinausscheidung

2.1.2 Urinfärbung

Der Urin von Gesunden ist klar. Jede Trübung von frischem Urin ist pathologisch. Färbungen von wasserklar bis braun-schwarz sind möglich. Am häufigsten dürfte die gelb bis gelb-orange Färbung sein. Eine Rotfärbung deutet auf eine Blutung hin, die mit der Dreigliäserprobe lokalisiert werden kann.

2.1.3 Uringeruch

Der Uringeruch ist regelmäßig auffällig, wenn Ketone (Diabetes, Hunger) oder Ketonsäuren (Aminosäuren: Stoffwechselstörung) vermehrt im Urin ausgeschieden werden. Daneben können allerdings auch Medikamente und einige Nahrungsmittel (Zwiebeln, Knoblauch, Spargel, Kaffee) einen eigentümlichen Geruch verursachen.

Stark ammoniakalischer Geruch weist auf eine bakterielle Zersetzung von Harnstoff hin.

2.2 Teststreifenuntersuchung

Die Reaktionsfelder der Teststreifen enthalten in einem saugfähigen Material alle zur Nachweisreaktion benötigten Chemikalien in stabilisierter Form. Wird der Teststreifen mit Urin befeuchtet, so lösen sich die Reagenzien und die Nachweisreaktion läuft ab.

Stix-Untersuchungen sind immer nur Suchtests und keine Absolutwerte, da der Schwellwert der Niere bei der Ausscheidung eine Rolle spielt.

Tabelle 3 zeigt eine Auflistung der möglichen Suchtests.

Untersuchter Bestandteil	Zweck/Diagnose
Glukose	Suchtest auf Diabetes mellitus und renale Glukosurie, Therapiekontrolle bei Diabetes mellitus
Ketonkörper	Diabetesdiagnostik, Azidosen verschiedener Genese, hyperkalorische Diät, Schwangerschaftsgestose
Urobilinogen	Suchtest auf Störungen im Bilirubinstoffwechsel (Leberparenchymschäden), Differentialdiagnose Ikterus
Bilirubin	Suchtest auf Hepatopathien oder obstruktive Gallenwegserkrankungen
Eiweiß	Suchtest auf Nierenerkrankungen aller Art (z.B. Infektionen), Proteinurie, Schwangerschaftsüberwachung
pH-Wert	Suchtest auf Harnwegsinfektionen, Azidose, Alkalose, Aufdeckung langer Transport- und Lagerzeiten des Urins vor der Untersuchung
Nitrite	Suchtest auf Harnwegsinfekte
Leukozyten	Suchtest auf Entzündungen im Bereich der Niere und ableitenden Harnwege
Erythrozyten/Hb	Suchtest auf Hämaturie und Hämoglobinurie

Tabelle 3: Stix-Untersuchung

2.3 Mikroskopische Untersuchung

Indikationen:

- Routineuntersuchung des Urins
- gezielte Untersuchung bei positivem Teststreifen
- Verlaufskontrolle bei Nierenerkrankungen

Die Untersuchung erstreckt sich auf Erythrozyten, Leukozyten und andere auffällige Bestandteile. Art und Zahl der zellulären Bestandteile geben wichtige Hinweise zur Differentialdiagnose und zum Verlauf von Erkrankungen der Niere und der ableitenden Harnwege. Es gibt verschiedene Untersuchungsmethoden (Sediment, semiquantitativ, Adds Count), die sich in der Art der Urinaufbereitung unterscheiden (zentrifugiert, gut gemischt, Sammelperiode in einer Zählkammer).

2.4 Nieren- und Urogenitalerkrankungen

2.4.1 Ketonurie

Normalerweise sind im Urin keine Ketone nachweisbar. Beim Diabetiker deutet dies auf eine schlechte Stoffwechsellage hin. Bei verminderter Kohlenhydratzufuhr bis hin zur Nulldiät kommt es durch einen gesteigerten Fettsäureabbau zu einer Ketoazidose, ebenso bei langdauerndem Erbrechen, Fieber oder nach einer Op.

2.4.2 Glukosurie

Die Uringlukoseausscheidung ist ein wichtiger Diabetestest. Konzentrationen $>2,2$ mmol/l (40 mg/dl) müssen abgeklärt werden.

2.4.3 Proteinurie

Die Proteinausscheidung Gesunder beträgt <150 mg/Tag, die Grenzkonzentration im Morgenurin liegt bei 30mg/dl. Gutartige Proteinurien werden durch körperliche Anstrengung, Streß und Schwangerschaft verursacht.

- glomeruläre Proteinurie:
 - Herzinsuffizienz
 - Glomerulonephritis
- tubuläre Proteinurie:
 - Tubulusläsion
 - verminderte Rückresorption niedermolekularer Proteine
- prärenale Proteinurie:

- Überschreitung der Rückresorptionskapazität
- Muskelzerfall
- Fieber
- Hypertonie
- postrenale Proteinurie:
 - Infektion und Blutungen im Nierenbecken

2.4.4 Bilirubinurie

Im Urin von Gesunden wird nur sehr wenig Bilirubin ausgeschieden. Bei Leberparenchymschäden (z.B. akuter Virushepatitis, toxische Leberzellschädigung), Leberexkretionsschäden (Drogen, Schwangerschaft oder Infektion) und bei Gallenabflußschädigung kommt es zu einer Hyperbilirubinurie. Diese Erkrankungen können allerdings besser durch Serum-, Enzym- oder Ultraschalldiagnostik differenziert werden.

2.4.5 Urobilinogenurie

Urobilinogen gelangt vor allem dann vermehrt aus dem Dünndarm über die Blutbahn in den Urin, wenn durch vermehrten Hämoglobinabbau auch mehr Bilirubin und Urobilinogen entsteht oder wenn die Leber das ankommende Urobilinogen nicht genügend aufnehmen kann (Leberschaden, Ikterus). Ein völliges Fehlen von Urobilinogen spricht für ein Gallenversagen, für eine gestörte Gallensekretion oder für fehlende Bilirubinreduktion.

2.4.6 Nitriturie

Vorraussetzungen für ein positives Testergebnis:

- Erreger in den Harnwegen reduzieren Nitrat zu Nitrit
- Mit der Nahrung wird genug Nitrat zugeführt
- Die Verweildauer des Urins in der Blase reicht für die Nitratreduktion aus (4–6 Std.)

80% aller bei Harnwegsinfektionen vorkommenden Keime sind Nitritbildner (E.coli, Proteus, Klebsiellen u.a.). Enterokokken, Staphylokokken und Pseudomonas bilden dagegen kein oder nur teilweise Nitrit.

2.4.7 Leukozytourie

Erhöhte Leukozyten im Urin ($> 5-10/\mu l$). Es kommt bei den meisten Harnwegsinfektionen, Nephropathien oder Tumoren vor. Bei steriler Leukozytourie muß Tuberkulose ausgeschlossen werden.

2.4.8 Hämaturie

Im Urin Gesunder gelten 3–5 Erythrozyten pro μl als unauffällig. Als Mikrohämaturie werden Erythrozyturie oder Hämoglobinurie bezeichnet, die nur mikroskopisch oder nur chemisch nachweisbar sind, als Makrohämaturie Blutmengen von $\geq 1\text{ml}$ Blut pro l Urin.

Art der Hämaturie	Ursache
prärenal	Durchblutungsstörungen (Herz–Kreislaferkrankungen, Nierenvenenthrombose, arterielle Embolien, Marschhämaturie), gestörte Gerinnung, Medikamente
renal	primäre Nierenparenchymerkrankungen, sekundäre Nierenparenchymschäden, Tumoren, Zysten, Hämangionomie, Nierenbeckensteine
postrenal	Steinleiden, Tumoren der ableitenden Harnwege, Entzündungen (Zystitis, Prostatitis, Urethritis)

Tabelle 4: Hämaturien

3 Fettstoffwechsel

Unter dem Begriff Lipide werden chemisch sehr verschiedene Stoffklassen zusammengefaßt, die sich durch ihre schlechte Löslichkeit in Wasser und ihre gute Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln wie Benzol, Äther und Aceton auszeichnen. Viele von ihnen sind Ester. Werden sie nach ihrer klinischen Bedeutung geordnet, so lassen sie sich unterscheiden.

3.1 Systematik der Lipide

- Cholesterin (70 mg/dl). Es kommt nur im tierischen und menschlichen Organismus vor. Es ist ein wichtiger Bestandteil der Zellmembran, Vorläufer von Steroidhormonen und Gallensäuren und wird überwiegend in der Leber und in der Darmwand synthetisiert.
- Cholesterinester: Ungefähr 70% des Cholesterins liegt im Blut verestert vor. Die Veresterung verläuft intravaskulär mit dem Enzym Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT).
- Triglyceride (150 mg/dl). Die Glycerinester sind die wichtigsten Energieträger der Nahrung und Hauptenergiespeicher. Sie sind aus dreiwertigem Alkohol (Glycerin) und verschiedenen Fettsäuren in Form von Estern zusammengesetzt.
- Fettsäuren (20 mg/dl). Sie sind Bestandteile der Triglyceride und Cholesterinester. Die höheren ungesättigten Fettsäuren (Ölsäure, Linolsäure, etc.) haben Vitamincharakter, da sie vom menschlichen Organismus nicht synthetisiert werden können. Fettsäuren pflanzlicher Herkunft sind im Gegensatz zu den Fetten tierischen Ursprungs häufig reich an ungesättigten und langkettigen Fettsäuren.
- Phospholipide (190 mg/dl). Sie enthalten neben Glycerin und zwei veresterten Fettsäuren Phosphorsäure oder Phosphothanolamin, Lecithin, Phospherin, u.a. Die besondere Bedeutung der Phospholipide liegt im Aufbau der Zellmembranen und elektrisch isolierender Schichten. Ihr Anteil an den Serumlipiden beträgt ca. 30%, dennoch spielen sie in der Routineanalytik kaum eine Rolle.

3.2 Systematik der Lipoproteine

Aufgrund ihrer schlechten Wasserlöslichkeit liegen die Serumlipide als komplexe Gebilde, den Lipoproteinpartikeln, vor. Sie werden aus Lipiden und Apolipoproteinen gebildet. Die Lipoproteine lassen sich nach ihrer Dichte oder nach ihrer elektrophoretischen Mobilität einteilen. Die in der Tabelle 5 aufgeführten HDL lassen sich in drei Unterklassen aufteilen. In der Gruppe der LDL lassen sich die IDL (Intermediate-Density-Lipoprotein) abtrennen. Die Aufteilung erfolgt aufgrund der unterschiedlichen Dichte.

Die Apolipoproteine gewinnen immer größere Bedeutung für unser Verständnis des Fettstoffwechsels und demgemäß auch in der Diagnostik entsprechender Störungen.

Name	Relat.elektrophoret. Mobilität	Dichte (g/l)
Chylomikronen	Startfraktion, 0	< 0,95
VLDL (Very-Low-Density-Lipoprotein)	prä-beta, α_2	< 1,006
LDL (Low-Density-Lipoprotein)	beta, β	1,019 – 1,063
HDL (High-Density-Lipoprotein)	alpha, α_1	1,063 – 1,21

Tabelle 5: Lipoproteine

Apolipoprotein	Serumdichte (mg/dl)	Funktion
A-I	150	Aktivator der LCAT, Strukturprotein der HDL
A-II	50	Inhibitor der LCAT, Strukturprotein der HDL
B-100	100	VLDL-Bildung und Transport Rezeptor
C-I	10	Aktivator der LCAT
C-II	8	Aktivator der Fettgewebs-Lipoproteinlipase
D	10	Aktivator der LCAT?
E	5	IDL-Abbau?

Tabelle 6: Apolipoproteine

3.3 Diagnostik der Fettstoffwechselstörungen

Vor der Untersuchung sollte der Patient seine übliche Diät beibehalten. Medikamente sollten – soweit möglich – abgesetzt werden. Vor der Untersuchung muß der Patient 12 Stunden nüchtern bleiben und insbesondere auch auf Alkohol verzichten.

Die Diagnostik bezieht sich auf drei Bereiche, und zwar dem Screening (Bestimmung von Gesamtcholesterin und Triglyceriden), der Typisierung (bei erhöhten Triglyceridwerten: Lipoproteinelektrophorese oder Kühschranktest) und einigen anderen klinischen Daten (z.B. HDL/LDL-Cholesterin). Bereits mit dem Screening als Suchtest läßt sich der ganz überwiegende Teil der Störungen des Fettstoffwechsels erkennen.

Bei der Diagnostik ist zu bedenken, daß auch sekundäre Hyperlipidämien vorliegen können, die durch Diabetes mellitus, Nephrotisches Syndrom, Gicht, Hypothyreose, Lebererkrankungen und Alkoholismus verursacht werden können.

3.4 Krankheitsbilder

3.4.1 Cholesterin

Indikationen:

- Suchtest auf primäre oder sekundäre Hypercholesterinämien als einem der Risikofaktoren für frühzeitige Atherosklerose

- Therapiekontrolle bei Hypercholesterinämie

Die Grenzwerte sind ausgesprochen alters- und geschlechtsabhängig, jedoch sollte ein Wert von mehr als 200 mg/dl im Allgemeinen weiter beobachtet werden. Eine einmalige Erhöhung des Cholesterinwertes bedingt keine Therapie. Ein erhöhtes Risiko für Atherosklerose besteht ab 260 mg/dl. Zur Bewertung müssen weitere Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Rauchen, Übergewicht, Streß und die Anamnese des Patienten herangezogen werden.

3.4.2 Triglyceride

Indikationen:

- Suchtest auf primäre oder sekundäre Hypertriglyceridämie
- Klassifikation von Fettstoffwechselstörungen nach Fredrickson
- Therapiekontrolle

Das Nüchternangebot ist unbedingt zu beachten!

Ähnlich wie beim Cholesterin findet sich eine ausgeprägte Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der Triglyceridwerte. Werte über 200 mg/dl werden als Hypertriglyceridämie angesehen. Hier sollte eine weiterführende Kontrolluntersuchung erfolgen. Da die atherogene Wirkung erhöhter Triglyceride vergleichsweise gering ist, werden auch therapeutische Maßnahmen, die über eine Diätempfehlung hinausgehen, etwas zurückhaltender gehandhabt als bei einer Hypercholesterinämie.

3.4.3 HDL/LDL-Cholesterin

Indikationen:

- Abschätzung des atherogenen Risikos bei erhöhten Gesamtcholesterinwerten
- Therapiekontrolle bei Verabreichung von Lipidsenkern
- Verdacht auf Hypo- oder Hyperalphalipoproteinämie

Die HDL-Konzentration läßt sich durch Fällungsreaktion im Serum oder Plasma bestimmen. Die LDL-Konzentration kann dann nach der Friedewald-Formel errechnet werden, sofern auch die Triglyceridkonzentration ermittelt wurde und diese nicht mehr als 400 mg/dl beträgt.

$$LDL_{Chol} = Gesamtcholesterin - \frac{Triglyceride}{5}$$

Die Höhe des Risikos für atherogene Erkrankungen hängt weniger von den Gesamtcholesterinkonzentrationen im Serum ab, als von der Konzentration des LDL-Cholesterins und dem Verhältnis von LDL-Cholesterin zu HDL-Cholesterin.

Dem HDL-Cholesterin wird eine Schutzwirkung vor atherogenen Erkrankungen zugerechnet.

4 Qualitätskontrolle

Drei Fehlerarten werden im klinischen Labor unterschieden: zufällige Fehler (Präzision), systematische Fehler (Richtigkeit) und grobe Fehler.

4.1 Grobe Fehler

Grobe Fehler treten z.B. durch Verwechslung von Patientenproben, bei der Benutzung falscher Pipetten oder verdorbener Reagentien oder durch mechanische Fehler bei Analysenautomaten auf. Sie werden durch die Longitudinalbeobachtung der Analysenserie bzw. der Patientendaten erkannt, d.h. durch den Vergleich ähnlicher zeitlich aufeinander folgender Ergebnisse.

4.2 Systematische Fehler

Systematische Fehler bewirken eine Verschiebung aller Analysenwerte in eine einzige Richtung. Sie werden typischerweise durch verdorbene Standardlösungen oder eines anderen konstanten, aber falschen Parameters (z.B. Inkubationstemperatur) bei der Analyse verursacht. Diese Fehler werden über eine interne und externe Richtigkeitskontrolle mit Hilfe der Kontrollserien erkannt. Auf der Packungbeilage sind Sollwerte, Vertrauens- bzw. Warnbereich ($\pm 2\sigma$) und erlaubter Bereich bzw. Kontrollbereich ($\pm 3\sigma$). In jeder vierten Analysenserie sollten Richtigkeitskontrollen durchgeführt werden. Das Richtigkeitsmaß R wird durch folgende Formel beschrieben:

$$R = (\text{Sollwert} - \text{Mittelwert}) / \text{Sollwert}$$

Eine besondere Richtigkeitskontrolle ist der Ringversuch, eine externe Qualitätskontrolle. Hierbei werden die Analysen aus an die Laboratorien eingesandten Kontrollmaterialien an zentrale Referenzinstitutionen zurückgesandt. Liegen die gemeldeten Resultate im erlaubten Bereich, so gilt die Prüfanalyse als bestanden. Anhaltender Mißerfolg eines bestimmten Parameters führt dazu, daß die betreffende Analysenart nicht mehr liquidiert werden darf.

4.3 Zufällige Fehler

Zufällige Fehler bewirken Abweichungen vom Sollergebnis in beide Richtungen. Sie werden durch technische Mängel während der Analyse verursacht, z.B. durch ungenaues Pipettieren, geringfügige Temperaturschwankungen bei der Inkubation. Die genannten Mängel treten bei jeder Analysenserie auf und führen zu Impräzision. Kenngröße der zufälligen Fehler ist die Präzision, die mit Hilfe der Gauss'schen Verteilung durch die Werte Standardabweichung σ und dem Variationskoeffizienten V_k [%] beschrieben wird, wobei der Mittelwert mit ξ bezeichnet wird. Die Berechnungen der Werte ergeben sich aus folgenden Formeln:

$$\xi = \frac{\sum x}{n} \quad \sigma = \sqrt{\frac{\sum (\xi - x)^2}{n-1}} \quad \text{Vk}[\%] = \frac{100\sigma}{\xi}$$

Im Rahmen der internen Qualitätskontrolle muß in jeder Analysenserie eine Präzisionskontrolle mitgeführt werden. Liegt deren Wert innerhalb des vorher festgelegten $\pm 3\sigma$ -Bereiches dieser Kontrolle, so ist die Methode unter Kontrolle und die Patientenwerte können freigegeben werden.

4.4 Zuverlässigkeitskriterien

Die Beurteilungskriterien richten sich nach der medizinischen Anforderung an die jeweilige Untersuchung. Mit Hilfe der Präzision wird die Reproduzierbarkeit verdeutlicht. Wichtige Kenngrößen sind die Präzision in der Serie und die Präzision von Tag zu Tag. Um die Richtigkeit einer Methode wiederzugeben, sind Referenzmaterialien erforderlich. Sind diese nicht vorhanden, können über Additionsversuche der Linearitätsbereich der Messung und die Wiederfindungsrate geprüft werden. Die Sensivität ist ein Maß für das Nachweisvermögen einer Methode und bezeichnet die Schwankungen der Meßanzeige. Die Spezifität gibt den Störeinfluß von Medikamenten und die Kreuzreaktion von Substanzen ähnlicher chemischer Struktur wieder.

4.5 Beurteilung eines Analyseergebnisses

Die Präzision einer Analysenmethode muß gleich oder besser sein als die Streuung der Referenzwerte. Als Faustregel gilt, daß klinisch-chemische Laborwerte eine erlaubte Schwankungsbreite von Tag zu Tag von $\pm 10\%$ haben dürfen. Somit sind Aussagen wie "Das Bilirubin ist seit gestern von 16,1 auf 14,9 mg/dl gefallen" vielleicht inhaltlich richtig, zeugen aber von mangelhafter Kenntnis über das Leistungsvermögen von Labormethoden.

Referenzwerte beruhen auf Meßwerten von klinisch gesunden Probanden, deren sozio-konomische Herkunft klar beschrieben ist. Für die Auswahl gibt es zum Einen die induktive Methode, die sich auf Population beschränkt, aus der man Kranke ausgesondert hat (z.B. Krankenhauspersonal, Blutspender). Bei der deduktiven Methode werden unselektierte Patienten geprüft, wobei aber wieder Kranke nach genau festgelegten Kriterien aus der Untersuchung herausgenommen werden.

Alle Werte müssen einer Plausibilitätskontrolle, einer Trendkontrolle, einer Referenzkontrolle und einer Interpretation aller Befunde in Zusammenhang mit der Erkrankung und dem klinischen Zustand des Patienten unterliegen, um den Patienten einerseits nicht zum Laborranken zu machen, um andererseits aber auch pathologische Ergebnisse als solche zu erkennen.

5 Kohlenhydratstoffwechsel

Der Diabetes mellitus ist eine durch absoluten oder relativen Insulinmangel bedingte Störung des Kohlenhydratstoffwechsels mit begleitender Störung des Fett- und Eiweißstoffwechsels. Die mangelnde Glucoseverwertung und/oder die verstärkte Gluconeogenese führen zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels. Risikofaktoren sind Alter und Übergewicht.

Der Blutzuckerspiegel wird durch das Hormon Insulin reguliert, weil es sowohl die Glycogenbildung in Leber und Muskel als auch dem Abbau von Kohlenhydraten im Organismus anregt. Es wird in der Bauchspeicheldrüse (B-Zellen) synthetisiert und gespeichert. Nach der Einnahme einer kohlenhydratreichen Nahrung steigt der Blutzuckergehalt an. Daraufhin wird Insulin in das Blut ausgeschüttet, wodurch der Blutzuckergehalt wieder absinkt.

5.1 Diabetesdiagnostik

Ausgangspunkt für die Diabetesdiagnostik ist die Untersuchung des Nüchternblutzuckers, der unter 100 mg/dl liegen sollte. Werte von 130 – 180 mg/dl sind kontrollbedürftig. Liegen eine Stunde nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit die Blutzuckerwerte mehrmals über 180 mg/dl, so ist dies für einen manifesten Diabetes beweisend. Günstig zum Ausschluß anderer Glucosurien ist ein Tagesprofil oder ein oraler / intravenöser Glucosetoleranztest. Es werden folgende Stadien unterschieden:

- juveniler Diabetes = Typ I = insulinabhängiger Diabetes
- Altersdiabetes = Typ II = insulinunabhängiger Diabetes
- Schwangerschaftsdiabetes
- gestörte Glucosetoleranz

5.1.1 Postprandiale Blutglucose

Durch ein enzymatisches Verfahren mittels NAD wird der Glucosespiegel im Blut bestimmt. Liegt der Wert unter 130 mg/dl, ist ein Diabetes mellitus unwahrscheinlich. Liegt er zwischen 130 und 180 mg/dl, sollten weitere Tests durchgeführt werden. Mehr als 180 mg/dl sind pathologisch.

5.1.2 Blutzuckertagesprofil

Das Blutzuckertagesprofil besteht aus 3—6 über den Tag verteilten Blutzuckerbestimmungen und dient in erster Linie der Therapiekontrolle bei Diabetikern. Die Entnahmezeiten variieren von Klinik zu Klinik, ja von Station zu Station. Nüchternwert, präprandialer und postprandialer (1 Std.) Wert um die Mittagszeit sind die Basis der Diabeteskontrolle. Bei labiler Stoffwechsellage juveniler Diabetiker kommen präprandialer Wert zur Abendessenszeit, ein Wert vor der Nachtruhe und eventuell ein Wert in den frühen Morgenstunden hinzu. Die Festlegung der jeweiligen Entnahmezeiten erfolgt durch den behandelnden Stationsarzt.

	normal	Grenzbereich	Diabetes
nüchtern	100 mg/dl	100–130 mg/dl	> 130 mg/dl
1Std.-Wert	< 160 mg/dl	160–220 mg/dl	> 220 mg/dl
2Std.-Wert	< 120 mg/dl	120–150 mg/dl	> 150 mg/dl
3Std.-Wert	< 100 mg/dl	100–130 mg/dl	> 130 mg/dl

Tabelle 7: Blutglucosegrenzwerte beim 100g Test

5.1.3 Oraler/Intravenöser Glucosetoleranztest

Bei dem oralen Glucosetoleranztest bekommt der Patient eine kohlenhydratreiche Ernährung für die Dauer von drei Tagen. Alle die Glucosetoleranz beeinflussenden Medikamente sollten abgesetzt werden. Es gilt ein Nüchterngebot von 10 - 16 Stunden vor der Untersuchung. Es folgt die Bestimmung des Nüchternblutglucosespiegels. Danach muß der Patient unter Beachtung der notwendigen Ruhe 100 g Glucose in 300 ml Wasser innerhalb von fünf Minuten zu sich nehmen. Nach 1,2 und 3 Stunden wird der Blutzuckerspiegel erneut gemessen. Die diagnostische Bedeutung der festgestellten Werte läßt sich der Tabelle 7 entnehmen. Bei dem intravenösen Test sind die Vorbereitungen identisch. Nach der Bestimmung des Nüchternblutglucosespiegels wird 0,5 g Glucose / kg KG als 20 - 50 %ige Lösung innerhalb von 2 - 4 Minuten injiziert. In zehnminütigen Abständen wird der Blutzuckerspiegel bis 1 Stunde nach der Glucosegabe bestimmt. Die Meßwerte werden auf halblogarithmischem Papier aufgetragen. Danach bestimmt man aus der Grafik die Halbwertszeit der Glucoseelimination. Daraus läßt sich der Assimilationskoeffizient berechnen:

$$k = \frac{\ln 2}{t} \cdot 100 \quad t = \text{Halbwertszeit}$$

Der gewonnene Wert läßt sich wie folgt interpretieren:

$k < 1,0$	diabetische Stoffwechsellage
$k = 1,0 - 1,2$	grenzwertig gestörte Glucosetoleranz
$k = 1,2 - 2,2$	normale Glucosetoleranz
$k > 2,2$	erhöhte Glucosetoleranz

5.1.4 Intravenöser Tolbutamidtest

Hat der Patient eine gestörte physiologische Funktion des Gastrointestinaltraktes oder eine Lebererkrankung, so wird dieser Test durchgeführt. Es werden die gleichen Vorbereitungen wie beim Glucosetoleranztest durchgeführt. Nach Bestimmung des Blutzuckerspiegels wird 1 g Tolbutamid (Rastinon) injiziert. Dadurch wird Insulin aus den B-Zellen freigesetzt, was zum Absinken des Blutglucosespiegels führt. In raschen Abständen wird der Blutzuckerwert bestimmt (5, 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 150, 180 Minuten). Beim Gesunden sinken die Werte rasch und erreichen nach 25 - 45 Minuten ein Minimum, das ca. 50% unterhalb des Ausgangswertes liegt. Der 3-Stunden-Wert liegt nicht mehr als 30% unter dem Nüchternwert.

Patienten mit verzögerter Insulinfreisetzung zeigen einen langsamen Glucoseabfall, solche mit einem Insulinom einen sehr raschen mit einem tiefen 3-Stunden-Wert. Bei schwersten Hypoglykämien muß der Test durch iv.-Gabe von Glucose abgebrochen werden.

5.1.5 Glucose im Urin

Die Uringlucoseausscheidung ist ein wichtiger Diabetestest. Befinden sich im Spontanurin oder Sammelurin mehr als 40 mg/dl, so müssen weitere Tests folgen. Man unterscheidet zwischen einer hyperglykämischen Glucosurie (> 180 mg/dl) und einer normoglykämischen Glucosurie (150 - 180 mg/dl). Die Werte werden mit Hilfe des Teststreifens bestimmt. Das Testfeld nimmt je nach Glucosekonzentration im Urin eine unterschiedliche Farbe und Farbintensität an. Zu beachten ist allerdings der Nierenschwellwert von 150–180 mg/dl!

5.1.6 Glykosylierte Hämoglobine

Diese Methode ist zur Therapiekontrolle eines Diabetikers indiziert. Es können hyperglykämische Episoden und zu strenge Diät entdeckt werden. Zur Bestimmung sind Testverfahren auf der Grundlage von Ionenaustauscherchromatographie bzw. Affinitätschromatographie. Als Referenzmethode gilt jedoch die Hochdruckflüssigkeitschromatographie. Der Anteil des HbA_{1c} hängt von der Blutglucosekonzentration in den zurückliegenden acht Wochen und vom Alter der Erythrozyten ab. Somit spiegelt dieser Wert die Güte der Diabeteseinstellung wider. Bei einer optimalen Einstellung liegt dieser Wert unter 8%, bei einer befriedigenden Einstellung unter 10%. Eine unbefriedigende Einstellung liegt bei einer Bindung von 10 - 12%, ein dekompensierter Diabetes bei über 12% vor. Werte unter 5% finden sich bei anhaltender Unterzuckerung.

6 Hormone

Hormone sind körpereigene Wirkstoffe, die in bestimmten Organen, den endokrinen Drüsen, oder in gewissen Zellen komplexer Organsysteme, z.B. Magen-Darm-Trakt, Niere oder Gehirn, gebildet werden und an bestimmten Erfolgsorganen ihre Wirkung entfalten. Voraussetzung für die Funktion der Hormone ist das Vorhandensein spezieller Rezeptoren an den Erfolgsorganen. Falls diese fehlen oder geschädigt sind, so kann die Funktion der Hormone trotz normaler Konzentration im Blut nicht ausgeführt werden.

Hormone sind in der Regel im Blut oder im Urin nachweisbar (teilweise in gelöster Form). Die Konzentrationen im Blut sind sehr gering (10^{-9} bis 10^{-12} mol/l), so daß die Bestimmung nicht einfach ist und erst seit ein paar Jahren erfolgreich durchgeführt wird. Allgemein werden radioimmunologische Verfahren verwendet. Die Bestimmung im Blut geschieht über Immunoassays, wobei heutzutage immer häufiger keine radioaktiven Substanzen mehr benutzt werden. Einige wenige Hormone lassen sich auch durch photometrische Verfahren bestimmen. Die Konzentration im Urin schwankt sehr, so daß in der Regel 24-Stunden-Sammelurin als Untersuchungsmaterial dient. Dabei ist vor allem das Körpergewicht in Relation zur Hormonmenge zu setzen. Urinuntersuchungen sind zwar ungenauer, dafür jedoch repräsentativer.

Die Hormone gehören sehr unterschiedlichen Stoffklassen an, wie den Peptiden, Steroiden, Derivate der Aminosäure Thyrosin und Derivate von Fettsäuren. Die Standardisierung der Hormonbestimmung erweist sich durch fehlende Standardpräparate als sehr schwierig. Die Präparate müssen schon während der Abnahme gekühlt werden und möglichst sofort zentrifugiert werden, da die vorhandenen Enzyme die Hormone schnell abbauen.

Eine pathologische Veränderung der Konzentration eines Hormons braucht nicht unbedingt auf eine Störung der entsprechenden Drüse hinzudeuten, sondern kann in bestimmten Fällen auch durch eine maligne Entartung von nicht-endokrinem Gewebe resultieren, z.B. Produktion von ACTH durch Bronchialkarzinome.

Bei einigen Steroidhormonen kann die Zuordnung zu einer bestimmten Drüse Schwierigkeiten bereiten, da die Hormone in verschiedenen Drüsen gebildet werden. Durch die verschiedenen sich überlagernden biologischen Rhythmen kommt es zu enormen Schwankungen der Hormonkonzentrationen, so daß eine Einzelbestimmung nicht aussagekräftig ist. Vielmehr werden über einen großen Zeitraum Proben entnommen, um eine genauere endokrinologische Diagnostik durchzuführen. Große Bedeutung für die Diagnostik haben auch Funktionstests. Dabei werden endokrine Drüsen stimuliert oder supprimiert, es wird in den Regelkreis eingegriffen. Dadurch kommt es zu einem Anstieg oder Abfall der Hormonkonzentration im Plasma. Allgemein deutet eine mangelnde Stimulierbarkeit einer Drüse auf deren Unterentwicklung, Zerstörung oder gar Fehlen hin. Eine mangelnde Suppression einer Drüse deutet auf eine autonome Hormonproduktion eines Tumors der Drüse oder einer im Regelkreis übergeordneten Drüse hin.

	Hypothalamus	Hypophyse	Peripherie
Nebennierenrinde	CRH	ACTH	Cortisol
Gonaden	LHRH	LH,FSH	Sexualhormone
Schilddrüse	TRH	TSH	T ₃ , T ₄
Wachstum	GRH	Wachstumshormon	Somatomedine

Tabelle 8: einige Hormonregelkreise

6.1 Regelkreise

Schilddrüsenhormone dienen der Beschleunigung oxidativer Prozesse, vor allem beim Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel. Schüttet die Schilddrüse keine Hormone mehr aus, so erfolgt keine Rückkopplung, und es ist zuviel TSH im Blut und zu wenig Thyroxin.

Auch die Nebenniere bildet einen Regelkreis, in dem die Informationen in Form von Hormonen mit dem Blutstrom weitergegeben wird. Die Aktivität dieses Systems hängt von der Cortisol-Konzentration im Blut ab. Eine Verminderung des Cortisols führt zu vermehrter Ausschüttung des CRH, dadurch wird der Hypophysenvorderlappen zur Steigerung der ACTH-Sekretion veranlaßt, was seinerseits eine Steigerung der Nebennierenrinde-Steroide bewirkt, wobei die Erhöhung des Cortisols inhibierend auf Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen und damit auf die NNR-Aktivität selbst auswirkt.

Äußere Einflüsse wie Streß, Belastung, Hypo- und Hyperglykämien sowie Medikamente wirken auf diese Regelkreise ein. Durch Injektion der Stellgrößen kann man die Supprimierbarkeit der Hormone beurteilen.

Die Tabelle 8 zeigt noch einige weitere Beispiele.

7 Blutgase

7.1 Säuren-Basen-Haushalt

Indikationen:

- Lungenfunktionsstörung
- Schwere Kreislaufstörung (Schock)
- Stoffwechselstörungen
- Säuren- oder Basen-Verluste durch Erbrechen, Fisteln, Diarrhoe
- chronische Niereninsuffizienz

Als Untersuchungsmaterial dient arterielles Blut mit Heparin. Kann die Bestimmung nicht innerhalb weniger Minuten stattfinden, muß die Probe mit Eis gekühlt werden.

7.1.1 Bestimmungsmethoden

1. Die pH-Bestimmung erfolgt potentiometrisch mit der Glaselektrode. Als Referenzelektrode dient eine Kalomelektrode. Referenzwert: 7,36–7,44.
2. Der Partialdruck von CO₂ im Blut (pCO₂) wird heute ausschließlich potentiometrisch mit direktmessenden CO₂-Elektroden bestimmt. Referenzwert: 35–45 mmHg.
3. Der Bicarbonatgehalt (HCO₃⁻) errechnet sich aus dem pH-Wert und dem pCO₂ nach der Henderson-Hasselbach'schen Gleichung und wird anhand dieser Werte von den Geräten zur Bestimmung automatisch berechnet. Referenzwert: 22–26 mmol/l.
4. Im Gegensatz dazu stellt der Basenüberschuß (Basenexcess BE) einen vom pCO₂ unabhängigen Parameter zur Beurteilung der Säuren-Basen-Gehalte in der Extrazellulärflüssigkeit dar. Er berechnet sich nach der Gleichung [mmol/l]:

$$\text{Basenüberschuß} = \text{Pufferbasen} - \text{Normal-Pufferbasen}$$

Ein positiver BE-Wert bedeutet einen Überschuß an Basen (z.B. NaHCO₃), ein negativer BE einen Überschuß an Säuren. Referenzwert: -2 bis +2 mmol/l.

5. Der Sauerstoffpartialdruck (pO₂) wird amperometrisch mit der Sauerstoffelektrode bestimmt. Er ist ein Maß für die physikalische Oxigenierung des Blutes in der Lunge. Referenzwert: 65–100 mmHg.

7.1.2 Diagnostik

Zur Beurteilung der gewonnenen Werte kann man entweder in dem Nomogramm von Müller-Plathe die Statusbeschreibung ablesen, oder man kann mit Hilfe eines Ablaufplanes eine systematische Beurteilung des Säuren-Basen-Status vornehmen. Der Status beruht auf der Beurteilung der Werte pH, pCO₂ und BE.

7.2 Krankheitsbilder

7.2.1 Acidose

Kennzeichen einer Acidose ist ein pH-Wert < 7,36. Anhand der Ursachen wird eine respiratorische (pH ↓, pCO₂ ↑) und die metabolische (pH ↓, BE ↓) Acidose unterschieden. Sie kann hervorgerufen werden durch:

1. eine Zunahme von Wasserstoffionen in den Körperflüssigkeiten (Additionsacidose) als Folge
 - einer gesteigerten endogenen Produktion durch Stoffwechselprodukte
 - einer vermehrten exogenen Zufuhr
 - einer verminderten renalen Elimination
2. Verluste von Basen, vorwiegend durch den Intestinaltrakt (Subtraktionsacidose)
3. Abnahme der pulmonalen Ausscheidung von CO₂ (respiratorische Acidose), verursacht durch eine physikalische Atemwegs- und Atmungsbehinderung oder durch zentralnervöse und medikamentös bedingte Depression des Atemzentrums (z.B. Morphin) oder neuromuskuläre Atemstörungen.

7.2.2 Alkalose

Kennzeichen ist ein pH-Wert > 7,44. Anhand der Ursachen wird eine respiratorische (pH ↑, pCO₂ ↓) und eine metabolische (pH ↑, BE ↑) Alkalose unterschieden. Sie kann hervorgerufen werden durch

1. einen vermehrten endogenen Basenanfall (Additionsalkalose), z.B. durch übermäßige Zufuhr von Natrium-Bicarbonat im Verlauf einer Reanimation
2. einen Verlust von Wasserstoffionen aus dem Extrazellulärraum (Subtraktionsalkalose), z.B. durch anhaltendes Erbrechen oder durch chronische Gabe von Diuretika bei Kaliummangel
3. eine verstärkte pulmonale CO₂-Abgabe bei Hyperventilation (respiratorische Alkalose).

8 Wasser – Elektrolyshaushalt

Die Störungen des Wasser-Elektrolythaushaltes werden in Volumenänderung des Extrazellulärraumes (Dehydration, Hyperhydratation) und in Änderung der osmotischen Konzentration (hyperton, isoton, hypoton) eingeteilt. Als Meßgröße für die relative Erhöhung oder Verminderung des Extrazellulärraumes dient die Gesamtkonzentration oder der Hämatokrit (bzw. die Erythrocytenzahl), weil eine Dehydration mit hohen und eine Hyperhydratation mit niedrigen Hkt-Werten einhergeht. Cave: akuter Protein- oder Blutverlust.

Das Gesamtkörperwasser befindet sich in den Wasserkompartimenten (Körperräumen) des Organismus, die in Intrazellulärraum ICR (40 - 50% des KG) und Extrazellulärraum ECR unterteilt werden. Der ECR setzt sich aus dem Interstitialraum ISR (Bindegewebe, Gefäße, Nerven; 15-20% des KG), dem Intravasalraum IVR (Plasma und Erythrocyten; 5% des KG) und dem transzellulären Räumen (Körperhöhlen, Hohlorgane) zusammen. Der ICR (vorwiegend Kalium und Magnesium) zeigt eine vom ECR (vorwiegend Natrium und Chlorid) deutlich verschiedene ionale Konzentration.

Die makromolekularen Plasmaproteine sind für den onkotischen (kolloidosmotischen) Druck verantwortlich. Sie verhindern, daß unter Einfluß des Blutdrucks und des hydrostatischen Drucks die gesamte Flüssigkeit aus dem Intravasalraum in das Interstitium und das Lymphsystem gepresst wird.

Die Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes erfolgt durch die Niere mit vier Mechanismen:

1. Bildung von Primärharn und renale Bildung von freiem Wasser
2. Adiuretinwirkung auf die distalen Nierentubuli
3. Aldosteronwirkung auf die proximalen und distalen Tubuluszellen (gesteigerte Natrium-Rückresorption und vermehrte Kalium-Exkretion)
4. Wirkung des atrialen natriuretischen Hormons ANH; Peptidhormon, das eine vermehrte Natriumdiurese bewirkt und zur Blutdrucksenkung führt

8.1 Osmolalität

Die Osmolalität gibt die Aktivität der gelösten Teilchen pro kg Lösung an und ist nicht mit der Osmolarität zu verwechseln, die die Aktivität der gelösten Teilchen pro l angibt. Die Osmolalität ist in allen Wasserkompartimenten eines Organismus gleich. Sie stellt das einzige unmittelbare Maß für den Wasserhaushalt in Bezug auf die im Gesamtorganismus vorhandene Elektrolytmenge dar. Zur Kontrolle bei Störungen des Wasserhaushaltes und Überprüfung der Adiuretinwirkung sowie bei toxikologischen Fragestellungen oder zur Überwachung einer Infusionstherapie wird die Serumosmolalität bestimmt. Eine Erhöhung (> 300 mosmol /

kg) findet man bei der hypertonen Dehydration und ist meistens durch eine Hypernatriämie bedingt, selten durch eine Erhöhung von Glucose, Harnstoff oder anderen osmotisch wirksamen kleinen Molekülen wie z.B. Ethanol. Eine Erniedrigung (< 275 mosmol / kg) findet man bei der hypotonen Hyperhydratation und ist durch eine Hyponatriämie bedingt. Weitere Ursachen sind zu schnell verabreichte hypotone Infusionslösungen bei exsikkierten Patienten, aber auch akutes Nierenversagen oder chronische Niereninsuffizienz bei reichlicher Wasserzufuhr.

8.2 Natrium

Die Natriumkonzentration im Wasser ist ein Maß für die Verfügbarkeit an freiem Wasser und für die Funktion der Osmoregulation. In vielen Fällen läßt sich anhand der Natriumkonzentration die Größe des Extrazellulärraumes abschätzen. Sie erlaubt keine Aussage über den Natriumgehalt des Körpers. Ursachen von Hyponatriämien sind hypotone Hyperhydratationen (Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Infusion hypotoner Lösungen) und hypotone Dehydratation (Salzverluste). Hypernatriämien sind auf Wassermangel durch verminderte Zufuhr, Salzüberschuß und chronische Nierenerankungen bedingt. Pathologische Natriumkonzentrationen werden also durch eine abnorme Wasser-Salz-Zufuhr und / oder durch eine gestörte renale Ausscheidung hervorgerufen.

8.2.1 Flammenphotometrie

Mit Hilfe thermischer Energie werden Elektronen der äußersten Schale (Natrium, Kalium, Lithium) auf ein höheres Niveau angehoben (Bohr'sches Atommodell: weiter außen liegende Schale). Wenn sie von dort nach kurzer Verweildauer auf ihr früheres Niveau zurückfallen, wird Energie als Licht mit elementspezifischen Wellenlängen abgestrahlt. Die Energie ist proportional zur Anzahl der Atome, die als verdünnte Probenlösung in die Flamme gesprüht werden.

8.3 Kalium

Den Störungen des Kaliumstoffwechsels liegen Fehlverteilungen des Kaliums zwischen ICR und ECR, übermäßige renale und gastrointestinale Verluste (Diuretika, Erbrechen, Diarrhoe) oder eine vermehrte Zufuhr (Pharmaka) bei verminderter renaler Elimination zugrunde. Eine der häufigsten präanalytischen Störungen ist die Hämolyse. Daran muß bei jeder klinisch unklaren Hyperkaliämie gedacht werden. Die Kaliumkonzentration im IVR beeinflußt stark das Membranruhepotential der Zellen; ein Kaliummangel ($< 3,5$ mmol / l) im ECR führt zu Tachykardie, muldenförmiger ST-Senkung und Abflachung der T-Wellen, gefolgt von einer U-Welle (< 3 mmol / l). Ein Kaliumüberschuß ($> 5,5$ mmol / l) ergibt zunächst eine Bradykardie, QRS- Verbreiterung und QT-Verkürzung. Daraus kann sich Kammerflimmern (9 - 10 mmol / l) und diastolischer Herzstillstand entwickeln (Vorhofstillstand ab 8 mmol / l).

8.4 Chlorid

Chlorid stellt neben Bicarbonat das Gegenanion von Natrium und Kalium im ECR dar. Es besitzt keine spezifischen Aufgaben. Abnorme Konzentrationen treten vor allem bei Störungen des Wasser- und Natriumhaushaltes auf. Erniedrigte Werte im Blut findet man bei starken Magensaftverlusten, durch Chlorid-selektive Diuretika und bei einer Selenintoxikation. Erhöhte Chloridwerte treten neben den Störungen im Wasser- und Natriumhaushalt auch bei Säuren-Basen-Störungen und bei diätischer oder parenteraler Chloridüberlagerung auf.

8.4.1 Coulometrie

Zur Bestimmung der Chloridwerte wird die Coulometrie eingesetzt. Dabei wird eine Ladungsmenge gemessen. Vier Silberdrähte (zwei Opfer- und zwei Meßelektroden) tauchen in die Meßlösung ein. Zwischen den Opferelektroden wird eine Spannung von 1,5 V angelegt, so daß Silberionen in die Meßlösung freigesetzt werden; solange wie Chloridionen in der Probenlösung vorhanden sind, reagieren sie zu unlöslichem AgCl. Sind alle Ionen verbraucht, erfolgt ein Anstieg der Stromstärke. Die Ladungsmenge, die bis zu diesem Zeitpunkt geflossen ist, stellt ein Maß für die Chloridkonzentration in der Probe dar.

8.5 Calcium

Aktivator verschiedener Enzyme. Hypercalciämien von über 4 mmol / l sind lebensbedrohlich (schwere Exsikkose). Die klinischen Befunde bei leichten Störungen des Calciumstoffwechsels sind unspezifisch. Daher kommt der Laboratoriumsdiagnostik (mit Hilfe der Atomabsorptionsspektroskopie oder der Flammenphotometrie) eine besondere Bedeutung zu. Hypocalciämien sind häufiger als Hypercalciämien.

Eine Hypocalciämie führt u.a. zu einer gesteigerten neuromuskulären Erregbarkeit und zu Parästhesien in Händen, Füßen und Mundgegend. Tonische Krämpfe treten bei Werten unter 1,75 mmol / l auf. Bei einer Hypercalciämie zeigen die Patienten Adynamie, Tachykardie und Rhythmusstörungen, eine Niereninsuffizienz und ein komatöses Bild. Sie sind am häufigsten durch Knochenmetastasen von Karzinomen bedingt (Mamma-Ca, Bronchial-Ca, weniger bei primären Knochentumoren).

8.6 Phosphat

Phosphat-Störungen (photometrische Bestimmung als Molybdänblau) müssen bei der Diagnostik immer zusammen mit Calcium-Störungen betrachtet werden, da Störungen der Nebenschilddrüsenfunktion, des Vitamin-D-Stoffwechsels, der Nierenfunktion und Erkrankungen des knöchernen Skeletts in aller Regel Calcium und Phosphat gemeinsam betreffen.

8.7 Magnesium

Abnorme Magnesiumkonzentrationen gehen meist mit entsprechend veränderten Calcium-Werten einher. Sie bewirken ähnliche klinische Symptome wie Calcium-Stoffwechselstörungen.

9 Gerinnung

Mit der Blutungsstillung (Hämostase) schützt sich der Organismus bei Gewebsverletzungen gegen den Verlust von Blut. Die Gerinnung ist bei dem komplexen Geschehen der Blutungsstillung der zentrale Vorgang, kommt aber erst durch das Zusammenwirken von vaskulären (Blutgefäße), zellulären (Thrombocyten) und plasmatischen (Gerinnungsfaktoren) Komponenten zustande. Die ersten beiden Komponenten nennt man primäre, die Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems die sekundäre Hämostase.

An die Blutungsstillung schließt sich die langsame Auflösung des gebildeten Gerinnsels durch das fibrinolytische System an. Dadurch kommt es teilweise zur Rekanalisierung von Gefäßen und zur Heilung des geschädigten Gewebes. Gerinnung und Fibrinolyse stehen unter physiologischen Bedingungen in einem dynamischen Gleichgewicht, so daß das Blut im Gefäßsystem im flüssigen Zustand bleibt. Bei einer Störung des Gleichgewichts kommt es entweder zur Blutungs- oder zur Thromboseneigung.

9.1 Vaskuläre Blutungsstillung

Durch die Reizung glatter Muskelzellen kommt es zu einer reflektorischen Kontraktion der Blutgefäße (Arterien und Arteriolen). Unterstützt wird sie durch die Freisetzung vasokonstriktiver Substanzen (Serotonin, Katecholamine, Thromboxan A_2) aus den Thrombocyten und der verletzten Gefäßwand. Dadurch tritt eine Verlangsamung des Blutstromes auf, der die zelluläre und plasmatische Blutgerinnung begünstigt.

9.2 Zelluläre Blutungsstillung

Zunächst erfolgt eine Adhäsion von Plättchen an Kollagenfasern, die bei der Verletzung des Gefäßendothels freigelegt worden sind. Für die Adhäsion ist die Anwesenheit des von Willebrand-Faktors notwendig, der mit dem prokoagulatorischen Faktor VIII im Plasma einen Molekülkomplex bildet. Die Plättchen gehen bei diesem Vorgang in einen aktivierten Zustand über und bilden cytoplasmatische Fortsätze aus.

Danach kommt es zur Freisetzung verschiedener Substanzen aus den Granula der angehefteten Plättchen (u.a. ADP, Thromboxan A_2 , Serotonin). Dadurch wird zum einen die Kontraktion der verletzten Blutgefäße gefördert, zum anderen wird die Aggregation der Plättchen begünstigt. Außerdem werden an der Plättchenoberfläche Phospholipide verfügbar, an die eine Adsorption von plasmatischen Gerinnungsfaktoren erfolgt. Gleichzeitig wird das plasmatische Gerinnungssystem durch Kontaktaktivierung am geschädigten Endothel und durch Freisetzung von Gewebsthromboplastin aus dem verletzten Gewebe aktiviert.

9.3 Plasmatische Blutgerinnung

Die plasmatische Gerinnung läuft zunächst nur an der Oberfläche und in der Umgebung der am Endothel anhaftenden und aggregierenden Plättchen ab, und zwar unter Beteiligung der an der Plättchenoberfläche adsorbierten Gerinnungsfaktoren. Es sind ca. 15 Faktoren bekannt, wovon mit Ausnahme des Faktor IV (Ca^{2+} -Ionen) alle Proteine sind. Die meisten haben Enzymcharakter, liegen im Plasma in inaktiver Form vor und werden nach Auslösung der Gerinnung stufenweise aktiviert. Je nach dem auslösenden Faktor unterscheidet man die endogene oder exogene Aktivierung. Die beiden Aktivierungsvorgänge unterscheiden sich in der Reaktionsfolge bis zur Bildung des Prothrombin-Aktivators, d.h. bis zur Aktivierung von Faktor X. Eine Interaktion zwischen dem exogenen und endogenen Aktivierungsweg wird durch die Aktivierung von Faktor IX zu IXa hergestellt. Vermutlich ist dieser Schritt der wichtigste Auslösemechanismus für den Ablauf der Gerinnung.

9.4 Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin

Die Reaktionsabläufe der exogenen und endogenen Aktivierung führen schließlich zu dem eigentlichen Gerinnungsvorgang, nämlich der Umwandlung des löslichen Fibrinogens in eine unlösliche Faserform, das Fibrin.

9.5 Fibrinolyse-System

Das fibrinolytische System wirkt dem im Gefäßsystem ständig ablaufenden Gerinnungsprozeß entgegen, indem es abgelagertes Fibrin entfernt. Dadurch wird die Blutzirkulation gewährleistet. Die Aktivierung des Systems erfolgt durch Aktivatoren, die im Plasma und in verschiedenen Geweben vorkommen. Die zwei Aktivatoren sind die Urokinase und der Gewebe-Typ-Aktivator. Beide aktivieren das Plasminogen zu Plasmin, welches stark fibrinolytisch wirkt.

9.6 Diagnostik von Krankheitsbildern

Die Anamnese spielt bei der Hämostasestörungen eine wichtige Rolle und sollte eingehend erhoben werden, wobei besonders Blutungsmanifestoren (Art, Dauer, Häufigkeit, genetische Belastung, Medikamente) und Thrombosemanifestoren (Art, Häufigkeit, familiäre Belastung, Medikamente) berücksichtigt werden müssen. Die Basisdiagnostik umfaßt die Thromboplastinzeit (Quick, TPZ), die Partielle Thromboplastinzeit (PTT), die Plasma-Thrombinzeit (PTZ), die Blutungszeit, die Thrombocytenzählung, AT III und Fibrinogen.

9.6.1 Quicktest, TPZ

TPZ heißt Thromboplastinzeit. Dies ist der Basistest für die exogene Aktivierung (Faktor III, VII, X, V, II, I).

Indikationen:

- globaler Suchtest
- vor größeren OPs
- Überwachung der oralen Antikoagulantientherapie (Cumarin-Derivate)
- Vitamin K Mangel
- Leberfunktion (Thrombin und Fibrinogen werden in der Leber synthetisiert)

Hämophilie kann nicht erkannt werden.

In einer Plasmaprobe wird die Fibrinbildung durch die Zugabe von Gewebsthromboplastin und Ca^{2+} -Ionen ausgelöst. Die Zeit von der Zugabe bis zum Eintritt der Gerinnung wird gemessen. Diese Zeit wird in Bezug zur Vorgabe (= 100%) in Prozent angegeben. Die Dauer des Test beträgt normalerweise 10 - 16 Sek., maximal 60 Sek.

9.6.2 PTT

PTT heißt partielle Thromboplastinzeit. Er ist der Basistest für die endogene Aktivierung (Faktor XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I).

Indikationen:

- globaler Suchtest
- vor jeder OP
- Kontrolle der Heparintherapie
- Erkennung Hämophilie A (Mangel an Faktor VIII)
- Erkennung Hämophilie B (Mangel an Faktor IX)

In einer Plasmaprobe wird die Fibrinbildung durch die Zugabe von partiellem Thromboplastin und Ca^{2+} -Ionen ausgelöst. Die Zeitdauer bis zur Gerinnung wird gemessen. Sie beträgt normalerweise 35 - 40 Sek. Bei Leberfunktionsstörungen ist die Zeitspanne größer, weil die meisten Faktoren in der Leber synthetisiert werden.

9.6.3 PTZ

PTZ heißt Plasma-Thrombinzeit.

Indikationen:

- Nachweis von Fibrinogen-Spaltprodukten bei Hyperfibrinolyse
- Kontrolle der fibrinolytischen Therapie mit Urokinase
- Nachweis einer Heparinämie

- Verdacht auf Hypo- oder Dysfibrinogenanämie

In einer Plasmaprobe wird die Fibrinbildung durch die Zugabe einer geringen Menge Thrombin induziert. Die Gerinnungszeit hängt von der Fibrinogenkonzentration ab. Sie wird durch die Anwesenheit von Fibrinogenspaltprodukten und Heparin verlängert. Die Thrombinzeit ist abhängig von der Konzentration der zugesetzten Thrombinmenge. Die Menge sollte so gewählt werden, daß bei Normalplasma eine Gerinnungszeit von 15 ± 2 Sek. erreicht werden.

9.6.4 Blutungszeit

Dieser Test wird bei Störungen der primären Hämostase eingesetzt, und zwar als Suchtest für Thrombocytopenien ($< 100.000 / \text{ml}$), Thrombocytopenien und des von Willebrand-Syndroms.

Es wird die Blutungszeit einer kleinen Hautwunde bestimmt. Größe und Tiefe der Wunde sollten möglichst standardisiert sein, was durch Stechgeräte gewährleistet ist. Normalerweise ergibt sich eine Blutungszeit von 4 - 6 Minuten und hängt hauptsächlich von der Zahl und Funktion der Plättchen ab.

9.6.5 Thrombozytenzahl

Dieser Test wird eingesetzt zur Überprüfung der primären Hämostase und zur Beurteilung der Knochenmarkfunktion. Die Zählung wird entweder elektronisch oder unter dem Mikroskop durchgeführt.

Blutgerinnung

Die plasmatische Gerinnung nach einer Gewebläsion kann sowohl auf exogenem als auch auf endogenem Weg aktiviert werden.

EXOGEN

Vorraussetzung: Gewebsthromboplastin (Faktor III)

Gewebsthromboplastin + VII
↓
führt zur aktiven Form

VII a

VIIa + Ca + Phospholipid

stellt Aktivierungskomplex für Faktor X dar

ENDOGEN

Vorraussetzung: Kontakt von Faktor XII mit Fremdoberflächen oder Kollagen

XII + Kontakt

↓
führt zur aktiven Form

XII a

XIIa + XI + Plättchenfaktor 3

↓
wandelt Faktor IX in seine aktivierte Form

IX a

IXa + VIII + Ca + Phospholipid

↓
stellt Aktivierungskomplex für Faktor X dar

aktiviert ebenfalls IX zu IXa

X a

Xa + V + Ca + Phospholipide

↓
Komplex, der in der Lage ist Prothrombin in Thrombin zu wandeln

Thrombin

Thrombin führt Fibrinogenmoleküle unter Abspaltung zweier Peptide in Fibrinmonomere über, die sofort zu Polymerkomplexen aggregieren

+ XIII

FIBRIN

10 Proteine

Im Plasma sind Hunderte verschiedener Proteine enthalten. Nur bei einem kleinen Teil von ihnen ist allerdings die biologische Funktion bekannt. Manche entfalten ihre Aktivität im Plasma (Gerinnungsfaktoren, Proteininhibitoren), andere gelangen eher zufällig durch Zelluntergang und -abbau in das Blut und haben dort nach heutigem Wissen keine spezielle Aufgabe. Sie können dennoch diagnostisch sehr wichtig sein (z.B. Tumormarker).

Die physiologischen Aufgaben der gewebs- und zellgebundenen Proteine beinhalten:

- Physiko-chemische Funktion: Volumenaktivität und Pufferwirkung
- Transportfunktion (Albumin)
- Zelluläre Infektabwehr
- Stoffwechselsteuerung

Die extrazellulär gelösten Proteine sind verantwortlich für:

- Viskosität, onkotischer Druck
- Pufferwirkung
- Enzyme (Gerinnung, Verdauung)
- Proteohormone / Peptide
- Humorale Infektabwehr (Immunglobuline G, A, M)

Obwohl die Gesamtprotein-Konzentration im Plasma sehr gering ist, gewährleistet sie die Existenz des Intravasalvolumens. Ohne Makromoleküle würden durch Blutdruck und hydrostatischen Druck Wasser, Salz und andere kleine Moleküle aus dem Gefäßbett in den Interstitialraum gepreßt. Eine Verminderung der Proteinkonzentration führt demnach (bei ausreichender Wasserzufuhr) zu Ödemen. Die Proteinkonzentrationen lassen sich unterteilen in eine relative Hypoproteinämie (Wasserretention, Hydrämie), absolute Hypoproteinämie (Abnahme von Albumin), relative Hyperproteinämie (Exsikkose) und absolute Hyperproteinämie (Vermehrung von Immunglobulinen).

10.1 Proteinbestimmungsmethoden

10.1.1 Gesamteiweiß (Biuret)

Liegt einer Änderung der Gesamteiweißkonzentration keine Störung im Wasserhaushalt zugrunde, so kommen nur zwei Ursachen in Frage: entweder eine Albuminverminderung (durch Leberzellschädigung, Eiweißmangelernährung) oder eine Immunglobulinerhöhung (aufgrund Gammopathien).

Die Biuret-Methode zur Bestimmung der Gesamteiweißkonzentration beruht darauf, daß

Ca^{2+} -Ionen mit je 4 N-Atomen von Peptidbindungen im alkalischen Milieu rotviolette Komplexe bilden, die bei 546 nm photometrisch gemessen werden. Die Farbintensität ist proportional der Zahl der Peptidbindungen und von der sonstigen chemischen Zusammensetzung des Proteins unabhängig.

10.1.2 Eiweißelektrophorese

Die Serumelektrophorese stellt eher einen Suchtest auf eine Dysproteinämie dar als ein quantitatives Meßverfahren. Erst massive Konzentrationsänderungen eines Proteins werden sichtbar. Allerdings führen zahlreiche Krankheiten zu einer deutlichen Dysproteinämie, so z.B. Entzündungen, Hepatitis, Leberzirrhose, Karzinome und schwere Hypertriglyceridämie. Die Serumeiweißelektrophorese auf Celluloseacetatfolie ist ein Trennverfahren von Proteinen. Proteine tragen in Abhängigkeit vom pH-Wert ihrer Umgebung eine unterschiedliche Ladung. Legt man eine Spannung an den Objektträger, so bewegen sich die Proteine gemäß ihrer Dichte und Ladung unterschiedlich schnell. Albumin (Wassertransport) bewegt sich am weitesten, gefolgt von α_1 -Globulin, α_2 -Globulin, β -Globulin (akute Phase Proteine) und γ -Globulin (Immunglobulin).

10.1.3 Turbidimetrie

Turbidimetrische Messungen sind Trübungsmessungen. Ein Lichtstrahl durchdringt eine Meßküvette, in der sich die Probe befindet. Mit einem Photometer wird das durchgetretene Licht gemessen. Das Licht wird an ungelösten Partikeln wie Öltröpfchen und Antigen-Antikörper-Konglomeraten gestreut. Ein linearer Zusammenhang zwischen Partikelzahl und -größe und der Extinktion ist nur in einem engen Meßbereich gegeben. Die Streulichtqualität ist unabhängig von der chemischen Zusammensetzung der Partikel.

10.1.4 Nephelometrie

Die Nephelometrische Messung funktioniert im Prinzip genauso wie die turbidimetrische, es wird nur das ausgesendete Licht im rechten Winkel zum eingestrahnten Licht gemessen. Diese Methode wird eingesetzt zur Bestimmung von spezifischen Proteinen (Immunelektrophoretik) und ist eine Methode mit geringer Nachweisgrenze.

10.1.5 Radiale Immundiffusion (RID)

Die RID dient zur Bestimmung von Serumproteinen wie den Immunglobulinen, Transferrin u.a. Dazu wird eine Agarplatte mit einem spezifischen Antiserum hergestellt. In kleine Stanzlöcher werden 5 μl Serum pipettiert. Das Serum diffundiert mit seinen sämtlichen Bestandteilen langsam in den Agar. Treffen dort z.B. IgA und Anti-IgA aufeinander, kommt es zur Reaktion und der Antigen-Antikörper-Komplex wird als trübes Präparat sichtbar. Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der Konzentration der Proteine im Serum und der Größe des Ringes.

10.1.6 Radioimmunassay (RIA)

Die RIA ist eine wichtige Methode zur Bestimmung von Proteohormonkonzentrationen. In einer Probe enthaltene Antigen treten in Konkurrenz mit radioaktiv markierten Antigenen um den Antikörper, der beide in gleicher Weise bindet. Ungebundene Antigene werden von gebundenen getrennt, z.B. über eine weitere Antigen-Antikörper-Reaktion. Je nach Verhältnis zwischen markierten und nicht markierten Antigenen ist die Radioaktivität unterschiedlich hoch, sodaß die Antigen-Konzentration der Probe bestimmt werden kann.

10.2 Gicht (Harnsäure)

Die Gicht ist eine hereditäre (= erblich bedingte) Nukleinsäure Stoffwechselstörung, gekennzeichnet durch eine positive Harnsäurebilanz von mehr als 6,0 - 6,5 mg/dl bei Frauen und 7,0 mg/dl bei Männern (Hyperuricämie). Arthritis urica, Gichtniere und Tophi sind die daraus resultierenden Manifestationen.

Risikofaktoren der primären Gicht sind sowohl endogene Faktoren (90% renale Ausscheidungsstörungen, 10% Intermediärstoffwechselstörung) als auch exogene Faktoren (Berufliche Exposition, purin- und aminosäurereiche Nahrung, übermäßiger Alkoholgenuß, körperliche Überanspruchung, Klimawechsel). Ursachen für sekundäre Hyperuricämie sind u.a. Niereninsuffizienz, starker Abbau von körpereigenem Eiweiß oder Fructoseinfusionen. Als Todesursachen von an Arthritis urica erkrankten Patienten sind Hypertonus, Myokardinfarkt und Urämie zu nennen.

Die Harnsäurebestimmung geschieht vollenzymatisch.

11 Enzyme

Enzyme sind Proteine, die als Katalysatoren wirken und so chemische Reaktionen im Körper beschleunigen. Das Wirkprinzip besteht in der Senkung der Aktivierungsenergie der katalysierten Reaktion. Die Einteilung der Enzyme erfolgt nach den umgesetzten Substraten, den Reaktionstypen oder auch nach klinischen Gesichtspunkten (für im Blut nachweisbare Enzyme). Sie lassen sich nach klinischen Gesichtspunkten wie folgt unterteilen in: plasmaspezifische Enzyme (Aktivität im Plasma), sezernierte Enzyme (organspezifisch) und Zellenzyme (zellgebunden). Als Maß für die Menge eines Enzyms dient seine Aktivität. Messungen werden unter Standardbedingungen durchgeführt (pH-Wert, Temperatur, Substratkonzentration, etc.); sie werden meist photometrisch durchgeführt. Die Verteilung der Enzyme im Serum gibt Aufschluß über mögliche Organerkrankungen, die Menge über den Grad der Erkrankung. Bei massiven Schädigungen werden für Organe spezifische Enzymkonstellationen ins Blut abgegeben, so bei Erkrankungen der Leber- und Gallenwege, der Herz- und Skelettmuskulatur, des Pankreas, des Blutes und bei Tumoren.

Klinisch wichtige Enzyme und ihre Abkürzungen, ihr Vorkommen (in Klammern) und ihre Halbwertszeit:

AP	Alkalische Phosphatase (Leber, Knochen, Intestinum, Placenta), 3 - 7 Tage
ChE	Cholinesterase (Plasma), ca. 10 Tage
CK	Creatinkinase mit Isoenzym CK-MB (Skelett-, Herzmuskel, Gehirn, Lunge), ca. 15 h, CK-MB: 12 ± 4 h
γ GT	Gamma-Glutamyl-Transpeptidase, 3 - 4 Tage
GIDH	Glutamat-Dehydrogenase, 18 ± 1 h
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase, 17 ± 5 h
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase, 47 ± 10 h
LDH	Lactat-Dehydrogenase (fast alle Zellen), LDH1: 113 ± 60 h, LDH5: 10 ± 2 h
SP	Saure Phosphatase (Prostata)
	α -Amylase (Pankreas, Speicheldrüsen), 3 - 6 Stunden
	Lipase, 3 - 6 Stunden

Isoenzyme sind genetisch determinierte Enzyme mit unterschiedlicher Primärstruktur und unterschiedlichen physiko-chemischen Verhalten, jedoch sehr ähnlicher Substrat- und pH-Spezifität. Beispiele: LDH-Isoenzyme, Isoenzyme der Creatinkinase, der Amylase und der Alkalischen Phosphatase.

11.1 Untersuchungsmethoden

Die hohe Spezifität der Enzyme beim Umsatz von Substraten wird zur Enzymbestimmung genutzt. Über zugeschaltete Hilfs- und Indikatorreaktionen läßt sich der Umsatz photometrisch verfolgen. Die Hilfsreagentien müssen im Überschuß vorhanden sein. Beim optischen Test nach Warburg werden als Substrate NAD/NADH₂ und NADP/NADPH₂ verwendet. NADH hat im Wellenbereich von 340 nm ein Absorptionsmaximum, das NAD⁺ fehlt. Die Extinktionsabnahme bei 340 nm ist proportional der umgesetzten NADH-Menge und ist ein direktes Maß für die vorhandene Enzymmenge.

11.2 Organspezifität und Enzymlokalisation

Die Lokalisation gelingt am sichersten, wenn das geschädigte Organ ein oder mehrere Markerenzyme aufweist. Der Nachweis von solchen Enzymen im Blut erlaubt einen unmittelbaren Rückschluß auf das erkrankte Organ, und zwar sowohl auf den Schweregrad und der Ausdehnung der Zellschädigung als auch der Dauer der Zellschädigung. Wegen des hohen labortechnischen Aufwandes werden in der Routinediagnostik nur organspezifische Enzyme bestimmt; Anamnese und klinischer Befund erlauben es glücklicherweise den größeren Aufwand auf die wirklich schwierigen Fälle zu beschränken. Für Verlaufsbeobachtungen ist die biologische Halbwertszeit der Enzyme wichtig.

11.3 Krankheitsbilder

11.3.1 Leber- und Gallenwegserkrankungen

Bei Lebererkrankungen sind folgende Enzyme relevant: GOT, GPT, γ GT, ChE, AP, GlDH, LDH, (HBDH, LAP). Bei einer akuten Virushepatitis ist $GPT > GOT$, das Verhältnis $GOT/GPT < 0,7$. Bei einem alkoholischen Leberschaden sowie einer Fettleber ist GOT höher als GPT und γ GT. Bei einem chronischen Leberschaden sind GOT und ChE erniedrigt sowie GlDH und LDH erhöht. Unklare γ GT-Erhöhungen deuten auf Alkoholabusus oder medikamentöse Phänomene hin.

Eine Hepatitis läßt sich von einer Zirrhose unterscheiden, indem man GOT, GPT, γ GT und ChE bestimmt. Sämtliche Werte sind bei Hepatitis höher als bei Zirrhose, und der Quotient GOT / GPT ist bei Hepatitis < 1 , bei Zirrhose > 2 .

Bei einem Ikterus werden AP und γ GT bestimmt.

11.3.2 Herzinfarkt

Bei Verdacht auf HI werden folgende Enzyme untersucht: CK und Isoenzyme, GOT, LDH, HBDH, GPT. Typischerweise nimmt bei einem HI der CK-Wert rasch zu (Anfang 4 - 8 h, Maximum nach 16 - 36 h) und fällt schnell wieder ab (Normalisierung nach 3 - 6 Tagen). HBDH und LDH steigen auch akut an (Anfang 6 - 12 h, Maximum nach 24 - 60 h), fallen aber langsam wieder ab (normal nach 7 - 15 Tagen). Die für die Enzymdiagnostik notwendige Blutentnahme muß zeitgerecht geschehen, d.h. so früh wie möglich, sowie nach 6, 12, 24 und 48 Stunden; dann in jeweils ein bis zweitägigen Abständen.

Ein CK-Anstieg ohne Herzinfarkt werden beobachtet bei primären und neurogenen Erkrankungen der Skelettmuskulatur, bei einer iatrogenen Schädigung (Operation, i.m. Injektion), bei einem Schockgeschehen, bei Intoxikationen, bei Hypothyreose und bei schwerer Muskelarbeit (Geburt!).

Ein Schock unterscheidet sich vom Herzinfarkt durch den CK/GOT - Quotienten. Ein Wert unter 10 bestätigt eine Herzmuskelschädigung (besonders HI), über 10 eine Skelettmuskelschädigung bzw. Schock. Die Creatinkinase CK ist ein Dimer und besteht aus zwei Untereinheiten M(uscle) und B(rain). Es können sich somit die Isoenzyme MM (im Skelettmuskel), MB (im Herzmuskel) und BB (im Gehirn, Lunge, Placenta) bilden. Neben diesen

cytoplasmatischen CK-Isoenzymen gibt es im Zwischenmembranraum der Mitochondrien die CK-MiMi.

Bei der Infarkt Diagnostik wird demnach CK-MB-Wert bestimmt, falls CK-gesamt mehr als 80 mmol Substrat pro Minute Umsatz / l im Serum und keine CK-BB-Werte im Serum zu finden sind. Liegt der CK-MB-Anteil unter 6%, so liegt eine Skelettmuskelerkrankung vor, andernfalls eine Herzmuskelerkrankung.

11.3.3 Pankreaserkrankungen

Bei unklaren Oberbauchbeschwerden (z.B. Verdacht auf Pankreatitis) werden folgende Enzyme bestimmt: Amylase, Lipase, GOT, GPT, AP, γ GT und ChE. Bei einer Pankreatitis (Entzündung des Pankreas durch Alkohol oder Gallenwegserkrankung) ist folgende Enzymkinetik zu beobachten:

1. Beginn des Amylase Anstiegs im Serum 3 - 6 Stunden nach Auftritt der Symptome
2. Beginn des Amylase Anstiegs im Urin 6 - 12 Stunden nach Auftritt der Symptome
3. Lipase im Serum wie Amylase im Serum
4. Maximum der Veränderungen im Serum 20 - 30 Stunden nach Auftritt der Symptome
5. Bei günstigem Verlauf folgt eine rasche Normalisierung

Die wichtigste Fragestellung beim Einsatz der Amylasebestimmung ist die DD Akuter Oberbauch. Erkrankungen der Speicheldrüsen (Mumps, etc.) Extrauterin gravidität mit Tubenruptur, Niereninsuffizienz, manche nicht-pankreatitische Tumoren und Makro-Amylasämie (ohne Krankheitswert) zeigen eine Amylase-Erhöhung.

11.3.4 Tumormarker

Anzeichen für ein Prostatakarzinom ist ein erhöhter SP-Wert. Die AP ist das Leitenzym der Knochenerkrankungen (osteoblastische Tumoren), und zwar sowohl bei primären als auch bei sekundären (Metastasen von Mamma- und Prostatakarzinomen) und führt zu höchsten Werten.