

p50

▶ Halbsättigungsdruck (Hämoglobin)

PÄ

▶ Präalbumin

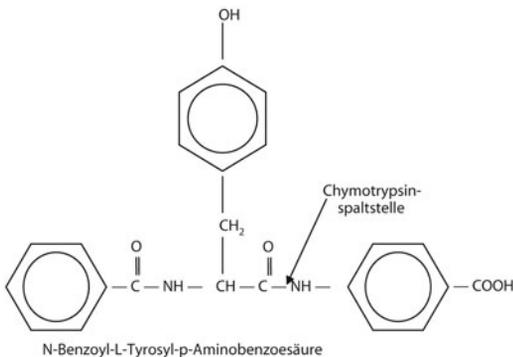
PABA-Test

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Synonym(e). NBT-PABA-Test; N-Benzoyl-L-tyrosyl-p-aminobenzoensäure-Test; Bentiromid-Test; Peptid-PABA-Test

Englischer Begriff. NBT-PABA-test; N-benzoyl-L-tyrosyl-p-aminobenzoic acid test; Bentiromide test

Definition. Indirekter Funktionstest des exkretorischen (digestiven) Pankreas, bei dem das oral applizierte synthetische Tripeptid NBT-PABA (▶ Abb. 1) spezifisch durch ▶ Chymotrypsin in freie PABA (p-Aminobenzoensäure) gespalten wird, die nach Resorption und Konjugation in der Leber renal eliminiert und im Sammelurin quantifiziert wird.



PABA-Test. Abb. 1. Schematische Darstellung des Funktionstests

Durchführung. Testdurchführung ist bisher weder hinsichtlich der NBT-PABA-Dosis (häufig 1,0 g Bentiromid) noch der Dauer der Urinsammelperiode standardisiert.

Allgemeines Vorgehen: Nach Blasenentleerung werden oral 0,15–1,0 g NBT-PABA (Bentiromid) zusammen mit einer sekretionsstimulierenden, standardisierten Lundh-Probemahlzeit (pro Liter Wasser: 60 g Fett, 50 g Protein, 150 g Kohlenhydrate) verabreicht und der Urin über 6–10 h gesammelt. Zur Diurese-Unterstützung werden ~1,5 L Tee oder Wasser getrunken. In dem zeitlich festgelegten Sammelurin wird die PABA-Ausscheidungsmenge gemessen. Um eine mögliche isolierte PABA-Resorptionsstörung auszuschließen, sollte bei pathologischem Testausfall durch Gabe einer äquimolaren Menge reiner PABA, p-Aminosalzylsäure (PAS) oder einer Spurendosis von [¹⁴C] PABA dessen pankreasunabhängige intestinale Resorption und renale Elimination ermittelt werden.

Funktion und Pathophysiologie. Die aus dem Chymotrypsin-spezifischen Substrat durch Chymotrypsin freigesetzte PABA wird durch passive Diffusion schnell resorbiert und anschließend in der Leber partiell zu Hippurat metabolisiert, acetyliert und mit Glycerin oder Glukuronsäure konjugiert in den Urin ausgeschieden. NBT-PABA wird gut toleriert, keine Nebeneffekte. Die PABA-Ausscheidungsmenge dient als Maß der exokrinen Pankreasfunktion, doch können auf-

grund von Resorptionsstörungen, Leberzellinsuffizienz mit Konjugationsstörung und Niereninsuffizienz falsch-pathologische Ergebnisse auftreten. Falsch-normale Testergebnisse sind bei bakterieller Überbesiedlung des Darms mit bestimmten Darmbakterien möglich, die NBT-PABA spalten können.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Sammelurin (im Allgemeinen 6–9 h)

Präanalytik. Patient sollte 12 h nüchtern sein. Urinkonservierung bei 4 °C, vollständige Urinsammlung, korrekte Testdurchführung.

Analytik.

– ▶ **Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie** (HPLC) mit elektrochemischer Detektion: nach alkalischer Hydrolyse in 4 mol/L NaOH bei 120 °C für 60 min spezifisch und sensitiv.

– ▶ **Bratton-Marshall-Reaktion:** Colorimetrische Methode mit p-Dimethylaminocinnamaldehyd (DACA). Bei Erhitzen der Probe in 1 mmol/L HCl für 15 min, 100 °C kommt es durch Kondensation aromatischer Amine mit DACA zur Bildung eines roten Farbstoffes, dessen Absorption bei 546 nm gemessen wird. Sensitivität und Spezifität sind der HPLC unterlegen.

Referenzbereich — Erwachsene. Abhängig von der gewählten Testvariante, nicht allgemeingültig. Bei Einnahme von 0,15 g NBT-PABA (Bentiromid) und 9 h Urinsammelperiode werden > 58 % der applizierten Dosis ausgeschieden.

Indikation.

- Verdacht auf exkretorische Pankreasinsuffizienz nach schwerer akuter und bei chronischer Pankreatitis
- Verlaufskontrolle der chronischen Pankreatitis, nach Pankreasteilresektion u. a.

Interpretation. Falsch-pathologische Ergebnisse treten bei schweren Lebererkrankungen (Konjugationsstörung), entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn, Sprue (Malabsorption) und Niereninsuffizienzen (Eliminationsstörung, ▶ **Kreatinin** > 1,5 mg/dL) auf. Um diese ▶ **Einflussgrößen** zu erkennen ist eine Kontrollresorption von oral verabreichter freier PABA oder einer Spurendosis von [¹⁴C] PABA notwendig.

Diagnostische Wertigkeit. Die Angaben schwanken erheblich und sind teilweise von der gewählten Variante der Testdurchführung abhängig. Bei grenzwertig eingeschränkter Pankreasfunktion beträgt die Sensitivität (▶ **Sensitivität, diagnostische**) 40 %, bei manifester exokriner Pankreasinsuffizienz 63–90 %. Angaben zur Spezifität (▶ **Spezifität, diagnostische**) reichen von 64 bis zu 94 %. Eine abschließende Bewertung im Vergleich zu anderen Parametern der exkretorischen Pankreasfunktion wie pankreasspezifische Elastase (▶ **Elastase, pankreasspezifische**) im Stuhl, ▶ **Stuhlfett**, ▶ **Pankreolauryltest**, (Fluoreszeindilaurat-Test) ist wegen fehlender Standardisierung nicht möglich.

Eine Variante des PABA-Testes mit Bestimmung der PABA-Konzentration im Serum oder Plasma 90 min oder 3 h nach Gabe der Testsubstanz soll höhere Spezifität (88 %), Sensitivität (94 %) und Effizienz (91 %) als der Urintest aufweisen.

Literatur. Scharpé S, Iliano L (1987) Two Indirect Tests of Exocrine Pancreatic Function Evaluated. Clin Chem 33:5–12

Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Henker J et al (2005) Indirect Pancreatic Function Tests in Children. J Pediatr Gastr Nutr 40:107–114

PACAP

▶ Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide

Packungsmaterial

- ▶ Stationäre Phase

PAD

- ▶ Photodioden-Array-Detektor

PAF(platelet activating factor)-Acetylhydrolase

- ▶ Phospholipase A2, Lipoprotein-assoziierte

Pagamsäure

- ▶ Vitaminoide

PAGE

- ▶ Polyacrylamid-Gelelektrophorese

PAH

- ▶ Kohlenwasserstoffe, aromatische polyzyklische

PAH-Clearance

- ▶ *p*-Aminohippursäure-Clearance

PAI-1

- ▶ Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1

Paigen-Test

K.J. LACKNER, D. PEETZ

Englischer Begriff. Paigen test

Definition. Neugeborenencreeningtest auf Galaktosämie

i Neben dem Beutler-Spot-Test (▶ **Beutler-Test**) verbreiteter Screeningtest für Galaktosämie, der erhöhte Konzentrationen von ▶ **Galaktose** und Galaktose-6-Phosphat im Serum nachweist. Das Prinzip beruht auf einer Resistenzentwicklung von *Escherichia coli* gegen den Bakteriophagen C21 in Anwesenheit von Galaktose. Das Bakterienwachstum um eine Blutprobe ist deshalb proportional zur Galaktosekonzentration in der Probe. Die Untersuchung erfolgt mit auf Filterpapier getrockneten Blutproben.

Literatur. Paigen K, Pacholec F, Levy HL (1982) A new method of screening for inherited disorders of galactose metabolism. *J Lab Clin Med* 99:895–907

Schweitzer-Krantz S (2003) Early diagnosis of inherited metabolic disorders towards improving outcome: the controversial issue of galactosemia. *Eur J Pediatr* 162:S50–S53

Pak

- ▶ Autoantikörper gegen Pankreassekret

PAK

- ▶ Kohlenwasserstoffe, aromatische polyzyklische

Palindrom

R. WEISKIRCHEN

Englischer Begriff. palindrome; inverted repeat

Definition. Wort, Satz oder Vers, der von rechts nach links gelesen gleich lautet wie von links nach rechts

i In der ▶ **Molekularbiologie** bezeichnet ein Palindrom (griech: palindromos = wieder zurücklaufend) eine ▶ **Nukleotidsequenz** auf DNA-Doppelstrangmolekülen, die in der entsprechenden Leserichtung auf den beiden komplementären Strängen identisch ist. Beispiele sind die Erkennungssequenzen von ▶ **Restriktionsenzymen** oder Proteinbindungsstellen an der DNA, wie sie z. B. von einigen Transkriptionsfaktoren verwendet werden.

Literatur. Stryer L (1990) *Biochemie. Spektrum der Wissenschaft* Verlagsgesellschaft, Heidelberg

Palladium

D. MEISSNER

Englischer Begriff. palladium

Definition. Palladium (chemisches Symbol: Pd) ist ein Edelmetall, gehört zur Gruppe der Platinmetalle, hat die Ordnungszahl 46 und eine relative Atommasse von 106,4. Es ist ein nichtessenzielles Spurenelement.

i Palladium hat keine physiologische Bedeutung. Medizinische Anwendung findet es als Bestandteil von Edelmetall-Legierungen in Stomatologie und Orthopädie sowie als radioaktives Isotop (¹⁰³Pd) in der Onkologie. Die Gefährdung des Menschen durch Palladium ist bisher nur unzureichend untersucht, Grenz- oder Richtwerte liegen nicht vor. Allergische Reaktionen sind möglich, deshalb wird empfohlen, Arbeitsplätze mit guten Absaugvorrichtungen zu versehen und metall-sensibilisierten Personen Pd-haltigen Zahnersatz nur nach Prüfung im Epikutantest zu implantieren.

Bei unbelasteten Personen liegt die Pd-Konzentration in Körperflüssigkeiten unter der Nachweggrenze.

Literatur. Wiesmüller GA, Henne A, Leng G (1995) *Metalle/Palladium*. In: Wichmann HE, Schlipkötter HW, Fülgraff G (Hrsg) *Handbuch der Umweltmedizin*. ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg/Lech, VI-3

Palmitinsäure

- ▶ Fettsäuren

Palmitoleinsäure

- ▶ Fettsäuren

***p*-Aminohippursäure-Clearance**

- ▶ *p*-Aminohippursäure-Clearance

PANCA

- ▶ Autoantikörper gegen Granulozyten-Zytoplasma

Pandy-Reaktion

- ▶ Liquor-Pandy-Reaktion

Pankreas-Amylase

- ▶ Amylase

Pankreas-Azinuszell-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Pankreassekret

Pankreas-Elastase

- ▶ Elastase, pankreasspezifische

Pankreas-Inselzell-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Pankreasinseln

Pankreas-Lipase

- ▶ Lipase, pankreatische

Pankreolauryltest

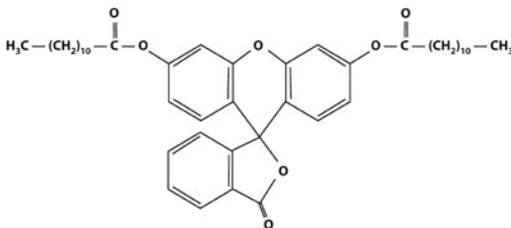
A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Synonym(e). Fluoreszeindilaurat-Test; FDL-Test

Englischer Begriff. fluorescein dilaurate (FDL)-test; pancreolauryl-test

Definition. Indirekter Funktionstest des exkretorischen (digestiven) Pankreas, bei dem das oral applizierte synthetische Substrat Fluoreszeindilaurat durch Arylesterasen des Pankreas in freies ▶ **Fluoreszein** gespalten wird, das nach Resorption renal eliminiert und im Sammelurin quantifiziert wird.

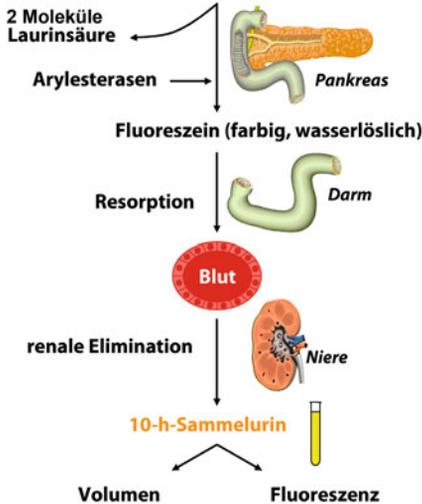
Durchführung. Nach Blasenentleerung wird die farblose, schwer wasserlösliche, daher nicht resorbierbare Testsubstanz FDL (Dilaurinsäureester des Fluoreszein, Molmasse 697, 2 mg; ▶ **Abb. 1**) zusammen mit einem genormten, die Pankressekretion stimulierenden Frühstück oder einer Lundh-Probemahlzeit (▶ **Lundh-Test**) (pro Liter Wasser: 60 g Fett, 50 g Proteine, 150 g Kohlenhydrate) spezifisch durch pankreatische Arylesterasen (EC 3.1.1.2) in Gegenwart von Gallensäuren in freies, wasserlösliches, resorbierbares ▶ **Fluoreszein** und 2 Moleküle Laurinsäure hydrolysiert. Fluoreszein wird nach Resorption z. T. in der Leber konjugiert und über die Nieren eliminiert (▶ **Abb. 2**). Die im 10-h-Sammelurin ausgeschiedene Fluoreszeinmenge wird nach Alkalihydrolyse colorimetrisch quantifiziert. Um Störungen der Resorption und renalen Elimination als Ursachen für falsch-positive Ergebnisse auszuschließen, wird 2 Tage später reines Fluoreszein-Natrium (94 mg) als Kontrolle oral verabreicht und dessen Ausscheidungsmenge im Urin als Bezugsgröße gemessen.



C₄₄H₆₆O₇

Pankreolauryltest. **Abb. 1.** Fluoreszeindilaurat

Fluoreszeindilaurat (farblos, nicht resorbierbar)



Pankreolauryltest. **Abb. 2.** Schematische Darstellung der Testdurchführung

Eine Testvariante mit Messung des Fluoreszeinkonzentrationsanstieges im Serum in 30 min-Intervallen über einen Zeitraum von 4 h nach Gabe der Testsubstanz ist ebenfalls in (seltener) Anwendung.

Funktion und Pathophysiologie. Die hydrolytische Spaltung des FDL erfolgt nicht durch ▶ **Lipase**, sondern durch pankreatische Aryleste-

rasen, die in diesem Funktionstest als Kenngrößen der exkretorischen Pankreasfunktion dienen. Sie benötigen zur Aktivität ▶ **Gallensäuren**. Resorbiertes Fluoreszein hat eine kurze Halbwertszeit, wird teilweise in der Leber zum Fluoreszeinglukuronid konjugiert und renal schnell eliminiert. Einschränkungen der durch ein standardisiertes Probe-frühstück stimulierten Sekretion von Arylesterasen sind hinweisend auf eine exkretorische Pankreasinsuffizienz.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. 10-h-Sammelurin

Präanalytik. Konservierung bei 4 °C, vollständige Urinsammlung, korrekte Testdurchführung

Analytik. Nach Mischung des Sammelurins exakte Volumenbestimmung und alkalische Hydrolyse eines Aliquots bei 70 °C zur Spaltung des farblosen Kopplungsproduktes Fluoreszeinglukuronid in freies Fluoreszein. Spektrometrische Messung bei 492 nm und Berechnung der prozentualen Fluoreszein-Ausscheidung nach der Formel:

$$\text{Ausscheidung (\% verabreichter Dosis)} = \frac{\text{Extinktion} \times \text{Urin-volumen (ml)}}{35}$$

Die Berechnung des Test (T)/Kontroll (K)-Quotienten erfolgt nach der Formel:

$$\frac{T}{K} = \frac{T \times 100}{K}$$

T = Farbstoffausscheidung nach der Testsubstanz (FDL)

K = Farbstoffausscheidung nach der Kontrollsubstanz (Fluoreszein)

Referenzbereich — Erwachsene. T/K-Quotienten (▶ **Tab. 1**)

Pankreolauryltest. Tab. 1. Referenzbereiche	
Interpretation	T/K-Quotient
Normalfunktion	> 30
Pankreasinsuffizienz	< 20
Grauzone	20–30 (Wiederholung empfohlen)

Indikation.

- Verdacht auf exkretorische Pankreasinsuffizienz nach schwerer akuter Pankreatitis und bei chronischer Pankreatitis
- Verlaufskontrolle der chronischen Pankreatitis, nach Pankreasteilresektion, Hämochromatose u. a.

Interpretation. Der Test diagnostiziert zuverlässig die schwere exokrine Pankreasinsuffizienz, während bei leichter oder mäßiger Insuffizienz falsch-normale Ergebnisse erhalten werden können. Interferenz mit hochdosierten ▶ **Vitamin B2** (Riboflavineigenfarbe) und Sulfasalazinpräparaten, die ebenso wie Pankreasenzyme fünf Tage vor der Untersuchung abzusetzen sind. Falsch-pathologische Ergebnisse bei Cholestasen (mangelhafte enzymatische Hydrolyse des Esters durch Gallensäuremangel), nach Billroth-II-Magenresektion und bei entzündlichen Darmerkrankungen (Malabsorption) möglich (▶ **Tab. 2**).

Pankreolauryltest. Tab. 2. Ursachen für Fehlinterpretationen des FDL-Tests	
Ergebnisse	
falsch-normal	falsch-pathologisch
<ul style="list-style-type: none"> — leichte exokrine Pankreasinsuffizienz — Enzymsubstitution nicht abgesetzt — hochdosierte Gabe von Riboflavin (Vitamin B2) — Medikation mit Sulfasalazinpräparaten 	<ul style="list-style-type: none"> — Resorptionsstörungen (z. B. Zöliakie, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen) — Gallenabflussstörungen (mangelhafte Esterhydrolyse) — Zustand nach Billroth-II-Operation



Diagnostische Wertigkeit. Bei manifester Insuffizienz beträgt die Sensitivität 67 % und Spezifität 89 %. Bei nur grenzwertig eingeschränkter Pankreasfunktion ist die Sensitivität 38 %, (noch) normale Testergebnisse schließen leichtere Insuffizienzen nicht aus. Ein normaler Test macht hingegen eine mäßige bis schwere Insuffizienz des exokrinen Pankreas unwahrscheinlich.

Literatur. Lawson N, Chesner I (1994) Tests of exocrine pancreatic function. *Ann Clin Biochem* 31:305–314

Pankreozymin

► Cholecystokinin

Panoptische Färbung nach Pappenheim

► Pappenheim-Färbung

P1-Antigen

► Globosid-Blutgruppenkolektion

Pantothensäure

R. DRIESCH

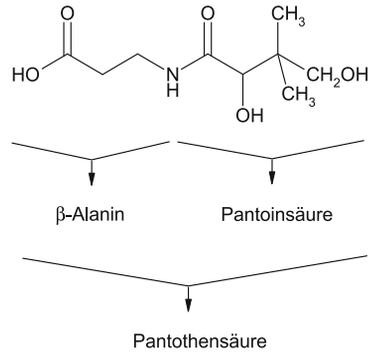
Synonym(e). Antidermitisfaktor; Vitamin B3

Englischer Begriff. pantothenic acid

Definition. Wasserlösliches Vitamin, Bestandteil von Coenzym A und Acetyl-CoA

Molmasse. 219,2 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Pantothensäure besteht aus β-Alanin und Pantoinsäure (2,4-Dihydroxy-3,3-Dimethyl-Butyrat; ► Abb. 1). In der Natur kommt nur das biologisch aktive (*R*)-Enantiomer, D-(+)-Pantothensäure, vor. Auch sein Alkohol, das D-Panthenol, ist biologisch aktiv. Pantothensäure ist in der Natur und damit in der Nahrung (Innereien, Fleisch, Getreidearten, Gemüse, Obst) weit verbreitet. In freier Form als Pantothensäure nur in sehr geringen Mengen vorkommend, findet man sie jedoch praktisch in jeder lebenden Zelle als Bestandteil des Coenzym A (► Abb. 2). Mit der Nahrung aufgenommenes Coenzym A wird im Dünndarm zu Pantethin und Pantothensäure hydrolysiert, wobei ersteres durch eine Pantetheinase zu Pantothensäure gespalten wird. Pantothensäure, Pantethin und Panthenol werden dosisabhängig aktiv bzw. passiv resorbiert. Panthenol wird im Organismus in die Säure überführt. Während im Serum überwiegend freie Pantothensäure an Plasmaproteine gebunden vorliegt, findet sich in den Erythrozyten Pantothensäure über-

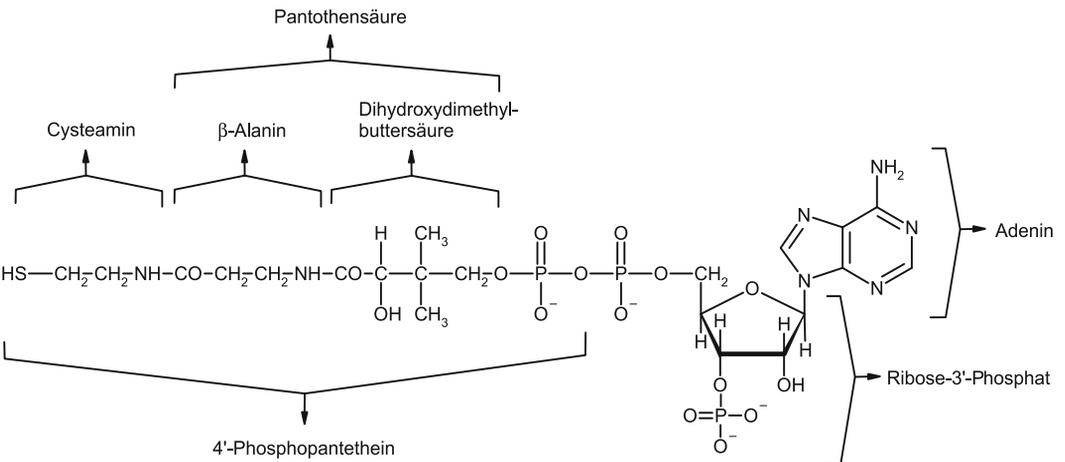


Pantothensäure. Abb. 1. Strukturformel

wiegend als Coenzym A. Deshalb sind die Pantothensäurespiegel im Vollblut deutlich höher als die im Serum. In den Zellen der Organe Leber, Niere, Nebenniere, Gehirn, Herz und Testes entsteht die hohe Konzentration an Coenzym A aus Pantothensäure über eine 5-stufige Reaktionsfolge. Die Ausscheidung mit dem Harn erfolgt überwiegend als Pantothensäure oder auch als 4-Phosphopantethin.

Funktion und Pathophysiologie. Pantothensäure ist Baustein von 4-Phosphopantethin und damit Bestandteil der biologisch aktiven Formen Coenzym A (CoA oder CoA-SH) und des Acyl-Carrier-Proteins (ACP). Beide sind Überträger von Acylgruppen. CoA kann Essigsäure und andere Karbonsäuren in energiereiche Bindungen aufnehmen. Das wichtigste Acylderivat ist Acetyl-CoA („aktivierte Essigsäure“) für das es im Stoffwechsel einen eigenen metabolischen Pool gibt. Acetyl-CoA kann aus Fettsäuren, Kohlehydraten und Aminosäuren stammen und der Fettsäuresynthese, Cholesterinsynthese und dem Citratzyklus zur Verfügung stehen. Die Biosynthese der langkettigen Fettsäuren verläuft am Fettsäuresynthetase-Komplex, wobei 4-Phosphopantethin als Prothetische Gruppe des Acyl-Carrier-Proteins in diesem Komplex dient.

Wegen des weit verbreiteten Vorkommens von Pantothensäure in tierischen wie pflanzlichen Quellen sind Mangelerscheinungen, die auf einem isolierten Defizit beruhen, relativ selten. Bei Auftreten eines Pantothensäuremangels fehlen häufig auch die anderen wasserlöslichen B-Vitamine wie Thiamin (► Vitamin B1), Riboflavin (► Vitamin B2) und Niacin. Charakteristische Symptome einer manifesten Avitaminose sind: Erkrankungen der Haut in Form einer Dermatitis und insbesondere das „Burning Feet“-Syndrom, d. h. Missempfindungen und Schmerzen im Bereich der Zehen und Fußsohlen. Eine un-



Pantothensäure. Abb. 2. Coenzym A

zureichende Aufnahme von Pantothensäure aus der Nahrung führt zu einer verminderten Ausscheidung im Urin, die unter 1 mg/Tag liegt.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. 24-h-Sammelurin, Vollblut, Serum

Präanalytik. keine besonderen Maßnahmen

Analytik. Neben mikrobiologischen Tests kommen für Routineuntersuchungen Gaschromatographie und Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie zur Anwendung. Für die Messung von CoA und ACP sind enzymatische Assays verfügbar.

Referenzbereich — Erwachsene. Mittlere Pantothensäureausscheidung im Harn für Erwachsene: 4,8 mg/Tag (3,7 mg/g Kreatinin) Bei einer Ausscheidung von weniger als 1 mg/Tag besteht der Verdacht auf eine unzureichende Zufuhr.

Total-Pantothensäure im Vollblut bei Erwachsenen:

1120–1960 µg/L (5,0–8,8 µmol/L)

Total-Pantothensäure im Serum bei Erwachsenen:

211–1096 µg/L (0,95–4,93 µmol/L)

Referenzbereich — Kinder. nicht verfügbar

Indikation. Chronische Fehl- oder Mangelernährung

Interpretation. Da die Urinausscheidung direkt proportional der Nahrungsmittelzufuhr von Pantothensäure ist, wird zur Beurteilung der Vitaminversorgung die Ausscheidung im Urin gemessen. Dies soll ein besserer Parameter zur Beurteilung sein als die Vollblut- oder Serumbestimmung.

Literatur. Mc Cormick DB, Klee GG (2001) Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 5th edn. WB Saunders, Philadelphia
Bässler KH, Golly I, Loew D et al (2002) Vitaminlexikon. 3. Aufl. Urban und Fischer, München

PAO

▶ Peak acid output

PAP

▶ Phosphatase, prostataspezifische saure; ▶ Plasmin-Plasmininhibitor-Komplex

Papaintest

▶ Enzymtest

Papaver somniferum L.

▶ Mohn

Papierabklatsch

R. WESTERMEIER

Englischer Begriff. paper replica

Definition. Ein Papierabklatsch von Geloberflächen dient der Visualisierung von elektrophoretisch getrennten oder fokussierten Proteinbanden direkt mit Coomassie- oder Zymogramm-Anfärbung oder indirekt mit Antikörpern in einem Immunprintverfahren.

i Protein- oder Enzymbanden in einem (granulierten) Sephadex-Flächgel, in welchem eine präparative ▶ **Isotachophorese** oder ▶ **isoelektrische Fokussierung** durchgeführt wurde, visualisiert man mit einem Papierabklatsch. Da man Proteinbanden in granulierten Gelen nicht anfärben kann, nimmt man mit einem Filterpapier einen Abklatsch von der Oberfläche und färbt das Papier kurz mit ▶ **Coomassie-Färbung** oder einem Substrat-Farbstoffreagenz zur spezifischen Visualisierung von Enzymen.

Beim Immunprint nimmt man einen Abklatsch mit einem antikörpergetränkten Filterpapier, wäscht die nicht-präzipitierten Antigene und Antikörper mit physiologischer Kochsalzlösung aus und färbt

die ▶ **Immunkomplexe** anschließend mit Coomassie Brilliant Blau (▶ **Coomassie-Färbung**).

Literatur. Westermeier R (1990) Elektrophorese-Praktikum. VCH, Weinheim

Papierelektrophorese

R. WESTERMEIER

Englischer Begriff. paper electrophoresis

Definition. Variante der Elektrophorese mit Auftrennung von geladenen Substanzen, wie z. B. Proteinen oder Aminosäuren, im elektrischen Feld in einem Papierstreifen als Trennmedium.

i Aufgrund der Ladungsunterschiede wandern unterschiedliche Moleküle im elektrischen Feld mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten und werden auf diese Weise in Zonen aufgetrennt. Die Papierporen sind relativ groß, deshalb spielt die Molekülgröße für die Wanderungsgeschwindigkeit der Moleküle keine Rolle. Die Zonen werden mit Protein-, Peptid- oder Aminosäure-spezifischen Färbungen detektiert.

Papier als Trennmedium für Elektrophoresen ist von anderen, inneren Materialien wie Celluloseacetatfolien (▶ **Celluloseacetatfolien-Elektrophorese**), Agarose- (▶ **Agarosegelelektrophorese**) und Polyacrylamidgelen (▶ **Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese**) abgelöst worden. Die meisten Probleme betrafen die Adsorption von Proteinen am Papier, ungleichmäßige Poren und hohe Elektroendosmose. Zuletzt wurden Papierelektrophoresen nur noch zur Auftrennung von Aminosäuren und niedermolekularen Peptiden eingesetzt. Diese Trennungen werden heutzutage mit ▶ **Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie** und ▶ **Kapillarelektrophorese** durchgeführt.

Literatur. Westermeier R (2004) Elektrophorese-Praktikum. VCH, Weinheim

PAPP-A

▶ Pregnancy-Associated-Plasma-Protein A

Pappenheim-Färbung

H. BAUM

Synonym(e). Panoptische Färbung nach Pappenheim

Englischer Begriff. Pappenheim stain

Definition. Kombination der Färbemethoden nach May-Grünwald und Giemsa.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Ein luftgetrocknetes Präparat wird in einer unverdünnten ▶ **May-Grünwald-Lösung** (Eosin-Methylenblau) 3 min fixiert und gefärbt. Anschließend wird mit Aqua dest. gespült. Es folgt eine Färbung für 15–20 min in einer 1:10 verdünnten Giemsa-Lösung (Azur-Eosin-Methylenblau). Daraufhin wird wiederum mit Aqua dest. gespült und das Präparat an der Luft bei Raumtemperatur getrocknet.

Einsatzgebiet. Morphologische Differenzierung von Blutaussstrichen, Knochenmarkpräparaten, Zytozentrifugenpräparate anderer Körperflüssigkeiten.

Untersuchungsmaterial. unfixiertes, luftgetrocknetes Präparat

Fehlermöglichkeit.

- Verwendung ungepufferter Färbelösung
- Wasser zur Verdünnungszwecken ist zu sauer

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Einfach durchzuführende Färbemethode; sie ist sowohl halb- als auch vollautomatisierbar. Die Kosten sind insgesamt gering.

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Standardmethode zur Färbung von Blutaussstrichen, Knochenmarkpräparaten und ▶ **Zytozentrifugenpräparaten**. Bei optimaler Ausführung ist sie allen anderen

Färbemethoden (Wright, Romanowski, etc.) in ihrer Differenzierungsfähigkeit überlegen.

Literatur. Diagnostica MERCK (1986) Hämatologische Labormethoden. 4. Aufl. GIT Verlag, Darmstadt, S 27–28

Pappenheim-Körper

H. BAUM

Synonym(e). Siderosom

Englischer Begriff. Pappenheim bodies

Definition. Kleine basophile Punkte in Erythrozyten

i Pappenheim-Körperchen sind kleine, nur vereinzelt nachweisbare basophile Punkte in **Erythrozyten**. In der **Berlinerblau-Reaktion** können diese Körper angefärbt werden, da es sich um Eisenkörperchen (Siderosomen) handelt. Diese Erythrozyten werden auch als **Siderozyten** bezeichnet. Vermehrt nachweisbar sind die Pappenheim-Körperchen bei alkoholtoxischer Anämie und myelodysplastischen Syndromen (meist bei einer refraktären Anämie mit **Ringsideroblasten RARS**).

Literatur. Binder T, Diem H, Fuchs R et al (2012) Pappenheim-Färbung: Beschreibung einer hämatologischen Standardfärbung – Geschichte, Chemie, Durchführung, Artefakte und Problemlösungen. J Lab Med 36: 293–309

Koepfen KM, Heller S (1991) Differentialblutbild (panoptische Färbung). In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzell Diagnostik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 174

Paraalbumin

▶ Alloalbumine

Para-Boobay-Phänomen

▶ Hh-Blutgruppensystem

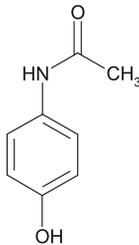
Paracetamol

W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

Synonym(e). Acetaminophen

Englischer Begriff. acetaminophen; paracetamol

Definition. Analgetikum (▶ Abb. 1), das bei Überdosierung zur akuten Leberdystrophie führt.



Paracetamol. Abb. 1. Strukturformel

Molmasse. 151,17 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Paracetamol wird nach oraler Gabe rasch resorbiert, die Bioverfügbarkeit beträgt 65 %, bei rascher Magenentleerung bis zu 90 %. Es wird hepatisch zu einem reaktionsfähigen Iminochinonderivat metabolisiert, das durch Verbindung mit **Glutathion** oder Sulfat entgiftet und nach Konjugation z. B. mit Glukuronsäure renal eliminiert wird. Nur 3 % der Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden.

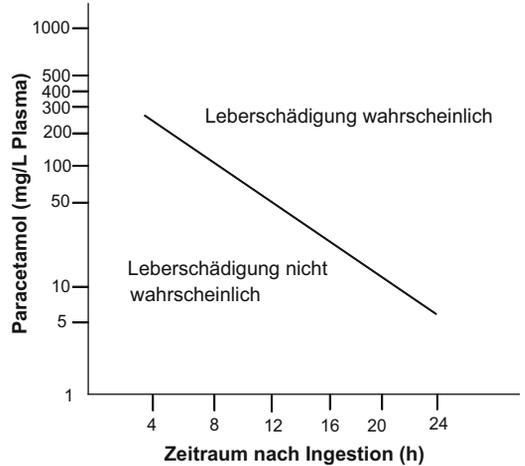
Halbwertszeit. 2–4 h (Plasma)

Funktion und Pathophysiologie. Bei Zufuhr toxischer Mengen von

Paracetamol steht nicht genügend Glutathion zur Entgiftung des toxischen Iminochinon-Derivates zur Verfügung, und es kommt zur Leberschädigung. Bei entsprechender Gefährdung muss umgehend die Antidotbehandlung (z. B. *N-Acetylcystein*) begonnen werden. Unbehandelt oder nicht rechtzeitig behandelt kann es zu schwerer Leber- und auch Nierenschädigung kommen, die eine Lebertransplantation erforderlich macht.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum (S), Plasma (P), Urin

Analytik. Immunoassay. Farbreaktion (Price): Enzymatische Spaltung von Paracetamol, Umsetzung des freigesetzten 4-Aminophenol mit *o*-Kresol in ammoniakalischer Kupfersulfatlösung zu Indophenolfarbstoff. HPLC, GC-MS, LC-MS/MS (▶ Abb. 2).



Paracetamol. Abb. 2. Rumack-Peterson-Nomogramm [nach: Rumack (1978)]

Indikation. Verdacht auf Intoxikation

Interpretation. Die Antidotgabe muss bei Vergiftungsverdacht ggf. vor Eintreffen des Analysenergebnisses eingeleitet werden. Empfohlen wird die Entnahme von zwei Blutproben zur Paracetamolbestimmung im Abstand von 4 h. Die Leberschädigung wird 12–36 h nach Ingestion klinisch-chemisch im Plasma erkennbar:

- Antithrombin-III-Abfall,
- Prothrombinzeitverlängerung,
- Fibrinogenabfall,
- Pseudocholinesteraseabfall,
- Bilirubinanstieg.

Therapeutischer Bereich (S, P): 2,5–25 mg/L; toxisch: > 70 mg/L; komatös/letal: > 150 mg/L

Literatur. König H, Hallbach J (2009) Paracetamol. In: Külpmann WR (ed) Clinical toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, pp 203–207

Rumack BH, Peterson RG (1978) Acetaminophen overdose: incidence, diagnosis, and management in 416 patients. Pediatrics 62: Part 2 (Suppl.) 898–903

Parainfluenza-Viren

W. STÖCKER, C. KRÜGER

Englischer Begriff. Parainfluenza virus

Beschreibung des Erregers. Die Parainfluenza-Viren gehören zur Familie *Paramyxoviridae* und hier zur Subfamilie *Paramyxovirinae*. Man unterscheidet 4 Serotypen, die in zwei verschiedene Genera fallen. Die menschlichen Parainfluenza-Viren 1 und 3 gehören zum Genus *Parainfluenzavirus*, die Serotypen 2, 4a und 4b zum Genus *Rubulavirus*.

Erkrankungen. Infektionen mit Parainfluenza-Viren treten vor allem im Kleinkindalter auf. Die Durchseuchungsrate bei Kindern bis 10 Jahren liegt bei 90 %. Die Viren sind weltweit verbreitet, und alle Serotypen, außer Serotyp 4, kommen häufig vor. Die Infektionen treten endemisch und epidemisch auf.

Als natürlicher Wirt ist nur der Mensch bekannt. Die Übertragung erfolgt durch direkten Personkontakt oder durch Tröpfcheninfektion. Die Inkubationszeit beträgt 2–6 Tage. Die Viren lösen grippeähnliche Symptome (Parainfluenza) aus. Oft ist der tiefere Respirationstrakt betroffen, weshalb es zu fieberhafter Laryngotracheobronchitis, Bronchitis, Bronchiolitis oder Bronchopneumonie kommt. Bei schweren Verlaufsformen kann sich im Kindesalter ein Pseudokrapp ausbilden, möglicherweise mit einer allergischen Komponente. Weitere Komplikationen sind Otitis media und bakterielle Superinfektionen mit Pneumokokken, Staphylokokken oder *Haemophilus influenzae*. Bei immunkompromittierten Patienten mit Systemerkrankungen kann eine Parainfluenzainfektion tödlich verlaufen. Normale Erwachsene entwickeln nach Infektion nur einen leichten Katarrh des oberen Respirationstrakts. Bei schweren Verlaufsformen ist eine symptomatische Therapie zur Stützung der Lungen- und Kreislauffunktion indiziert.

Analytik. **Direktnachweis:** Ein Antigennachweis in infizierten Zellen des Respirationstrakts ist durch direkte Immunfluoreszenz oder ELISA möglich. Parainfluenza-Viren können auch mittels ▶ **Polymere-Kettenreaktion** (PCR) (Reverse-Transcriptase-PCR, ▶ **RT-PCR**) nachgewiesen werden.

Kultur: Die Virusanzucht erfolgt auf geeigneten Zellkulturen (Affenieren-, Verozellen), und die Identifikation durch Prüfung verschiedener Eigenschaften wie Hämasorption, Hämagglutination, Hämagglutinationshemmung, Hämolyse, direkte Immunfluoreszenz oder ELISA. **Serologie:** Serumantikörper gegen Parainfluenza-Viren werden mit ELISA, indirekter Immunfluoreszenz, Komplementbindungsreaktion, Hämagglutinationshemmung, Neutralisationstest oder Komplementfixierung untersucht.

Untersuchungsmaterial und Probenstabilität. **Direktnachweis und Kultur:** Nasenrachen-Absaugsekret, Rachenpflüßwasser, Rachenabstriche und andere menschliche Proben (PCR). Die Proben sollten gekühlt transportiert und innerhalb von 6 (PCR) und 24 h (Kultur, direkte Immunfluoreszenz) analysiert werden.

Serologie: Serum oder Plasma sind für den Nachweis der Antikörper bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

Diagnostische Wertigkeit. Die Viruskultur und der Antigennachweis sind von primärer Bedeutung, da die serologische Diagnostik wegen der großen Verbreitung der Parainfluenza-Viren und aufgrund von Kreuzreaktionen zwischen den unterschiedlichen Paramyxoviren beeinträchtigt ist. Der spezifische IgM-Nachweis gestattet eine frühzeitige Diagnose, und durch einen signifikanten Anstieg des spezifischen IgG um den Faktor 10 innerhalb 1–3 Wochen ist eine retrospektive serologische Diagnose möglich.

Literatur. Collins P, Chanock RM, McIntosh K (1996) Parainfluenza viruses. In: Fields Virology, 3. Aufl. Lippincott-Raven, S 1205–1241
Wilks D, Farrington M, Rubenstein D (2003) (Hrsg) The infectious disease manual. Blackwell, 2. Aufl. S 346

Paralleler diagnostischer Test

▶ Test, paralleler diagnostischer

Parallelverarbeitung

O. COLHOUN

Definition. Parallelverarbeitung von Online-Anschlüssen durch die ▶ **Labor-EDV** oder hierfür spezialisierte Software (Middleware)

f Fähigkeit der Software, im Rahmen der Laborverantwortung für Point-of-care-Analysengeräte z. B. die Messwerte und Qualitätskontrolldaten einer größeren Anzahl von Blutzucker-Messgeräten zu verarbeiten. Dabei werden die peripher ermittelten Messwerte als solche

gekennzeichnet in den Labor-Befundbericht integriert und sind somit jederzeit zentral zur Einsicht verfügbar. Die zentrale Qualitätskontrolle obliegt einer benannten verantwortlichen Person im klinischen Laboratorium, welcher die Software eine ständige Übersicht der Geräte und Kontrollmessungen verschafft. Bei Verstößen gegen Qualitätskontrollregeln wird das betreffende periphere Messgerät für die Analytik gesperrt.

Paralog

R. WEISKIRCHEN

Englischer Begriff. paralog

Definition. Große Ähnlichkeiten zwischen nichtallelen chromosomalen Abschnitten, DNA-Sequenzen oder ▶ **Genen** innerhalb einer Spezies, die auf eine enge evolutionäre Verwandtschaft hindeuten, die seit einem bestimmten Zeitpunkt vor oder nach der Aufspaltung verschiedener Spezies bestehen kann.

f Während ▶ **orthologe** Gene im Rahmen der Evolution eine gleiche Funktion behalten, entwickeln Paraloge oftmals neue Funktionen, die jedoch mit der des Ausgangsgens, von der eine Duplikation angefertigt wurde, verwandt sind; die beiden menschlichen α -Globuline sind beispielsweise paralog.

Literatur. Strachan T, Read AP (1996) Molekulare Humangenetik. Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg

Paramagnetismus

J. KNECHT

Englischer Begriff. paramagnetismus

Definition. Der Paramagnetismus ist eine Form des Magnetismus, bei der ein Stoff (z. B. antikörperbeschichtete Latexbeads) ohne äußeres Magnetfeld H kein messbares magnetisches Moment zeigt, in Anwesenheit eines äußeren Feldes jedoch eine Magnetisierung M erhält.

f Bei den magnetischen Eigenschaften von Stoffen unterscheidet man zwischen ferro-, antiferro oder ferrimagnetischen Materialien und den dia- und paramagnetischen Stoffen.

Die Grundlage der Unterscheidung ist das Verhalten von Stoffen im inhomogenen Magnetfeld. Solche Materialien, die sich von Stellen hoher Magnetfeldstärke zu Stellen geringer Feldstärke bewegen, sind Diamagnetika und die Abstoßung im Magnetfeld ist temperaturunabhängig.

Dagegen sind die Stoffe, die sich entgegengesetzt verhalten, also beim inhomogenen Magnetfeld in Richtung des stärkeren Feldes wandern, Paramagnetika. Die Anziehung der Paramagnetika ist temperaturabhängig.

Im Unterschied zum Diamagnetismus ist der Paramagnetismus gleichgerichtet zum äußeren Feld und verstärkt dieses. Außerdem ist der Effekt betragsmäßig wesentlich größer. Dies liegt daran, dass im Gegensatz zu den Diamagnetika, bei denen durch das äußere Feld die mikroskopischen magnetischen Momente erst induziert werden und ihrer Ursache entgegenwirken (Lenz-Regel), die Paramagnetika permanente mikroskopische Dipole haben, die vom äußeren Feld lediglich ausgerichtet werden. Auf Grund der thermischen Bewegung sind diese Dipole bei den Paramagnetika bei Zimmertemperatur statistisch verteilt, da die Wärmeenergie dann weitaus größer ist als die zum Umklappen der Spins benötigte Energie.

Eine Messanordnung zur Unterscheidung von dia- und paramagnetischen Materialien ist die magnetische Waage, mit der man die Kraft misst, die ein inhomogenes Magnetfeld auf die Probe in diesem Feld ausübt.

Die Magnetisierung M eines Stoffes ist der magnetischen Feldstärke H proportional: $M = \chi \times H$. Der Faktor χ ist die magnetische Suszeptibilität (meist als molare oder Molsuszeptibilität χ_{mol} angegeben). Die Suszeptibilität hat im Falle des Diamagnetismus ein negatives, in den übrigen Fällen ein positives Vorzeichen. Beim Dia- und Paramagnetismus ist sie unabhängig vom angelegten Magnetfeld.

Die Messung der magnetischen Suszeptibilität wird zur Strukturaufklärung von Komplexen der Übergangsmetalle angewendet, auch in biologischen Systemen.

In der Klinischen Chemie werden paramagnetische Partikel, z. B. Polystyrolkugeln („beads“), die mit Antikörpern oder (seltener) mit Antigenen kovalent beschichtet sind, zur Free/bound-Trennung von gebundenen und freien Reaktionspartnern bei ▶ **Enzymimmunoassays** (ELISA) oder bei Zellseparationen eingesetzt.

Literatur. Wedler G (2004) Lehrbuch der Physikalischen Chemie. 5. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim
Holleman-Wiberg (1995) Lehrbuch der Anorganischen Chemie. 101. Aufl. W. de Gruyter, Berlin

Parameter

R.-D. HILGERS, N. HEUSSEN, S. STANZEL

Englischer Begriff. parameter

Definition. Ein Parameter bezeichnet eine Kenngröße der statistischen Verteilung (▶ **Verteilung, statistische**) der Messwerte in der ▶ **Grundgesamtheit**.

❗ Parameter sind Konstanten, die die statistische Verteilung, zu der die Messwerte der Grundgesamtheit gehören, charakterisieren. Der Wert eines Parameters der Grundgesamtheit ist in der Regel unbekannt und wird auf der Grundlage von Stichprobendaten geschätzt.

Literatur. Rasch D (1988) Biometrisches Wörterbuch. Verlag Harri Deutsch, Frankfurt am Main

Parameter, klinisch-chemischer

▶ Kenngröße, klinisch-chemische

Parameternachforderung

O. COLHOUN

Englischer Begriff. additional orders of analyses

Definition. Möglichkeit, Aufträge in der ▶ **Labor-EDV** nachträglich zu ergänzen

❗ Ein bereits eingangsbestätigter Auftrag kann aufgrund entsprechender Anforderung des Einsenders innerhalb des Labor-EDV-Systems nachträglich um weitere Anforderungen erweitert werden. Dies soll zu diesem Zeitpunkt nur noch durch manuelle Eingabe im Laboratorium möglich sein, nicht im ▶ **Client** für die elektronische Laboranforderung beim Einsender. Im weiteren Sinne zählt auch das „reflex testing“ (Bestimmung zusätzlicher Messgrößen angesichts bestimmter Messergebnisse) zur Parameternachforderung. Hierfür bieten die Labor-EDV-Systeme ▶ **Berechnungen** und ▶ **Automatismen** an.

Parameterschätzer, Parameterschätzung

▶ Schätzer

Parametrisierbarkeit

O. COLHOUN

Englischer Begriff. parameterizing

Definition. Möglichkeit der Anpassung und Einrichtung der ▶ **Labor-EDV** an die Bedürfnisse des jeweiligen Laboratoriums

❗ Im weitesten Sinne die Fähigkeit, das Labor-EDV-System nach den Notwendigkeiten und Bedürfnissen des eigenen Labors anzupassen und auf allen Ebenen (Maskendesign, Stammdatendefinitionen, Layoutfestlegung für Arbeitslisten und Befunde, Regeln für die medizinische Validation, Festlegung von Benutzerrechten etc.) entsprechend zu konfigurieren.

Paramyeloblasten

H. BAUM

Englischer Begriff. paramyeloblast

Definition. Leukämischer Blast mit anomaler Morphologie

❗ Die bei leukämischen Prozessen nachweisbaren pathologischen Blasten unterscheiden sich in ihrer Morphologie teilweise erheblich von den gleichnamigen Zellformen im Knochenmark eines Gesunden. Wenn es sich dabei um pathologische Blasten der myeloischen Zellreihe handelt, werden diese auch als Paramyeloblasten bezeichnet. Sind diese pathologischen myeloischen Blasten sehr klein, werden sie als Mikromyeloblasten bezeichnet.

Literatur. Begemann H, Begemann M (1997) Praktische Hämatologie, 10. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 149

Paraneoplastische Neuropathie

▶ Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene

Paraneoplastischer Pemphigus

▶ Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen

Paraoxonase

O.A. GRESSNER

Synonym(e). PON

Englischer Begriff. paraoxonase

Definition. Gruppe antioxidativ wirksamer Hydrolasen

Funktion und Pathophysiologie. PON beschreiben eine Enzymfamilie, welche für die Hydrolyse von Organophosphaten verantwortlich sind. Derzeit sind drei Genotypen bekannt: PON-1, -2 und -3. PON-1 wird überwiegend hepatisch synthetisiert und inhibiert die Oxidation von HDL-C wie auch die Lipidperoxidation des LDL-C. Eine verminderte Aktivität dieses Enzyms, wie bei eingeschränkter Nierenfunktion, führt zu Veränderungen von Struktur und Funktion von HDL-C und einer vermehrten Bildung von atherogenem, oxidierten LDL-C. Klinisch scheinen Mutationen im PON-1-Gen mit einer Progredienz der Arteriosklerose und der diabetischen Retinopathie zu korrelieren. Das 27 kb große und 9 Exons umfassende PON-1-Gen befindet sich bei Chromosom 7, 7q21.3. PON-2 und -3 werden ubiquitär synthetisiert und unterscheiden sich von PON-1 insbesondere in ihrer Substratspezifität. Beide wirken ebenfalls antioxidativ, jedoch wird die Expression von PON-3 im Gegensatz zu PON-1 nicht durch inflammatorische Prozesse oder hohe Konzentrationen oxidierter Lipide stimuliert.

Analytik. Diagnostisch relevant ist derzeit lediglich die Bestimmung der PON-1-Aktivität und Gen-Polymorphismen. Das Verfahren zur Bestimmung der Serum-PON-1-Aktivität beruht auf der PON-1-abhängigen Hydrolyse von Phenylacetat zu Essigsäure und Phenol, dessen Absorption bei A270 photometrisch bestimmt wird [Haagen (1992)]. Die Molekulardiagnostik der Polymorphismen M54L, Q191R, Q192R erfolgt mittels PCR, RFLP oder Sequenzierung.

Referenzbereich. PON-1-Aktivität: 45,5–265,8 U/mL [Xu (2005)]

Indikation. Diabetes Typ II; Myokardinfarkt, bei angiographisch nachgewiesener koronarer Herzkrankheit; Begleitdiagnostik zu Lipidstoffwechsel-, Glukosemetabolismus-, hämostaseologischen Basisdiagnostik; bei belastender Familienanamnese

Interpretation. Träger von Mutationen (M54L, Q191R), die zu einer verminderten Aktivität (jedoch bei normaler Konzentration) des Enzyms im Plasma führen, zeigen eine ausgeprägte Neigung zu arteriosklerotischen Veränderungen, insbesondere in klinischen Situationen, die zu einer erhöhten Radikalbildung disponieren, wie z. B. Diabetes mellitus.

Insbesondere für die M54L-Mutation ist das Risiko einer diabetischen Retinopathie um das 2,5-Fache erhöht. Zahlreiche Studien weisen jedoch auch auf den Q191R-Polymorphismus als einen unabhängigen genetischen Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit hin. Gerade bei Typ-II-Diabetikern ist eine verminderte PON-1-Aktivität noch vor der Manifestation einer KHK nachweisbar.

Literatur. Haagen L et al (1992) A new automated method for phenotyping arylesterase (EC 3.1.1.2) based upon inhibition of enzymatic hydrolysis of 4-nitrophenyl acetate by phenyl acetate. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 30:391–395

Xu GY et al (2005) Monitoring the level of serum paraoxonase 1 activity in liver transplantation patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 4:178–181

Watson AD et al (1995) Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 96:2882–2891

Paraprotein

S. HOLDENRIEDER, P. STIEBER

Synonym(e). Immunglobuline, monoklonale, oligoklonale

Englischer Begriff. paraprotein

Definition. Paraproteine umfassen monoklonale und oligoklonale Immunglobuline. Es sind Produkte eines oder weniger Plasmazellklone, die leichte und/oder schwere Immunglobulinketten einer einzigen Art synthetisieren.

Struktur. Paraproteine bestehen aus je zwei Schwerketten der Klassen γ , α , μ , δ oder ϵ (≈ 50 kDa) und zwei κ - oder λ -Leichtketten (≈ 25 kDa), die über eine Disulfidbrücke mit dem aminoterminalen Ende der Schwerketten verbunden sind. Außerdem können von einzelnen Klonen auch isoliert Leichtketten oder Schwerketten gebildet werden.

Molmasse. 150 (IgG, IgD, IgE) bzw. 300 kDa (IgA-Dimer) oder 900 kDa (IgM-Pentamer)

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. ► Immunglobuline, monoklonale; ► Immunglobuline, oligoklonale

Pathophysiologie. Paraproteinämien in Form einer monoklonalen Gammopathie können im Rahmen eines multiplen Myeloms, eines smoldering multiplen Myeloms oder einer klinischen noch unauffälligen monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) auftreten.

Das IgG-Plasmozytom ist die häufigste Form des multiplen Myeloms ($\sim 60\%$), gefolgt von IgA- (15–20%), IgM- (10–15%), Bence-Jones- ($\sim 5\%$), IgD- und IgE-Plasmozytom (jeweils $< 1\%$).

Oligoklonale Gammopathien treten im Rahmen von Virusinfekten, Autoimmunerkrankungen, Parasitosen, Schleimhautinfektionen und Erkrankungen des zentralen Nervensystems auf. Daneben zeigen oligoklonale Muster in den ersten Wochen nach Organtransplantation eine wieder in Gang kommende Immunglobulinbildung unter immunsuppressiver Therapie an.

Untersuchungsmaterial. Serum, Plasma, Urin, Körperflüssigkeiten

Analytik. **Quantitativ:** Radiale Immundiffusion, Immunelektrophorese, Immunturbidimetrie

Qualitativ: Immunelektrophorese, Immundefixationselektrophorese

Referenzbereich — Erwachsene. Bei Erwachsenen im Serum: IgG: 7,0–16,0 g/L; IgA: 0,7–4,0 g/L; IgM: 0,4–2,3 g/L; IgD: < 100 kU/L; IgE: 25–150 kU/L (methodenabhängig)

Bewertung. ► Immunglobuline, monoklonale; ► Immunglobuline, oligoklonale

Literatur. Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1052–1065, 1085–1110

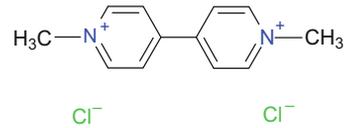
Paraquat

W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

Englischer Begriff. paraquat

Definition. Kontaktherbizid (► Abb. 1)

Molmasse. ($M^{2+} + 2 Cl^-$): 257,16 g (Salz); in Lösung bzw. massenspektrometrisch: (M^{2+}): 186,26 g



Paraquat. Abb. 1. Strukturformel

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Bei oraler Zufuhr werden nur 5–10% Paraquat resorbiert. Es verteilt sich auf alle Organe und wird nicht metabolisiert. Im Urin lässt sich Paraquat u.U. mehrere Wochen nachweisen.

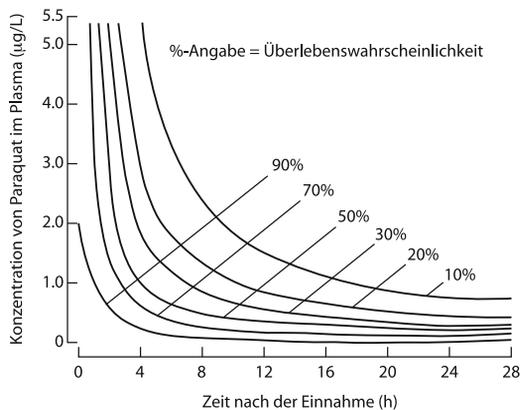
Halbwertszeit. 12–120 h (Plasma)

Funktion und Pathophysiologie. Paraquat ist ein besonders toxisches Herbizid. Bei Intoxikation kann zunächst eine symptomarme Latenzphase durchlaufen werden, bis Verätzungen und Nekrosen auftreten mit hämorrhagischen Diarrhoen. Klinisch-chemisch finden sich Zeichen der Leber- und Nierenschädigung bis sich eine Lungenparenchymschädigung mit ARDS entwickelt, die meist Todesursache ist. Paraquat wird im Organismus zu einem radikalischen Metaboliten reduziert, der zur Bildung von zytotoxischen Produkten wie Superoxidradikalen, Hydroxylradikalen und Singulettauerstoff führt. Diese reagieren mit Strukturproteinen, sowie DNA und schädigen damit die Zellen schwer.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Urin, Plasma, Serum

Analytik. Nachweis im Urin mit Hilfe von Na-Dithionit. Quantitative Bestimmung zur Konzentrationsbestimmung mit (nichtkommerziellen) Immunassays und spektrophotometrischen Verfahren unter Verwendungen von Na-Dithionit. Standard-HPLC bzw. Standard-GC-MS-Verfahren, wie zur General-unknown-Analyse eingesetzt, erfassen Paraquat nicht.

Indikation. Verdacht auf Intoxikation



Paraquat. Abb. 2. Plasmakonzentrationen von Paraquat in Bezug auf die Zeit nach Entnahme [aus: Hart (1984)]

Interpretation. Die Prognose der Vergiftung wird abgeschätzt anhand der Plasmakonzentration mit Bezug auf die Zeit nach Einnahme (► Abb. 2). Die Therapie muss bei Verdacht sofort eingeleitet werden, ohne das Ergebnis der Analyse abzuwarten.

Literatur. Daldrup T, Köppel C (2009) Paraquat. In: Külpmann WR (ed) *Clinical toxicological analysis*. Wiley-VCH, Weinheim, pp 582–591

Hart TB, Nevitt A, Whitehead A (1984) A new statistical approach to the prognostic significance of plasma paraquat concentrations. *Lancet* II, S 1222–1223

Parathion

► Organophosphate

Parathormon

H.M. SCHULTE, J. JACOBETT

Synonym(e). Parathyrin; PTH-intakt

Englischer Begriff. parathormone; parathyroid hormone

Definition. Das aus 84 Aminosäuren bestehende PTH wird in den Nebenschilddrüsen gebildet. Fragmente verschiedener Größe sind in der Zirkulation nachzuweisen und kumulieren bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Die Bestimmungsmethode für PTH intakt erfasst jedoch keine unwirksamen Bruchstücke des Hormons und ist damit ein von der Nierenfunktion unabhängiger direkter Messparameter.

Struktur. Polypeptid (84 Aminosäuren)

Molmasse. 9,5 kDa

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Die Sekretion wird in einem Regelkreis in Abhängigkeit vom ► Calcium und der ► Vitamin-D-Konzentration reguliert. PTH wirkt an der Niere und am Knochen und wird in der Leber gespalten. Fragmente verschiedener Größe sind in der Zirkulation nachzuweisen und kumulieren bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Halbwertszeit. Wenige Minuten

Funktion und Pathophysiologie. Parathormon ist in der Lage, die Calciumhomöostase aufrecht zu halten. Niedrige Calciumwerte im Serum führen zu erhöhter Sekretion von Parathormon. Dies ermöglicht eine erhöhte Calciumaufnahme aus der Nahrung, verringert die Calciumausfuhr über die Niere (Steigerung der Phosphatsekretion im distalen und Hemmung der Phosphatresorption im proximalen Tubulus, Erhöhung der Calciumrückresorption) und mobilisiert die Calciumreserven aus den Knochen.

► Calcitonin wirkt antagonistisch zum Parathormon.

Bei einer Überfunktion der Nebenschilddrüsen kommt es zu vermehrter Bildung von Parathormon, man unterscheidet drei Formen:

- 1. Primärer Hyperparathyreoidismus** durch ein Adenom der Nebenschilddrüse bzw. auch bei Mehr-Drüsen-Hyperplasie, sehr selten durch ein Karzinom der Nebenschilddrüsen oder sporadisch bzw. familiär bei MEN-Syndromen. Klinisch: Nephrolithiasis, Nephrokalzinose; rezidivierende Ulcera ventriculi und Ulcera duodeni, Neigung zu Pankreatitiden; Osteopenie bzw. Osteoporose aber auch schwere Formen mit ossärer Manifestation als Osteodystrophia fibrosa generalisata (Recklinghausen-Krankheit); selten Kalkablagerungen in versch. Organen (Lunge, Magen, Konjunktiven, Cornea); Hyperurikämie mit Gichtanfällen; Hypercalcämiesyndrom. Heute überwiegen milde Formen eines primären Hyperparathyreoidismus.
- 2. Sekundärer Hyperparathyreoidismus:** meist reaktive Hyperplasie aller vier Nebenschilddrüsen, verursacht durch eine Hypocalcämie (z. B. bei Malabsorption, Vitamin-D-Mangel, Schwangerschaft und Laktation, sowie kalkarmer Ernährung, Steatorrhö), Hyperphosphatämie bei Niereninsuffizienz oder auch bei Neugeborenen bei mütterlichem Hyperparathyreoidismus, klinisch Osteomalazie.
- 3. Tertiärer Hyperparathyreoidismus:** seltene, sich meist auf dem Boden eines sekundären Hyperparathyreoidismus bei terminaler Niereninsuffizienz entwickelnde Form des Hyperparathyreoidismus mit reaktiver Überfunktion infolge autonomer Adenom-Bildung im bereits hyperplastischen Nebenschilddrüsengewebe bzw. massiver irreversibler Hyperplasie der Parathyroideae.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, gefroren

Probenstabilität. Vollblut:

6 h bei 20–25 °C (2–3 Tage in EDTA-Blut)

Serum/Plasma:

4 Monate bei –20 °C

1 Tag bei 4–8 °C

6 h bei 20–25 °C

Präanalytik. Aufgrund zirkadianer Rhythmik sollte die Blutprobe morgens abgenommen, innerhalb von 30 min nach Abnahme abentfärbt und das Serum eingefroren werden. Zur Beurteilung der Calciumkonzentration sollte Calcium im Serum mitbestimmt werden.

Analytik. Immunometrische Assays für intaktes PTH (iPTH 1-84)

Konventionelle Einheit. ng/L

Internationale Einheit. pmol/L

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit. ng/L × 0,106 = pmol/L

Referenzbereich — Erwachsene. 1,10–6,90 pmol/L

Referenzbereich — Kinder. ► Erwachsene

Indikation. Die primäre Indikation zur Bestimmung des intakten Parathormons ist die Differenzierung einer Hypercalcämie in einen primären Hyperparathyreoidismus bei einem Nebenschilddrüsenadenom und eine maligne Hypercalcämie bei einem Tumorleiden, ↑ PTH und ↑ Calcium bei primärem HPT, ↓ PTH und ↑ Calcium bei tumorbedingter Hypercalcämie (ossäre Metastasen).

Weitere Indikationen sind:

- Diagnose eines Hypoparathyreoidismus – insbesondere im Rahmen eines parathyreopriven Hypoparathyreoidismus nach Schilddrüsen-OP bei versehentlicher Entfernung oder Schädigung der Epithelkörperchen
- postoperative Verlaufskontrolle nach OP eines primären HPT
- Monitoring eines sekundären Hyperparathyreoidismus bei terminaler Niereninsuffizienz

Interpretation.

- Malabsorptionssyndrom
- Pseudohypoparathyreoidismus
- primärer Hyperparathyreoidismus
- sekundärer Hyperparathyreoidismus bei Niereninsuffizienz
- Autoimmunbedingter Hypoparathyreoidismus
- Hypoparathyreoidismus nach Schilddrüsen- oder Nebenschilddrüsenoperation
- Maligne Hyperkalziämie

Diagnostische Wertigkeit. Parathormon wird sehr leicht proteolytisch modifiziert, humanes Serum enthält neben intaktem Parathormon auch eine Reihe von Parathormonfragmenten. Die Bestimmungsmethode für PTH-intakt erfasst keine unwirksamen Bruchstücke des Hormons. Die Bestimmungen für sogenanntes C-terminales PTH und PTH-Related Protein sind nicht aussagekräftig und sollten nicht verwendet werden.

Literatur. Voll R, Schmidt-Gayk H, Wiedeman J et al (1978) Radioimmunoassay for Parathyrin. Characterization of Six Different Antigens and Antisera. J Clin Chem Clin Biochem 16:269–77
Martin KJ, Akhtar I, Gonzalez EA (2004) Parathyroid Hormone: New Assays, New Receptors. Semin Nephrol 24:3–9
Cioffi M, Corradino M, Gazzero P et al (2000) Serum Concentrations of Intact Parathyroid Hormone in Healthy Children. Clin Chem 46:863–864

Parathormon, intraoperatives

H.M. SCHULTE, J. JACOBETT

Synonym(e). PTH-Schnelltest

Englischer Begriff. rapid intraoperative parathyroid hormone

Definition. Die intraoperative PTH-Schnellbestimmung (PTH-Quick-Assay) stellt eine neue Methode zur Ergänzung des intraoperativen Schnellschnittes dar. Sie kann bei über 50-%igem Abfall des ~10 min nach Entfernung der vergrößerten Drüse peripher gemessenen Serum-PTH verlässlich die erfolgreiche Entfernung des hyperaktiven Nebenschilddrüsengewebes anzeigen.

☛ Neben einer korrekten endokrinologischen Diagnosestellung eines primären Hyperparathyreoidismus sind Erfahrungen eines en-

dokrinen Chirurgen vonnöten, um Erfolgs- und Heilungsraten über 95 % zu erreichen.

Intraoperativ hilft dabei die ultrakurze Halbwertszeit des im Serum zirkulierenden Parathormons von nur wenigen Minuten. Nach operativer Darstellung aller vier Nebenschilddrüsenepithelkörperchen und Entfernung des Adenoms kann bereits während der Operation eine Aussage zum Erfolg des Eingriffes gemacht werden bzw. die Indikation für eine weitere Exploration bei atypischer Lage eines Adenoms gestellt werden. Diese intraoperative Parathormonbestimmung ist eine wichtige taktische Hilfestellung für den Chirurgen und erspart dem Patienten ggf. eine Zweit-OP.

Die Möglichkeit einer intraoperativen Parathormonbestimmung ist darüber hinaus die absolute Voraussetzung für die Durchführung der minimal invasiven Nebenschilddrüsenoperation.

Literatur. Sokoll LJ, Wiens FHJ, Remaley AT (2004) Rapid Intraoperative Immunoassay of Parathyroid Hormone and Other Hormones: A New Paradigm for Point-of-Care Testing. *Clin Chem* 50:1126–1135
 Carter AB, Howanitz PJ (2003) Intraoperative Testing for Parathyroid Hormone: A Comprehensive Review of the Use of the Assay and the Relevant Literature. *Arch Pathol Lab Med* 127:1424–1442
 Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (1999) Therapie des Hyperparathyreoidismus. *Grundlagen der Chirurgie G 86, Beilage zu: Mitteilungen der Dt Ges f Chirurgie, 28. Jg., Nr. 4, Stuttgart*

Parathormon-related Peptide

S. HOLDENRIEDER, P. STIEBER

Synonym(e). PTHrP

Englischer Begriff. parathormon-related protein

Definition. Das Parathormon-related Protein (PTHrP) ist ein Faktor im Calciumhaushalt. Die Aktivierung des klassischen Parathormon-Rezeptors durch PTHrP am Knochen und an der Niere führt zu einer Hypercalciämie.

Struktur. Von verschiedenen Zellen werden PTHrP-Peptide mit einer Länge von 139, 141 und 173 Aminosäuren synthetisiert; die zirkulierenden Peptide sind allerdings kürzer. Die verfügbaren Tests messen unterschiedliche Anteile des PTHrP u. a. das aminotermine (Aminosäure 1–34) oder das mittregionale (Aminosäuren 44–68 oder 53–84) Fragment.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Das Parathormon-related Protein (PTHrP) wird ubiquitär exprimiert und übt seine physiologische Wirkung vorwiegend außerhalb der Regulation der Calciumhomöostase als lokaler Faktor mit para- oder autokriner Funktion aus: in der Skelett- sowie während der Knorpelentwicklung, in Keratinozyten der Haut, in der Gefäßwand mit vasodilatatorischer Wirkung, in der uteroplazentaren Einheit und in der laktierenden Mama.

Funktion und Pathophysiologie. Etwa 60–80 % der Patienten mit Tumorhypercalciämie weisen erhöhte PTHrP-Konzentrationen auf, insbesondere solche ohne Nachweis von Knochenmetastasen (humoral vermittelte Hypercalciämie). Die häufigsten Tumore, die mit erhöhten PTHrP-Werten einhergehen sind das Bronchial-, Mamma-, Nieren-, Blasen- und Ösophaguskarzinom. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend renal. Einschränkungen der Nierenfunktion können zu erhöhten PTHrP-Konzentrationen führen.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Plasma

Analytik. ▶ Radioimmunoassay (RIA), ▶ Immunradiometrischer Assay (IRMA)

Konventionelle Einheit. pmol/L

Referenzbereich — Erwachsene. Da alle Methoden unterschiedliche Anteile von PTHrP nachweisen, streng methodenabhängig.

Indikation.

- Differenzialdiagnose einer Hypercalciämie bei bekanntem oder suspektem Karzinom

- Verlaufskontrolle einer Hypercalciämie solider Tumoren während Therapie, insbesondere beim kleinzelligen Bronchialkarzinom, Nierenkarzinom und Mammakarzinom
- Prognose für die Entwicklung von Knochenmetastasen beim Mammakarzinom
- Therapieverlauf während Behandlung mit Bisphosphonaten

Interpretation. Der Nachweis einer erhöhten PTHrP-Konzentration bei gleichzeitiger Hypercalciämie weist auf das Vorliegen eines malignen Tumors und einer dadurch bedingte Tumorhypercalciämie hin. In allen anderen Fällen der Hypercalciämie, vor allem beim primären Hyperparathyreoidismus, ist die PTHrP-Konzentration normal. Außerdem ist beim primären Hyperparathyreoidismus die Parathormon-Konzentration erhöht, hingegen bei Tumorhypercalciämie erniedrigt oder im unteren Referenzbereich.

Diagnostische Wertigkeit. Differenzialdiagnose und Therapiemonitoring einer Hypercalciämie bei Verdacht auf Vorliegen eines Karzinoms

Literatur. Blind E, Raue F (2008) Parathormon-related Protein. In: Thomas L (Hrsg) *Labor und Diagnose*. 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 361–364

Paratop

- ▶ Epitop

Parathyrin

- ▶ Parathormon

Parent-Ion

- ▶ Massenspektrometrie

Pariserblau

- ▶ Berlinerblau-Reaktion

Partial D

- ▶ D-Partial

Partialdruck

O. MÜLLER-PLATHE

Englischer Begriff. partial pressure

Definition. Der Partialdruck p_X ist der Druck, den ein einzelnes Gas in einem Gasgemisch oder einer Flüssigkeit ausübt.

$$p_X = \frac{(\text{Luftdruck} - 47) \times \text{Gasanteil} (\%)}{100}$$

Gasphase

Die Aufteilung des Gesamtdrucks auf die einzelnen Gase regelt sich nach dem Daltonschen Gesetz (J. Dalton, 1766–1844; brit. Naturforscher):

In einem Gasgemisch übt jedes einzelne Gas den seinem Volumenanteil entsprechenden Teil des Gesamtdrucks aus. Als Partialdrücke für normal zusammengesetzte Alveolarluft ergeben sich bei einem Luftdruck von 760 mmHg (101,3 kPa) und bei 37 °C die in ▶ Tab. 1 zusammengestellten Werte.

Flüssigkeitsphase

Das arterielle Blut steht mit der Alveolarluft im Gleichgewicht. Nach dem Henry-Gesetz (William Henry, 1774–1836; brit. Physiker und Chemiker) löst sich in einer Flüssigkeit jedes einzelne Gas entsprechend seinem Partialdruck in der Gasphase. Nach Eintritt des Verteilungsgleichgewichts hat jedes einzelne Gas den gleichen Partialdruck in der Gasphase und in der Flüssigkeit. Welche Menge des Gases sich pro Druckeinheit in der betreffenden Flüssigkeit löst, wird durch den Bunsen-Löslichkeitskoeffizient λ angegeben (Robert Wilhelm Bun-

Partialdruck. Tab. 1. Alveolarluft			
	Volumen (%)	p (mmHg)	p (kPa)
Sauerstoff	13,3	100	13,3
Kohlendioxid	5,3	40	5,3
Stickstoff	75,3	573	76,4
Wasserdampf (sat.)	6,2	47	6,3
Gesamt	100	760	101,3

sen, 1811–1899; dt. Chemiker). Er ist abhängig von der Temperatur und der Art der Flüssigkeit. Für Blutplasma bei 37 °C gelten für die verschiedenen Maßeinheiten die in ▶ Tab. 2 aufgeführten Werte.

Partialdruck. Tab. 2. Löslichkeitskoeffizienten bei 37 °C				
	$\text{mmol} \times \text{L}^{-1} \times \text{mmHg}^{-1}$	$\text{mmol} \times \text{L}^{-1} \times \text{kPa}^{-1}$	$\text{mL} \times \text{L}^{-1} \times \text{mmHg}^{-1}$	$\text{mL} \times \text{L}^{-1} \times \text{kPa}^{-1}$
$p(\text{CO}_2)$	0,0307	0,230	0,00675	0,0507
$p(\text{O}_2)$	0,00133	0,010	0,031	0,233

Tonometrie

Das Herbeiführen des Verteilungsgleichgewichts zwischen einer stationären flüssigen Phase und einer strömenden Gasphase in sog. Tonometern nennt man äquilibrieren. Die Tonometrie wird zur Qualitätskontrolle der Partialdruckmessungen im Blut eingesetzt, kann aber auch für analytische Zwecke genutzt werden, z. B. bei der Bestimmung des Halbsättigungsdrucks [▶ Halbsättigungsdruck (Hämoglobin)] des Hämoglobins. Unter den Bedingungen der Wasserdampf-sättigung, die sowohl in den Lungenalveolen als auch im Blut gegeben ist und deshalb auch in der Messkammer des Blutgasanalytors und bei der Tonometrie herbeigeführt wird, übt der Wasserdampf einen eigenen Partialdruck, $p\text{H}_2\text{O}_{(\text{sat})}$, aus. Er ist nur von der Temperatur abhängig und beträgt bei 37 °C 47 mmHg (BTPS = body temperature, pressure, saturated). Er ist bei der Berechnung des Partialdrucks eines Gases X zu berücksichtigen (siehe Formel in der Definition). Diese Berechnung ist für die Kalibration der $p\text{O}_2$ - und der $p\text{CO}_2$ -Elektrode in Blutgasanalytoren notwendig.

Literatur. Burnett RW, Covington AK, Maas AHJ et al (1989) IFCC Method for Tonometry of Blood. J Clin Chem Clin Biochem 27:403–408

Particle beam interface

B. GÜSSEGEN

Das Particle beam interface erlaubt die Kopplung von ▶ Flüssigkeitschromatographie und ▶ Massenspektrometrie. Die mobile Phase wird durch Heliumgas entfernt, die Ionisierung des Analyten erfolgt durch Elektronenstoßionisation (EI) oder chemische Ionisation (CI). Particle beam interface werden heute meist durch Elektro-Spray (ESI) oder Atmospheric pressure chemical ionisation (APCI) verdrängt.

Partielle Thromboplastine

▶ Thromboplastinzeit, partielle aktivierte

Partikel-Array

▶ Mikropartikel-Array

Partikel-verstärkter nephelometrischer Immunoassay

G. TÖPPER

Synonym(e). PENIA

Englischer Begriff. particle enhanced nephelometric immunoassay

Definition. Basierend auf dem Prinzip der ▶ Immunnephelometrie werden Latex-Partikel mit ▶ Antikörpern oder ▶ Antigenen beladen und mit dem zu messenden ▶ Analyten in Kontakt gebracht. Die entstehenden Agglutinate werden mittels Streulichtmessung erfasst. Je höher die Konzentration des Analyten, desto zahlreicher und größer sind die streuenden Partikelagglutinate und umso höher ist das Streulichtsignal. Vorzugsweise werden mit Antikörpern beladene Partikel eingesetzt.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Antikörper werden nach dem sogenannten Schale-Kern-Verfahren meist kovalent an Polystyren-Latexpartikel mit einer Größe von 180–250 nm gebunden. Hierzu wird der Polystyrenkern, der eine hohe optische Dichte aufweist, mit einer dünnen hydrophilen Schicht (5–10 nm) aus einem Copolymer aus vorzugsweise Methacrylaten überzogen, an die die kovalente Bindung der Antikörper erfolgt. Für die kovalente Bindung stehen in Abhängigkeit von dem eingesetzten Copolymer vor allem Aldehyd-, Carboxyl-, Amino- und Amidgruppen zur Verfügung. Die Schale-Kern-Methode zeichnet sich durch zwei Vorteile aus:

- die negative Ladung der dünnen Schale verhindert eine Eigenagglutination der Latex-Partikel und
- sie gestattet die bereits erwähnte kovalente Immobilisierung der Antikörper, die eine stabile Bindung der Antikörper zur Folge hat.

Die so immobilisierten Antikörper bilden mit den Antigenen ein dreidimensionales Netzwerk analog der klassischen ▶ Latex-Agglutination aus. Die so entstandenen Agglutinate werden nach dem gleichen physikalischen Prinzip wie in der ▶ Immunnephelometrie mittels Streulichtmessung erfasst. Die Reaktion folgt im Wesentlichen der ▶ Heidelberger Kurve, so dass das Streulichtsignal mit zunehmender Antigenkonzentration und somit zunehmender Zahl und Größe der Partikel deutlich zunimmt. Da das Streulichtsignal mit der sechsten Potenz des Partikeldurchmessers ansteigt, ergibt sich eine erhebliche Verbesserung der Sensitivität gegenüber der klassischen Partikel-freien Immunnephelometrie um den Faktor 1000.

Die eingesetzten Antikörper sowie die zu bestimmenden Antigene müssen mindestens zwei Bindungsstellen (▶ Paratope bzw. ▶ Epitope) aufweisen, um ein dreidimensionales Netzwerk bilden zu können. Deshalb werden als Antikörper vorzugsweise polyklonale Antikörper eingesetzt. Eine Bestimmung von ▶ Haptene ist in der Regel nicht möglich. Diese lassen sich mit einem Partikel-verstärkten Immuninhibitionstest nachweisen, bei dem sich die Sensitivität gegenüber dem direkten Verfahren nochmals um den Faktor 10 steigern lässt. Hierbei werden definierte Mengen an mit Antigen oder Hapten beschichteten Latex-Partikeln mit den korrespondierenden Antikörpern agglutiniert und die Agglutination durch das freie Antigen/Hapten in der zu bestimmenden Probe inhibiert. Das Streulichtsignal ist somit reziprok proportional zu der Konzentration des Analyten.

Einsatzgebiet.

- Serumproteine wie CRP, Myoglobin, β_2 -Mikroglobulin, IgE, Cystatin C u. a.
- Hormone wie HCG, Östrial, Östradiol, Kortisol u. a.
- Pharmaka wie Theophyllin, Phenobarbital u. a.

Untersuchungsmaterial. Serum, Liquor, Urin, Pleuraflüssigkeit

Instrumentierung. Nephelometer, ▶ Immunnephelometrie

Spezifität. Spezifität und Reinheit des eingesetzten Antikörpers bzw. der eingesetzten Antigene/Haptene bestimmen die Spezifität der jeweiligen Analysenmethode. Hierbei sind Kreuz- oder Multireaktivitäten auszuschließen. ▶ Rheumafaktoren sind per se Störfaktoren von Latex-Agglutinationstesten, da die an der Oberfläche von Partikeln in hoher Dichte gebundenen Antikörper vom IgG-Typ von Rheumafaktoren als alteriertes IgG erkannt werden. Diese müssen durch Zugabe von Kaninchen-IgG absorbiert werden. In seltenen Fällen können ▶ Autoantikörper Epitope der zu bestimmenden Antigene maskieren.

Sensitivität. ~0,005 mg/L (Methoden- und parameterabhängig); Immuninhibitionstest: 0,5 $\mu\text{g/L}$

Fehlermöglichkeit. ▶ Immunnephelometrie

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. ▶ Immunnephelometrie

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). ▶ Immunnephelometrie

Literatur. Kapmeier WH, Pauly H-E, Tuengler P (1988) Automated Nephelometric Immunoassays with Novel Shell/Core Particles. *J Clin Lab Anal* 2: 79–83

Partikel-verstärkter turbidimetrischer Immunoassay

G. TÖPPER

Synonym(e). PETIA

Englischer Begriff. particle enhanced turbidimetric immunoassay

Definition. Basierend auf dem Prinzip der ▶ Immuntubidimetrie werden Latexpartikel mit ▶ Antikörpern oder ▶ Antigenen beladen und mit dem zu messenden ▶ Analyten in Kontakt gebracht. Die entstehenden Agglutinate absorbieren das Licht und werden photometrisch gemessen. Das Signal der Lichtabsorption ist über einen eingeschränkten Bereich proportional zur Konzentration des Analyten.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Zum allgemeinen Prinzip der partikelverstärkten Immunoassays ▶ Latex-Agglutination, ▶ Partikel-verstärkter nephelometrischer Immunoassay. Im PETIA werden die dreidimensionalen Partikel-Antikörper-Antigen-Agglutinate nach dem Prinzip der Immunturbidimetrie mittels photometrischer Absorptionsmessung bei 334–340 nm erfasst. Das Messsignal ist nur eingeschränkt linear von der Konzentration des Analyten abhängig und folgt nicht dem ▶ Lambert-Beer-Gesetz. Eine lineare Abhängigkeit ist lediglich im Bereich niedriger oder mittlerer Konzentrationen des Analyten zu beobachten; bei höheren Konzentrationen weicht die Kurve zunehmend vom linearen Verlauf ab (▶ Heidelberg-Kurve). Hieraus resultiert ein geringerer Messbereich als in der Immunnephelometrie. Im Vergleich mit der Partikel-freien Immunturbidimetrie besitzt die PETIA ein deutlich höheres Absorptionssignal in Abhängigkeit von der Konzentration (Signal-Response) und somit eine um den Faktor 1000 höhere Sensitivität. Darüber hinaus besitzt sie aufgrund der kovalenten Immobilisierung (s. o.) eine deutlich erhöhte Reagenzienstabilität.

Die eingesetzten Antikörper sowie die zu bestimmenden Antigene müssen mindestens zwei Bindungsstellen (▶ Paratope bzw. ▶ Epitope) aufweisen, um ein dreidimensionales Netzwerk bilden zu können. Deshalb werden als Antikörper vorzugsweise polyklonale Antikörper eingesetzt und ist eine Bestimmung von ▶ Haptenen in der Regel nicht möglich. Diese lassen sich mit einem Partikel-verstärkten Immunitätstest nachweisen, bei dem sich die Sensitivität gegenüber dem direkten Verfahren nochmals um den Faktor 10 steigern lässt. Hierbei werden definierte Mengen an mit Antigen oder Hapten beschichteten Latexpartikeln mit den korrespondierenden Antikörpern agglutiniert und die Agglutination durch das freie Antigen/Hapten in der zu bestimmenden Probe inhibiert. Das Absorptionssignal ist somit reziprok proportional zur der Konzentration des Analyten. Allerdings wird dieses Prinzip im Gegensatz zur PENIA nur selten angewandt.

Einsatzgebiet.

- Serumproteine
- Hormone
- Pharmaka (PENIA)

Untersuchungsmaterial. Serum, Liquor, Urin, Pleuraflüssigkeit

Instrumentierung. Turbidimeter ▶ Immuntubidimetrie

Spezifität. Die Spezifität wird im Wesentlichen durch die Spezifität und Reinheit des eingesetzten Antikörpers bzw. der eingesetzten Antigene/Haptene bestimmt. Hierbei sind Kreuz- oder Multireaktivitäten auszuschließen. ▶ Rheumafaktoren sind per se Störfaktoren von Latex-Agglutinationstesten, da die an der Oberfläche von Partikeln in hoher Dichte gebundenen Antikörper vom IgG-Typ von Rheumafaktoren als alteriertes IgG erkannt werden. Diese müssen durch Zugabe von Kaninchen-IgG absorbiert werden. In seltenen Fällen

können ▶ Autoantikörper Epitope der zu bestimmenden Antigene maskieren.

Sensitivität. ~0,01 mg/L (Methoden- und parameterabhängig)

Fehlermöglichkeit. ▶ Immunnephelometrie

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. ▶ Immunnephelometrie

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). ▶ Immunnephelometrie

Literatur. Litchfield, W J, Craig, A R, Frey, W A, Leflar C C, Looney C E, Luddy M A (1984) Novel shell/core particles for automated turbidimetric immunoassays. *Clin Chem* 30:1489–1493

Parts per million

▶ ppm

Parvo-Viren

W. STÖCKER

Synonym(e). Ringelröteln; Erythema infectiosum

Englischer Begriff. Parvo-Virus B19; fifth disease

Beschreibung des Erregers. Familie *Parvoviridae*, Genus *Erythrovirus*

Erkrankung. Parvo-Virus-B19-Infektionen verursachen vor allem im Frühjahr lokale Epidemien und treten bevorzugt in Kindergärten und Schulen auf. Die Viren werden vorwiegend über den Respirations-trakt weitergegeben und aufgenommen, sie können auch durch Blut oder Blutprodukte sowie diaplazentar übertragen werden. Etwa 30 % der Infektionen im Kindesalter verlaufen symptomfrei, ansonsten kommt es nach einem unspezifischen Prodromalstadium mit Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit und Durchfall zu einem charakteristischen Exanthem („Ringelröteln“). Bei allen Parvo-Virus-B19-Infektionen nehmen die ▶ Retikulozyten und die ▶ Hämoglobinwerte ab, bedingt durch die Zerstörung von Erythrozyten-Vorläuferzellen. Gelegentlich treten Komplikationen auf, wie Arthritis, persistierende Thrombo- und Neutropenie, Enzephalitis, Vaskulitis und Myokarditis. Allgemein ist der Krankheitsverlauf bei Erwachsenen deutlich schwerer als bei Kindern.

Die Seroprävalenz im gebärfähigen Alter liegt bei 60–70 %. Infektionen während der Schwangerschaft können auf den Fetus übertragen werden, was insbesondere in den ersten 20 Wochen der Schwangerschaft schwerwiegende Folgen hat: Das Virus kann sich ab der 10. Woche in den Pronormoblasten der fetalen Leber vermehren und diese zerstören, was zu Anämie und Hydrops fetalis führt. Die Symptome entstehen beim Fetus zeitverzögert, um 2–6 Wochen versetzt, gelegentlich um bis zu 18 Wochen nach der Infektion der Mutter. Schwere Anämien des Fetus (Hb < 8g/dL) können durch Bluttransfusionen behandelt werden.

Analytik. Erregernachweis: Der direkte Virusnachweis mittels PCR ist etwa 2–3 Tage nach Viruskontakt möglich. Neutralisierende Antikörper eliminieren den Erreger, so dass die PCR bei infizierten Kindern in der Regel 3–4 Wochen nach der Infektion negativ wird. Bei Erwachsenen kann die Virämie dagegen über Wochen und Monate persistieren. Gelegentlich ist nach Elimination des Erregers in verschiedenen Geweben virale DNA nachweisbar, was die Abklärung unklarer Krankheitsbilder erschwert.

Serologie: Etwa ab dem 10. Tag nach Infektion können spezifische Antikörper der Klasse IgM im Serum nachgewiesen werden, meist einhergehend mit dem Exanthem. Einige Tage später steigen auch die Titer der Klasse IgG gegen die viralen Proteine VP1 und VP2 an, die lebenslang persistieren. Die für die serologischen Methoden eingesetzten Zielantigene basieren fast alle auf rekombinanten viralen Struktur- und Nichtstrukturproteinen, da es schwierig ist, Parvo-Virus B19 effizient in vitro zu kultivieren. Neben Enzymimmuntests werden auch verschiedene Blot-Systeme eingesetzt, die den parallelen Nachweis von Antikörpern gegen verschiedene Virusproteine ermöglichen.

Untersuchungsmaterial und Probenstabilität. Direktnachweis und Kultur: In der PCR werden Blut, Speichel, Fruchtwasser und Chorionzotten-Biopsien untersucht. Das Material sollte bis zur Weiterverarbeitung innerhalb von 24 h bei +4 °C bis +8 °C aufbewahrt werden. Bei längerer Transportzeit ist das Material einzufrieren.

Serologie: Serum oder Plasma für den Nachweis der Antikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

Diagnostische Wertigkeit. Die klassische kindliche Parvo-Virus-Infektion bedarf in der Regel keiner Diagnostik, da sie symptomlos oder höchstens blande verläuft. Das Exanthem legt die klinische Diagnose nahe, kann aber leicht mit Röteln verwechselt werden. Beim Auftreten von Komplikationen erfolgt die diagnostische Absicherung mittels Serologie und PCR. Eine Untersuchung von Blutkonserven ist sinnvoll, um transfusionsbedingte Infektionen zu verhindern.

Im Rahmen der Schwangerschaftsdiagnostik ist die Immunitätsbestimmung zu Beginn der Schwangerschaft anzuraten. Seronegative Patientinnen stellen eine Risikogruppe dar. Nach Kontakt zu erkrankten Personen oder bei klinischen Hinweisen auf eine akute Infektion sollte die Diagnostik immer aus einer Kombination von Serologie (IgG, niedrig-avides IgG und IgM) und PCR bestehen, da IgM-Titer gelegentlich schnell absinken können. Wird in der Schwangerschaft eine akute Infektion diagnostiziert, ist eine engmaschige Überwachung des Fetus mittels Dopplersonographie sinnvoll, um einen Hydrops fetalis rechtzeitig zu erkennen und ggf. mit intrauterinen Transfusionen zu behandeln.

Literatur. Doerr HW, Gerlich WH (2002) Parvo-Viren. In: Medizinische Virologie 1. Aufl. Thieme, Stuttgart, S 343–351
Modrow S, Gärtner B (2006) Parvo-Virus-B19-Infektion in der Schwangerschaft. Deutsch Arztebl: S 2869–2876
Scholz H, Belohradsky BH, Bialek R, Heining U, Kreth HW, Roos R (2009) Parvo-Virus-B19-Infektionen. In: DGPI-Handbuch. 5. Aufl. Thieme, Stuttgart, S 401–403

PAS-Reaktion

H. BAUM

Englischer Begriff. periodic acid-Schiff reaction

Definition. Zytochemische Methode zum Nachweis von Glykogen in Leukozyten

Physikalisch-chemisches Prinzip. Periodsäure spaltet Hydroxylgruppen-tragende C-C Verbindungen in Polysacchariden (Glykogen). Dabei oxidieren die alkoholischen Gruppen zu Aldehyden. Mit dem Schiff-Reagenz (fuchsin-schwefelige Säure) entsteht ein kräftig roter Niederschlag.

Einsatzgebiet. Identifizierung von lymphatischen Zellen bei akuten Leukämien.

Untersuchungsmaterial. Ausstrichpräparat des peripheren Bluts oder Knochenmarks

Fehlermöglichkeit. Färbelösung nicht frisch

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Handmethode; die Periodsäure muss immer frisch angesetzt werden

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Die Methode wird nur noch selten angewendet, da zur Identifizierung der lymphatischen Zellen spezifischere Methoden (Immunphänotypisierung) zur Verfügung stehen. In ▶ Tab. 1 ist die PAS-Reaktion der normalen Leukozyten aufgelistet [mod. nach Löffler (1991)].

Literatur. Löffler H (1991) Zytochemische Methoden. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzell Diagnostik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 191–192

Passing-Bablok-Regression

▶ Regression nach Passing-Bablok

PAS-Reaktion. Tab. 1. Normalreaktionen

Zelltyp	PAS-Reaktion	Muster
Myeloblast	0	
Promyelozyt	(+)	diffus
Myelozyt	+	diffus
Metamyelozyt	++	diffus
Stab- und Segmentkernige	+++	diffus
Eosinophile	+	intergranulär
Basophile	+	granulär
Monozyten	(+) – +	diffus
Lymphozyten	0 – +	granulär

Pasteurisieren

R. WEISKIRCHEN

Definition. Eine nach dem französischen Chemiker und Bakteriologen Louis Pasteur (1822–1895) benannte Verfahrenstechnik zur Haltbarmachung von flüssigen Lebensmitteln, v. a. von Fruchtsäften und Milch bei Temperaturen unter 100 °C zur kurzzeitigen (1–2 min dauernde) Konservierung bei gleichzeitig möglichst geringer Schädigung des Lebensmittels.

Bei diesem Prozess werden über 90 % der ▶ Mikroorganismen (insbesondere Hefen und Schimmelpilze) abgetötet; keimfähige Bakteriensporen bleiben jedoch erhalten. Pasteurisierte Lebensmittel sind somit nicht keimfrei, sondern lediglich keimarm. Durch diese Methode konnten viele Krankheiten (z. B. Paratyphus, Brucellose, Scharlach) und bestimmte Vergiftungen durch Stoffwechselprodukte von Bakterien, die früher mit der Kuhmilch (auf Säuglinge und Kleinkinder) übertragen wurden, beseitigt werden.

Paternitätstest

▶ Vaterschaftstest

Pathogenität

R. WEISKIRCHEN

Definition. Eigenschaft eines Organismus oder einer Substanz (wie z. B. Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten, Prionen u.a.), in anderen Lebewesen Krankheiten auszulösen.

Pathologische Linksverschiebung

▶ Linksverschiebung

Patientendaten

O. COLHOUN

Englischer Begriff. patient data

Definition. Übernahme von Patientendatensätzen und Änderungen derselben durch Übertragung aus dem Krankenhausinformationssystem (KIS) zum Laborinformationssystem (LIS; ▶ Labor-EDV)

Die Erfassung von Patientendaten in das Laborinformationssystem kann lokal – z. B. beim Einlesen des Auftrags – im Bildschirmdialog geschehen, wird sinnvoll aber im Regelfall durch eine Online-Datenübernahme aus dem Krankenhaus-Informationssystem (▶ KIS)

erfolgen. Die Online-Übernahme der Patientendaten soll als ständig aktiver Hintergrundprozess realisiert sein. Übernommen werden der komplette Patientendatensatz bei Neuaufnahme sowie alle relevanten Änderungen auf Seiten des KIS (Änderung von Namen, Daten, Kostenträger, Abteilung, Verlegung, Entlassung etc.). Der Zugriff auf vorhandene Patienten erfolgt über die Aufnahme-nummer bzw. über die persönliche Lebensnummer des Patienten (PID). Für Fälle, in welchen bei Erstbearbeitung einer Anforderung der Patient via KIS nicht bekannt ist, muss vom Labor-EDV-System eine eindeutige Interimsnummer vergeben werden, um im Verlauf einen Abgleich und die korrekte Zuordnung des Auftrags zum Patienten durchführen zu können (► [Interimszuordnung](#)).

Patientennahe Sofortdiagnostik

O. MÜLLER-PLATHE

Synonym(e). Point-of-care testing; POCT; Bedside-Diagnostik

Englischer Begriff. point-of-care testing; near-patient testing

Definition. Patientennahe In-vitro-Diagnostik mit einfach zu handhabenden Geräten in Räumlichkeiten und Einrichtungen der unmittelbaren Krankenversorgung.

i Die patientennahe Sofortdiagnostik (POCT) wird vorwiegend eingesetzt in akutmedizinischen Bereichen wie Notaufnahmestationen, Operationsräumen, besonderen Eingriffsräumen (Endoskopie, invasive Radiologie) und Perinatalmedizin, ferner in Spezialambulanzen, Arztpraxen und, beispielsweise zur Glukosemessung, auch auf normalen Krankenstationen. Die Untersuchungen werden in der Regel von Personen ohne Laborausbildung vorgenommen.

Der Motor für die rapide Entwicklung von POCT ist der Wunsch nach schnellerer Verfügbarkeit von Laborergebnissen in der Erwartung, dass eine schnellere Entscheidungsfindung sich positiv auswirkt auf die Patientenversorgung, auf die Verweildauer und auf Betriebsabläufe allgemein. Die Entscheidung für POCT wird stark beeinflusst von örtlichen Faktoren wie Verfügbarkeit von geeignetem Personal am Ort der Patientenversorgung, Entfernung zum zentralen Labor, Vorhandensein eines mechanischen Probentransportsystems, Schnelligkeit des zentralen Labors bezüglich Organisation, Analytik und Ergebnismittelung, vor allem aber von der Dienstbereitschaft des Labors außerhalb der regulären Arbeitszeit.

Analyte für die patientennahe Labordiagnostik

Für über 40 klinisch-chemische Messgrößen stehen POCT-Verfahren zur Verfügung.

Notfallparameter: Hämoglobin/Hämatokrit, Glukose, Blutgase, Säure-Basen-Status, Elektrolyte, Laktat
 Herzfunktion: Troponine T und I, Myoglobin, BNP
 Nierenfunktion: Harnstoff, Kreatinin
 Leberfunktion: Bilirubin, Enzyme
 Stoffwechsel: Glukose, HbA1c, Cholesterin u. a.
 Hämostase: Thromboplastinzeit, APTT, ACT, Thrombinzeit, D-Dimer, Thrombozytenfunktion u. a.
 Toxikologie: Ethanol, COHb, Drogentests
 Infektiologie: Diverse immunologische Nachweise

Technologie

Instrumentell können unterschieden werden

- Handgeräte (handheld analyzers), z. B. Glukosemessgeräte, Single-use-Kassettsysteme
- Tragbare Geräte (portable analyzers), z. B. Sensor-Kassettsysteme für eine begrenzte Anzahl von Untersuchungen innerhalb eines bestimmten Zeitraums
- Stationäre Tischgeräte (bench top analyzers), z. B. Blutgas-Elektrolyt-Substrat-Analysatoren.

Die Messtechnologien umfassen selektive Elektroden und Optoden für Blutgase, Elektrolyte und Substrate (teilweise in extremer Miniaturisierung als Einwegprodukte), Oximetrie, konfektionierte Küvettentests und trägergebundene Verfahren vom einfachen Teststreifen bis zum komplizierten immunochemischen cartridge. Fast alle Blutuntersuchungen werden mit nativem oder heparinisiertem Vollblut, für Gerinnungstests Citratblut, durchgeführt ohne die zeitaufwendige

Plasmagewinnung durch Zentrifugation. Eine echte Kalibration wird bei einfachen Geräten teilweise durch elektronische oder physikalische Standards umgangen. Größere Geräte verfügen oft über automatische Kalibration in festgelegten Abständen.

Vorteile von POCT

- Verkürzung der „turn-around time“ (TAT; Zeitraum zwischen Probenahme und Ergebnismittelung)
- Vereinfachung der Präanalytik bei einigen instabilen Analyten, z. B. Blutgasen
- Geringeres Probenvolumen
- Größere Annehmlichkeit für den Patienten: Kapillarblutentnahme statt Gefäßpunktion, Vermeidung von Wartezeiten auf Ergebnisse und Therapieentscheidungen

Risiken von POCT

- Unkritische Einführung von Tests ohne fachliche Kompetenz
- Inkompatibilität von Ergebnissen durch differierende Methoden
- Unzureichende Anleitung des klinischen Personals, besonders bei hoher Fluktuation
- Unzureichende Qualitätskontrolle
- Unzureichende Dokumentation und Leistungserfassung durch fehlende Anbindung der POCT-Geräte an das Labor- oder Hospitalinformationssystem
- Höhere Kosten

POCT-Verantwortlicher im Krankenhaus

Die beschriebenen Risiken werden am ehesten vermieden, wenn POCT nicht an vielen Stellen unabhängig, sondern gemeinsam mit dem Zentrallabor installiert und koordiniert wird. Entsprechend der Empfehlung der AML¹ soll der Leiter des Zentrallabors als POCT-Verantwortlicher im Zusammenwirken mit einem Beratungsgremium (Kliniker, Pflegedienst, Medizintechniker, Ökonom) für eine einheitliche Laborkonzeption sorgen, die Anleitung des Personals, die Qualitätssicherung, die Dokumentation und die Leistungserfassung organisieren und die Wirtschaftlichkeit der POCT-Verfahren überwachen.

Qualitätssicherung

Die Qualitätssicherung für patientennahe Sofortdiagnostik ist in Deutschland verbindlich geregelt [vgl. Bridigkeit (1998); Bundesärztekammer 2008].

Fachlich empfehlenswert sind:

- Mindestens einmal benutzungstägliche eine Kontrolle mit einem physikalischen und/oder elektronischen Standard
- Mindestens einmal je Woche, in der Patientenproben untersucht werden, Messung und Beurteilung einer Kontrollprobe sowie Protokollierung entsprechend der Richtlinie. Hierbei sind abwechselnd Kontrollen in unterschiedlichen Konzentrationsbereichen einzusetzen (besser ist natürlich die benutzungstägliche Kontrollmessung!)

Dokumentation

Eine befriedigende Dokumentation der Patienten- und Qualitätskontrollergebnisse ist ohne EDV-Anbindung aller POCT-Geräte kaum zu erreichen. Von mehreren Herstellern werden Lösungen für die Vernetzung der Geräte mit den Informationssystemen des Hauses angeboten (z. B. Bayer Rapid-Link, Radiometer Radiance, Roche DataCare POC).

Zu fordern ist, dass die POCT-Ergebnisse mit gesicherter Identität und in übersichtlicher Form

- unmittelbar auf der Station verfügbar sind
- ggfs. in intensivmedizinischen Protokollen erscheinen
- dem Zentrallabor zeitnah für Kontrollzwecke zur Verfügung stehen
- Bestandteile des kumulativen Laborberichts sind (mit Herkunftskennung)
- unter Beachtung der Datenschutzbestimmungen für Abrechnungszwecke genutzt werden können.

Für größere periphere Geräte können bidirektionale Anschlüsse sinnvoll sein, damit das Zentrallabor ggf. warnend oder helfend oder im Extremfall auch durch Sperre eines Geräts einwirken kann.

Wirtschaftlichkeit

Dezentrale Analytik am point-of-care in Kleinstserien oder Einzelbestimmungen ist prinzipiell mit erheblich höheren Kosten als zentralisierte Analytik verbunden:

- POCT-Reagenzien sind wegen des hohen Konfektionierungsgrades teurer
- Vorhaltungskosten durch vervielfachte Kapitalbindung, Wartung, Reparaturen, Reagenzienbevorratung und -verfall sind höher
- Zusätzliche Kosten für Qualitätssicherung und EDV
- Einsparungen im Zentrallabor fallen kaum ins Gewicht; es sei denn, ein ganzer Routine-Arbeitsplatz oder ein Bereitschaftsdienst könne eingestellt werden.

Die erwarteten medizinischen und organisatorischen Vorteile der patientennahen Sofortdiagnostik müssen deshalb gegenüber den höheren Kosten sorgfältig abgewogen werden.

Literatur. Briedigkeit L, Müller-Plathe O, Schlebusch H, Ziems J (1998) Patientennahe Laboratoriumsdiagnostik (Point-of-care testing). I. Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Medizinische Laboratoriumsdiagnostik (AML) zur Einführung und Qualitätssicherung von Verfahren der patientennahen Laboratoriumsdiagnostik (POCT). J Lab Med 22:414–420

Bundesärztekammer (2008) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Dtsch Arztebl 105:C301–315

Luppa PB, Schlebusch H (2008) POCT – Patientennahe Labordiagnostik. Springer, Berlin Heidelberg

Patientenprobe

W.G. GÜDER

Synonym(e). Spezimen

Englischer Begriff. patient sample; patient specimen

Definition. Anteil einer Primärprobe, die von einem Patienten sachgemäß gewonnen, transportiert und vorbehandelt wurde, um als Material für eine spezifische Laboruntersuchung zu dienen.

Literatur. Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B (2000) Proben zwischen Patient und Labor. 2. Aufl. GIT Verlag, Darmstadt
Dybkaer R (1997) Vocabulary for Use in Measurement Procedures and Description of Reference Materials in Laboratory Medicine Eur J Clin Chem Clin Biochem 35:141–173

Paul-Ehrlich-Institut

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Synonym(e). Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Englischer Begriff. Federal Agency for Sera and Vaccines

Definition. Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) ist eine selbständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) und zuständig für die Zulassung und Chargenprüfung von (immun)biologischen Arzneimitteln im Human- und Veterinärbereich.

i Das im Jahr 1896 als Institut für Serumforschung und Serumprüfung in Berlin-Steglitz gegründete, von Paul Ehrlich (► Ehrlich, Paul) als erstem Direktor geleitete Institut ist dem Geschäftsbereich des BMG als selbständige Bundesoberbehörde zugeordnet. Es dient der Überprüfung von Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit bestimmter biologischer Arzneimittel, speziell der Zulassung, Verlängerung und Chargenprüfung von (immun)biologischen Arzneimitteln wie Impfstoffe und Sera. Die Aufgaben des PEI ergeben sich aus dem Gesetz über die Errichtung eines Bundesamtes für Sera und Impfstoffe von 1972, aus dem Arzneimittelgesetz und dem Tierseuchengesetz bzw. der Tierimpfstoffverordnung. Mit der im Jahr 1992 gegründeten Abteilung Medizinische Biotechnologie stellt sich das PEI auf die zu erwartende wachsende Anzahl von rekombinanten Arzneimitteln, auf die Entwicklung und Einführung der Gentherapie und auf die

in diesen Gebieten notwendige Forschung ein. Die Aufgaben werden derzeit von sieben Fachabteilungen wahrgenommen.

Neben den Amtsaufgaben der Zulassung und Chargenprüfung betreiben alle wissenschaftlichen Abteilungen Grundlagenforschung und angewandte Forschung mit den Schwerpunkten: Sicherheit biologischer und biotechnologischer Arzneimittel, neue Prüfmethoden, Pathogenese von Prionenerkrankungen und Virusinfektionen, viraler Gentransfer und Zelltherapie, Immunbiologie von Allergenen.

Adresse:

Paul-Ehrlich-Institut
Bundesamt für Sera und Impfstoffe
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel.: 06103/770
Fax: 06103/771234
E-Mail: pei@pei.de
Internet: www.pei.de

Pauling, Linus Carl

R. WEISKIRCHEN

Lebensdaten. Amerikanischer Chemiker, geboren am 28. Februar 1901 in Portland (Oregon), gestorben am 19. August 1994. Pauling nahm mit 16 Jahren sein Studium der Mathematik, Physik und Chemie auf und setzte es später in Europa fort. Er war Professor für Chemie, Caltech, Pasadena (Kalifornien) und ab 1969 an der Stanford University. 1973 gründete er sein eigenes Linus-Pauling-Institut für Naturwissenschaft und Medizin in Palo Alto, Kalifornien.

Verdienste. Pauling führte den Begriff der Elektronegativität ein und wendete als Begründer der Quantenchemie die Quantenmechanik auf Probleme der chemischen Bindung an. Er entdeckte mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse die α -Helix-Struktur vieler Proteine. Weiter arbeitete Pauling über die Eigenschaften von ► Hämoglobin, serologischen Reaktionen, die Bedeutung der Proteinstruktur für die Entwicklung der Arten und der Wirkungsweise von ► Vitamin C als Antioxidans in der Krebstherapie. Im Jahr 1954 erhielt Pauling für seine Arbeiten über die Natur der chemischen Bindung den Nobelpreis für Chemie und im Jahr 1963 für seinen Einsatz gegen Atomwaffenversuche den Friedensnobelpreis.

Paynanthein

► Kratom

PBC-assoziierte ANA

► PBC-assoziierte antinukleäre Autoantikörper

PBC-assoziierte antinukleäre Autoantikörper

W. STÖCKER

Synonym(e). PBC-assoziierte ANA; PBCNA

Englischer Begriff. PBC associated anti-nuclear antibodies; in the broader sense also: autoantibodies to the nuclear pore complex, SS-A and centromeres

Definition. Primär-biliäre Leberzirrhose-assoziierte antinukleäre Antikörper, nicht zu verwechseln mit ► Autoantikörpern gegen PCNA („proliferating cell's nuclear antigen“). Bei der Primär-biliären Leberzirrhose (PBC) kann man im Serum der Patienten verschiedene Autoantikörper finden, teilweise von pathognomonischer Bedeutung. Im Vordergrund stehen ► Autoantikörper gegen Mitochondrien, daneben ist aber auch eine Reihe verschiedener Zellkern-Antigene Ziel der Autoaggression bei PBC:

- Nuclear dots, PML-NB (Promyelozytenleukämie nuclear bodies), PML-Nuclear dots und Nuclear domain 10 (ND10). Dabei handelt es sich um hochmolekulare, Kernmatrix-gebundene Multiprotein-Komplexe aus mindestens vier autoantigenen Komponenten – den Proteinen Sp100 („speckled protein“ 100 kDa), PML (48–97 kDa), SUMO-1 und SUMO-2 („small ubiquitin-related modifiers“, je

~11 kDa). Die Antigene Sp100 und PML wurden zuerst in den Tumorzellen von Patienten mit akuter Promyelozyten-Leukämie gefunden. Sie kommen in verschiedenen Isoformen (Spleißvarianten) vor, beide Proteinfamilien liegen teilweise kovalent an die SUMO-Proteine gebunden vor.

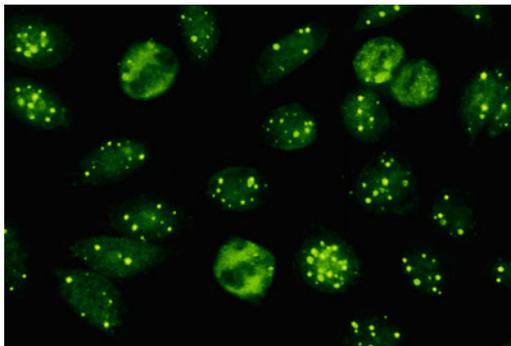
- Antigene der Kernmembran: Dazu gehören GP210, p62 und Laminrezeptoren (▶ **Autoantikörper gegen Lamin-B-Rezeptoren**).
- Daneben gehören im weiteren Sinne auch Autoantikörper gegen SS-A und Zentromere zu den PBCNA.

Funktion und Pathophysiologie. Sp100 und PML spielen eine Rolle bei der proapoptischen Signalübertragung. Sie modulieren die Aktivität von Transkriptionsfaktoren, sie selbst werden durch Interferone hochreguliert. SUMO-1 und -2 sind Ubiquitin-ähnliche „Modifizier“, die durch kovalente Bindung an Proteine deren Abbau (im Gegensatz zu Ubiquitinen) verhindern. GP 210 und p62 sind integrale Bestandteile des Kernporenkomplexes.

Untersuchungsmaterial. Serum, Plasma

Probenstabilität. Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

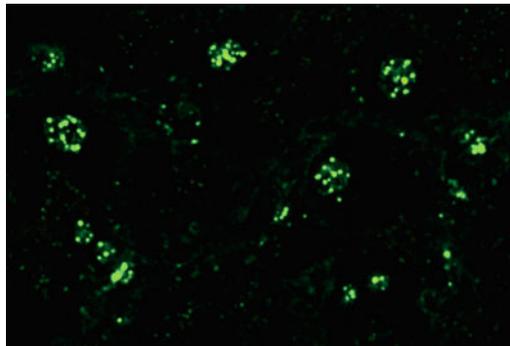
Analytik. In der Immunfluoreszenz (▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) stellen sich bei Vorliegen der Autoantikörper gegen Sp100, ND10, SUMO-1, SUMO-2 und PML in den Kernen der Interphase bei HEp-2-Zellen fünf bis über zwanzig unterschiedlich große splitterartige Granula dar, die quer über den Zellkern verteilt sind („nuclear dots“) (▶ **Abb. 1**). Das Zytoplasma ist dunkel, wenn nicht gleichzeitig die ebenfalls mit Primär-biliärer Leberzirrhose assoziierten Antikörper gegen Mitochondrien vorliegen. Früher wurden die Nuclear dots fälschlicherweise als Mitochondrien-haltige Absprensel des Zytoplasmas betrachtet. Bei den Mitosen sind die PML-Nuclear dots aufgelöst, außerhalb der (nicht reagierenden) Chromosomen fluoreszieren nur vereinzelte Granula.



PBC-assozierte antinukleäre Autoantikörper. Abb. 1. Autoantikörper gegen Mitochondrien für die primär-biliäre Leberzirrhose. Substrat HEp-2-Zellen

Autoantikörper gegen PML-Nuclear dots reagieren mit Primatenleber mindestens ebenso stark wie mit HEp-2-Zellen (▶ **Abb. 2**). Man kann sie bei paralleler Verwendung beider Substrate auch dann identifizieren, wenn gleichzeitig ▶ **Autoantikörper gegen Zentromere** vorliegen, was bei PBC häufig vorkommt: Dann fallen die Nuclear dots der HEp-2-Zellen zwar nicht mehr auf, aber in den Zellkernen der Hepatozyten sind sie zu sehen, wo Antikörper gegen Zentromere 10-fach schwächer fluoreszieren. Mit Rattengewebe sind Antikörper gegen Sp100 gewöhnlich nicht oder mit zu geringer Sensitivität nachweisbar, humane Autoantikörper gegen PML, SUMO-1 und SUMO-2 reagieren dagegen zum Teil auch mit Rattengewebe. Das Serum wird initial parallel in den Verdünnungen 1:100 und 1:1.000 angesetzt, weil die Antikörper (besonders gegen Zentromere) oft erst bei höherer Verdünnung sichtbar werden. Man untersucht vorwiegend Antikörper der Immunglobulinklasse IgG. Sp100 und PML sind exakt colokalisiert: Will man die entsprechenden

Antikörper differenzieren, muss man ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** oder verschiedene Blottechniken (▶ **Immunoblot**) einsetzen, unter Verwendung aus Zellkulturen gewonnener, ggf. rekombinant hergestellter Sp100-Antigene oder relevanter Teilschnitte.



PBC-assozierte antinukleäre Autoantikörper. Abb. 2. Autoantikörper gegen Mitochondrien für die primär-biliäre Leberzirrhose. Substrat Primatenleber

Referenzbereich — Erwachsene. negativ

Referenzbereich — Kinder. negativ

Indikation. Verdacht auf primär-biliäre Leberzirrhose

Diagnostische Wertigkeit. Autoantikörper gegen Nuclear dots (s. a. ▶ **Autoantikörper gegen Zellkerne**) werden bei 10–30 % der Patienten mit primär-biliärer Leberzirrhose gefunden [nach Zuchner (1997) bei 26 %: Anti-Sp100 allein 6 %, Anti-PML allein 5 %, beide zusammen 15 %]. Antikörper gegen SUMO-1 treten bei 4 % und gegen SUMO-2 bei 11 % der PBC-Patienten auf, und immer nur zusammen mit Anti-Sp100 und/oder Anti-PML.

Autoantikörper gegen GP 210 kommen bei 26 % der Patienten mit primär-biliärer Leberzirrhose vor, sie weisen auf einen schweren Krankheitsverlauf hin, ebenso Autoantikörper gegen SS-A. Liegen bei PCB zusätzlich Autoantikörper gegen Zentromere vor, besteht oft eine partielle Hypertension. Anti-GT210-Antikörper werden vereinzelt auch bei Autoimmunhepatitis oder Hepatitis B und C beobachtet. Die gemeinsame Bestimmung der ▶ **Autoantikörper gegen PML**, sp-100, ▶ **Autoantikörper gegen Glykoprotein 210**, AMA-M2 und M2-3E erhöht die diagnostische Sensitivität für PBC von 75 % (AMA, untersucht mit Rattenniere) auf über 95 %. ▶ **Tab. 1** bietet eine Übersicht über die mit primär-biliärer Leberzirrhose assoziierten Autoantikörper.

PBC-assozierte antinukleäre Autoantikörper. Tab. 1. Autoantikörper bei primär-biliärer Leberzirrhose

Antigen	Prävalenz (%)
Sp100	21
PML	19
Sp100 allein	6
PML allein	5
Sp100 und PML	15
Sp100 und/oder PML	25
SUMO-1	15
SUMO-2	42
GP 210	25–40
p62	23–32
Lamin-B-Rezeptoren	1–3
AMA M2 – Rattenniere	75
AMA M2 – Vollantigen (BPO)	90–98

Literatur. Szosteki C, Krippner H, Penner E, Bautz FA (1987) Autoimmune sera recognize a 100 kDa nuclear protein antigen (Sp100). Clin Exp Immunol 68:108–116



Züchner D, Sternsdorf T, Szostecki C, Heathcote JE, Cauch-Dudek K, Will H (1997) Prevalence, kinetics, and therapeutic modulation of autoantibodies against Sp100 and promyelocytic leukemia protein in a large cohort of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 26:1123–1130

Courvalin JC, Worman HJ (1997) Nuclear envelope protein autoantibodies in primary biliary cirrhosis. Review. *Semin Liver Dis* 17:79–90

Muratori P, Muratori L, Ferrari R, Cassini F, Bianchi G, Lenzi M, Rodrigo L, Linares A, Fuentes D, Bianchi FB (2003) Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 98:431–437

Wichmann I, Montes-Cano MA, Respaldiza N, Alvarez A, Walter K, Franco E, Sanchez-Roman J, Nunez-Roldan A (2003) Clinical significance of anti-multiple nuclear dots/Sp100 autoantibodies. *Scand J Gastroenterol* 38:996–999

Janka C, Selmi C, Gershwin ME, Will H, Sternsdorf T (2005) Small ubiquitin-related modifiers: A novel and independent class of autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* Mar 41:609–616

PBCNA

► PBC-assoziierte antinukleäre Autoantikörper

PBDX

► Xg-Blutgruppensystem

PBEF

► Visfatin

PBG

► Porphobilinogen

PBG-Desaminase

► Porphobilinogen-Desaminase

PBG-Synthase

► δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase

P-Blutgruppensystem

► Globosid-Blutgruppenkollektion

PCA-1

► Autoantikörper gegen Yo

PCA-Tr-Autoantikörper

► Autoantikörper gegen Tr

PCHE

► Pseudocholinesterase

PCI

► Protein-C-Inhibitor

PCNA

► Autoantikörper gegen PCNA

pCO₂

► Kohlendioxid-Partialdruck

PCP

► Phencyclidin

PCR

► Polymerase-Kettenreaktion; s. a. ► Liquor-Polymerase-Kettenreaktion (Liquor-PCR)

PCR, quantitative

R. WEISKRICHEIN

Synonym(e). qPCR; Polymerase-Kettenreaktion, quantitative

Englischer Begriff. quantitative PCR

Definition. Vervielfältigungsmethode für Nukleinsäuren, die auf dem Prinzip der herkömmlichen PCR (► [Polymerase-Kettenreaktion](#)) beruht und zusätzlich die Quantifizierung der gewonnenen DNA (Amplifikat) ermöglicht.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Die Quantifizierung kann entweder mit gelelektrophoretischen Methoden oder mittels interkalierender Farbstoffe sowie fluoreszenzmarkierter Sonden durchgeführt werden. Die Fluoreszenz nimmt proportional zur Menge des Amplifikats zu. Dabei ist es entscheidend, dass die Quantifizierung in der exponentiellen Phase des Reaktionsverlaufs vorgenommen wird, da nur dann die optimalen Reaktionsbedingungen vorliegen.

Einsatzgebiet. Quantifizierung von Nukleinsäuren mittels PCR und RT-PCR, beispielsweise für Diagnose und Therapiekontrolle von Infektionskrankheiten (z. B. HIV, HCV).

Onkologie (quantitative Bestimmung einzelner mRNAs)

Untersuchungsmaterial. Jeder Art der Nukleinsäure, wobei RNAs erst über reverse Transkription in DNA umgeschrieben werden müssen.

Instrumentierung: Herkömmliche PCR-Instrumente. Jüngste Entwicklungen auf diesem Gebiet zielen einerseits auf Zeitgewinn durch Miniaturisierung (PCR in Glaskapillaren mit sehr geringem Volumen) und andererseits auf eine Kombination von Amplifikation und Detektion in nur einem Gerät ab. Dabei werden interkalierende Farbstoffe oder fluoreszenzmarkierte Oligonukleotide eingesetzt. Weit verbreitet in der Diagnostik sind der sog. LightCycler® (Roche) sowie der TaqMan® (Applied Biosystems).

Spezifität. ► Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

Sensitivität. ► PCR

Fehlermöglichkeit. ► PCR

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. ► PCR

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Erschwert wird die Quantifizierung dadurch, dass es sich bei der PCR nicht um eine lineare, sondern um eine exponentielle Amplifikation handelt. Kleinste Änderungen in der Effizienz der Gesamtreaktion, etwa durch eine leichte Inhibition individueller Proben, führen zu einer drastischen Änderung der Produktmenge. Daher ist eine gute interne Standardisierung erforderlich.

Literatur. Lottspeich F, Zorbas H (1998) *Bioanalytik*. Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, Berlin

PCT

► Thrombokrit

PCT

► Procalcitonin

Pd

► Palladium

PDH-Antikörper

► Autoantikörper gegen Mitochondrien

PE

▶ R-Phycoerythrin

Peak

T. ARNDT

Englischer Begriff. peak

Definition. Bestandteil eines Chromatogramms, der die Gegenwart eines Analyten im Detektor innerhalb einer bestimmten Zeitspanne (Elutionszeit, Retentionszeit) anzeigt.

i Die Höhe oder Fläche der im ▶ **Chromatogramm** enthaltenen Messsignale (Peaks) sind unter optimierten Bedingungen der Konzentration der Analyte in der mobilen Phase am Säulenausgang/Detektor proportional und können deshalb zur quantitativen Analyse herangezogen werden. Die Lage der Signale im Chromatogramm (▶ **Retentionszeit**) ist (unter konstanten Bedingungen) weitgehend substanzspezifisch und damit für qualitative Aussagen (z. B. Ab- oder Anwesenheit einer Substanz in der Probe oder Zuordnung eines Messsignals (Peaks) zu einer Verbindung oder Substanzgruppe) von Bedeutung.

Daneben kommt der Begriff auch in der ▶ **Densitometrie** (▶ **Elektrophorese**) zur Anwendung.

Literatur. Unger KK (Hrsg) (1989) Handbuch der HPLC. Teil 1 Leitfaden für Anfänger und Praktiker. GIT Verlag, Darmstadt

Peak acid output

R. TAUBER, F.H. PERSCHEL

Synonym(e). PAO; Gipfel-Säuresekretion**Englischer Begriff.** peak acid output

Definition. Der PAO entspricht der nach Stimulation durch Penta-gastrin mit dem ▶ **Magensaft** während 60 min sezernierten H^+ -Menge, ermittelt aus den zwei aufeinanderfolgenden Fraktionen mit der höchsten H^+ -Sekretion (▶ **Magensekretionsanalyse**).

i Der PAO entspricht im Säuresekretionstest (▶ **Calcitonin-Stimulationstest**) weitgehend dem ▶ **Maximal acid output** (MAO), jedoch werden zu seiner Berechnung nur die beiden nebeneinanderliegenden 15-min-Fraktionen mit der höchsten Säuresekretion berücksichtigt. Die H^+ -Menge dieser beiden Fraktionen wird summiert und mit dem Faktor 2 multipliziert.

Peak-Auflösung

▶ Auflösung

Pearson-Korrelationskoeffizient

▶ Korrelationskoeffizient nach Pearson

Pelger-Formation

H. BAUM

Englischer Begriff. Pelger-Huet nuclear anomaly

Definition. Kernanomalie des reifen **Granulozyten** mit stäbchenförmigem bis rundem, plumpem Kern

i Als Pelger-Formation wird eine morphologisch darstellbare Anomalie von Kernform und -struktur (▶ **Abb. 1**) reifer Granulozyten bezeichnet. Es handelt sich um einen angeborenen Defekt der Granulozyten. Im heterozygoten Zustand ist die Anomalie ohne Krankheitswert, im sehr seltenen homozygoten Zustand kann die Pelger-Huet-Kernanomalie mit Missbildungen vergesellschaftet sein. Der Kern der reifen Granulozyten ist dabei meist stabförmig bis bilobulär, im homozygoten Zustand meist völlig rundlich. Er erscheint sehr plump, grobschollig und strukturarm. Differenzialdiagnostisch müssen se-

kundäre Formen bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen und myeloproliferativen Erkrankungen (sog. Pseudo-Pelger-Formen) abgegrenzt werden.



Pelger-Formation. **Abb. 1.** Segmentkernige Granulozyten bei Pelger-Huet-Kernanomalie mit typischen stabförmigen bis bilobulären Kernen [aus Koeppen (1991)]

Literatur. Koeppen KM, Heller S (1991) Differentialblutbild (panoptische Färbung). In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzell-diagnostik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 180

Pelger-Huet-Kernanomalie

▶ Pelger-Formation; ▶ Pseudo-Pelger-Zelle

Pelgroider Granulozyt

▶ Pseudo-Pelger-Zelle

Peltier-Effekt

T. ARNDT

Englischer Begriff. Peltier effect

Definition. Ein vom französischen Physiker Jean Charles Athanase Peltier (1785–1845) beschriebener thermoelektrischer Effekt, bei dem der Stromfluss durch die Kontaktstelle zwischen zwei unterschiedlichen Leitern zu einer Erwärmung der einen und zu einer Abkühlung der anderen Seite der Kontaktstelle führt.

i Der Peltier-Effekt gehört mit Seebeck- und Thomson-Effekt (s. Lehrbücher der Physik) zu den drei thermoelektrischen Effekten. Er stellt die Umkehrung des Seebeck-Effekts dar. Sog. Peltier-Elemente werden zur Abkühlung oder Erwärmung (nach Umpolung des Stromflusses) von Leitern oder mit ihnen in Kontakt stehenden Bauteilen genutzt. Gewöhnlich werden Temperaturdifferenzen zwischen warmer und kalter Seite von 20–30 °C erreicht. Im klinisch-chemischen Labor werden Peltier-Elemente bei der kryoskopischen ▶ **Osmometrie** zur Bestimmung der ▶ **Osmolalität** einer Lösung über deren Gefrierpunkt sowie in sog. Thermocyclern für die Durchführung von ▶ **Polymerase-Kettenreaktionen** (PCR), aber auch ganz allgemein zur Kühlung von Bauteilen und Reagenzien eingesetzt.

Peltier-Element

▶ Peltier-Effekt

Pemphigus/Pemphigoid-Autoantikörper

▶ Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen

Penetranz

R. WEISKRICHEN

Synonym(e). Ausprägungshäufigkeit; Durchschlagkraft

Definition. Bezeichnung für die Häufigkeit mit der ein genetisches Erbmerkmal ausgebildet wird

i Kommt das einem dominanten Gen zugeordnete Merkmal regelmäßig zur Ausprägung, wie im Fall der klassischen Blutgruppen des ABO-Systems, liegt eine 100-%ige Penetranz vor. Wahrscheinlich ist die Ausprägungshäufigkeit von Umweltfaktoren, der Wirkung der übrigen ▶ **Gene** des Individuums oder zugleich von Umwelt und Genmilieu abhängig.

PENIA

▶ Partikel-verstärkter nephelometrischer Immunoassay

Penicillamin

D. MEISSNER

Synonym(e). D-Penicillamin

Englischer Begriff. penicillamine

Definition. Synthetisch hergestelltes Spaltprodukt des ▶ **Penicillins**, das als Chelatbildner therapeutische Anwendung findet

i Das Hauptanwendungsgebiet des Penicillamins ist die Therapie des Morbus Wilson. Das gespeicherte Kupfer wird als wasserlösliches Chelat gebunden und über die Nieren ausgeschieden. Auch bei akuten und chronischen Vergiftungen mit ▶ **Blei-**, ▶ **Cadmium-**, ▶ **Gold-**, ▶ **Kobalt-**, ▶ **Quecksilber-** und ▶ **Zinkverbindungen** kann Penicillamin angewendet werden. Weitere Anwendungsgebiete sind Cystinurie, chronisch aggressive Hepatitis und primär biliäre Zirrhose. Bei der Therapie mit Penicillamin ist als unerwünschte Nebenwirkung mit der Ausschwemmung aller chelatbildenden Metalle zu rechnen. Deshalb ist der Status der essenziellen Spurenmetalle, speziell von Zink, ▶ **Kupfer** und ▶ **Selen**, während der Therapie regelmäßig zu kontrollieren.

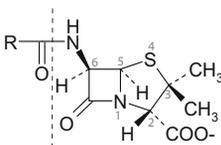
Literatur. Feist D (2003) Diagnostik und Therapie des Morbus Wilson. Dt Ärztebl 100:B1213

Penicillin

R. WEISKRICHEN

Definition. Bakterizides Antibiotikum, das aus den Kulturflüssigkeiten verschiedener Schimmelpilze, bes. *Penicillium notatum* und *Penicillium chrysogenum*, gebildet wird.

i Entdeckt wurde Penicillin durch den britischen Bakteriologen Sir Alexander Fleming (1881–1955), der bemerkte, dass ein Pilz, der eine Anzuchtschale befallen hatte, die darin befindlichen Bakterien zerstörte. Die chemische Struktur der Penicilline besteht aus einem 4-Thia-1-Azabicyclo-[3.2.0]Heptan-Ringsystem, das auch als β-Lactamring bezeichnet wird (▶ **Abb. 1**). Natürliche Penicilline wirken gegen zahlreiche grampositive Bakterien (v. a. Pneumo-, Streptokokken, als penicillinasefestes Penicillin auch auf Staphylokokken) und gramnegative Bakterien (Gono-, Meningokokken), *Treponema pallidum* und Aktinomyzeten, als Breitspektrum-Penicillin auch auf *E. coli*, Salmonellen, Pseudomonas und Proteus-Stämme. Sie stören in wachsenden Bakterien die Synthese der Zellwand bzw. daran beteiligter Enzyme. Viele Mikroorganismen sind jedoch gegen Penicilline resistent, was auf die Gegenwart von Penicillin-spaltenden Enzymen (Penicillinasen, β-Lactamasen) zurückgeht. Die Diffusion des Penicillins ist – außer in den Liquor – gut; die Ausscheidung erfolgt über die Nieren (tubulär), die Halbwertszeit kann zwischen 30 min (im Falle



Penicillin. Abb. 1. β-Lactamstruktur der Penicilline

von Penicillin P und Penicillin G) bis zu mehreren Wochen (Depot-Penicillin) betragen. Kann allergische Reaktionen (Penicillin-Allergie; bei Mykose auch Parallergie), Schwindel, Hör- u. Sehstörungen, Parästhesien, Verwirrtheit, Krämpfe sowie Hyperkaliämie (nach hochdosierter Gabe von Kalium-Penicillinen) auslösen.

Penicillinase

▶ β-Lactamase

Penney-Antigen

▶ Kell-Blutgruppensystem

Pentacarboxyporphyrin

▶ Porphyrine

Pentagastrin-Magensäure-Sekretionstest

▶ Magensekretionsanalyse

Pentagastrin-Test

▶ Calcitonin-Stimulationstest; ▶ Magensekretionsanalyse

Pentaporphyrin

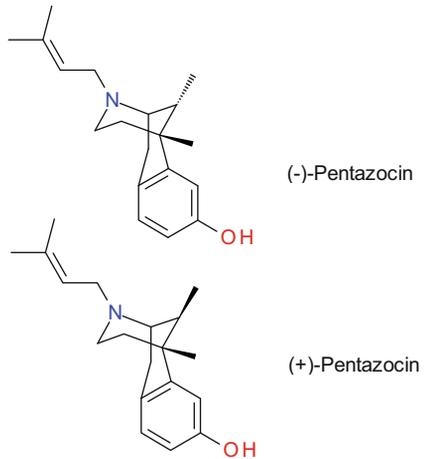
▶ Porphyrine

Pentazocin

W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

Englischer Begriff. pentazocine

Definition. Opioid-Analgetikum (▶ **Abb. 1**)



Pentazocin. Abb. 1. Strukturformel

Molmasse. 285,43 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Pentazocin wird als Raze-mat (▶ **Enantiomere**) appliziert, wirksam ist jedoch nur das (-)-Penta-zocin, das die Polarisationsenebene des linear polarisierten Lichts gegen den Uhrzeigersinn dreht. Die Substanz wird hepatisch metabolisiert. Die Abbauprodukte werden als Glukuronide im Urin ausgeschieden, nur 10 % der Muttersubstanz werden unverändert renal eliminiert.

Halbwertszeit. 2–5 h (Plasma)

Funktion und Pathophysiologie. Leichte Intoxikationen gehen einher mit Angstzuständen und Halluzinationen, schwere Vergiftungen mit Ateminsuffizienz

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum (S), Plasma (P), Urin

Analytik. GC-MS, LC-MS/MS

Indikation. Verdacht auf Intoxikation

Interpretation. Therapeutischer Bereich (S, P): 0,01–0,2 mg/L; toxisch: > 1–2 mg/L; komatös/letal: > 3 mg/L

Literatur. Binscheck T (2009) Pentazocine. In: Külpmann WR (ed) Clinical toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, pp 252–257

Pentosen

K.J. LACKNER, D. PEETZ

Englischer Begriff. pentoses

Definition. Kohlenhydrate mit 5 Kohlenstoffatomen

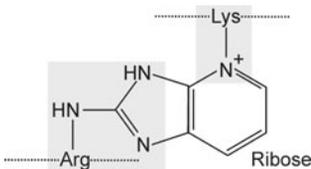
Literatur. Löffler G, Petrides PE (Hrsg) (2003) Biochemie und Pathobiochemie. 7. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Pentosidin

K.J. LACKNER, D. PEETZ

Englischer Begriff. pentosidine

Definition. Spezifisches „advanced glycation end product“ mit Quervernetzung von Proteinen über die freien Aminogruppen von ► Lysin und ► Arginin (► Abb. 1).



Pentosidin. Abb. 1. Strukturformel

i Pentosidin wurde in verschiedenen Proteinen von Diabetikern sowie in senilen Plaques von Alzheimer-Patienten erstmals von Sell und Monnier im Jahr 1989 identifiziert. Es wird vermutet, dass zunächst ein Amadori-Produkt (► Amadori-Reaktion) zwischen Lysin und einer Pentose entsteht, das in einem zweiten Schritt mit Arginin zu Pentosidin kondensiert. Pentosidin kann im Plasma oder Urin mittels HPLC nach Hydrolyse der Proteine bestimmt werden. Die Konzentrationsangabe erfolgt in pmol/mg Protein. Odetti et al. geben $0,95 \pm 0,33$ pmol/mg bei Gesunden an. Diabetiker haben etwa 2- bis 3-mal höhere Werte. Die höchsten Werte finden sich bei Dialysepatienten. Manche Untersucher geben auch Konzentrationen bezogen auf ein Probenvolumen an, was im Hinblick auf die Pathophysiologie nicht konsequent ist. Monoklonale Antikörper gegen Pentosidin sind inzwischen verfügbar. Eine systematische Evaluation ist allerdings nicht verfügbar.

Es spricht einiges dafür, dass Pentosidin kein diabetesspezifischer Analyt ist, sondern eher ein Indikator für gesteigerten oxidativen Stress und Alterung ist.

Literatur. Odetti P, Fogarty J, Sell DR et al (1992) Chromatographic quantitation of plasma and erythrocyte pentosidine in diabetic and uremic subjects. Diabetes 41:153–159

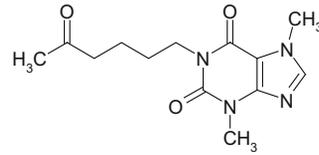
Pentoxifyllin

W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

Englischer Begriff. pentoxifylline

Definition. Durchblutungsförderndes Mittel, Hämorrheologikum (► Abb. 1)

Molmasse. 278,31 g



Pentoxifyllin. Abb. 1. Strukturformel

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Nach oraler Applikation sind wegen eines ausgeprägten First-Pass-Effekts nur 20 % der Substanz bioverfügbar, aber 50 % als aktiver Metabolit [1-(5-Hydroxyhexyl)-3,7-dimethylxanthin]. Der Abbau erfolgt so vollständig in Erythrozyten und Leber, dass im Urin Pentoxifyllin nicht nachweisbar ist.

Halbwertszeit. 0,5–2 h (Plasma)

Funktion und Pathophysiologie. Bei Intoxikation Übelkeit, Erbrechen, Unruhe, Erregung, Tachykardie, Tachypnoe, Angina pectoris (s. a. Theophyllin).

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum (S), Plasma (P)

Analytik. HPLC, GC-MS, LC-MS/MS

Indikation. Therapeutisches Drug Monitoring, Intoxikation

Interpretation. Therapeutischer Bereich (S, P): 0,5–2,0 mg/L; toxisch und komatös/letal: unbekannt

Literatur. Bircher J, Sommer W (1999) Klinisch-pharmakologische Datensammlung. 2. Aufl. Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart

Pentraxine

O.A. GRESSNER

Englischer Begriff. pentraxins

Definition. Akut-Phase-Proteine mit charakteristischer Pentamerstruktur. Bestandteil der unspezifischen Immunantwort.

i Bei Pentraxinen handelt es sich um eine Proteinfamilie, welche sich durch Calcium-abhängige Bindung an Oberflächenmoleküle von Bakterien und Pilzen sowie durch eine typische abgeflachte β -jellyroll Struktur auszeichnen. Die Familienmitglieder weisen eine gewisse Sequenzhomologie auf. Der Name Pentraxin leitet sich aus dem griechischen „penta“ (fünf) und „ragos“ (Beere) ab, was auf die radiale Symmetrie von fünf identischen Monomeren zurückzuführen ist, die sich charakteristisch zu einem Ring oder einem Doppelring anordnen. Pentraxine gehören zu den ältesten evolutionär konservierten Proteinen. Klassische Vertreter sind das ► C-reaktive Protein (CRP, „kurzes Pentraxin“), ► Serum-Amyloid A (SAA 1-4, „kurzes Pentraxin“), Serum Amyloid P (SAP, „kurzes Pentraxin“) und die vor kurzem entdeckten „langen“ Pentraxine, wie das Pentraxin-3 (PTX3) sowie zahlreiche neuronale Pentraxine. Gemeinsam ist eine verstärkte Synthese bei inflammatorischen Bedingungen (► Akute-Phase-Proteine). Pentraxine und ► Komplementkomponenten sind entscheidend an der humoralen (innaten) Infektabwehr beteiligt. Sie binden modifizierte Lipoproteine auf den Zielzellen und opsonieren diese nach Bindung an den Komplementfaktor C1q, wodurch deren Phagozytose erleichtert wird.

Literatur. Manfredi AA, Rovere-Querini P, Bottazzi B et al (2008) Pentraxins, humoral innate immunity and tissue injury. Curr Opin Immunol; 20:538–544

Pepsin

R. TAUBER, F.H. PERSCHEL

Englischer Begriff. pepsin

Definition. Gruppe mehrerer Proteinasen (Pepsin A, B, C; EC 3.4.23.1,

2, 3) der Magenmukosa, welche die Hydrolyse von Nahrungsproteinen zu Polypeptidgemischen katalysieren.

i Pepsine werden in Form der Proenzyme ► **Pepsinogen** durch die Magenmukosa sezerniert. Die Proenzyme werden bei saurem pH in die aktiven Pepsine gespalten, die autokatalytisch weiteres Pepsinogen zu Pepsin aktivieren. Pepsin A ist eine Endopeptidase, welche die Peptidbindung von Proteinen bei Phenylalanin, Tyrosin, ► **Tryptophan** und ► **Leucin** spaltet. Das pH-Optimum der Pepsinisoenzyme liegt zwischen 1,8 und 3,5. Die proteolytische Aktivität von Pepsin wird mit Hilfe natürlicher (z. B. Hämoglobin, Kasein) oder synthetischer Substrate (z. B. N-Acetyl-L-Phenylalanyl-L-3,5-Diiodtyrosin) oder mittels Radioimmunoassays bestimmt.

Literatur. Henderson AR, Tietz NW, Rinker AD (1994) In: Tietz NW, Burtis CA, Ashwood ER (eds) *Clinical Chemistry*. WB Saunders, Philadelphia, pp 1576–1644

Pepsinogen

R. TAUBER, F.H. PERSCHEL

Englischer Begriff. pepsinogen

Definition. Proenzyme der Pepsine, die von den Zellen der Magenmukosa in den Magensaft sezerniert und bei saurem pH sowie durch ► **Pepsin** durch Autokatalyse zu Pepsinen aktiviert werden.

i Das durch die Magenmukosa sezernierte Pepsinogen wird bei saurem pH in die aktiven Pepsine gespalten, die autokatalytisch weiteres Pepsinogen zu ► **Pepsin** aktivieren. Kleinste Anteile des sezernierten Pepsinogens gelangen über den Interstitialraum der Magenmukosa in die Blutbahn und werden in der Niere glomerulär filtriert (Uropepsinogen). Die Sekretion von Pepsinogen wird durch den Vagus und die gastrointestinalen Hormone ► **Gastrin** und ► **Sekretin** stimuliert, durch ► **Gastrointestinales Peptid (GIP)**, H₂-Rezeptor-Antagonisten und Vagotomie gehemmt. Die Serumkonzentration von Pepsinogen korreliert mit der Magen-Säureproduktion.

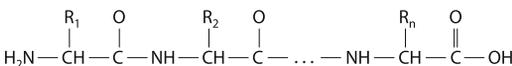
Literatur. Henderson AR, Tietz NW, Rinker AD (1994) In: Tietz NW, Burtis CA, Ashwood ER (eds) *Clinical Chemistry*. WB Saunders, Philadelphia, pp 1576–1644

Peptid

R. WEISKRICHEN

Definition. Proteinogenes Molekül, das aus höchstens 100 Aminosäuren besteht.

i Dipeptide bestehen aus zwei, Tripeptide aus drei und Oligopeptide aus bis zu zehn ► **Aminosäuren**. Aminosäureketten mit bis zu 100 Molekülen werden auch als ► **Polypeptide** bezeichnet. Die Bindung zwischen zwei Aminosäuren wird über eine Peptidbindung vermittelt. Diese besteht aus einer Carbonsäureamid-Gruppierung (-CO-NH-), die bei der Kondensation von Aminocarbonsäuren entsteht. Dabei verbindet sich unter Wasserabspaltung die Carboxyl-Gruppe (-COOH) einer Aminosäure mit der Aminogruppe (-NH₂) einer anderen Aminosäure. In einem Protein sind alle Aminosäuren über Peptidbindungen zu einer Kette verknüpft (► **Abb. 1**).



Peptid. **Abb. 1.** Schematische Darstellung der Aminosäurenverbindung mittels Peptidbindung

Peptid YY

R. TAUBER, F.H. PERSCHEL

Synonym(e). PYY

Englischer Begriff. peptide YY

Definition. Peptid YY (PYY) gehört mit Neuropeptid Y und pankre-

atischem Polypeptid zu einer Familie kleiner Polypeptide (36 Aminosäuren), die über G-Protein-vermittelte Rezeptoren (Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅, Y₆) zahlreiche physiologische Wirkungen im zentralen und peripheren Nervensystem ausüben.

Struktur. ► **Peptid** aus 36 Aminosäuren

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. PYY wird in endokrinen Zellen des Gastrointestinaltrakts exprimiert und ist kolokalisiert mit GLP-1 („► **glucagon-like-peptide 1**“). PYY-immunoreaktive Zellen fehlen im Magen, sind nur wenig präsent in Duodenum und Jejunum, nehmen in Ileum und Colon an Häufigkeit stark zu und finden sich mit hoher Frequenz im Rektum. Im Gegensatz zu vielen anderen Spezies wurden sie bei Menschen bislang im endokrinen Pankreas nicht gefunden. PYY findet sich außerdem in Nebennierenmark sowie ZNS, in Nervendigungen im Hypothalamus, in Medulla, Pons und Rückenmark.

Funktion und Pathophysiologie. Peptid YY ist in die Regulation von Sekretion und Motilität des Darms sowie die Regulation des Appetits einbezogen.

Analytik. ► **Radioimmunoassay (RIA)**

Referenzbereich — Erwachsene. Abhängig von der jeweiligen Bestimmungsmethode und dem eingesetzten Assay ≤ 100 pmol/L

Indikation. Verdacht auf endokrine Tumoren des Intestinaltrakts

Literatur. Stanley S, Wynne K, Bloom S (2004) Gastrointestinal Satiety Signals. III. Glucagon-Like Peptide 1, Oxyntomodulin, Peptide YY and Pancreatic Polypeptide. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 286:G693–G697

Peptidarray

► **Makroarray**; ► **Mikroarray**

Peptid-Fingerprint

R. WEISKRICHEN

Synonym(e). Proteinidentifizierung

Englischer Begriff. peptide fingerprint; peptide mass fingerprint (PMF)

Definition. Verfahren zur Charakterisierung eines Proteins über ein von ihm erstelltes Peptidmuster, das durch den Abbau mit einer spezifischen Endoproteinase erstellt wird (s. a. ► **Fingerabdruck, genetischer**)

Einsatzgebiet. Das Verfahren des Peptid-Fingerprintings wird in der Grundlagenforschung zur Identifizierung und Strukturaufklärung eines unbekanntes Proteins ausgenutzt. Neuere Verfahren ermöglichen auch ein Peptid-Fingerprinting aus komplexeren Gemischen von Proteinen, insofern entsprechende Vergleichssubstanzen zur Verfügung stehen.

Untersuchungsmaterial. Gereinigte, angereinigte Proteine oder auch Gemische von Proteinen

Instrumentierung. Die Durchführung des eigentlichen Fingerprintings ist prinzipiell einfach. Sie bedarf zunächst simpler proteinchemischer Verfahrenstechniken. Die nachfolgende Analyse der entstehenden Spaltprodukte bedarf i. d. R. aufwendigerer Verfahrenstechniken (z. B. Massenspektrometrie, MS). Ebenso werden leistungsfähige Rechnersysteme mit spezieller Software sowie ein Zugang zu entsprechenden Datenbanken benötigt.

Spezifität. Das erhaltene Peptidmuster richtet sich nach der eingesetzten Endoproteinase. Die Spezifität ist abhängig von der Genauigkeit mit der die Ionisationsprodukte in der MS dargestellt werden können. Insbesondere die Analyse großer Spaltprodukte mit hohen relativen Molekülmassen kann sich problematisch gestalten. Ebenso setzt die Methode voraus, dass das zu analysierende Protein bzw. Teile davon in der durchsuchten Datenbank eingetragen ist.

Sensitivität. Die modernen Methoden und Weiterentwicklungen auf dem Gebiet leistungsfähiger Massenspektrometer erlaubt heute, ausgehend von kleinen Substanzmengen, die genaue Massenbestimmung. Der massenspektrometrischen Bestimmung von Proben sind jedoch Grenzen gesetzt: Die Polarität ist der Flüchtigkeit der Substanzprobe entgegen gerichtet. Je größer die relative Molekülmasse ist, desto größer sind im Allgemeinen auch die Zahl funktioneller Gruppen und damit die Gefahr thermischer Zersetzung beim Verdampfen (► [Massenspektrometrie](#)).

Fehlermöglichkeit. Die Verwendung von unreinen Endoproteasen mit proteolytischen Nebenaktivitäten führt zu unvorhergesehenen Fragmentgemischen. Hohe Salzkonzentration sind mit der MS nicht vereinbar.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Die Kosten für Beschaffung und Unterhalt der notwendigen Gerätschaften ist hoch. Die Erstellung des Peptidgemisches kann nach einfachen biochemischen Verfahrenstechniken geschehen. Die Massenspektrometrie muss durch Fachkräfte auf diesem Gebiet erfolgen.

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Intensive Anstrengungen zur weiteren Verbesserung bekannter Verfahren oder zur Erforschung neuer vielversprechender Möglichkeiten werden derzeit unternommen, die dazu führen werden, dass im Routinebetrieb Substanzen mit immer höheren relativen Molekülmassen bestimmt werden können. Dementsprechend wird die Zahl der Anwendungen steigen und die Kosten eines Peptid-Fingerprints fallen.

Literatur. Westermeier R, Naven T (2002) Proteomics in Practice: A Laboratory Manual of Proteome Analysis. Wiley-VCH, Weinheim
Hesse M, Meier H, Zeeh B (2005) Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Peptidhormone

H.M. SCHULTE, J. JACOBEIT

Synonym(e). Polypeptid- oder Proteohormone

Englischer Begriff. peptide hormones

Definition. Nach biochemischen Kriterien unterscheiden sich:

- Steroidhormone
- Peptidhormone (Polypeptid- oder Proteohormone)
- von Aminosäuren abgeleitete Hormone (Amine)
- von ungesättigten Fettsäuren abgeleitete Hormone (Prostaglandine).

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Zu den Peptidhormonen gehören:

Hypothalamus:

- GHRH, GHRP
- GnRH
- TRH
- VIP
- CRH
- Somatostatin
- PIF

Hypophysenhinterlappen:

- Oxytocin
- Vasopressin

Hypophysenvorderlappen:

- TSH,
- GH
- Prolaktin
- LH, FSH
- GnRH
- ACTH

Pankreas:

- Glukagon
- Insulin

Nebenschilddrüse:

- Parathormon

C-Zelle der Schilddrüse:

- Calcitonin

sowie die meisten **Gewebehormone** (Leptin, Adiponektin, Ghrelin u. a.). Zu den einzelnen Hormonen s. dort.

Literatur. Krieger DT (1986) An Overview of Neuropeptides. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 64:1–32

Peptidmuster

- Peptid-Fingerprint

Peptid-PABA-Test

- PABA-Test

Peridin-Chlorophyll- α -Protein

H. BAUM

Englischer Begriff. peridine-chlorophyll- α protein

Definition. Fluoreszenzfarbstoff für die Durchflusszytometrie

i Peridin-Chlorophyll- α -Protein ist ein Fluoreszenzfarbstoff, der nach Anregung bei 488 nm mit einem Argonlaser ein Licht mit einer Wellenlänge von 680 nm emittiert. Dieser Farbstoff wird zur Markierung von Antikörpern für die Zelldiagnostik in der ► [Durchflusszytometrie](#) eingesetzt.

Literatur. Raffael A, Nebe T, Valet G (1994) Grundlagen der Durchflusszytometrie. In: Schmitz G, Rothe G (Hrsg) Durchflusszytometrie in der klinischen Zelldiagnostik. Schattauer Verlag, Stuttgart, S 10

Perinataldiagnostik

- Diagnostik, molekulare

Perlecan

H.-D. HAUBECK

Synonym(e). Basalmembran-Heparansulfat-Proteoglykan, großes; EHS-Heparansulfat-Proteoglykan

Englischer Begriff. perlecan

Definition. Perlecan gehört zur Gruppe der Basalmembran-Heparansulfat-Proteoglykane, die für die strukturelle Integrität und Funktion von Basalmembranen verantwortlich sind.

i Perlecan ist ein wichtiger Strukturbestandteil der Basalmembranen des menschlichen Körpers. Das Core-Protein von Perlecan (467 kDa) besitzt eine Domänenstruktur, über die Interaktionen mit den anderen Basalmembran-Komponenten ► [Laminin](#), ► [Nidogen \(1-2\)](#) und ► [Kollagen Typ IV](#) aber auch mit ► [Integrinen](#) auf der Zelloberfläche, z. B. von Endothelzellen, erfolgen. An das Coreprotein sind in der Regel drei Heparansulfat-Ketten kovalent O-glykosidisch gebunden. Die Heparansulfat-Ketten besitzen ebenfalls eine Domänenstruktur, die eine spezifische Interaktion mit zahlreichen Liganden, z. B. Wachstumsfaktoren wie basic fibroblast growth factor (bFGF) und platelet derived growth factor (PDGF) erlauben. Perlecan kann hierbei, wie die Zelloberflächen-Heparansulfat-Proteoglykane als Korezeptor der spezifischen Signal-übertragenden Rezeptoren wirken. Die Bedeutung von Perlecan für die strukturelle Integrität von Basalmembranen ergibt sich aus dem Phänotyp der Perlecan-defizienten Maus. Die Mehrzahl dieser Tiere verstirbt bereits am 10.–12. Tag der Embryogenese an kardialen Blutungen, d. h. infolge defekter Basalmembranen beim Anstieg des intrakardialen Blutdrucks. Überlebende Tiere sterben in der Regel perinatal mit schweren Hirnmissbildungen, Schädel- und Skelettanomalitäten. Diese Skelettfehlbildungen finden sich z. T. beim humanen Schwartz-Jampel-Syndrom (chondrodystrophic

myotonia), bei dem allerdings der N-terminale Teil von Perlecan, der die Heparansulfat-Ketten trägt, noch exprimiert wird. Diese Befunde bestätigen, dass Perlecan nicht nur in Basalmembranen eine wichtige Rolle spielt, sondern auch während der Osteo- und Chondrogenese, aber auch im adulten Knorpel, wichtige Aufgaben besitzt. Aktuell ist noch kein kommerzieller Immunoassay für die Perlecan-Messung verfügbar.

Literatur. Noonan DM, Fulle AJ, Valente P et al (1991) The complete sequence of perlecan, a basement membrane heparan sulfate proteoglycan, reveals extensive similarity with laminin A chain, low density lipoprotein receptor and the neural cell adhesion molecule. *J Biol Chem* 266:22939–22947

Costell M, Gustafsson E, Aszodi A et al (1999) Perlecan maintains the integrity of cartilage and some basement membranes. *J Cell Biol* 147:1109–1122

Peroxisom

R. WEISKRICHEN

Synonym(e). Peroxysom

Englischer Begriff. peroxisome

Definition. Von einer einschichtigen Lipidmembran umgebene Organellen der eukaryontischen Zelle mit essentiellen Funktionen in der Entgiftung körperfremder und zellulärer Metabolite.

Die Peroxisomen sind etwa 0,5 µm groß und enthalten eine Vielzahl von Mono- und Dioxigenasen, die am Abbau von reaktiven, zellulären Radikalen beteiligt sind. Die wohl wichtigste Reaktion wird von der Katalase katalysiert, die Wasserstoffperoxid (H₂O₂) in Sauerstoff und Wasser umwandelt. Weiterhin beinhalten diese Zellorganellen sog. peroxisomale β-Oxidationsenzyme, deren Mutationen zu Akkumulationen langkettiger Fettsäuren und ▶ **Phytansäure** sowie zu einer Störung der ▶ **Plasmalogensynthese** führen. Das Fehlen von Peroxisomen führt oftmals schon kurz nach der Geburt zum Tode. Die Gruppe dieser peroxisomalen Erkrankungen umfasst unter anderem die neonatale Adrenoleukodystrophie, das Zellweger-Syndrom sowie die infantile Refsumkrankheit. Diese Erkrankungen gehen einher mit neurologischen Störungen sowie Nieren- und Leberinsuffizienz. Bei entsprechenden Patienten findet man oftmals leere peroxisomale Strukturen (sogenannte „ghosts“).

Literatur. Wanders RJ, Waterham HR (2005) Peroxisomal disorders I: biochemistry and genetics of peroxisome biogenesis disorders. *Clin Genet* 67:107–133

Peroxysom

▶ Peroxisom

Persistenz

R. WEISKRICHEN

Englischer Begriff. persistence

Definition. Bezeichnung für die Beständigkeit (Verweildauer) einer Substanz in der Umwelt oder in einem anderen System.

Personalisierte Laboratoriumsdiagnostik

▶ Laboratoriumsdiagnostik, personalisierte

Personalzeit, direkte

W.-R. KÜLPMANN

Definition. Die für die Durchführung einer Einzelanalyse von einer Person tatsächlich benötigte Zeit

Die direkte Personalzeit umfasst nicht die Standzeiten (z. B. Zentrifugieren, Inkubation). Kurze Wartezeiten, in denen andere Tätigkeiten nicht möglich sind, zählen jedoch zur direkten Personalzeit.

Literatur. Haeckel R, Fischer G, Fischer M et al (1984) Vorschläge zur Definition von Zeitbegriffen. *Dt Ges Klin Chem Mitteilungen* 14:187–192

Personenverknüpfung

O. COLHOUN

Englischer Begriff. person linkage

Definition. Zusammenlegung der gespeicherten Laboraufträge eines Patienten, die zunächst unter verschiedenen Patientennummern erfasst waren.

In der ▶ **Labor-EDV** wird jeder Auftrag (Auftragsnummer) dem aktuellen Fall (Fallnummer) zugeordnet. Idealerweise sollten alle Aufträge eines Patienten unter dieser Fallnummer eingelesen werden, was aufgrund von Schreibfehlern, Interims-Fallnummern oder gar fehlender Fallnummer auf dem ▶ **Laborauftrag** nicht immer möglich ist. Bei der Personenverknüpfung in der Labor-EDV werden diese Aufträge eines Patienten mit verschiedenen Fallnummern mit Hilfe eines Zuordnungsprogramms – von einem hierzu berechtigten Benutzer kontrolliert – unter der richtigen Fallnummer zusammengefasst.

Perzentil

▶ p-Quantil

Pestizide

W.-R. KÜLPMANN

Englischer Begriff. pesticides

Definition. Substanzen, die zur Bekämpfung von Organismen eingesetzt werden, die für den Menschen bzw. seine Interessen als schädlich angesehen werden.

Einteilung der Pestizide nach:

- Verwendung, z. B. Akarizide, Larvizide, Fungizide, Molluskizide, Herbizide, Nematozide, Insektizide, Repellents, Rodentizide
- Gefährdungspotenzial (WHO); das Gefährdungspotenzial (engl.: hazard) berücksichtigt Toxizität (LD₅₀ für Ratten), Kontamination und Dauer der Einwirkung bezogen auf die Präparate einschließlich aller ihrer Inhaltsstoffe (z. B. Lösungsmittel)
- chemischer Zusammensetzung, z. B. ▶ **Carbamate**, insektizid chlorierte ▶ **Kohlenwasserstoffe**, ▶ **Organophosphate**, Pyridylderivate (z. B. ▶ **Paraquat**) und ▶ **Pyrethroide**

Literatur. Geldmacher-von Mallinckrodt M (2009) Pesticides. Introduction. In: Külpmann WR (ed) *Clinical toxicological analysis*. Wiley-VCH, Weinheim, pp 559–563

PEth

▶ Phosphatidylethanol

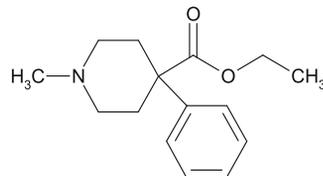
Pethidin

W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

Synonym(e). Meperidin

Englischer Begriff. meperidine

Definition. Opioid-Analgetikum (▶ **Abb. 1**)



Pethidin. Abb. 1. Strukturformel

Molmasse. 247,34 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Nach oraler Zufuhr beträgt die Bioverfügbarkeit wegen ▶ **First-Pass-Effekt** lediglich 50 %. Pethidin und sein hepatischer Metabolit Norpethidin werden hydrolysiert. Im Urin finden sich neben wenig Pethidin vorwiegend die Abbauprodukte. Norpethidin ist pharmakologisch aktiv.

Halbwertszeit. 3–6 h (Plasma)

Funktion und Pathophysiologie. Bei akuter Intoxikation finden sich Atemdepression, Koma, Bradykardie und Miosis

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum (S), Plasma (P), Urin

Analytik. ▶ Gaschromatographie, ▶ GC-MS, ▶ Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie, ▶ LC-MS/MS

Indikation. Verdacht auf Intoxikation, ggf. Drogenscreening

Interpretation. Therapeutischer Bereich (S, P): 0,1–0,8 mg/L; toxisch: 1–2 mg/L; komatös/letal: > 2 mg/L. Obwohl weltweit ein häufig angewendetes, starkes Analgetikum ist Pethidin nicht Bestandteil eines allgemeinen Drogenscreenings, sondern lediglich über Zusatzanalysen zu erfassen.

Literatur. König H (2009) Meperidine. In: Külpmann WR (ed) Clinical toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, pp 228–230

PETIA

▶ Partikel-verstärkter turbidimetrischer Immunoassay

Petri-Schale

R. WEISKRICHEN

Englischer Begriff. petri dish

Definition. Von dem deutschen Bakteriologen J.R. Petri 1887 eingeführte flache Glas- oder Plastikschale, auf der Kulturen von ▶ **Mikroorganismen** oder eukaryontischen Zellen in Nährstoffmedium unter Laborbedingungen gezielt vermehrt werden können.

Peyotl

▶ Mescaline

PFA

▶ Plättchen-spezifischer (Release-)Faktor 4

PFA-100®

P. KIEFER, T. STIEF

Englischer Begriff. platelet function analyzer

Definition. Der PFA-100® ist eine In-vitro-Methode zur Erfassung der primären Hämostase und simuliert die Bindung von Thrombozyten am Subendothel.

Physikalisch-chemisches Prinzip. In vivo haften Blutplättchen an das durch einen Endotheldefekt freigelegte Subendothel. Unter hohen Flussbedingungen ist der ▶ **von-Willebrand-Faktor** (VWF) essentiell für die Bindung von Thrombozyten an das Subendothel. In der Messzelle des PFA-100 ersetzt eine mit **Kollagen** beschichtete Membran das Subendothel. Eine kleine Öffnung in der Membran (150 µm) bewirkt eine hohe Strömungsgeschwindigkeit, d. h. hohe Scherkräfte, unter denen VWF an das GPIIb binden kann. Es werden zwei Cartridges angeboten, die sich in der Beschichtung der bioaktiven Membran unterscheiden, die entweder mit Kollagen und Epinephrin (CEPI) oder mit Kollagen und ADP (CADP) beschichtet sind. Thrombozyten werden an der Membran aktiviert und aggregieren. Citratvollblut wird durch eine Kapillare und durch die Membranöffnung aspiriert und die Zeit bis zum Verschluss der Öffnung durch einen Plättchenpfropf

gemessen (Plättchen-Verschlusszeit; „closure time“). Die Verschlusszeit ist abhängig von:

- VWF-Aktivität
- Aktivierungszustand der Thrombozyten
- Hämatokrit

Einsatzgebiet. Die Methode ist in erster Linie ein Suchtest, der Hinweise auf einen VWF-Mangel und erworbene oder kongenitale Adhäsions- oder Aggregationsdefekte der Thrombozyten geben kann. Zu dem eignet er sich zur Überwachung von 1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin (DDAVP) (Minirin®) Gaben oder einer Aspirin-induzierten Thrombozytendysfunktion.

Untersuchungsmaterial. Citratvollblut

Instrumentierung. PFA-100®

Sensitivität. Wenn Patienten mit niedrigen VWF-Konzentrationen untersucht werden, ergibt sich für diese Methode eine 98-%ige Sensitivität (▶ **Sensitivität, diagnostische**) bei einer Spezifität (▶ **Spezifität, diagnostische**) von 84–100 %. Schwere thrombozytäre Störungen wie den M. Glanzmann oder das Bernard-Soulier-Syndrom werden immer erkannt. Für mildere Thrombozytopathien werden für die CEPI-Cartridge-Sensitivitäten von 75–90 % („storage-pool-disease“, Hermansky-Pudlak-Syndrom) angegeben.

Fehlermöglichkeit. Thrombozytenzahl sollte > 100.000/µL, der Hämatokrit nicht unter 30 % sein und die diurenale Abhängigkeit der Messergebnisse ist zu berücksichtigen.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Angesichts des Cartridge-Systems sehr einfache Bedienung

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Globaltest, Point-of-Care-Test

Literatur. Scharmbeck CM (2002) PFA100®: Globaltest der primären Hämostase? J Lab Med 26:557–562

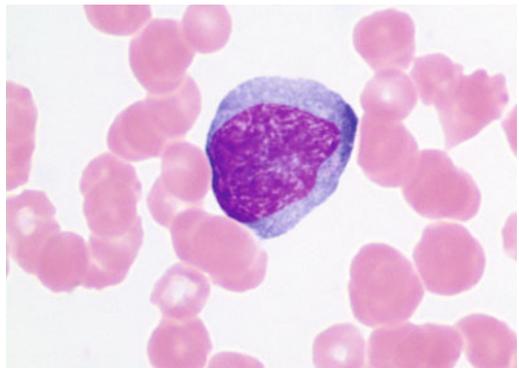
Pfeiffer-Zellen

H. BAUM

Englischer Begriff. fenestrated cell

Definition. Virustransformierte T-Lymphozyten bei Epstein-Barr-Virusinfektion

❶ Die Pfeiffer-Zelle (E. Pfeiffer 1846–1921) ist eine sehr große, mononukleäre Zelle mit einem großen, häufig unregelmäßig geformten Kern und dichtem, grobscholligem Kernchromatin (▶ **Abb. 1**). Das unterschiedlich weite Zytoplasma erscheint wechselnd basophil mit Aufhellungszonen sowie teilweise mit zarten Vakuolen (▶ **fenestrated cell**). Bei den Pfeiffer-Zellen handelt es sich um aktivierte T-Lymphozyten im Rahmen einer Epstein-Barr-Virusinfektion.



Pfeiffer-Zellen. Abb. 1. Pfeiffer-Zelle bei Epstein-Barr-Virusinfektion (1000 × May-Giemsa-Grünwald-Färbung)

Literatur. Theml H, Diem H, Haferlach T (2002) Taschenatlas der Hämatologie. 5. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 68

Pflichtenheft

O. COLHOUN

Definition. Das Pflichtenheft für die ► **Labor-EDV** beschreibt die Anforderungen an ein zu lieferndes System

i Das Pflichtenheft bildet ein verbindliches Dokument zwischen Auftraggeber und Softwareproduzent und ist Grundlage für den abzuschließenden Vertrag, nach dessen Unterzeichnung es nur im gegenseitigen Einverständnis geändert werden darf. Laut DIN 69905 umfasst das Pflichtenheft die „vom Auftragnehmer erarbeiteten Realisierungsvorgaben aufgrund der Umsetzung des vom Auftraggeber vorgegebenen Lastenhefts“. Die Inhalte des zuvor ausgearbeiteten Lastenhefts (auch grobes Pflichtenheft genannt) werden präzisiert und nachvollziehbar sowie mit technischen Festlegungen der Betriebs- und Wartungsumgebung verknüpft. Es ist bewährte Praxis, bei der Erstellung eines Pflichtenhefts konkrete Fälle explizit ein- oder auszuschließen. Bei Lieferung der Software wird formell eine Abnahme vollzogen. Diese wird i. d. R. über einen Akzeptanztest ausgeführt, der feststellt, ob die Software die Forderungen des Pflichtenhefts in dem Verständnis des Bestellers erfüllt.

Phaeomelanin

► Melanin

Phage

► Bakteriophage

Phagozytose-Test

H. RENZ, B. GIERTEN

Synonym(e). Granulozyten-Funktionstest

Englischer Begriff. phagocytosis assay

Definition. Prüfung der Phagozytoseleistung der Granulozyten (► **Granulozyten-Phagozytose**) mit einem markierten Modellsubstrat.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Heparin-Blut wird mit einer konstanten Menge FITC-markierter *E.-coli*-Bakterien inkubiert (► **Fluoreszenzmarkierung**). Anschließend wird mittels ► **Durchflusszytometrie** der Anteil von Granulozyten und Monozyten bestimmt, die *E. coli* phagozytiert haben.

Untersuchungsmaterial. Heparinblut

Instrumentierung. Durchflusszytometer

Fehlermöglichkeit. Blutprobe oder Bakteriensuspension zu alt. Zahlreiche Fehlermöglichkeiten im Bereich der Durchflusszytometrie.

Literatur. Peter H-H, Pichler WJ (Hrsg) (1996) *Klinische Immunologie*, 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München
Rich R (1996) *Clinical Immunology Principles and Practice*. Mosby Inc, Philadelphia

Phalloidine

W.-R. KÜLPMANN

Synonym(e). Knollenblätterpilztoxine

Englischer Begriff. phalloidins; phallotoxins

Definition. Toxine aus dem Knollenblätterpilz

i Phalloidine sind cyclische Heptapeptide. Sie verursachen wahrscheinlich die ersten Symptome nach Verzehr von giftigen Knollenblätterpilzen (z. B. *Amanita phalloides*). Lebensbedrohlich wird die

Vergiftung mit Knollenblätterpilzen jedoch durch den Gehalt an ► **Amanitinen**.

Phalloidin- zusammen mit dem Amanitinnachweis mittels HPLC, GC-MS oder LC-MS/MS.

Literatur. Daunerer M (1995) *Lexikon der Pflanzen- und Tiergifte*. Nikol Verlagsgesellschaft, Hamburg

Phänotyp

R. WEISKIRCHEN, T. ARNDT

Definition. Bezeichnung für die äußerlich in Erscheinung tretenden, beobachtbaren, qualitativen oder quantitativen Eigenschaften eines Organismus oder auch einzelner Zellen (z. B. Form oder Farbe, aber auch nur molekular beobachtbare Eigenschaften, wie das Auftreten eines bestimmten ► **Enzyms**; ► **Abb. 1**)



Phänotyp. **Abb. 1.** Phänotyp und Genotyp. Trotz identischen genetischen Aufbaus (Genotyp) zeigen Schmetterling (a) und Raupe (b; hier des Schwalbenschwanzes *Papilio machaon*) ein stark differierendes Aussehen (Phänotyp). Fotos: Ralf Berbuir (a) und Martina Schwesinger (b). Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Jochen Behrmann, BUND NRW Naturschutzstiftung, www.bund-nrw-naturschutzstiftung.de.

i Die Ausprägung vieler morphologischer und physiologischer Einzelmerkmale ist von dem Zusammenspiel zwischen ► **Erbgut** und Umwelt abhängig.

Pharmakogenetik

W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

Englischer Begriff. pharmacogenetics

Definition. Genetik mit Bedeutung für den Metabolismus von Pharmaka

i In den letzten Jahren wurden verschiedene Polymorphismen entdeckt, welche die Aktivität von Enzymen und dadurch den Metabolismus von Arzneistoffen beeinflussen. Meist führt der ► **Polymorphismus** zu einer verminderten Aktivität mit verzögertem Abbau („poor metabolizer“), seltener zu beschleunigtem Metabolismus („ultraprapid metabolizer“). Es wurden u. a. Polymorphismen für folgende Enzyme

gefunden: ▶ **Cytochrom P450**, Monoaminoxidase, Alkoholdehydrogenase, N-Acetyltransferase, Thiopurin-Methyltransferase, Dihydropyrimidin-Dehydrogenase, Uridindiphosphat-Glucuronyl-Transferase.

Ein ▶ **Polymorphismus** des Multi-Drug-Resistance-Gen1 (MDR-1) führt zu einer verminderten Expression des P-Glykoproteins. Es spielt eine Rolle für den Transport von Substanzen aus Zellen.

Es gibt Aufstellungen, welcher Polymorphismus bei welchem Pharmakon eine Rolle spielt. Vor der Therapie oder bei unerwartet hohen bzw. niedrigen Plasmakonzentrationen (trotz adäquater Dosierung) werden pharmakogenetische Untersuchungen veranlasst.

Literatur. Linder MW, Valdes R (2001) Fundamentals of pharmacogenetics. In: Shaw LM, Kwong TC (eds) The clinical toxicology laboratory. AACCPress, Washington DC, pp 437–454

Pharmakologische Wirkung

▶ **Interaktion**

β-Phase

▶ **Eliminationsphase**

Phasensysteme

T. ARNDT

Englischer Begriff. phase systems

Definition. Ein chromatographisches Phasensystem besteht aus der ▶ **mobilen Phase** (Eluent) und der ▶ **stationären Phase** (Füllmaterial der Trennsäule).

i Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Wechselwirkungen, die die in der mobilen Phase gelösten Analyte mit der stationären Phase eingehen, unterscheidet man verschiedene Varianten der ▶ **Chromatographie**. Die Kategorisierung der Phasensysteme kann auch nach den Eigenschaften der stationären Phase erfolgen.

Phasenverschiebung

▶ **Rasterverschiebung**

Phe

▶ **Phenylalanin**

pH-Elektrode

▶ **Ionenselektive Elektrode;** ▶ **pH-Wert**

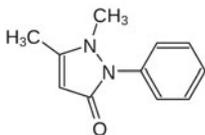
Phenazon

W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

Synonym. Antipyrin

Englischer Begriff. phenazone

Definition. Pyrazolon-Derivat, Analgetikum (▶ **Abb. 1**)



Phenazon. **Abb. 1.** Strukturformel

Molmasse. 188,2 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Phenazon wird enteral rasch resorbiert und erreicht nach etwa 1 h seine maximale Konzentration im Plasma. Es wird abgebaut zu den Metaboliten 4-Hydroxy-Phenazon, 3-Hydroxymethyl-Phenazon, p-Hydroxy-Phenazon und

Norphenazon, die anschließend konjugiert und im Urin ausgeschieden werden. Nur 5 % des oral aufgenommenen Phenazon erscheinen unverändert im Urin.

Halbwertszeit. 10–12 h (Plasma)

Funktion und Pathophysiologie. Ähnlich dem chemisch verwandten ▶ **Metamizol** wirkt Phenazon analgetisch und spasmolytisch. Bei Enzyminduktion (z. B. bei gleichzeitiger chronischer Behandlung mit ▶ **Phenytoin**) ist die Wirkung von Phenazon verkürzt. Wegen des möglichen Auftretens einer Agranulozytose ist bei längerer Einnahme eine regelmäßige Blutbildkontrolle erforderlich. Bei schwerer Intoxikation treten Muskelkrämpfe und Koma auf bis hin zu Atemlähmung und Kreislaufkollaps.

Untersuchungsmaterial. Plasma (P), Serum (S)

Analytik. HPLC, GC-MS, LC-MS/MS

Indikation. Verdacht auf Intoxikation

Interpretation. Therapeutischer Bereich (S, P): 5–25 mg/L; toxisch: 50–100 mg/L; komatös/letal: unbekannt

Literatur. König H, Hallbach J (2009) Nonopioid analgesics and antirheumatics. In: Külpmann WR (ed) Clinical toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, pp 189–214

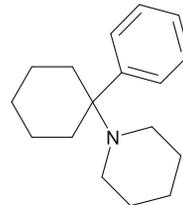
Phencyclidin

W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

Synonym(e). PCP; 1-Phenylcyclohexyl-Piperidin

Englischer Begriff. phencyclidine; PCP

Definition. Anästhetikum, Opioidanalgetikum (▶ **Abb. 1**)



Phencyclidin. **Abb. 1.** Strukturformel

Molmasse. 243,40 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Die Zufuhr erfolgt überwiegend inhalativ durch Rauchen entsprechender Zigaretten. PCP wird in der Leber metabolisiert, sodass ein- oder zweifach hydroxylierte Abbauprodukte entstehen, die im Urin ausgeschieden werden. Nur ~10 % der Muttersubstanz werden unverändert renal eliminiert.

Halbwertszeit. 1–12 (bis 50) h (Plasma)

Funktion und Pathophysiologie. Bei Überdosierung werden Anfälle, Rhabdomyolyse und Hyperthermie beobachtet. Todesfälle sind in der Regel nicht durch PCP selbst bedingt, sondern mittelbar durch Verletzungen und Ertrinken unter dem Einfluss der Droge.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum (S), Plasma (P), Urin, Schweiß, Speichel, Haare

Analytik. Immunoassay, HPLC, GC-MS, LC-MS/MS

Indikation. Drogenscreening, Verdacht auf Phencyclidinabusus

Interpretation. In Deutschland kein regulärer Bestandteil des Drogenscreenings. Der Missbrauch von PCP ist hier im Gegensatz zu USA selten. Die Untersuchung ist nur bei konkretem Verdacht erforderlich.

Therapeutischer Bereich (S, P): unbekannt; toxisch: 0,007–0,24 mg/L; komatös/letal: > 1–5 mg/L.

Literatur. Käferstein H, Sticht G (2009) Phencyclidine. In: Kulpmann WR (ed) Clnical toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, pp 499–502

Phenobarbital

► Barbiturate

Phenole

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Englischer Begriff. phenols

Definition. Es handelt sich um aromatische Verbindungen, die direkt am Benzolkern eine oder mehrere Hydroxylgruppen tragen und im Darm durch mikrobiellen Abbau der aromatischen Aminosäuren ► Tyrosin und ► Phenylalanin entstehen, resorbiert und in der Leber oxidativ abgebaut oder ausscheidungsfähig verestert werden.

► Tyrosin und ► Phenylalanin werden im Darm durch mikrobielle Einwirkung in Phenole, z. B. *p*-Kresol, *p*-Hydroxyphenylacetat und *p*-Hydroxyphenyllaktat hydroxyliert (► Abb. 1) und gelangen nach Resorption in die Leber, um dort zum Teil oxidativ abgebaut oder mit Glukuronsäure oder Schwefelsäure verestert zu werden. Anschließend erfolgt deren renale Elimination. In geringem Umfang entstehen Phenole auch im ► Aminosäureintermediärstoffwechsel der Leber. Schwere Leberinsuffizienz (Coma hepaticum) und/oder portosystemischer Umgehungskreislauf führen zu einer reduzierten hepatischen Clearance und damit Konzentrationserhöhung der freien (unveresterten) Phenole im Serum, Urin und Liquor, die aufgrund ihrer Permeationsfähigkeit von Lipid(Plasma-)Membranen hirntoxische Eigenschaften haben. Außer bei schwerer Niereninsuffizienz finden sich stark (6- bis 8-fach) erhöhte Phenolkonzentrationen im Serum (normal 2–5 mg/L) bei schweren Leberparenchymschäden

(Leberzirrhose, schwere akute Hepatitis). Bei Leberausfalls- und -zerfallscoma sind hohe Konzentrationen auch im Liquor (normal 1–3 mg/L) vorhanden, eine pathologische Phenolurie auf über das doppelte der Norm (normal 70–250 mg/Tag) sowie ein verändertes Phenolmuster sind diagnostisch empfindliche Kenngrößen einer sehr ausgeprägten Leberzellinsuffizienz.

Phenothiazinnachweis

► Forrest-Reaktion

Phenprocoumon

► Coumarine

Phenylalanin

A.C. SEWELL

Synonym(e). Phe

Englischer Begriff. phenylalanine

Definition. Eine essenzielle aromatische ► Aminosäure mit hydrophober Seitenkette, die zuerst aus Leguminosen im Jahr 1879 isoliert wurde und Proteinbestandteil ist.

Struktur. ► Aminosäure

Molmasse. 165,2 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Phe wird in der Leber zu ► Tyrosin durch Phenylalaninhydroxylase umgewandelt, wobei das Enzym Tetrahydrobiopterin (BH4) als Kofaktor benötigt wird. Weiterhin ist Phe an der Synthese von Adrenalin, Noradrenalin und Dopa beteiligt (► Katecholamine).

Funktion und Pathophysiologie. Phe wird für die Proteinsynthese benötigt. Der Mangel an Phenylalaninhydroxylase führt zu der angeborenen Stoffwechselstörung Phenylketonurie.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma, Liquor, Urin, Trockenblut

Probenstabilität. gut

Analytik. ► Aminosäuren

Referenzbereich — Erwachsene. ► Aminosäuren

Indikation. Hyperphenylalaninämie und Phenylketonurie

Literatur. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM (1954) The influence of phenylalanine intake on the chemistry and behaviour of the phenylketonuric child. Acta Paediatr 43:64–77
Blau N (2006) PKU and BH4. Advances in phenylketonuria and tetrahydrobiopterin. SPS Publications, Heilbronn
Fölling A (1934) Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität. Zschr Physiol Chem 227:169–176

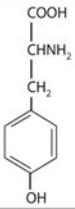
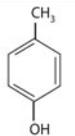
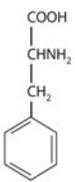
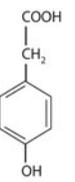
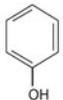
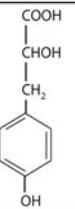
Phenylalanin im Urin

W.G. GUDER

Synonym(e). Phenylketonurie; PKU; Hyperphenylalaninämie; HPA

Englischer Begriff. phenylalanine in urine; phenylketonuria; PKU; hyperphenylalaninemia

Funktion und Pathophysiologie. Ursache ist der enzymatische Defekt der Phenylalaninhydroxylase im Genlocus 12q24.1 mit mehr als 400 Mutationen. Dieses Enzym katalysiert die Bildung von ► Tyrosin. Mildere Formen, z. B. durch Defekte in der Bildung von Tetrahydrobiopterin, dem Cofaktor des Enzyms, führen zur Hyperphenylalaninämie ohne die gesteigerte Ausscheidung von toxischen Metaboliten. Die Krankheit führt, wenn nicht früh erkannt und durch diätetische Behandlung mit phenylalaninreicher Diät, zu cerebralen Entwick-

	
Tyrosin	<i>p</i> -Kresol
	
Phenylalanin	<i>p</i> -Hydroxyphenylacetat
	
Phenol	<i>p</i> -Hydroxyphenyllaktat

Phenole. Abb. 1. Entstehung von Phenolen durch intestinalen mikrobiellen Abbau von Tyrosin und Phenylalanin

lungsstörungen und Demenz. Die Erkrankung tritt in Deutschland derzeit mit einer Häufigkeit von 1:10.000 Geburten auf.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Trockenblut auf Filterpapier im Rahmen des Neugeborenen-Screenings, die als Probe am 4.–6. Tag nach Geburt gewonnen wird. Urinproben, wie sie früher zum Nachweis der Metaboliten verwendet wurden, sind historisch, da nicht mehr notwendig.

Analytik. Der früher durchgeführte Guthrie-Test, der auf dem Wachstum von gehemmten Bakteriensporen von *Bacillus subtilis* durch vermehrte Phenylalaninkonzentration in der Probe beruhte, ist vollständig durch die beim Neugeborenen-Screening angewendete Tandem-► **Massenspektrometrie** ersetzt, die neben der Phenylalaninkonzentration das Phe/Tyr-Verhältnis erfasst.

Konventionelle Einheit. mg/dL

Internationale Einheit. $\mu\text{mol/L}$

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit. 60,5

Referenzbereich — Frauen. ► Aminosäuren

Referenzbereich — Männer. ► Aminosäuren

Referenzbereich — Kinder. ► Aminosäuren

Entscheidungsgrenze beim Screening im Blut: $< 242 \mu\text{mol/L}$ ($< 4 \text{ mg/dL}$)

Indikation. In Deutschland im Rahmen des Neugeborenen-Screenings bei jedem Neugeborenen durchzuführen. Therapieüberwachung bis zum 10. Lebensjahr und vor bzw. in der Schwangerschaft von betroffenen Patientinnen, die erkrankt sind.

Interpretation. Bei Erhöhung des Phenylalanins $> 250 \mu\text{mol/L}$ ist auf der Basis des Phe/Tyr-Quotienten Phenylketonurie von eher benigner Hyperphenylalaninämie zu unterscheiden.

Diagnostische Wertigkeit. Die Messung des Phenylalanins bei jedem Neugeborenen hat bei konsequenter Durchführung der Therapie zu einem Verschwinden der Krankheit geführt. Die Therapie muss bei schwangeren Betroffenen zum Schutz des Neugeborenen fortgesetzt werden.

Literatur. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien) Bundesanzeiger Nr. 26 vom 21.3.2000

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinien: Anpassung des erweiterten Neugeborenen-Screenings an das Gendiagnostikgesetz (GenDG) (2011) D Ärzteblatt 108:C796–801

Phenylalaninhydroxylase

► Phenylalanin im Urin

Phenylbrenztraubensäure im Urin

W.G. GÜDER

Synonym(e). Phenylketone im Urin

Englischer Begriff. phenylketonuria phenylalanine in urine

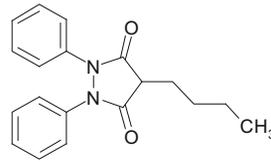
Definition. Erhöhte Ausscheidung von Abbauprodukten des Phenylalaninkatabolismus mit Phenylpyruvat, -laktat, -acetat
Nicht mehr angewendet ► **Phenylalanin im Urin**

Phenylbutazon

W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

Englischer Begriff. phenylbutazone

Definition. Nichtsteroidales Antirheumatikum mit analgetischer, antiphlogistischer und antipyretischer Wirkung (► **Abb. 1**)



Phenylbutazon. **Abb. 1.** Strukturformel

Molmasse. 308,38 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Phenylbutazon wird im Magen-Darm-Trakt fast vollständig resorbiert. Die Proteinbindung liegt $> 95 \%$. Phenylbutazon wird in der Leber metabolisiert, wobei Oxphenbutazon als aktiver Metabolit entsteht. Die Elimination erfolgt zu $\sim 70 \%$ renal und zu $\sim 30 \%$ biliär.

Halbwertszeit. $\sim 70 \text{ h}$

Pathophysiologie. Phenylbutazon besitzt Bedeutung zur Behandlung akuter Schmerzen bei rheumatischen Erkrankungen wie chronischer Polyarthrit oder bei akuten Gichtanfällen. Die Substanz kann aufgrund ihrer langen Verweildauer im Körper zu schweren Nebenwirkungen führen. Beobachtet werden Magen-Darm-Störungen, Agranulozytose, Ödembildung und vermehrte Harnsäure-Ausscheidung. Bei akuter Intoxikation infolge Überdosierung wurden beobachtet: Benommenheit, Erbrechen, Gelbsucht, Hyperventilation, Tachykardie, Koma.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum (S), Plasma (P), Urin

Analytik. HPLC, GC-MS, LC-MS/MS

Indikation. Verdacht auf Intoxikation.

Interpretation. Therapeutischer Bereich (S,P): 50–100 mg/L; toxisch: $> 120 \text{ mg/L}$; komatös-letal: $> 400 \text{ mg/L}$.

Literatur. König H, Hallbach J (2009) Nonopioid analgesics and antirheumatics. In: Külpmann WR (ed) Clinical toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, pp 189–214

Baselt RC (2008) Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. 8th ed. Biomedical Publications, Foster City, pp 1246–1248

1-Phencyclohexyl-Piperidin

► Phencyclidin

Phenylethanolamin

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Synonym(e). β -Phenylethanolamin

Englischer Begriff. β -phenylethanolamine

Definition. β -Phenylethanolamin entsteht intrazerebral bei hochgradiger Leberinsuffizienz aus dem in erhöhter Konzentration vorliegenden Phenylalanin durch Decarboxylierung zum Phenylethylamin mit nachfolgender Hydroxylierung zum β -Phenylethanolamin. Wie Octopamin wirkt es als falscher (inaktiver) Transmitter und ist somit kausal an der Pathogenese der hepatogenen Enzephalopathie und des Coma hepaticum mitbeteiligt.

ⓘ Ausgehend von der bei schwerer Leberinsuffizienz erhöhten intracerebralen Konzentration von ► **Phenylalanin** und der dadurch bewirkten kompetitiven Hemmung der Tyrosin 3-Monooxygenase, dem Schrittmacherenzym in der Bildung der physiologischen ► **Neurotransmitter** Dopamin und Noradrenalin (► **Katecholamine**), ist die Decarboxylierung zum Phenylethylamin und die nachfolgende Hydroxylierung durch die Dopamin- β -Monooxygenase zum Phenylethanolamin stark erhöht. Wie ► **Oktoamin** wirkt dieses Transmitteramin kompetitiv inhibitorisch auf die exzitatorischen Neurotransmitter Dopamin und Noradrenalin bei der synaptischen

Erregungsübertragung. Erhöhte Konzentrationen in Serum und Urin korrelieren mit dem Schweregrad von Enzephalopathie bzw. Koma, weswegen Phenylethanolamin als Kenngröße in der Diagnostik und Verlaufskontrolle des Coma hepaticum empfohlen wurde, gegenüber Oktopamin jedoch keine Vorteile bietet.

Literatur. Yonekura T, Kamata S, Wasa M et al (1991) Simultaneous analysis of plasma phenethylamine, phenylethanolamine, tyramine and octopamine in patients with hepatic encephalopathy. Clin Chim Acta 199:91–98

β -Phenylethanolamin

► Phenylethanolamin

Phenylketonurie

► Phenylalanin im Urin

Phenylpropionylglyzin

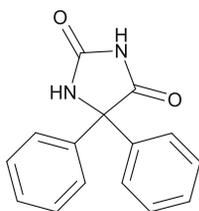
► Säuren im Urin, organische

Phenytoin

W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

Englischer Begriff. phenytoin

Definition. Antiepileptikum, Antiarrhythmikum (Klasse 1B) (► Abb. 1)



Phenytoin. Abb. 1. Strukturformel

Molmasse. 252,28 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Bei oraler Applikation beträgt die Bioverfügbarkeit 90 %. Phenytoin wird in der Leber weitgehend metabolisiert, sodass nur 2 % der applizierten Dosis unverändert renal eliminiert werden. Schon bei Konzentrationen im therapeutischen Bereich kann die Abbaukapazität überschritten werden, sodass schon eine geringe Dosissteigerung zu einem starken Anstieg der Phenytoinkonzentration führen kann (nichtlineare Eliminationskinetik; ► Sättigungskinetik).

Halbwertszeit. 10–60 h (Plasma); maximale Metabolisierungsrate: 100–1000 mg/Tag

Funktion und Pathophysiologie. Phenytoin wird verordnet bei partiellen oder tonisch-klonischen Anfällen, sowie beim Status epilepticus. Bei Intoxikation treten u. a. auf: Benommenheit, Schwindel, Tremor, Ataxie, Halluzinationen, Krampfanfälle. Phenytoin beschleunigt den Abbau verschiedener Medikamente (auch einiger Antiepileptika) durch Enzyminduktion.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum (S), Plasma (P), Urin

Analytik. Immunoassay, HPLC, GC-MS, LC-MS/MS

Indikation. Therapeutisches Drug Monitoring, Verdacht auf Intoxikation

Interpretation. Phenytoin ist normalerweise zu 90 % an Proteine gebunden. Der Anteil nimmt ab z. B. bei Hypalbuminämie, Urämie oder Verdrängung durch andere, stark proteingebundene Pharmaka (z. B. Sulfonamide, Valproinsäure). In diesen Fällen ist die Konzentration

des freien Phenytoins, als der pharmakologisch wirksamen Fraktion, zu bestimmen.

Therapeutischer Bereich (S, P): 5–20 mg/L (gesamt); 1–2 mg/L (frei); toxisch: > 20 mg/L (gesamt); komatös-letal: > 50 mg/L (gesamt).

Die nichtlineare Eliminationskinetik erfordert zusätzliche Konzentrationsbestimmungen bei Dosiserhöhungen.

Literatur. Hannak D, Külpmann WR, Hallbach J (2009) Anticonvulsants. In: Külpmann WR (ed) Clinical toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, pp 287–300

pH-Gradient

► Isoelektrische Fokussierung

PHI, phi

► Prostate health index

Phi-Chromosom, t(9;22)

► Philadelphia-Chromosom

Philadelphia-Chromosom

H. BAUM

Synonym(e). Phi-Chromosom, t(9;22)

Englischer Begriff. Philadelphia chromosome

Definition. Aberrantes Chromosom 22 als Ergebnis der reziproken Translokation t(9;22)

Das Philadelphia-Chromosom ist das Ergebnis der reziproken Translokation zwischen der Region 1 Bande 1 des langen Arms des Chromosoms 22 (22q11) und der Region 3 Bande 4 des langen Arms des Chromosoms 9 (9q34). Dabei fusioniert das Protoonkogen „c-abl“ des Chromosoms 9 mit der „breakpoint cluster region (bcr)“ des Chromosoms 22. Dadurch entsteht ein Fusionsgen, welches ein Fusionsprotein mit Tyrosinkinase-Aktivität codiert. In Abhängigkeit vom Bruchpunkt im bcr-Gen können 3 aberrante Tyrosinkinasen differenziert werden: Das 210-kDa-Protein (P210^{BCR-ABL}) bei der chronischen myeloischen Leukämie, das 190-kDa-Protein (P190^{BCR-ABL}) bei Patienten mit ALL und selten bei CML-Patienten mit ausgeprägter Monozytose, oder sehr selten das 230-kDa-Protein (P230^{BCR-ABL}) bei der chronischen Neutrophilenleukämie.

Literatur. Deininger MWN, Goldman JM, Melo JV (2000) The molecular biology of chronic myeloid leukemia. Blood 96:3343–3356

Phleboviren

► Rift-valley-Fieber-Viren

Phlorogluzin-Probe nach Tollens

► Tollens-Test

Phosphat

O. MÜLLER-PLATHE

Synonym(e). Anorganisches Phosphat

Englischer Begriff. phosphate

Definition. Anion mit wichtiger Funktion als Puffersubstanz (vor allem intrazellulär und im Urin), als Baustein für die Knochensubstanz und als Bestandteil wichtiger Komponenten des Zellstoffwechsels.

Struktur. Phosphat PO_4^{3-} ; Hydrogenphosphat HPO_4^{2-} ; Dihydrogenphosphat H_2PO_4^-

Molmasse. 96,93 g (H_2PO_4^-); 95,93 g (HPO_4^{2-}); 94,93 g (PO_4^{3-})

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Aufnahme und Bedarf

Tägliche Phosphoraufnahme 30–50 mmol/Tag (0,9–1,5 g), vorwiegend aus Milch und Milchprodukten, Fleischwaren und Gemüse. 75 % davon werden unter Einwirkung von ▶ **Vitamin D** im Jejunum absorbiert, der Rest mit den Faeces ausgeschieden.

Bestand

Bei 70 kg KG etwa 25000 mmol (~800 g Phosphor), davon rasch austauschbar 40 mmol.

Verteilung

Knochen (als kristalliner Hydroxylapatit): 85 %

Intrazellulärraum (IZR): 14 %

Extrazellulärraum (EZR): < 1 %

Die Phosphate sind die Hauptanionen im IZR (z. B. 130–140 mmol/L in Muskelzellen), teils in anorganischer Form, überwiegend aber in organischer Bindung als Phospholipide, Phosphoproteine, NADP, erythrozytäres 2,3-Diphosphoglycerat, Nukleinsäuren und energiereiche Organophosphate (ATP, Kreatinphosphat).

Ausscheidung

Mit dem Urin etwa 25 mmol/Tag, mit den Faeces 15 mmol/Tag

Fraktionen des anorganischen Phosphats im Plasma

– An Protein gebunden: 10 %

– Komplex gebunden mit Na, Ca und Mg: 35 %

– Freie Phosphationen: 55 %

Die freien Phosphationen bestehen bei pH 7,4 zu 80 % aus HPO_4^{2-} und zu 20 % aus H_2PO_4^- .

Funktion und Pathophysiologie. Die extrazelluläre Phosphatkonzentration wird durch die Nieren reguliert. HPO_4^{2-} , H_2PO_4^- und komplexgebundenes Phosphat werden als „ultrafiltrierbares Phosphat“ glomerulär filtriert und zu 90 % im proximalen Tubulus sowie zu etwa 10 % distal reabsorbiert. Die Reabsorption erfolgt durch Natrium-Phosphat-Cotransporter. Diese werden durch ▶ **Parathormon** gehemmt.

Faktoren, die die Phosphatausscheidung fördern:

– PTH, PTHrP, ▶ **Calcitonin**, ▶ **Glukokortikoide**, Diuretika sowie eine erhöhte Phosphataufnahme.

Faktoren, die die tubuläre Phosphatreabsorption fördern:

– ▶ **Insulin**, ▶ **Wachstumshormon**, Vitamin D sowie verminderte Phosphataufnahme.

Folgen von Hypo- und Hyperphosphatämie

Hypophosphatämien, die zu klinischen Symptomen führen, sind selten. Akut entstanden, führen sie zu zentralnervösen Störungen (Apathie, Delirium, Krämpfe, Neuropathien), Myopathie, Herzinsuffizienz, hämolytischer Anämie. Bei der chronischen Form stehen Osteomalazie, Skelett- und Herzmuskelerkrankungen im Vordergrund.

Hyperphosphatämie kann durch Überschreiten des Ionenprodukts zur Bildung von schwer löslichen Calcium-Phosphat-Verbindungen und damit einerseits zur Hypokalziämie mit der Gefahr der Tetanie und andererseits zu Weichteilverkalkungen (Nieren, periartikuläre Gewebe, Muskulatur, Cornea) führen.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Heparinplasma (P), Serum (S): Abtrennung von Erythrozyten innerhalb 2 h. Hämolytisches Material unakzeptabel.

Urin: Sammlung über einen definierten Zeitraum zur Berechnung von Funktionsgrößen wie ▶ **Phosphatclearance** (CP), fraktionelle tubuläre Rückresorption (TRP) oder Schwellenwert der Phosphatexkretion (TmP/GFR). Zur ersten Urinportion einer 24-h-Sammelperiode 25 ml HCl (6 mol/L) geben und die weiteren Urinportionen hinzumischen, bei kürzeren Intervallen entsprechend weniger HCl.

Probenstabilität. Plasma, Serum: Bei 25 °C 1 Tag, bei 4–8 °C 4 Tage, bei –20 °C 1 Jahr

Präanalytik. Wegen ausgeprägtem zirkadianen Rhythmus und Nahrungseinfluss Blutabnahme am Morgen nach nächtlicher Nahrungskarenz.

Analytik.

– Ammoniummolybdat-Methode: Phosphate bilden mit Ammoniummolybdat ein Gemisch komplexer Verbindungen, die mit geeigneten Reduktionsmitteln zu Molybdänblau reduziert werden. Extinktionsmessung bei 570–650 nm. Weit verbreitetes, in Ana-

lysenautomaten integrierbares Verfahren mit mehreren Modifikationen.

- Enzymatischer Farbstest: Durch Nukleosid-Phosphorylase katalysierte Umsetzung von Phosphat mit Inosin unter Bildung von Hypoxanthin, dessen Oxidation zu Harnsäure und H_2O_2 , Peroxydasereaktion mit 4-Aminophenazon unter Bildung eines photometrierbaren Farbstoffs.

Konventionelle Einheit. mg/dL

Internationale Einheit. mmol/L

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit. 0,323

Referenzbereich — Erwachsene. P/S-Phosphat: 0,85–1,45 mmol/L

Referenzbereich — Kinder.

Alter	Plasma/Serum-Phosphat (mmol/L)
Neugeborene	1,45–2,90
1–30 Tage	1,25–2,50
1–12 Monate	1,15–2,15
1–6 Jahre	1,00–1,95
7–12 Jahre	1,00–1,85
13–18 Jahre	0,85–1,60

Indikation. Nierenkrankheiten, dialysepflichtige Patienten, Urolithiasis, Knochenkrankheiten, Muskelschwäche, Krankheiten von Schilddrüse und Nebenschilddrüsen, Vitamin-D-Mangel, Alkoholismus, parenterale Ernährung.

Interpretation.

Vorkommen der Hypophosphatämie

Verminderte Aufnahme:

- Mangelernährung, Alkoholismus, fehlerhafte parenterale Ernährung
- Vitamin-D-Mangel, Antacida mit Aluminiumhydroxid, Malabsorption
- Erbrechen, Diarrhoe.

Renale Verluste:

- Hyperparathyreoidismus, PTHrP bei Tumoren
- Phosphatdiabetes, oft im Rahmen des Fanconi-Syndroms.

Phosphat-Umverteilung: P → IZR:

- Anabolismus, postoperative Glukoseinfusionen
- Diabetische Ketoacidose während Rehydrierung und Insulintherapie
- Zellproliferation bei Hämoblastosen.

Vorkommen der Hyperphosphatämie

Vermehrte Phosphataufnahme (bei gleichzeitig eingeschränkter renaler Exkretion):

- Vitamin-D-Überdosierung
- Kuhmilchgabe bei Säuglingen
- Phosphathaltige Klistiere

Verminderte renale Ausscheidung (häufigste Ursache):

- Niereninsuffizienz
- Hypoparathyreoidismus, Pseudohypoparathyreoidismus

Phosphat-Umverteilung: P → EZR:

- Zytostatische Therapie von Tumoren
- Rhabdomyolyse, Crush-Syndrom

Diagnostische Wertigkeit. Hypophosphatämie: Klinisch relevant sind Konzentrationen < 0,7 mmol/L. Werte < 0,5 mmol/L führen zu

den beschriebenen klinischen Erscheinungen. Hyperphosphatämien > 2,0 mmol/L sind gefährlich. Sie werden vor allem durch ihre Wirkung auf den Calciumhaushalt (hypocalciämische Tetanie und Kalzifikationen) klinisch manifest. Gefahr von Gewebsverkalkungen kann durch das ► **Calcium-Phosphat-Produkt** erkannt werden.

Literatur. Kurokawa K, Levine BS, Lee DBN, Massry SG (1985) Physiology of Phosphorus Metabolism and Pathophysiology of Hypophosphatemia and Hyperphosphatemia. In: Arieff AI, DeFronzo RA (eds) Fluid, Elektrolyte and Acid-Base Disorders. Churchill Livingstone, New York

Phosphat im Urin

W.G. GÜDER

Synonym(e). Anorganisches Phosphat im Urin

Englischer Begriff. phosphate in urine; phosphaturia

Definition. Ausscheidungsrate anorganischer Phosphate im Urin

Struktur. ► Phosphat

Molmasse. ► Phosphat

Funktion und Pathophysiologie. Anorganische Phosphate werden glomerulär frei filtriert und zu 85–95 % proximal tubulär reabsorbiert. Die Ausscheidungsrate entspricht 5–15 % der glomerulär filtrierten Menge. Die Phosphatresorption ist abhängig von ► **Parathormon**, ► **Calcitonin** (hemmen), ► **Vitamin D**, ► **Wachstumshormon** (fördern). Damit wird die Phosphatausscheidung bei Hyperparathyreoidismus und Calcitonin-bildenden Tumoren gesteigert. Phosphate können auch die Grundlage für Harnsteinbildung sein, wenn alkalischer Harn-pH vorliegt (z. B. bei Pyelonephritis).

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. 24-h-Sammelurin, für die Berechnung der tubulären Resorption 2–4 h Urin, angesäuert

Analytik. ► Phosphat

Konventionelle Einheit. mg/L, mg/24 h

Internationale Einheit. mmol/L, mmol/24 h

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit. 0,0323

Referenzbereich — Erwachsene. 13–42 mmol/24 h
fraktionelle tubuläre Resorption > 85 % (> 0,85)

Indikation. Im Rahmen der ► **Steinmetaphylaxe**, bei Kindern zum Ausschluss einer renal tubulären Resorptionsstörung. Nur noch selten benötigt, da Hormonmessungen aussagekräftiger.

Interpretation. Bei Trägern von Struvitsteinen sollte die Phosphatausscheidung < 35 mmol/24 h sein und der pH < 8,2 gehalten werden.

Diagnostische Wertigkeit. Der diagnostische Wert hat wegen der vielen biologischen Einflussgrößen abgenommen und wurde durch spezifischere Diagnostikmöglichkeiten ersetzt (z.B. PTH-Messung). Auch bei Steinträgern überwiegen die Vermeidung steinbildender Faktoren, insbesondere von Infektionen, sowie die Einhaltung des pH-Werts.

Literatur. Soldin SJ, Rifai N, Hicks JMB (1995) Biochemical Basis of Pediatric Disease. 2. edn. AACCPress, Philadelphia
Hesse A, Jahn A, Klocke K, Nolde A, Scharrel O (1994) Nachsorge bei Harnsteinpatienten. Gustav-Fischer-Verlag, Jena Stuttgart

Phosphatase, alkalische

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Synonym(e). EC 3.1.3.1; AP

Englischer Begriff. alkaline phosphatase, orthophosphoric-monoester phosphohydrolase [alkaline optimum]

Definition. Alkalische Phosphatase (AP) ist eine Familie von nahezu

ubiquitär vorkommenden Isoenzymen, die die Hydrolyse einer großen Vielfalt natürlicher und synthetischer Phosphatester bei einem alkalischen pH-Optimum (pH 9–10) hydrolysiert und deren physiologische Funktionen bisher nicht sicher bekannt sind.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Alle ► **Isoenzyme** der AP sind ► **Glykoproteine**, die divalente Kationen wie Mg²⁺ und Zn²⁺ für ihre Aktivität benötigen. Sie sind immunologisch distinkt und haben verschiedene physikochemische Eigenschaften aber überlappende Substratspezifitäten. AP wird von vier differentiellen Genloci auf zwei separaten Chromosomen (► **Abb. 1**) kodiert. Zuständig ist jeweils dasjenige Gen, das

- AP-Isoenzyme von Leber, Knochen, Erst-Trimesterplazenta und Niere (gewebespezifische AP) kodiert,
- AP von Dritt-Trimesterplazenta und Intestinum kodiert,
- für eine zweite intestinale AP kodiert,
- für die fetale intestinale AP kodiert.

Neben den durch vier separate Gene kodierten Isoenzymen treten durch posttranslationale Modifikationen wie partielle Proteolyse, ► **Glykosylierungen** und Lipidbindungen immunologisch (bis zu 16) distinkte Isoformen und Varianten auf. AP kommt praktisch in allen Geweben und Körperflüssigkeiten (Serum, Urin, Galle, Lymphe) vor, relativ hohe spezifische Aktivitäten finden sich in Leber (Hepatozyten und Gallengangsepithelien), Knochen (Osteoblasten), Intestinum (Mikrovilli der intestinalen Mukosa), Plazenta, Niere (proximaler Tubulus) und ► **Leukozyten**. AP ist über einen Glykan-Phosphatidylinositol(GPI)-Anker an Plasmamembranen (sinusoidale und kanalikuläre Membranbereiche der Leberzellen) gebunden. Eine Inositol-spezifische ► **Phospholipase D** kann AP aus dem GPI-Anker freisetzen.

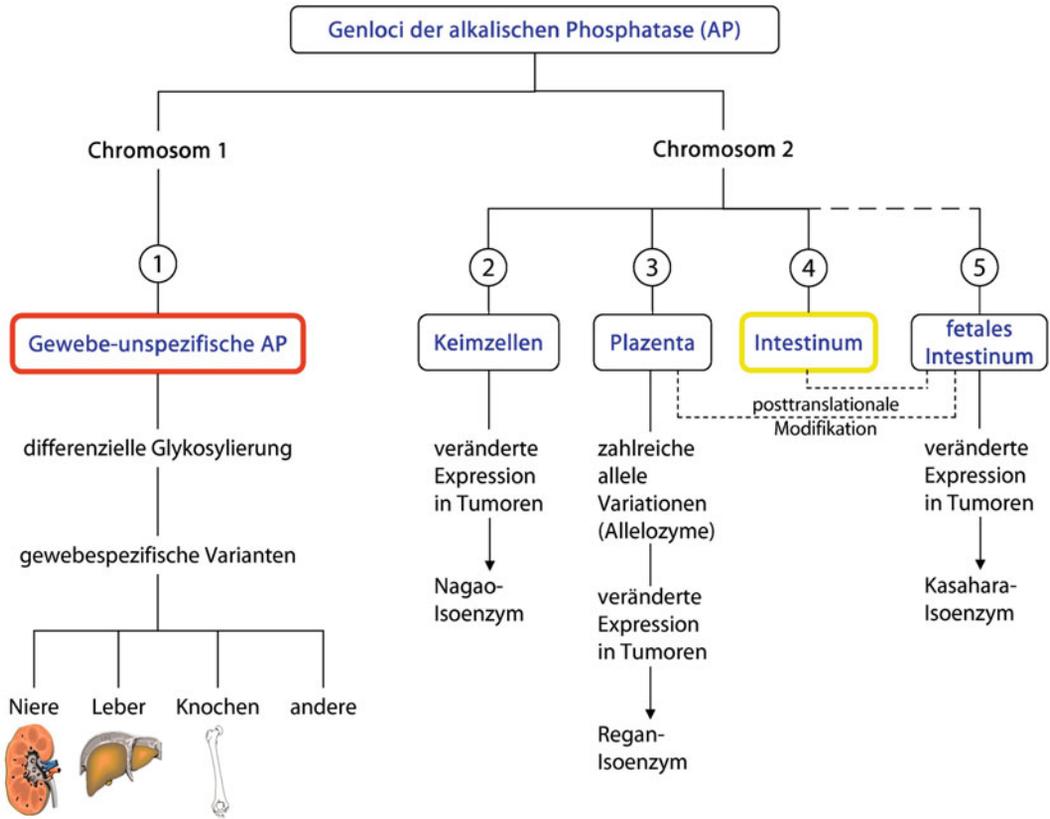
Die im Einzelnen noch unklaren Funktionen werden in folgenden Bereichen vermutet: Kalzifikation des Knochens (Osteoblasten), Regulation der sekretorischen Aktivität des Gallengangsepithels der Leber, Regulation der Lipidresorption und des Lipidtransportes im Dünndarm (fettreiche Mahlzeiten erhöhen die AP-Aktivität im Blut), Entgiftung von ► **Endotoxin** (Lipopolysaccharide der Gram-negativen Bakterien) durch Phosphatidhydrolyse. In der Zirkulation gesunder Probanden ist vorwiegend Leber- und Knochen-AP vorhanden, deren fraktioneller Anteil altersabhängig variiert (Knochen-AP bei Kindern und in der Adoleszenz in Abhängigkeit vom Knochenwachstum erhöht). In der Schwangerschaft ab dritten Monat ist die AP-Aktivität auf etwa das 2- bis 3-Fache des oberen Normbereichs erhöht. Probanden der Blutgruppen B und 0 haben einen relativ hohen Anteil des intestinalen Isoenzymen in der Zirkulation, besonders nach fettreicher Mahlzeit. Die Halbwertszeit der AP in der Zirkulation liegt zwischen 3 und 7 Tagen. Die Isoformen werden unterschiedlich schnell eliminiert, vorwiegend über den Asialoglykoproteinrezeptor der Hepatozyten.

Funktion und Pathophysiologie. Bei cholestatischen (hepatobiliären) Lebererkrankungen benignen und malignen Ursache kommt es über die Retention von ► **Gallensäuren** zur Induktion der AP in Hepatozyten und Gallengangsepithel, die das Enzym über gelockerte „tight junctions“ nach Spaltung des GPI-Ankers durch Plasma-Phospholipasen in die Zirkulation abgeben. Dort kommt es auch als hochmolekularer, an ► **Lipoprotein X** gebundener Komplex oder als partikuläres Fragment, an Plasmamembran gebunden vor (partikuläre Form). Die partikuläre Form könnte Ausdruck eines Membran-sheddings unter dem Einfluss retinierter Gallensäuren (Detergenzien) sein und enthält häufig ► **5-Nukleotidase-** und ► **γ-Glutamyltransferase-**Aktivität. In malignen Geweben kommt es zur Expression weiterer Isoenzyme wie Nagao-, Regan- und Kasahara-Isoenzym (ektopische Synthese durch Tumoren).

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Heparin-Plasma (kein EDTA-, Fluorid-, Citrat- und Oxalat-Plasma)

Probenstabilität. Bei Raumtemperatur und 4–8 °C über 7 Tage kein Aktivitätsabfall, bei –20 °C mindestens 2 Monate stabil. Es kann zu lagerungsabhängigen Aktivitätsanstiegen bei Raumtemperatur kommen.

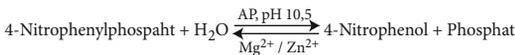
Präanalytik. Patient sollte 12 h nüchtern sein.



Phosphatase, alkalische. Abb. 1. AP-Kodierung von vier differenten Genloci auf zwei separaten Chromosomen

Komplexierende Antikoagulantien (Citrat, Oxalat, EDTA) führen zu starken Aktivitätsverlusten durch Bindung des Cofaktors Mg^{2+} .

Analytik. Für die Aktivitätsbestimmung der AP sind zahlreiche Methoden und deren Modifikationen beschrieben worden. Eine IFCC-Standardmethode ist im Jahr 1983 empfohlen worden:



In einem 2-Amino-2-Methyl-1-Propanolpuffer (pH 10,4) wird die Aktivität der AP in Anwesenheit von aktivierendem Mg^{2+} durch die Hydrolyse des farblosen 4-Nitrophenylphosphats zu Phosphat und 4-Nitrophenol gemessen, welches bei alkalischem pH eine intensiv gelbe Farbe aufweist. Die Bildungsrate des 4-Nitrophenolats bei 37 °C ist der Aktivität der alkalischen Phosphatase proportional und wird kontinuierlich kolorimetrisch über den Absorptionsanstieg bei 405 nm bestimmt. Die Methode ist präzise (VK < 1 %), praktikabel und gut mechanisierbar.

Zur Differenzierung der Isoenzyme und Isoformen (▶ Tab. 1) dienen folgende Methoden:

- Elektrophorese und isoelektrische Fokussierung (auch in Kombination mit Lektinaffinitätstrennung)
- differenzielle Inaktivierung durch Hitze (nur Plazenta-AP ist weitgehend stabil bei 65 °C für 10 min)
- differenzielle Inhibierung durch Inhibitoren wie L-Phenylalanin (hemmt Plazenta- und Intestinal-AP), Lävamisol (hemmt Leber-Knochen-Niere-AP), Homoarginin (hemmt Plazenta- und Intestinal-AP nur gering) u. a.
- Präzipitation mit Lektinen (Weizenkeimlektin)
- Immuninhibition
- HPLC-Trennung

Phosphatase, alkalische. Tab. 1. Inhibitoren der AP-Isoenzyme und -Isoformen. Die für 50-%ige Hemmung unter Standardbedingungen notwendigen Konzentrationen [mmol/L] sind angegeben [Harris (1989)]

Inhibitor	Gewebeunspezifische AP Leber, Knochen, Niere	Intestinal-AP	Plazenta-AP
L-Phenylalanin	31,0	0,8	1,1
L-Homoarginin	2,7	40,0	> 50
Lävamisol	0,03	6,8	1,7

Referenzbereich — Frauen. IFCC-Standardmethode bei 37 °C: 35–104 U/L (0,58–1,74 $\mu\text{kat/L}$)

Referenzbereich — Männer. IFCC-Standardmethode bei 37 °C: 40–129 U/L (0,67–2,15 $\mu\text{kat/L}$)

Referenzbereich — Kinder. IFCC-Standardmethode bei 37 °C; ▶ Tab. 2.

Indikation.

- Diagnose und Identifizierung von Skeletterkrankungen, die primär charakterisiert sind durch eine erhöhte Osteoblasten- und Chondroblastenaktivität



Phosphatase, alkalische. Tab. 2. Referenzbereich Kinder		
Alter	Referenzwerte	
	U/L	µkat/L
1 Tag	< 250	< 4,17
2–5 Tage	< 231	< 3,84
6 Tage–6 Monate	< 449	< 7,49
7–12 Monate	< 462	< 7,69
1–3 Jahre	< 281	< 4,67
4–6 Jahre	< 269	< 4,48
7–12 Jahre	< 300	< 5,00
13–17 Jahre (m)	< 390	< 6,51
13–17 Jahre (w)	< 187	< 3,11

- Diagnose hepatobiliärer Erkrankungen mit Gallengangsobstruktion und Cholestase durch maligne oder benigne Prozesse
- Verlaufskontrolle der Vitamin-D-Substitution bei der Behandlung der Rachitis
- Zusatzdiagnostik von malignen Tumoren mit Knochen- und/oder Lebermetastasen
- Verlaufskontrolle der Plazentafunktion bei bedrohlichen Trimesterschwangerschaften
- Verlaufskontrolle der transitorischen Hyperphosphatasämie bei Kindern

Interpretation. Erhöhungen der AP-Aktivität sind differenzialdiagnostisch bei den in ▶ Tab. 3 aufgeführten Erkrankungen und Einflüssen zu berücksichtigen. Eine Zurückführung der AP-Erhöhung auf das involvierte Organ oder Gewebe ist durch Zusatzbestimmungen weiterer Kenngrößen (z. B. ▶ Leucin-Arylamidase, ▶ γ -Glutamyltransferase) oder durch Bestimmung von AP-Isoenzymen möglich. Die makromolekulare Heterogenität der AP, insbesondere die an ▶ Lipo-

protein X gebundene und die partikuläre (membranhaltige) Form ist bei cholestatischen Lebererkrankungen prominent. Die ektope Expression von Reagan-, Kasahara- und Nagao-Isoenzymen kann als unterstützender Tumormarker bei neoplastischen Erkrankungen differenzialdiagnostisch herangezogen werden.

Für die Bestimmung des knochenspezifischen Isoenzym (Knochen-AP) steht ein Immunoassay zur Verfügung (Ostasebestimmung).

Literatur. Harris H (1989) The human alkaline phosphatases: what we know and what we don't know. Clin Chim Acta 186:133–150
Moss DW (1992) Perspectives in alkaline phosphatase research. Clin Chem 38:2486–2492

Schumann G et al (2011) IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 °C. Part 9: reference procedure for the measurement of catalytic concentration of alkaline phosphatase. Clin Chem Lab Med 49:1439–1446

Phosphatase, prostataspezifische saure

S. HOLDENRIEDER, P. STIEBER

Synonym(e). PAP; SP

Englischer Begriff. prostatic acid phosphatase

Definition. Die prostataspezifische saure Phosphatase ist eine Tartrat-hemmbarer Isoform der sauren Phosphatase (▶ Phosphatase, saure) mit einem Wirkungsoptimum zwischen pH 4,5 und 6,0.

Struktur. Die prostataspezifische saure Phosphatase (SP) ist ein 100 kDa schweres Glykoprotein, das aus zwei identischen Untereinheiten aufgebaut ist.

Molmasse. 100 kD

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Die saure Phosphatase lässt sich unterteilen in eine Gruppe Tartrat-resistenter (aus Osteoklasten) und Tartrat-hemmbarer Phosphatasen (aus Thrombozyten und Prostata). Die Isoformen sind v. a. in den Lysosomen lokalisiert und spalten Phosphatester bei einem pH < 7,0.

Funktion und Pathophysiologie. Während die Tartrat-resistente saure Phosphatase im Serum physiologischerweise bei Heranwachsenden und pathologisch bei Erwachsenen mit Knochenabbau und -umbau erhöht ist, wird die Tartrat-hemmbarer prostataspezifische saure Phosphatase vermehrt bei Prostatahyperplasie, Prostatitis und beim Prostatakarzinom ins Serum freigesetzt.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma (kein Heparin und Oxalat)

Analytik. ▶ Enzymimmunoassay (EIA), ▶ Radioimmunoassay (RIA), ▶ Immunradiometrischer Assay (IRMA)

Konventionelle Einheit. µg/L

Referenzbereich — Männer. Serum: 95 %-Perzentile 1,8 µg/L (methodenabhängig)

Indikation. Verdacht auf Prostatakarzinom (heute durch ▶ Prostataspezifisches Antigen ersetzt)

Interpretation. Erhöhte Werte der Tartrat-hemmbarer sauren Phosphatase können Indikatoren von Erkrankungen des retikuloendothelialen Systems sowie des Prostatakarzinoms sein. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass jede Manipulation der Prostata (rektale Untersuchung, Blasen-Katheterisierung, Fahrradfahren etc.) sowie eine Hyperplasie oder Entzündung der Prostata eine vermehrte Freisetzung der sauren Phosphatase bedingen können. Aufgrund des besseren Sensitivitäts-Spezifitätsprofils wird heutzutage bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom anstelle der Gesamt-SP oder der Tartrat-hemmbarer SP die Bestimmung des ▶ Prostataspezifischen Antigens (PSA) bevorzugt.

Diagnostische Wertigkeit. Verdacht auf Prostatakarzinom (heute durch PSA ersetzt)

Phosphatase, alkalische. Tab. 3. Erkrankungen mit veränderter Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum

Hyperphosphatasämie	Hypophosphatasämie
Lebererkrankungen <ul style="list-style-type: none"> – extrahepatische Cholestase – hepatozelluläre Schädigungen – Cholangitis, Cholangiolitis – Lebertumoren Osteopathien mit erhöhter Osteoblastenaktivität <ul style="list-style-type: none"> – ossäre Stoffwechselstörungen – Hyperparathyreoidismus – Osteomalazie (nicht bei Osteoporose) – Ostitis deformans Paget Ossäre Schädigungen <ul style="list-style-type: none"> – Metastasen – osteogenes Sarkom – Myelom – Frakturheilungen Nierenerkrankungen <ul style="list-style-type: none"> – nephrogene Rachitis Rachitis <ul style="list-style-type: none"> – Fanconi-Syndrom Medikamente z. B. Chlorpromazin <ul style="list-style-type: none"> – Gravidität (letztes Trimenon) 	hereditäre, infantile AP-Defizienz <ul style="list-style-type: none"> – Hypothyreoidismus – Kretinismus – Achondroplasie – schwere Anämie – Zinkmangel

Literatur. Thomas L (2005) Saure Phosphatase. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 118–120

Phosphatase, saure

S. HOLDENRIEDER, P. STIEBER

Synonym(e). SP

Englischer Begriff. acid phosphatase

Definition. Die saure Phosphatase des Serums stellt eine Gemisch aus fünf Isoenzymen dar, mit einer maximalen enzymatischen Aktivität bei einem pH < 7,0.

Struktur. Die saure Phosphatase lässt sich unterteilen in eine Gruppe Tartrat-resistenter (aus Osteoklasten) und Tartrat-hemmbarer Phosphatasen (aus Thrombozyten und Prostata).

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Die Isoformen der sauren Phosphatase stammen aus Thrombozyten, Erythrozyten, Zellen des retikuloendothelialen Systems, Knochen und Prostata. Sie sind v. a. in den Lysosomen lokalisiert und spalten Phosphatester bei einem pH < 7,0.

Funktion und Pathophysiologie. Die Tartrat-resistente saure Phosphatase im Serum ist physiologischerweise bei Heranwachsenden und pathologisch bei Erwachsenen mit Knochenabbau und -umbau, z. B. bei Frauen mit metastasierenden Karzinomen erhöht. Die Tartrat-hemmbare saure Phosphatase wird vermehrt bei Prostatahyperplasie, Prostatitis und beim Prostatakarzinom ins Serum freigesetzt.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma (kein Heparin und Oxalat)

Referenzbereich — Erwachsene. 4,8 bis 13,5 U/L (methodenabhängig)

Indikation.

- Verdacht auf Karzinome und Metastasen des Knochens
- Morbus Gaucher

Interpretation. Erhöhte Werte der sauren Phosphatase können Indikatoren von Erkrankungen des Skelettsystems, des retikuloendothelialen Systems sowie des Prostatakarzinoms sein. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass jede Manipulation der Prostata (rektale Untersuchung, Blasen-Katheterisierung, Fahrrad fahren etc.) sowie eine Hyperplasie oder Entzündung der Prostata eine vermehrte Freisetzung der sauren Phosphatase bedingen können. Aufgrund des besseren Sensitivitäts-Spezifitätsprofils wird heutzutage bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom anstelle der Gesamt-SP oder der Tartrat-hemmbarer SP die Bestimmung des ▶ **prostataspezifischen Antigens** (PSA) bevorzugt.

Diagnostische Wertigkeit.

- Verdacht auf Karzinome und Metastasen des Knochens
- Morbus Gaucher (Sphingolipidose)

Literatur. Thomas L (2005) Saure Phosphatase. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 118–120

Phosphatase-Reaktion

H. BAUM

Synonym(e). Saure Phosphatase-Reaktion; SP

Englischer Begriff. phosphatase reaction

Definition. Zytochemische Methode zum Nachweis einer sauren Phosphatase-Aktivität in Leukozyten

Physikalisch-chemisches Prinzip. Das Enzym „Saure Phosphatase“ katalysiert die Hydrolyse von Phosphateestern im sauren Milieu (▶ **Phosphatase, saure**). Im Testansatz wird Naphthol-AS-BI-Phosphat zu Naphthol-AS-BI umgesetzt, das mit einem Diazoniumsalz zu einem rotbraunen Azofarbstoff reagiert und ausfällt. Wird dem

Testansatz Di-Natriumtartrat zugesetzt, kann die tartrathemmbar saure Phosphatase abgegrenzt werden.

Einsatzgebiet. Zytochemische Differenzierung von

- T-lymphoblastischen Zellen
- Haarzellen bei der Haarzelleukämie; nach Zugabe von Tartrat zeigen nur die Zellen der Haarzelleukämie, die das tartratresistente Isoenzym 5 enthalten, eine positive Reaktion

Untersuchungsmaterial. Ausstrichpräparat des peripheren Blutes oder Knochenmarks.

Fehlermöglichkeit. Färbelösungen nicht frisch.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Handmethode, die Färbelösung muss immer frisch angesetzt werden.

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Die Methode wird nur noch selten angewandt, da zur Identifizierung der T-lymphoblastischen Zellen und Haarzellen spezifischere Methoden (Immunphänotypisierung) zur Verfügung stehen.

Literatur. Löffler H (1991) Zytochemische Methoden. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzell Diagnostik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 194–195

Phosphat-Clearance

O. MÜLLER-PLATHE

Englischer Begriff. clearance of phosphate

Definition. Die Phosphat-Clearance (C_p) und die von ihr abgeleitete prozentuale tubuläre Phosphatrückresorption (TRP%) sind Funktionsgrößen zur Darstellung der hormonellen (PTH) und tubulären Einflüsse auf die renale Phosphatelimination.

Die Phosphatausscheidung mit dem Urin (▶ **Phosphat**) ist stark von der enteralen Phosphataufnahme, ferner vom Knochenstoffwechsel, der GFR und von renal-tubulären Prozessen abhängig. Die dadurch bedingte Einschränkung ihrer differentialdiagnostischen Bedeutung führte zur Einführung von Clearance-Methoden.

Phosphat-Clearance (C_p)

Berechnung:

$$C_p = \frac{U_p \times V}{P_p \times t}$$

U_p : Phosphatkonzentration im Urin [mmol/L]; V : Urinvolumen; P_p : Phosphatkonzentration im Plasma [mmol/L]; t : Urin-Sammelperiode [min].

Durchführung: Zwei Sammelperioden von je 1 h. Der nüchterne Proband trinkt 1 h vor Beginn 500 ml und während der ersten Sammelperiode 250 ml Tee. Blutabnahme zur Phosphatbestimmung am Ende der 1. Sammelperiode.

Analytik und Präanalytik ▶ **Phosphat**.

Referenzintervall: 5,4–16,2 ml/min

Interpretation:

Erhöht bei:

- Hyperparathyreoidismus
- Phosphatdiabetes
- Renal-tubulärer Acidose
- Vermehrter Zufuhr von Phosphat und NaCl.

Erniedrigt bei:

- Hypoparathyreoidismus
- Akromegalie
- Akutes und chronisches Nierenversagen
- Gravidität, Laktation und Wachstumsschübe.

Prozentuale tubuläre Phosphatrückresorption (TRP%)

Sie setzt die Phosphatrückresorption in Beziehung zur Kreatinin-Clearance.

Berechnung:

$$TRP (\%) = \left[1 - \frac{C_p}{C_{cr}} \right] \times 100$$

(C_{cr} ist die Kreatinin-Clearance).

Setzt man die Ausdrücke für C_p und C_{cr} ein, kürzen sich V und t hinweg und TRP kann ohne den Aufwand der Urinsammlung aus den Phosphat- und Kreatininkonzentrationen in Plasma und Spontanurin bestimmt werden.

$$TRP (\%) = \left[1 - \frac{U_p \times P_{cr}}{P_p \times U_{cr}} \right] \times 100$$

P_{cr}: Kreatininkonzentration im Plasma [mmol/L]; U_{cr}: Kreatininkonzentration im Urin [mmol/L].

Referenzintervall: 82-90 %

Interpretation:

Erniedrigt bei:

- Primärem Hyperparathyreoidismus
- Phosphatdiabetes
- Renal-tubuläre Acidose.

TRP hat gegenüber der Phosphat-Clearance neben der einfacheren Durchführung den Vorteil, dass mit C_{cr} die Nierenfunktion berücksichtigt wird. Die Abhängigkeit von der Phosphatzufuhr besteht jedoch auch hier. So kann beim Gesunden Phosphatenzug zu erhöhten und Phosphatbelastung zu erniedrigten Werten führen.

Aus Plasmaphosphat und TRP kann nomographisch die *Nierenschwelle für Phosphat (TmP/GFR)* abgeleitet werden [vgl. Walton (1975)].

Literatur. Walton RJ, Bijvoet OLM (1975) Nomogram for Derivation of Renal Threshold Phosphate Concentration. *Lancet* II:309-311

Phosphatidylethanol

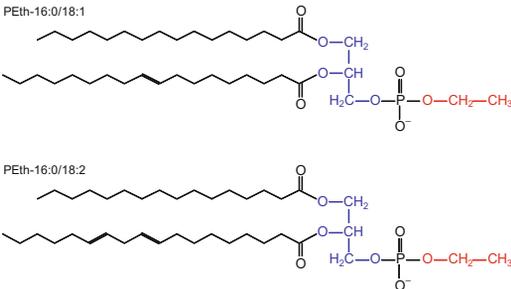
T. ARNDT

Synonym(e). PEth

Englischer Begriff. phosphatidylethanol

Definition. Gruppe von Phospholipid-Ethanolestern, die als Marker eines mehrwöchig erhöhten Alkoholkonsums vorgeschlagen wurde.

Struktur. Wegen der in den Phospholipiden gebundenen verschiedenen Fettsäuren (mit unterschiedlicher Kettenlänge und differierender Anzahl an Doppelbindungen) sind PEth strukturell nicht einheitlich. Mindestens 9 Spezies wurden bisher beschrieben (► Abb. 1): Die Hauptfraktion (~60 % des Gesamt-PEth) bilden PEth-16:0/18:1 (mit einer Fettsäure mit 16-C-Atomen und ohne Doppelbindung) und einer Fettsäure mit 18 C-Atomen und einer Doppelbindung) und PEth-16:0/18:2 (mit einer Fettsäure mit 16-C-Atomen und ohne Doppelbindungen und einer Fettsäure mit 18 C-Atomen und zwei Doppelbindungen). Zu den weiteren Spezies s. u. Molmasse.



Phosphatidylethanol. Abb. 1. Hauptformen des Phosphatidylethanol [nach Helander (2009)]. blau Glycerol-, rot Ethanoluntereinheit

Molmasse. PEth-16:0/16:0 (676,7 g), PEth-16:0/18:2 (700,7 g), PEth-16:0/18:1 (702,7 g), PEth-16:0/20:4 (724,7 g), PEth-16:0/20:3 und PEth-

18:1/18:2 (726,7 g), PEth-18:1/18:1 und PEth-18:0/18:2 (728,7 g), PEth-18:0/18:1 (730,7 g). (PEth-16:0/18:2 und PEth-16:0/18:1 = Hauptfraktionen zusammen ~60 % des Gesamt-PEth).

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Die in faktisch allen Zellen und Geweben des Säugerorganismus vorkommenden Phospholipasen sind für die enzymatische Spaltung der Esterverbindungen in den Phospholipiden verantwortlich. Dabei entstehen gewöhnlich Fettsäuren und Glycerol. Phospholipase D (von welcher die Isoformen 1 und 2 existieren) katalysiert die Hydrolyse oder Umesterung der terminalen Phosphodiesterbindung in den Glycerophospholipiden. Die Umesterung (Transphosphatidylierung) ist eine Besonderheit der Phospholipase D im Vergleich zu anderen Phospholipasen (die gewöhnlich nur Hydrolyse-Reaktionen katalysieren). In Gegenwart von Ethanol, das eine mehr als 1000-fach höhere Affinität zu Phospholipase D hat, kommt diese Eigenschaft der Phospholipase D zum Tragen. An Stelle der üblichen Hydrolyse der Phospholipide findet eine Umesterung mit Ethanol zu Phospholipid-Ethanol-Estern statt. In der Alkoholmissbrauchs-Diagnostik werden diese vereinfachend unter dem Gruppennamen Phosphatidylethanol (PEth) zusammengefasst.

Halbwertszeit. Unbekannt

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. EDTA-Vollblut (kein Serum oder Plasma)

Probenstabilität. Minimal 5 Tage bei 4 °C, nach 14 Monaten bei -80 °C kein Abfall beobachtet.

Gefahr der In-vitro-PEth-Synthese auch in gefrorenen Proben (Bildung von ≤ 0,75 µmol/L in ursprünglich PEth-negativen Proben innerhalb von 3 Tagen bei 20 °C und auch bei -20 °C!).

Präanalytik. Keine besonderen Maßnahmen erforderlich; Patient nüchtern.

Analytik. Aufwändige Probenvorbereitung mit Lipidextraktion des EDTA-Bluts und anschließender (Mehrfach-) ► Flüssig-Flüssig-Extraktion mit organischem Lösungsmittel. Trennung und Detektion mit ► Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie oder ► LC-MS, die Nachweisgrenzen von < 0,02 µmol/L bzw. untere Berichtsgrenzen von 0,1 µmol/L erreicht. Intra- und Interassay-VK < 11 % für LC-MS.

Konventionelle Einheit. µmol/L

Referenzbereich-Erwachsene. Valide Referenzbereichsstudien sind nicht publiziert; s. Interpretation

Indikation. Nachweis eines mehrere Wochen anhaltenden (chronischen) Alkoholmissbrauchs

Interpretation. Aufgrund der fehlenden Standardisierung der PEth-Bestimmung und damit der mangelnden Vergleichbarkeit der Bestimmungsmethoden liegen keine allgemein gültigen Referenzbereichsgrenzen und keine einheitlichen Entscheidungsgrenzen zur Differenzierung zwischen „normalem“ Alkoholkonsum und mehrwöchigem Alkoholmissbrauch vor.

Für die summarische Bestimmung von PEth wurden Entscheidungsgrenzen zwischen 0,2 und 0,7 µmol/L, für die einzelnen PEth-Spezies ein ► Cut-off von jeweils 0,2 µmol/L vorgeschlagen.

Das PEth-Spezies-Muster kann interindividuell differieren und auch intraindividuell, z. B. durch die Fettsäurezusammensetzung der Nahrung, schwanken.

Ein Cut-off von 0,7 µmol/L (Gesamt-PEth) soll einen durchschnittlichen Alkoholkonsum von 50 g/Tag, ein Cut-off von 0,2 µmol/L von 40 g Ethanol/Tag nachweisen können.

Diagnostische Wertigkeit. Die berichtete In-vitro-Synthese von PEth nach Probennahme (auch bei -22 °C) in Ethanol-haltigen (ursprünglich PEth-negativen Proben) ist kritisch, da dies zu Fehldiagnosen bzgl. Alkoholmissbrauchs führen kann. Dies trifft verschärf in der Post-mortem-Diagnostik zu, da durch Verwesungsprozesse auch Ethanol entsteht, das mit Phospholipiden zu PEth verestert werden kann.

Diagnostische Spezifität (► Spezifität, diagnostische) und Sensitivität (► Sensitivität, diagnostische) und damit die Aussagekraft von PEth sind derzeit noch nicht hinreichend untersucht. Aufgrund der

aufwendigen Analytik und des Risikos alimentärer und präanalytisch bedingter Veränderungen in der PEth-Zusammensetzung und -konzentration ist ein breitere Anwendung der PEth-Gruppe oder der Hauptfraktionen als Marker mehrwöchigen (chronischen) Alkoholmissbrauchs eher unwahrscheinlich.

Literatur. Helander A, Zheng Y (2009) Molecular species of the alcohol biomarker phosphatidylethanol in human blood measured by LC-MS. *Clin Chem* 55:1395–1405

Phosphatidylethanolamin-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen Phospholipide

Phosphatidylinositol-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen Phospholipide

Phosphatidylserin-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen Phospholipide

Phosphatonine

▶ Fibroblast Growth Factor 23

Phosphatstein

▶ Struvit

Phosphoethanolamin

A.C. SEWELL

Englischer Begriff. phosphoethanolamine

Definition. Phosphorsäureester des Monoethanolamins

i Phosphoethanolamin ist keine Aminosäure in stricto sensu, wird aber im Rahmen der Aminosäureanalytik nachgewiesen. Plasmakonzentrationen sind normalerweise sehr niedrig. Erhöhte Werte im Urin sind charakteristisch für die Hypophosphatasie (angeborene Störung der Skelettentwicklung).

Literatur. Morner E (2008) Hypophosphatasia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 22:113–127

Phosphohexose-Isomerase

S. HOLDENRIEDER, P. STIEBER

Synonym(e). PHI

Definition. Glykolytisches Enzym, welches die Umwandlung von Glukose-6-Phosphat zu Fruktose-6-Phosphat katalysiert

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. PHI ist ein ubiquitär vorkommendes Enzym der Glykolyse. Bei ▶ **Hämolyse** wird es vermehrt aus ▶ **Erythrozyten** freigesetzt.

Funktion und Pathophysiologie. PHI ist im Serum erhöht bei verschiedenen malignen Karzinomen insbesondere im fortgeschrittenen Stadium, außerdem bei Herzinfarkt, akuter Hepatitis, Muskeldystrophie und perniziöser Anämie.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Analytik. Enzymatischer Test

Konventionelle Einheit. U/L

Referenzbereich — Erwachsene. 15–75 U/L (methodenabhängig)

Indikation. Allgemeiner Aktivitätsmarker bei malignen Tumoren

Interpretation. Stark erhöhte PHI-Aktivitäten finden sich im Serum bei metastasierten gastrointestinalen, gynäkologischen, urologischen und pulmonalen Karzinomen, außerdem bei Herzinfarkt, akuter

Hepatitis, Muskeldystrophie und perniziöser Anämie. Geringe bis mittelgradige Erhöhungen werden bei benignen Lungen-, Nieren-, Gallenblasen- und Pankreaserkrankungen beobachtet. Gegenüber heute standardisiert eingesetzten ▶ **Tumormarkern** bietet die PHI keinen Vorteil für die Diagnose, Differenzialdiagnose oder das Therapiemonitoring.

Diagnostische Wertigkeit. Allgemeiner Aktivitätsmarker bei malignen Tumoren

Literatur. Lamerz R, Dati F, Feller AC et al (1998) Tumordiagnostik: Tumormarker bei malignen Erkrankungen. Behringwerke AG, Marburg

Phospholipase A2

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

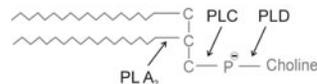
Synonym(e). EC 3.1.1.4; PLA

Englischer Begriff. phospholipase A2; lecithinase A; phosphatidylcholine-2-acylhydrolase

Definition. In den Azinuszellen des exkretorischen (digestiven) Pankreas vorkommendes Enzym der Gruppe von Phosphoglycerid-spezifischen Carbonsäure-Esterasen, deren Aktivität im Serum bei akuter Pankreatitis stark zunimmt und für die Pathogenese der Pankreatitis und (pulmonalen) Komplikationen gleichermaßen bedeutsam ist.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Die Synthese erfolgt in den Azinuszellen des Pankreas: 80 % werden sezerniert, 20 % sind nicht sekretorische PLA. Vorkommen in zahlreichen nicht pankreatischen Geweben und Zellen, z. B. Granulozyten, ▶ **Makrophagen**, ▶ **Thrombozyten**, Leber, Bienen- und Schlangengift. Pankreatische Sekretion in Form eines inaktiven Zymogens (▶ **Zymogene**), was durch tryptische Abspaltung des N-terminalen Heptapeptids in aktive PLA der Molmasse 15,8 kDa überführt wird. Es hat eine kompakte Struktur mit 6–15 Disulfidbrücken, ist hitzestabil (5 min, 98 °C) und stabil in 8 mol/L Harnstoff, pH-Optimum liegt bei 8,5.

PLA ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Prostaglandin-synthese. Es katalysiert in Anwesenheit von Calcium die Esterhydrolyse in Position 2 von Phosphoglyceriden (z. B. Lecithin, Cephalin) in Lysophospholipide (z. B. Lysolecithin, Lysocephalin) und Fettsäure (▶ **Abb. 1**).



Phosphatidylcholine

Phospholipase A2. **Abb. 1.** Substratabbau durch Phospholipasen

Funktion und Pathophysiologie. Die systemischen toxischen Wirkungen werden durch Detergenzeffekte des Lysolecithins vermittelt: Zerstörung von Zellmembranen (Nekrosen) und Blutgefäßen (z. B. Azinus und Pankreasgangzellen), Histaminfreisetzung aus Mastzellen (Schock), sympathomimetische Wirkung durch Freisetzung von ▶ **Katecholaminen**, Hämolyse, Gefäßschäden, Zerstörung von Lungenstrukturen (respiratorisches Distress-Syndrom, ARDS) und Verminderung von Lungensurfactants. Lysolecithin hat große Bedeutung für die Pathogenese der akuten Pankreatitis.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum

Probenstabilität. Analyt ist bei 2–4 °C für ~1 Woche stabil, langfristige Lagerung bei –20 °C.

Analytik.

- Immunologische Bestimmung der Enzymkonzentration (-masse) mit zeitaufgelöstem Europium-Fluoreszenzimmunoassay: sensitiv, aufwändig.
- Katalytische Aktivitätsbestimmung: In einer Emulsion von Soja-Phosphatidylcholin werden langkettige Fettsäuren freigesetzt, deren Konzentration enzymatisch bestimmt wird: aufwändig, relativ unpräzise.

Referenzbereich — Erwachsene. Methode 1: 1,8–9,2 µg/L; Methode 2: < 10 U/L (< 0,17 µkat/L)

Indikation.

- Diagnostik der akuten Pankreatitis
- Beurteilung des Schweregrades und Prognose der akuten Pankreatitis.

Interpretation. Enzymaktivitätsanstieg ist bereits am ersten Tag der akuten Pankreatitis feststellbar, die Normalisierung erfolgt langsamer als die der ▶ **Amylase**. Hohe Anstiege bei akuter Pankreatitis, wobei die Amplitude der Aktivitätserhöhung einigen Studien zufolge mit dem Schweregrad korrelieren soll: bei interstitieller ödematöser Pankreatitis geringer als bei hämorrhagisch nekrotisierender Verlaufsform. Vorsichtige prognostische Beurteilung ist möglich, damit ist PLA hinsichtlich des klinischen Wertes dem ▶ **Trypsinogen-Aktivierungspeptids** (TAP) vergleichbar.

Diagnostische Wertigkeit. Anstiege sind nicht pankreasspezifisch, da auch bei Sepsis, Myokardinfarkt, malignen Tumoren und hämatologischen Erkrankungen feststellbar. Sensitivität (▶ **Sensitivität, diagnostische**) für schwere alkoholische Pankreatitis 91 %; für Pankreaskarzinom 87 %.

Literatur. Büchler M, Malfertheiner P, Schädlich H et al (1989) Role of Phospholipase A2 in Human Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 97:1521–1526

Six DA, Dennis EA (2000) The expanding superfamily of phospholipase A(2) enzymes: classification and characterization. *Biochim Biophys Acta* 1488:1–19

Phospholipase A2, lösliche

▶ Phospholipase A2, Lipoprotein-assoziierte

Phospholipase A2, Lipoprotein-assoziierte

K.J. LACKNER, D. PEETZ

Synonym(e). Lp-PLA2; Lp-PLA2 IIA; Phospholipase A2, lösliche; PAF(platelet activating factor)-Acetylhydrolase; EC 3.1.1.47

Englischer Begriff. soluble phospholipase A2; platelet activating factor acetylhydrolase

Definition. An LDL (▶ **Low Density Lipoprotein**) und z. T. auch HDL (▶ **High Density Lipoprotein**) assoziierte Phospholipase A2 der Gruppe IIA

Struktur. Glykoprotein

Molmasse. ~45–50 kDa

Funktion und Pathophysiologie. Die Funktion der Lp-PLA2 ist nicht genau bekannt. Sie wird vorwiegend von Leukozyten und Hepatozyten sezerniert und bindet im Plasma an LDL. Ihre Produktion wird im Rahmen inflammatorischer ▶ **Akute-Phase-Reaktionen** induziert. Es konnte gezeigt werden, dass sie oxidierte Fettsäuren aus der sn2-Position von Glycerophospholipiden entfernen kann. Dabei entstehen Lyso-phospholipide wie Lyso-phosphatidylcholin. Ihre Aktivität gegen nichtoxidierte Phospholipide ist gering. Überexpression im Mausmodell geht mit einer beschleunigten Atheroskleroseentwicklung einher. Aufgrund der Lokalisation von Lp-PLA2 in atherosklerotischen Plaques wird angenommen, dass das Enzym ein Marker für instabile Plaques sein könnte. Die genauen Mechanismen der Assoziation mit dem atherosklerotischen Geschehen sind noch spekulativ.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum

Analytik. Immunoassay (meist Sandwich ELISA) oder enzymatischer Test mit Derivaten des Platelet activating factor als Substrat. Die unterschiedlichen Assayformate erfassen mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht exakt die gleichen Analyte.

Konventionelle Einheit. ng/mL oder µmol/min/mL

Referenzbereich-Erwachsene. Kein einheitlicher Bereich verfügbar.

Für Immunoassays wird < 200 ng/mL angegeben. Für enzymatische Tests werden ca. 30 µmol/min/mL angegeben. Die Bereiche sind methoden- und laborabhängig.

Indikation. Kardiovaskuläre Risikoabschätzung; derzeit auf klinische Studien beschränkt.

Interpretation. Eine erhöhte Konzentration von Lp-PLA2 deutet auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hin. Das Risiko erhöht sich um etwa 25 % bei einer Zunahme der Lp-PLA2 um eine Standardabweichung. Erhöhte Lp-PLA2-Werte nach einem Herzinfarkt gehen mit einem erhöhten Rezidivrisiko einher.

Diagnostische Wertigkeit. Prospektive epidemiologische Daten lassen vermuten, dass eine erhöhte Konzentration von Lp-PLA2 unabhängig von anderen Risikofaktoren Individuen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko definiert und damit zur verbesserten Risikostratifizierung geeignet ist.

Literatur. Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ et al (2008) Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. *Am J Cardiol* 101(suppl):51F–57F
Zalewski A, Nelson JJ, Hegg L, MacPhee C (2006) Lp-PLA2: a new kid on the block. *Clin Chem* 52:1645–1650

Phospholipase C

K.J. LACKNER, D. PEETZ

Englischer Begriff. phospholipase C

Definition. Enzym, das Phospholipide in 1,2-Diacylglycerol und den jeweils organischen Phosphatrest (Phosphatidylinositol, Phosphocholin etc.) spaltet (▶ **Abb. 1** im Stichwort ▶ **Phospholipase A2**).

① Phospholipase-C-Aktivität findet sich vorwiegend intrazellulär und ist dort meist in Signaltransduktionsprozesse involviert. Insbesondere die Generierung von Inositol-Triphosphat und Diacylglycerol aus Phosphatidylinositol ist von herausragender Bedeutung. Eine Reihe verschiedener Isoenzymfamilien, die mit den griechischen Buchstaben β, γ, δ und ε bezeichnet werden, ist bekannt. Die Regulation dieser Isoenzyme unterscheidet sich z. T. erheblich.

Literatur. Rebecchi MJ, Pentylala SN (2000) Structure, function, and control of phosphoinositide-specific phospholipase C. *Physiol Rev* 80:1291–1335

Rhee SG (2001) Regulation of phosphoinositide-specific phospholipase C. *Annu Rev Biochem* 70:281–312

Phospholipase D

K.J. LACKNER, D. PEETZ

Englischer Begriff. phospholipase D

Definition. Enzym, das Phospholipide in Phosphatidsäure und das am Phosphat kovalent gebundene Molekül (Cholin, seltener Inositol u. a.) spaltet (▶ **Abb. 1** im Stichwort ▶ **Phospholipase A2**).

① Phospholipase-D-Aktivität findet sich vorwiegend intrazellulär und ist dort u. a. in Signaltransduktion, Membrantransport und Zellzyklus involviert. Eine Reihe verschiedener ▶ **Isoenzyme** ist bekannt. Die Substratspezifität und Regulation dieser Isoenzyme unterscheidet sich z. T. erheblich.

Literatur. Exton JH (2002) Phospholipase D-structure, regulation and function. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 144:1–94

Exton JH (2002) Regulation of phospholipase D. *FEBS Lett* 531:58–61

Phospholipid-Transferprotein

K.J. LACKNER, D. PEETZ

Synonym(e). Lipidtransferprotein II; PLTP

Englischer Begriff. phospholipid transfer protein

Definition. Glykoprotein mit ~80 kDa scheinbarer Molmasse. Die Molmasse des nativen Polypeptids liegt bei ~54 kDa. Funktion in Reifung und Stoffwechsel der High Density Lipoproteine. Gehört in eine Familie mit Cholesterinestertransferprotein (CETP), Lipopolysaccharid Binding Protein (LBP) und Bactericidal Permeability Increasing Protein (BPI).

i PLTP transferriert Phospholipide zwischen Lipoproteinen, vor allem ► **High Density Lipoproteinen** und triglyzeridreichen Lipoprotein oder Phospholipidvesikeln. Dadurch kann es die Struktur von HDL signifikant verändern. Dabei kommt es zur Vergrößerung von HDL-Partikeln, die dann lipidarmes ApoA-I abspalten können. Dieses wird als ► **Prä-β1-HDL** bezeichnet und ist ein ausgezeichnetes Akzeptorpartikel für zelluläres Cholesterin. Damit erhält PLTP eine wichtige Funktion im Transport von überschüssigem Cholesterin von peripheren Zellen zur Leber. PLTP ist offenbar nicht spezifisch für einzelne Phospholipide. Assays zur PLTP-Bestimmung messen entweder die Transferaktivität des Proteins mit arzneifreien, radioaktiv markierten Substraten oder immunologisch die Masse. Zwischen Aktivität und Masse besteht keine Korrelation. Die Bestimmung der Aktivität ist komplex und schwer standardisierbar. Die PLTP-Konzentration bei gesunden, normolipämischen Individuen wird mit $15,6 \pm 5,1$ (SD) mg/L angegeben.

Literatur. Huuskonen J, Okkonen VM, Jauhiainen M et al (2001) The impact of phospholipid transfer protein (PLTP) on HDL metabolism. *Atherosclerosis* 155:269–281

Phospholipid-Antikörper

► Autoantikörper gegen Phospholipide

Phospholipide

K. J. LACKNER, D. PEETZ

Englischer Begriff. phospholipids

Definition. Oberbegriff für Glycerophospholipide und Sphingolipide

Struktur. Das einfachste Glycerophospholipid ist Phosphatidsäure, die aus einem Molekül Glycerol, an das zwei Fettsäuren über eine Esterbindung kovalent gebunden sind (Diglyzerid) besteht. Die dritte OH-Gruppe des Glycerols ist mit einem Phosphatrest verestert. Durch Kopplung weiterer Moleküle an das Phosphat entstehen eine Anzahl unterschiedlicher Verbindungen (Phosphatidylcholin, Phosphatidylserin, Phosphatidylethanolamin etc.). ► **Plasmalogene** stellen eine Variante dar, bei der sich anstelle eines Fettsäureesters ein Alkylrest über eine Ätherbindung am ersten C-Atom des Glycerols befindet. Sphingolipide bestehen aus Ceramid und einem Phosphatrest (Sphingosin), an den wieder verschiedene Moleküle gebunden sein können (Cholin-Sphingomyelin).

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Phospholipide können ubiquitär synthetisiert werden. Ihr Transport im Plasma erfolgt an Lipoproteine gebunden.

Funktion und Pathophysiologie. Phospholipide sind einerseits struktureller Bestandteil von Zellmembranen, andererseits an der Signaltransduktion beteiligt. Sie sind damit essentielle Bestandteile der Zelle, die für eine normale Funktion obligat sind.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Analytik. Wegen ihrer Heterogenität im Vergleich zu Triglyzeriden oder Cholesterin/-estern ist die Analytik von Phospholipiden komplex. Ältere Methoden basieren im Prinzip darauf das gemeinsame Strukturmerkmal der Phospholipide, den Phosphatrest, aus der Lipidfraktion freizusetzen und dann kolorimetrisch zu erfassen. Dazu werden zunächst die Lipide extrahiert und anschließend das Phosphat durch saure Hydrolyse freigesetzt. Eine Alternative stellt die Bestimmung von Cholin mittels Cholinoxidase nach Freisetzung des Cholinrestes durch ► **Phospholipase D** dar. Dieser Ansatz erfasst ~95 % der Plasmaphospholipide (Phosphatidylcholin, ► **Sphingomyelin**, Lyso-

phosphatidylcholin). Phosphatidylserin, -ethanolamin oder -inositol werden wegen des Reaktionsprinzips nicht mitbestimmt.

Neben der quantitativen Erfassung der Gesamtphospholipide ist die Bestimmung des Sphingomyelin/Phosphatidylcholin-Quotienten in ► **Amnionflüssigkeit** von diagnostischer Bedeutung. Hier kommen chromatographische Verfahren wie die ► **Dünnschichtchromatographie** oder die ► **Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie** zur Anwendung. Eine exakte Quantifizierung individueller Phospholipide ist methodisch aufwändig und hat sich für die Routinediagnostik nicht durchgesetzt.

Diagnostische Wertigkeit. Die verfügbare quantitative Analytik von Gesamtphospholipiden hat sich diagnostisch nicht durchgesetzt, da sie klinisch keine relevanten Informationen liefern. Die Bedeutung einer differenzierteren Phospholipiddiagnostik kann derzeit aufgrund mangelnder Datenlage nicht sicher beurteilt werden.

Literatur. Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH (2000) *Handbook of Lipoprotein Testing*. 2nd edn. AACC Press, Washington DC

Phosphoreszenz

T. ARNDT

Englischer Begriff. phosphorescence

Definition. Eine Variante der **Lumineszenz**, die sich durch eine relativ lange Verweildauer der Elektronen im angeregten Zustand von der Fluoreszenz unterscheidet.

i Die vergleichsweise langsame Rückkehr der angeregten Elektronen auf niedrigere Energieniveaus (sog. verbotener Übergang vom T- in den S-Zustand) führt dazu, dass das emittierte Licht Sekunden bis Wochen nach Abklingen der Anregung in Form eines Nachleuchtens zu beobachten ist. Phosphoreszenz tritt in der Regel bei festen Stoffen auf. Sie hat damit in der klinisch-chemischen Analytik im Vergleich zur ► **Fluoreszenz**, wenn überhaupt, eine untergeordnete Bedeutung.

Literatur. Latscha HP, Linti GW, Klein HA (2004) *Analytische Chemie Chemie-Basiswissen III*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

5-Phosphoribosyl-1-Pyrophosphat

H.-D. HAUBECK

Englischer Begriff. 5-phosphoribosyl 1-pyrophosphate (PP-ribose-P); PRPP

Definition. 5-Phosphoribosyl-1-Pyrophosphat ist ein wichtiger Metabolit des Purin- und Pyrimidinnukleotid-Stoffwechsels.

i 5-Phosphoribosyl-1-Pyrophosphat (PRPP) wird als Ausgangssubstanz der Purinnukleotid-Biosynthese durch die PRPP-Synthetase (EC 2.7.6.1; Ribosephosphat-Pyrophosphokinase) aus Ribose-5-Phosphat (aus dem Pentosephosphat-Weg) und ATP gebildet. Neben einem Defekt der ► **Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase** (HGPRT) sind vor allem Mutationen der PRPP-Synthetase, die zu einer Erhöhung der Enzymaktivität führen, für eine verstärkte Bildung von PRPP verantwortlich. Diese X-chromosomal vererbten Enzymdefekte können entweder zu einer veränderten Enzymkinetik (erhöhte T_m), einem verminderten Ansprechen auf Nukleotid-Inhibitoren oder einer erhöhten Affinität für das Substrat Ribose-5-Phosphat führen. Die erhöhte Enzymaktivität führt zu einer vermehrten Synthese von PRPP, einer gesteigerten Purinnukleotid-Synthese und zur Hyperurikämie mit den Symptomen der Gicht im frühen Erwachsenenalter. Neben molekularbiologischen Methoden wurden für den Nachweis des Enzymdefekts in Erythrozyten radiochemische und HPLC-Methoden beschrieben.

Literatur. Reem GH (1975) Phosphoribosylpyrophosphate overproduction, a new metabolic abnormality in the Lesch Nyhan Syndrom. *Science* 190:1098–1099
Becker MA, Losmann MJ, Kim M (1987) Mechanisms of accelerated purine nucleotide synthesis in human fibroblasts with superactive

phosphoribosylpyrophosphate synthetases. *J Biol Chem* 262:5596–5602

Phosphorwolframsäure

K.J. LACKNER, D. PEETZ

Englischer Begriff. phosphotungstic acid

Definition. Ungefähre Summenformel: $24 \text{WO}_3 \times 2 \text{H}_3\text{PO}_4 \times 48 \text{H}_2\text{O}$; der Wassergehalt ist variabel

i Phosphorwolframsäure wird in der Labordiagnostik in Verbindung mit Magnesiumacetat als Fällungsreagenz für ApoB-haltige Lipoproteine in der Lipoproteindiagnostik eingesetzt.

Literatur. Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH (2000) Handbook of Lipoprotein Testing. 2nd edn. AACC Press, Washington DC

Phosphorylase

K.J. LACKNER, D. PEETZ

Synonym(e). Phosphotransferase

Englischer Begriff. phosphorylase

Definition. Gebräuchlicher Ausdruck für Enzyme, die eine Phosphatgruppe von einem Molekül auf ein anderes übertragen: $X\text{-P} + Y \rightarrow X + Y\text{-P}$ oder genauer $X\text{-P} + Y\text{-H} \rightarrow X\text{-H} + Y\text{-P}$.

i Nach den Empfehlungen des Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology (NC-IUBMB) sollten diese Enzyme korrekt als Phosphotransferasen bezeichnet werden.

Literatur. Enzyme Nomenclature (1992) Academic Press, San Diego; und Supplements 1–5 in *Eur J Biochem* (1994) 223:1–5; *Eur J Biochem* (1995) 232:1–6; *Eur J Biochem* (1996) 237:1–5; *Eur J Biochem* (1997) 250:1–6; *Eur J Biochem* (1999) 264:610–650

Phosphorylase B (Isoenzym BB)

▶ Glykogenphosphorylase BB

Phosphorylierung

▶ Modifizierung, posttranslational

Phosphotransferase

▶ Phosphorylase

Photodiode

T. ARNDT

Synonym(e). Fotodiode

Englischer Begriff. photodiode

Definition. Bauteil zur Umwandlung von Lichtstrahlungsenergie in elektrische Energie

i Photodioden sind Halbleiterbauelemente, die bei Belichtung entweder ihren Widerstand verändern (Photowiderstandschaltung) oder eine Spannung erzeugen (Photoelementschaltung). Durch extreme Miniaturisierung gelingt es, Kombinationen aus mehreren Hundert solcher Photodioden herzustellen. Sie ermöglichen die faktisch zeitgleiche Messung der Strahlung bei einer der Anzahl der Dioden entsprechenden Anzahl verschiedener Wellenlängen im UV/VIS-Wellenlängenbereich (▶ Photodioden-Array Detektor).

Photodioden-Array-Detektor

T. ARNDT

Synonym(e). Diodenarray-Detektor; DAD; PAD

Englischer Begriff. photodiode array detector; diode array detector; DAD; PAD

Definition. Besonders leistungsfähige Form von UV/VIS-Detektoren, die eine zeitgleiche Messung von Lichtabsorption über eine Serie (Array) von diskreten Wellenlängen ermöglichen.

i Im konventionellen UV/VIS-Detektor (▶ UV/VIS-Spektrometrie) wird aus dem Licht der Lichtquelle (z. B. ▶ Deuteriumlampe oder ▶ Wolframlampe) mit Hilfe von ▶ Filtern, Prismen und/oder ▶ Monochromatoren eine genau definierte Wellenlänge (exakter ein genau definierter Wellenlängenbereich) herausgelöst und durch die Messzelle geleitet. Aus der Differenz zwischen der Intensität des in die Messzelle ein- und austretenden Lichts kann auf der Basis des ▶ Lambert-Beer-Gesetzes und unter Zuhilfenahme geeigneter Kalibrationsfunktionen auf die Konzentration (eines Analyten in) der Probe geschlossen werden.

Beim Photodioden-Array Detektor durchläuft das Analysenlicht die Messzelle so, wie es aus der Lichtquelle austritt. Entsprechend der Probenzusammensetzung werden einzelne Wellenlängen- oder Wellenlängenbereiche unterschiedlich stark absorbiert. Erst nach dem Durchtritt durch die Messzelle wird der Lichtstrahl spektral zerlegt, ohne dass dabei einzelne Wellenlängen ausgeblendet werden. Das gesamte Spektrum der Wellenlängen von z. B. 200–800 nm wird anschließend mit einer Auflösung von bis zu 1 nm über eine Reihe nebeneinander angeordneter Photodioden zeitgleich registriert. Das Ergebnis der Messung ist ein sog. UV/VIS-Spektrum, d. h. eine Darstellung der Absorption einer Substanz oder Probe in Abhängigkeit von der Wellenlänge. Alternativ müsste ein UV/VIS-Spektrum aus vielen Einzelmessungen bei unterschiedlichen Wellenlängen gewonnen werden.

UV/VIS-Spektren sind substanzspezifisch und deshalb von erheblicher Bedeutung für die Identifizierung von unbekanntem Probenbestandteilen, z. B. bei der Validierung chromatographischer Trennungen und bei toxikologischen Untersuchungen. Substanzspezifische UV/VIS-Spektren werden in sog. Spektrenbibliotheken gesammelt und stehen für den Spektrvergleich (Spektrum des zu identifizierenden Analyten vs. Bibliotheksspektrum der Verdachtssubstanz) zur Verfügung (▶ Bibliotheksuche).

Der Photodioden-Array Detektor wird am häufigsten in Kombination mit einer ▶ Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie eingesetzt. Er ermöglicht hier die Aufzeichnung dreidimensionaler Chromatogramme, d. h. Trennzeit auf der x-, Lichtabsorption auf der y-Achse und Wellenlänge auf der z-Achse. Die Auswertung derartiger Chromatogramme erlaubt Aussagen über die Reinheit eines Signals (▶ Peak) im ▶ Chromatogramm, d. h. ob zu einem bestimmten Zeitpunkt nur ein Analyt oder mehrere Analyte eluieren. Letzteres fasst man unter dem Begriff Coelution zusammen, die eine wichtige Fehlerquelle in der ▶ Chromatographie sein kann. Hauptanwendungsgebiet des Photodioden-Array Detektors ist deshalb die Entwicklung und Validierung chromatographischer Trennverfahren und weniger die quantitative Analyse.

Photoelektrische Empfänger

T. ARNDT

Synonym(e). Fotoelektrischer Detektor

Englischer Begriff. photoconductive detector; photoelectric detector

Definition. Bauteile, die optische Signale direkt in elektrische Signale umwandeln.

i Bauelemente dieser Art haben einen von der Strahlungsleistung abhängigen Widerstand, der zu unterschiedlichen elektrischen Strömen führt (Photozelle, Photowiderstand) oder sie liefern eine von der Strahlungsleistung abhängige Urspannung (Photoelement). Beide elektrische Größen lassen sich leicht verstärken und können als Analogsignal an einem Messinstrument angezeigt bzw. von einem Schreiber registriert werden. Heute werden die Messsignale gewöhnlich einer Analog-Digital-Umwandlung unterzogen und rechnergesteuert ausgewertet.

Photoelektrische Empfänger sind die zentrale Einheit eines spektrometrischen Detektors. Heute stehen neben dem relativ einfachen

► Photoelement, ► Photozellen, ► Photomultiplier, ► Photodioden und ► Photodioden-Arrays in vielfältiger Form und Leistungsfähigkeit zur Verfügung.

Literatur. Näser KH, Peschel G (1986) Physikalisch-chemische Meßmethoden. Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig

Photoelement

T. ARNDT

Synonym(e). Fotoelement

Englischer Begriff. photoelement

Definition. Bauteil zur Umwandlung von Lichtstrahlungsenergie in elektrische Energie

Es handelt sich meist um ein kleines kreisrundes Eisenplättchen, auf das eine ~0,1 µm dicke Selen-schicht und auf dieser eine ~5 nm starke Platinschicht aufgedampft wurden. Lichteinstrahlung bewirkt aufgrund des inneren photoelektrischen Effekts (s. Lehrbücher der Physik) eine zur Strahlungsleistung proportionale Potenzialänderung zwischen der Eisenbasis und der Platinschicht (Photospannung), die leicht in einen Photostrom umgewandelt werden kann. Photospannung und Photostrom sind proportional zur eingestrahlten Lichtenergie. Unter Anwendung des ► **Lambert-Beer-Gesetzes** und geeigneter Kalibrationsfunktionen lässt sich aus diesen Messgrößen auf die Änderung der Intensität eines Lichtstrahls bei Passage durch die Messzelle (Küvette) innerhalb eines Spektrometers und schließlich auf die Konzentration eines Analyten in der Probe schließen.

Literatur. Näser KH, Peschel G (1986) Physikalisch-chemische Meßmethoden. Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig

Photolumineszenz

T. ARNDT

Englischer Begriff. photoluminescence

Definition. ► **Lumineszenz**, bei der die Anregung des Moleküls durch Absorption von Strahlung im UV/VIS- bis infraroten Wellenlängenbereich erfolgte (IUPAC 1997). Lumineszenz, die aus der direkten Photoanregung der emittierenden Spezies resultiert (IUPAC 2008).

Literatur. IUPAC Compendium of chemical terminology (1997 bzw. 2008) (im Internet frei zugänglich unter www.iupac.org/publications/compendium, zuletzt geprüft 13.12.2012)

Photometer

T. ARNDT

Englischer Begriff. photometer

Definition. Umgangssprachliche Bezeichnung für eine Apparatur zur Messung von elektromagnetischer Strahlung im Wellenlängenbereich des für den Menschen sichtbaren Lichts (~380–780 nm)

Der Begriff sollte für spektralchemische Untersuchungen nicht mehr verwandt werden, da aufgrund der heute üblichen Verwendung eines Detektors zur Messung von Intensitäten von Spektralbanden oder -bereichen auch diese Methoden und Verfahren zur Spektrometrie zählen.

Photometrie

T. ARNDT

Synonym(e). Fotometrie

Englischer Begriff. photometry

Definition. Umgangssprachliche Bezeichnung für eine Analyse-methode bei der mit Hilfe eines Photometers Strahlung im Bereich des für Menschen sichtbaren Lichts (~380–780 nm) gemessen wird.

Nach den Empfehlungen der IUPAC soll der Begriff für spektralchemische (Analysen-)Methoden nicht mehr und stattdessen der Begriff ► **Spektrometrie** angewandt werden.

Im klinisch-chemischen Labor wird noch häufig von „Flammenphotometrie“ am „Flammenphotometer“ zur Bestimmung der Elektrolyte (► **Natrium**, ► **Kalium**, ► **Calcium**) gesprochen. Auch diese Verfahren gehören zur Spektrometrie und hier zur Untergruppe der Atomemissionsspektrometrie, die wiederum eine Sonderform der ► **Atomspektrometrie** ist.

Die häufige Zuordnung der UV-Photometrie (UV-Spektrometrie) zur Photometrie ist nicht exakt, da es sich nach o.g. Definition weder um eine Analyse-methode mit Strahlung im sichtbaren Wellenlängenbereich, noch um Photometrie als solche, sondern um Spektrometrie handelt.

Literatur. Inczedy J, Lengyel T, Ure AM (1998) Compendium of Analytical Nomenclature (definitive rules 1997). 3rd edn. Blackwell Science (online frei zugänglich unter www.iupac.org/publications/analytical_compendium)

Photomultiplier

T. ARNDT

Synonym(e). Sekundärelektronenvervielfacher; Fotomultiplier

Englischer Begriff. photomultiplier; SEV

Definition. Bauteil zur Umwandlung von Lichtstrahlungsenergie in elektrische Energie

Es handelt sich um eine Kombination aus Photozelle und Sekundärelektronenvervielfacher. Die aus der Kathode (Aufbau ► **Photozelle**) freigesetzten Elektronen passieren nacheinander eine Reihe von Elektroden (Dynoden) mit bis zur Anode ansteigender Saugspannung. Beim Aufrall eines Elektrons auf das Dynodenmaterial werden aus diesem mehrere Sekundärelektronen freigesetzt, sodass der Elektronenstrom lawinenartig anwächst. Verstärkungen von 1:10⁶ und mehr sind heute durchaus üblich. Dementsprechend zeichnen sich Photomultiplier durch eine enorme Empfindlichkeit und eine stabiles Messverhalten aus. Der abgreifbare Photostrom ist proportional zur Strahlungsleistung. Unter Anwendung des ► **Lambert-Beer-Gesetzes** und geeigneter Kalibrationsfunktionen lässt sich auf die Abschwächung oder Verstärkung eines Lichtstrahls bei Passage der Messzelle (Küvette) innerhalb eines Spektrometers und schließlich auf die Konzentration eines Analyten in der Probe schließen.

Literatur. Näser KH, Peschel G (1986) Physikalisch-chemische Meßmethoden. Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig

Photozelle

T. ARNDT

Synonym(e). Fotozelle

Englischer Begriff. photocell; fotocell

Definition. Bauteil zur Umwandlung von Lichtstrahlungs- in elektrische Energie

Es handelt sich um eine evakuierte oder mit Inertgas gefüllte Diodenröhre. Kathode ist eine auf die eine Hälfte des Glaskolbens aufgedampfte Alkalimetall- (z. B. Kalium, Cäsium) oder Alkalimetall-Legierungsschicht (z. B. mit Antimon oder Silber). Als Anode dient ein Metalldraht in der anderen Hälfte der Diode. Bei Belichtung werden auf Grund des äußeren photoelektrischen Effektes (s. Lehrbücher der Physik) aus der Alkali- bzw. Alkalilegierungsschicht Elektronen freigesetzt, die von der Anode „abgesaugt“ und über die Spannungsquelle wieder der Kathode zugeführt werden. Der daraus resultierende „Photostrom“ ist zur Strahlungsleistung proportional.

Unter Anwendung des ► **Lambert-Beer-Gesetzes** und geeigneter Kalibrationsfunktionen lässt sich aus diesen Messgrößen auf die Änderung der Intensität eines Lichtstrahls bei Passage durch die Messzelle (Küvette) innerhalb eines Spektrometers und schließlich auf die Konzentration eines Analyten in der Probe schließen.

Literatur. Näser KH, Peschel G (1986) Physikalisch-chemische Meßmethoden. Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig

pH-Wert im Blut

O. MÖLLER-PLATHE

Englischer Begriff. pH

Definition. Der pH-Wert ist der negative dekadische Logarithmus der Wasserstoffionenaktivität. $pH = -\lg aH^+$

Funktion und Pathophysiologie. ▶ Säure-Basen-Stoffwechsel

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. ▶ Blutgasanalyse

Probenstabilität. ▶ Blutgasanalyse

Präanalytik. ▶ Blutgasanalyse

Analytik. pH im Plasma des Vollbluts wird üblicherweise im Rahmen der Blutgasanalyse durch ionenselektive ▶ **Potenzimetrie** mittels einer Glaselektrodenkette gemessen. Bei 37 °C beträgt die theoretische Steilheit der Glaselektrode $-61,54 \text{ mV}/\Delta pH$. Das Gesamtpotential der Messkette wird vorrangig modifiziert durch den Zustand der Glaselektrode, der Bezugslektrode sowie durch das Diffusionspotential (engl. liquid junction potential) an der Grenze zwischen Messlösung und der Elektrolytbrücke, die meistens aus konz. KCl-Lösung besteht (▶ **Ionenselektive Elektrode**).

In einigen Blutgasgeräten auf optischer Basis, wie sie in der ▶ **patientennahen Sofortdiagnostik** eingesetzt werden, wird der pH-Wert fluorimetrisch mit einer Optode bestimmt, die auf der pH-abhängigen Änderung der ▶ **Lumineszenz** eines immobilisierten Farbstoffs beruht. Im ebenfalls optisch basierten NPT7 (Radiometer) wird mit Hilfe der von der ▶ **Oximetrie** bekannten Multiwavelength-Technik die Lichtabsorption einer Membran gemessen, die einen Azofarbstoff enthält, dessen Absorptionsspektrum sich pH-abhängig ändert. Für Blut-pH-Messungen werden zur Kalibration zwei vom Gerätehersteller gelieferte Pufferlösungen mit pH-Werten nahe 6,8 und 7,4 als sekundäre Standards verwendet, die zurückführbar sein müssen auf Referenzmaterialien von NIST (National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD, USA). Die Qualitätskontrolle (s. a. Blutgasanalyse) wird vorwiegend mit wässrigen oder proteinbasierten Lösungen in Ampullen durchgeführt.

Konventionelle Einheit. dimensionslos

Internationale Einheit. dimensionslos

Referenzbereich — Erwachsene. 7,37–7,45

Referenzbereich — Kinder. 7,37–7,45

Neugeborene: Nach 30 min 7,21–7,38; nach 1 h 7,26–7,49; ab 2. Tag 7,29–7,45

Indikation. Erkennung und Differenzierung von Säure-Basen-Störungen

Interpretation. Der Begriff pH (p für power oder Potenz von 10) wurde im Jahr 1909 vom dänischen Chemiker Søren Peter Lauritz Sørensen (1868–1939) eingeführt. Der pH-Wert ist ein Maß für die Wasserstoffionenaktivität, die sogenannte aktuelle Azidität einer Flüssigkeit. Die Aufrechterhaltung eines normalen pH (Säure-Basen-Stoffwechsel) in den einzelnen Milieus des Organismus ist für viele Funktionen unabdingbar, u. a. für enzymatische Aktivitäten, kardiale und neuromuskuläre Funktionen sowie den Kaliumhaushalt. Typische aH^+ und pH-Werte von Wasser und einigen Körperflüssigkeiten s. ▶ **Tab. 1**.

Der pH-Wert im Blut ist als Resultat der respiratorischen, metabolischen und renalen Einflüsse auf den Säure-Basen-Status die wichtigste Größe der Blutgasanalyse. Abweichungen innerhalb 7,3–7,5 sind als leicht einzustufen. Die Bereiche 7,1–7,3 und 7,5–7,6 kennzeichnen die schwere Dekompensation. Werte unter 7,1 und über 7,6 bedeuten akute Lebensgefahr, besonders wenn sie akut respiratorisch entstanden sind.

Literatur. Maas AHJ, Weisberg HF, Burnett RW et al (1987) Reference

pH-Wert im Blut. Tab. 1. pH-Werte ausgewählter Flüssigkeiten

	Wasserstoffionenaktivität (aH^+)	pH
Blutplasma	$10^{-7,4} = 40 \text{ nmol/L}$	7,4
Erythrozytenflüssigkeit	$10^{-7,2} = 63 \text{ nmol/L}$	7,2
Intrazellulärflüssigkeit	$10^{-6,9} = 125 \text{ nmol/L}$	6,9
Magensaft	$10^{-2,0} = 10 \text{ mmol/L}$	2,0
Urin	$10^{-4,5} - 10^{-8,0} = 10 - 10000 \text{ nmol/L}$	4,5–8,0
Reines Wasser	$10^{-7,0} = 100 \text{ nmol/L}$	7,0

Method for pH Measurement in Blood. J Clin Chem Clin Biochem 25:281–289

pH-Wert im Urin

W.G. GUDER

Englischer Begriff. urine pH

Definition. ▶ pH-Wert im Blut

Funktion und Pathophysiologie. Die Niere stellt den pH-Wert des Bluts nach den Bedürfnissen des Säure-Basen-Zustands im Blut ein. Dazu dienen Bicarbonatrückresorption, H^+ -Sekretion und andere Kationensekretionsvorgänge (z. B. NH_4^+) und Anionentransporter sowie deren Steuerung durch Aldosteron, Angiotensin II und PTH. Bei Störungen dieser Funktionen kommt es zur renal-tubulären Azidose mit inadäquater Anpassung der renalen Säureausscheidungsrate. Darüber hinaus ändert sich der Urin pH durch postrenale Metabolisierung des Harnstoffs zu Ammoniak durch bakterielle Infektion oder Kontamination.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Morgenurin, Mittelstrahlurin

Analytik. Meist durch ▶ **Teststreifen**, nur im Zusammenhang mit wissenschaftlichen Untersuchungen mit pH-Elektrode

Konventionelle Einheit. H^+ -Konzentration als negative Potenz ohne Dimension = pH

Internationale Einheit. nmol/L–mmol/L (nicht angewendet, da auch pH SI-konform)

Referenzbereich — Erwachsene. 4,5–8

Referenzbereich — Kinder. Neugeborene 5–7

Indikation. Im Rahmen der Basisuntersuchung von Urin mit Teststreifen, Bei Abklärung einer metabolischen Acidose im Kindesalter gemeinsam mit Blutplasma pH unter Belastung.

Interpretation. Bei gemischter Ernährung ist der Urin leicht sauer, bei vegetarischer Ernährung Tendenz zum alkalischen. Nur frisch gewonnener Urin ist aussagekräftig, da rasch Alkalisierung durch Ammoniakbildung in vitro erfolgt.

Diagnostische Wertigkeit. gering

Literatur. Soldin SJ, Rifai N, Hicks JMB (1995) Biochemical Basis of Pediatric Disease. 2nd edn. AAC Press, Washington DC
Tietz NW (1995) Clinical Guide to Laboratory Tests. 3rd edn. WB Saunders, Philadelphia

Phyllochinon

▶ Vitamin K

Physikalisch-Technische Bundesanstalt

T. ARNDT

Synonym(e): PTB

Englischer Begriff. Physikalisch-Technische Bundesanstalt

Definition. Nationales Metrologie-Institut mit wissenschaftlich-technischen Dienstleistungsaufgaben und Oberbehörde des Bundesministeriums für Wirtschaft und Technologie.

i Die PTB wurde im Jahr 1887 als Physikalisch-Technische Reichsanstalt auf Initiative und nach Ideen von Werner von Siemens (1816–1892) und Hermann von Helmholtz (1821–1894) gegründet. Standorte sind Braunschweig und Berlin-Charlottenburg. In neun wissenschaftlich-technischen Abteilungen (davon zwei in Berlin) mit rund 200 Arbeitsgruppen arbeiten etwa 1800 Beschäftigte. Die PTB betreibt Grundlagenforschung und Entwicklung in den Bereichen:

- ► **Metrologie** (z. B. für die Bestimmung von Fundamental- und Naturkonstanten)
- Darstellung, Bewahrung und Weitergabe der gesetzlichen Einheiten des SI-Systems (► **Einheitensystem, internationales**)
- Sicherheitstechnik
- Messtechnik für den gesetzlich geregelten Bereich und die Industrie.

Sie ist auch an der Entwicklung von Referenzverfahren für medizinische Messgrößen beteiligt.

Adresse:

Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB)
 Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
 Bundesallee 100
 38116 Braunschweig
 Tel.: 0531/592-3006
 Telefax: 0531/592-3008
 E-Mail: webredaktion@ptb.de
 www.ptb.de

Phytagglutinine

► Agglutinine

Phytamine

► Sekundärstoffwechsel

Phytansäure

K.J. LACKNER, D. PEETZ

Englischer Begriff. phytanic acid

Definition. Methylierte langkettige ► **Fettsäure**, die vorwiegend in Pflanzen vorkommt.

i Phytansäure ist klinisch bei der Refsum-Erkrankung von Bedeutung. Störungen des peroxysomalen Abbaus durch Defekte der Phytanoyl-CoA-Hydroxylase bzw. des Gens für den PTS2-Rezeptor führen zur Akkumulation der Fettsäure. Nachweis durch Bestimmung mittels ► **GC-MS**.

Literatur. Wanders RJ, Jansen GA, Lloyd MD (2003) Phytanic acid alpha-oxidation, new insights into an old problem: a review. *Biochem Biophys Acta* 1631:119–135

Phytohämagglutinine

► Agglutinine · ► Lektine

Phytosterine

K.J. LACKNER, D. PEETZ

Englischer Begriff. phytosterols

Definition. Sammelbegriff für Sterine pflanzlichen Ursprungs

i Zu den pflanzlichen Sterinen werden Sitosterin, Stigmasterin, Campesterin u. a. gerechnet. Sie werden im Gegensatz zu Cholesterin vom Menschen und Säugetieren schlecht resorbiert. Im Stoffwechsel haben sie im Gegensatz zu Cholesterin keine spezifische Funktion.

pl

► Isoelektrischer Punkt

PiCT

► Prothrombinase-induzierter Clotting-Test

PID

► Präimplantationsdiagnostik

Piezoeffekt

T. ARNDT

Englischer Begriff. piezoelectricity

Definition. Bezeichnet das Auftreten von elektrischen Ladungen an der Oberfläche von Festkörpern bei mechanischer Verformung durch Druck, Zug oder Torsion.

i Der piezoelektrische Effekt wird in Ultraschallgeräten und Tintenstrahldruckern genutzt. Anwendungen im Bereich der Nanotechnologie wie die Abtrennung oder Applikation von Probenvolumina im Pico- bis Nanoliter-Bereich sollten zunehmende Bedeutung auch im klinisch-chemischen Labor gewinnen. Hierbei werden spezielle Kanülen mit Piezoelementen umkleidet. Durch eine piezoelektrisch ausgelöste Kontraktion der Kanüle wird ein Tropfen genau definierter Größe und Geometrie gebildet und von der Kanülen Spitze gelöst. Die Präzision dieser Technik soll sehr hoch sein. Piezoeffekte werden außerdem im Bereich der Flow-Zytometrie (► **Durchflusszytometrie**) zur Sortierung von Blutzellen genutzt.

Literatur. Falbe J, Regitz M (Hrsg) (1991) Römpp Chemie Lexikon. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

PIGF

► Plazentarer Wachstumsfaktor

PIIINP

► Prokollagenpeptid Typ III, N-terminales

Pilokarpin-Ion(t)ophorese-Test (nach Ritter)

► Schweißanalytik

Pilze als Rauschmittel

T. ARNDT

Synonym(e). Zauberpilze; magische Pilze; neurotrope Pilze; psychogene Pilze; halluzinogene Pilze; Rauschpilze

Englischer Begriff. magic mushrooms

Definition. Pilzfruchtkörper (Pilze) mit psychoaktiven Inhaltsstoffen, die in roher, getrockneter oder aufbereiteter Form zur Erzeugung eines Rauschzustandes konsumiert werden (► **Abb. 1.**).

i Derzeit finden Pilze (u. a. der Gattungen *Psilocybe* und *Panaeolus*) mit den Wirkstoffen Psilocin und ► **Psilocybin** besondere Beachtung in der Drogenszene. Zu Wirkung und Metabolismus dieser Halluzinogene s. dort. Die natürlichen Verbreitungsgebiete der Pilze spielen aufgrund der leichten Verfügbarkeit von mit Sporen beimpften Spritzen und Zuchtsubstraten und frischen oder getrockneten Pilzkörpern für die Beschaffung keine Rolle mehr. Der Wirkstoffgehalt schwankt art- und standortabhängig zwischen < 1–3 % in der Trockenmasse. Dabei differiert der Anteil der beiden Komponenten von Spezies zu Spezies. Die Pilze werden frisch, getrocknet und z. T. mit anderen Speisen vermischt gegessen. Letzteres soll den wenig angenehmen



Pilze als Rauschmittel. Abb. 1. Vertreter der Gattung *Psilocybe*. 1 *Psilocybe merdria* (Fr.); 2 *P. coprophila* (Bull.); 3 *P. bulliacea* (Bull.); 4 *P. atrorufa* (Schff.); 5 *P. ericaea* (Pers.); 6 *P. semilanceata* (Fr.); 7 *P. spadicca* (Schff.); 8 *P. foenicicij* (Pers.); *P. physaloides* (Bull.). [aus Ricken (1915); Reproduktion mit freundlicher Genehmigung von www.biolib.de]

Geschmack überdecken. Eine psychedelische Wirkung tritt ab ~10 mg Gesamtpilocin (Psilocin + Psilocybin) ein. Ab einer Dosis von 4 mg treten Stimmungsveränderungen auf. Die Wirkung von 15 mg wird als vergleichbar mit einem durchschnittlichen ▶ **LSD Trip** von 250 µg beschrieben. Als Vorteil wird das geringe Risiko für den vom LSD-Konsum bekannten Horrortrip angegeben. Psilocin und Psilocybin sowie Mycelien, Sporen, Fruchtkörper und Zellkulturen mit diesen Wirkstoffen unterliegen dem ▶ **Betäubungsmittelgesetz** (BtMG).

Roter Fliegenpilz (*Amanita muscaria*) und Pantherpilz (*Amanita pantherina*) gehören zu einer Gruppe von halluzinogenen Pilzen mit z. T. hoher Toxizität. Sie haben deshalb eine zu o.g. Gattungen untergeordnete Bedeutung in der Drogenszene. Der Konsum von frischen, gebratenen und z. B. in Öl eingelegten *Amanita*-Fruchtkörpern hat dennoch eine lange Tradition. Hiervor wird angesichts der bestehenden Lebensgefahr jedoch ausdrücklich gewarnt.

Literatur. Ricken A (1915) Die Blätterpilze (Agaricaceae) Deutschlands und der angrenzenden Länder, besonders Österreichs und der Schweiz. Verlag Theodor Oswald Weigel, Leipzig
Schlöpfer M, Bovens M (2003) Nachweis und quantitative Bestimmung von Psilocin- und Psilocybin in halluzinogenen Pilzen. Toxi-chem + Krimtech 71/2:158–163
www.zauberpilz.com

Pincered cells

H. BAUM

Englischer Begriff. pincered cells

Definition. Deformierte ▶ **Erythrozyten** mit Einkerbungen (▶ Abb. 1)



Pincered cells. Abb. 1. Pincered Cell (Pfeil) mit den typischen Einkerbungen (1000 × May-Grünwald-Giemsa-Färbung)

Pincered cells sind Erythrozyten mit Einkerbungen und werden den ▶ **Fragmentozyten** zugeordnet. Ihren Namen verdanken sie charakteristischen Einkerbungen, die den Zellen ein Aussehen geben, als ob sie mit einer Kneifzange eingedrückt würden. Sie sind insgesamt jedoch sehr selten nachweisbar.

Literatur. Reinhart WH, Wyss EJ, Arnold D et al (1994) Hereditary spherocytosis with protein band 3 defect in a Swiss kindred. Br J Haematol 86:147–155

Pipecolinsäure

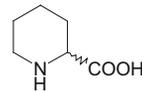
G.F. HOFFMANN, C.-D. LANGHANS, A. SCHULZE

Synonym(e). 2-Piperidincarbonsäure; Homoprolin

Englischer Begriff. pipecolic acid

Definition. Die alykyclische Iminosäure Pipecolinsäure ist ein Zwischenprodukt im Stoffwechsel der Aminosäure ▶ **Lysin**. Angesichts seines Asymmetriezentrums liegt Pipecolinsäure in zwei ▶ **Enantiomeren** vor. Während die L-Form im Stoffwechsel des Menschen vorherrschend ist, ist das D-Enantiomer ein Produkt des bakteriellen D-Lysin-Metabolismus.

Struktur. C₆H₁₁NO₂ (▶ Abb. 1)



Pipecolinsäure. Abb. 1. Strukturformel

Molmasse. 129,16 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Die Aminosäure Lysin wird über zwei, in unterschiedlichen Kompartimenten ablaufenden Wegen zu 2-Amino adipinsäure verstoffwechselt, wobei der sehr instabile L-2-Amino adipin-δ-semialdehyd ein gemeinsames Zwischenprodukt darstellt. Während in der Leber der Saccharopin-Weg beschrieben wird, läuft der Abbau von Lysin im zentralen Nervensystem über den Pipecolinsäureweg. Im letzteren wird sowohl L-Lysin als auch D-Lysin oxidativ zu 2-Oxo-6-Aminoacpronsäure desaminiert. Dieses cyclisiert spontan zur Δ¹-Piperidin-2-Carbonsäure, welches in einer NADPH-abhängigen Reaktion zu L-Pipecolinsäure reduziert wird. Eine spezifische FAD-abhängige L-Pipecolinsäure Oxidase (PIPOX) überführt L-Pipecolinsäure in Δ¹-Piperidin-6-Carbonsäure, welches spontan zum L-2-Amino adipin-δ-Semialdehyd hydrolysiert. Dieses wird durch die 2-Amino adipin-Semialdehyd-Dehydrogenase zur 2-Amino adipinsäure oxidiert. Pipecolinsäure kann über den Urin ausgeschieden werden.

Funktion und Pathophysiologie. Pipecolinsäure ist ein Zwischenpro-

dukt des Lysin-Katabolismus und hat keine weitere bekannte Funktion im Organismus.

Pipecolinsäure staut sich bei einem gestörten Abbau der L- Δ^1 -Piperidin-6-Carbonsäure zu 2-Amino adipinsäure an. Die ebenfalls vermehrte L- Δ^1 -Piperidin-6-Carbonsäure kann mit ► **Pyridoxal-Phosphat**, einem essenziellen Cofaktor von Amino transferasen und Decarboxylasen, ein Additionsprodukt bilden. Diese Knoevenagel-Kondensation genannte Reaktion ist im Gegensatz zur physiologischen Aktivierung des Pyridoxal-Phosphats durch die Bildung einer Schiff-Base mit Lysineinheiten des ► **Apoenzym**s irreversibel. Die Folge ist eine Inaktivierung des Pyridoxal-Phosphats, das als Cofaktor u. a. im Stoffwechsel von ► **Neurotransmittern** wie der Bildung von ► **γ -Aminobuttersäure** aus ► **Glutaminsäure** eine wichtige Rolle spielt.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Plasma, Liquor, Urin

Präanalytik. 1 mL Plasma oder Liquor abzentrifugieren
5 mL Urin

Analytik.

- Standard Aminosäure Analysator
- HPLC
- Gaschromatographie-Massenspektrometrie (nach Bildung eines Trimethylsilyl-Derivates, N-Methylcarbamyl-Pentafluorbenzyles- ters oder Heptafluorbutyramid-Methylesters)

Referenzbereich. Plasma:
3,8–10,8 $\mu\text{mol/L}$ (< 1 Woche)

0,7–2,5 $\mu\text{mol/L}$ (> 1 Woche)

Liquor

0,01–0,12 $\mu\text{mol/L}$

Urin

0,55–24,1 mmol/mol Kreatinin (< 6 Monate)

0,01–1,54 mmol/mol Kreatinin (> 6 Monate)

Indikation.

- Verdacht auf peroxisomale Störungen mit neurologischen Auffälligkeiten, craniofacialen Dysmorphien, Skelettanomalien
- Verdacht auf Pyridoxin (► **Vitamin-B6**-) abhängige Epilepsien

Interpretation. Erhöhte Pipecolinsäure-Gehalte wurden bei einer Reihe von unterschiedlichen Krankheitsbildern gefunden, von denen einige aber nur isolierte Beobachtungen blieben.

Milde Pipecolinsäure-Erhöhen findet man bei Patienten mit chronischer Leberschädigung, insbesondere wenn sie mit hepatischer Enzephalopathie einhergeht. Ebenso bei Patienten mit akuten hepatozellulären Dysfunktionen, wobei die Konzentrationen an Pipecolinsäure hier 15 $\mu\text{mol/L}$ nicht überschreiten.

Sehr viel höhere Konzentrationen an Pipecolinsäure werden bei Patienten mit Zellweger-Syndrom, einer peroxisomalen Biogenese-Störung (PBD) gefunden. Bei peroxisomalen Biogenese-Störungen ist die Funktion der in den Peroxisomen lokalisierten L-Pipecolinsäure Oxidase (PIPOX), die für den Abbau der Pipecolinsäure verantwortlich ist, gestört. In der Folge kommt es zu einem Anstieg von Pipecolinsäure. Ob und welche Rolle PIPOX in der Pathogenese von PBD spielt, ist noch nicht abschließend geklärt.

Ebenfalls deutliche Erhöhungen von Pipecolinsäure-Konzentrationen findet man im Plasma und Liquor von Patienten mit autosomal rezessiv vererbter ► **Vitamin-B6**-abhängiger Epilepsie. Diese Erkrankung wird durch Mutationen im ALDH7A1-Gen verursacht, das für die 2-Amino adipin-Semialdehyd-Dehydrogenase kodiert. Bei einem Aktivitätsverlust dieses Enzyms kommt es zur Anhäufung von Pipecolinsäure sowie von L- Δ^1 -Piperidin-6-Carbonsäure. Die Ergebnisse der biochemischen Urinanalytik sollen durch eine molekulargenetische Untersuchung bestätigt werden.

Diagnostische Wertigkeit. Erhöhte Pipecolinsäure-Konzentrationen sind wie auch die Bestimmung der Gallensäuresynthese-Zwischenprodukte (► **Gallensäuren**) eine ergänzende Bestätigung bei der Verdachtsdiagnose einer peroxisomalen Biogenese-Störung. Als initiale biochemische Screeninguntersuchungen auf peroxisomale Erkrankungen sollte aber die Bestimmung der Überlangkettigen ► **Fettsäu-**

ren (VLCFA) und der Phytansäure im Plasma sowie der Plasmalogen-gehalt in den Erythrozyten an erster Stelle stehen.

Sehr hohe Konzentrationen an Pipecolinsäure findet man beim Zellweger-Syndrom, moderatere Erhöhungen bei Pseudo-Zellweger, bei der Neonatalen Adrenoleukodystrophie (NALD) und bei dem infantilen Morbus Refsum (IRD). Dagegen zeigen sich bei der Rhizomelen Chondrodysplasia punctata (RCDP), die durch stark erhöhte Phytansäure-Werte und erniedrigte Plasmalogen-Gehalte charakterisiert ist, neben normal-wertigen überlangkettigen Fettsäuren auch normale Pipecolinsäure-Konzentrationen.

Die Pipecolinsäure-Bestimmung im Plasma ist ein wichtiges Mittel zur Diagnosestellung einer Vitamin-B6-abhängigen Epilepsie. Bei diesen Patienten ist die Pipecolinsäure-Konzentration im Plasma initial sehr hoch, geht aber unter Therapie deutlich zurück, doch bleibt sie im pathologisch erhöhten Bereich.

Obwohl DL-Pipecolinsäure in einigen Gemüsesorten vorkommt, zu mehr als 90 % als L-Enantiomer, spielt die Nahrung nur eine untergeordnete Rolle bei physiologischen Pipecolinsäure-Gehalten. D-Pipecolinsäure macht nur ~2 % der gesamten Plasma-Pipecolinsäure bei gesunden Probanden aus. Die Bildung ist auf bakteriellen D-Lysin-Metabolismus im Verdauungstrakt und, zu einem weit geringeren Teil, auf Nahrungsbestandteile mit pflanzlichem Ursprung zurückzuführen.

Literatur. Plecko B, Hikel C, Korenke GC et al (2005) Pipecolic acid as a diagnostic marker of pyridoxine-dependent epilepsy. *Neuropediatrics* 36:200–205

2-Piperidincarbonsäure

► Pipecolinsäure

Piperidinsäure

► γ -Aminobuttersäure, als Neurotransmitter

Pipette

► Messvorrichtungen, volumetrische

Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide

R. TAUBER, F.H. PERSCHEL

Synonym(e). PACAP

Englischer Begriff. pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide

Definition. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide ist ein Neuropeptid, das aufgrund von Strukturähnlichkeit einer Superfamilie zugerechnet wird, der auch ► **Vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP)**, ► **Glukagon**, Growth Hormone Releasing Factor (GRF) und ► **Sekretin** angehören.

❶ PACAP wurde im Jahr 1989 erstmals aus Hypothalamusgewebe extrahiert und kurz danach als Peptid mit 38 Aminosäuren (PACAP₃₈) identifiziert. Aus dem PACAP-Vorläuferpeptid kann außerdem das biologisch ebenfalls aktive 27 Aminosäuren umfassende PACAP₂₇ freigesetzt werden, das dem N-terminalen Anteil des PACAP₃₈ entspricht und eine 68-%ige Sequenzhomologie zu VIP aufweist. PACAP ist immunologisch in verschiedenen Bereichen des ZNS, in den meisten endokrinen Drüsen und in allen Teilen des Gastrointestinaltrakts nachweisbar. HPLC-Untersuchungen haben gezeigt, dass PACAP₃₈ hierbei gegenüber PACAP₂₇ überwiegt, der jeweilige Anteil jedoch gewebespezifisch unterschiedlich ist. PACAP kann in eine breite Vielfalt biologischer Prozesse, wie Reproduktion, Wachstum und Entwicklung, respiratorische und kardiovaskuläre Funktion, gastrointestinale Funktion, Immunantwort und zirkadiane Rhythmik eingreifen. In wieweit die hierbei beobachteten pharmakologischen Effekte physiologische Wirkungen widerspiegeln, ist gegenwärtig noch unklar. Die Konservierung der biologisch wirksamen Sequenz des PACAP in der Evolution vom Fisch bis zum Menschen deutet jedoch auf vitale Funktionen dieses Peptids hin.

Literatur. Vaudry D, Gonzalez BJ, Basille M et al (2000) Pituitary

Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide and its Receptors: from Structure to Functions. *Pharmacol Rev* 52:269–324

PIVKA

- ▶ Proteine, induziert durch Vitamin-K-Mangel

PIVKA II

- ▶ Des-γ-Carboxyprothrombin

PK

- ▶ Pyruvatkinase

PKU

- ▶ Phenylalanin im Urin

PLA

- ▶ Phospholipase A₂

PL7-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Aminoacyl-tRNS-Synthetase

PL12-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Aminoacyl-tRNS-Synthetase

PLA2-Rezeptor-Autoantikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Phospholipase-A₂-Rezeptoren

Plasma

W.G. GUDER

Synonym(e). Blutplasma

Englischer Begriff. plasma

Definition. Zellfreier Anteil des Blutes innerhalb des Gefäßsystems, der in vitro nach Zentrifugation des antikoagulierten Bluts als Überstand gewonnen wird. Plättchenreiches Plasma: 5 min bei 150–200 g, plättchenarmes Plasma: 10 min bei 1000–2000 g und plättchenfreies Plasma 15–30 min bei 2000–3000 g zentrifugieren.

i Blutplasma ist als physiologische Extrazellulärflüssigkeit des Bluts Träger zahlreicher physiologisch und diagnostisch bedeutsamer Blutbestandteile. Lösliche und an Trägerproteine gebundene unlösliche Bestandteile werden über Plasma transportiert, um zum Wirkort zu gelangen oder als Produkt zellulärer Stoffwechselfvorgänge zur weiteren Metabolisierung und Ausscheidung transportiert zu werden. Zusätzlich beinhaltet Plasma alle für die Blutgerinnung und die Immunabwehr wichtigen Faktoren. Für diagnostische Zwecke kann es nur gewonnen werden, wenn das Blut bei der Entnahme mit ▶ **Antikoagulantien** ungerinnbar gemacht wird. Hierzu dienen die Antikoagulantien Heparin (als Natrium-, Ammonium- oder Lithiumsalz), EDTA (Ethyldiamintetraacetat), Citrat, Oxalat und Hirudin, deren Konzentrationen und Mischung durch internationale Standards definiert sind.

EDTA-Blut wird als Standardantikoagulant für hämatologische, Citratplasma für hämostaseologische und Heparinplasma zunehmend für klinisch-chemische Untersuchungen verwendet. Gegenüber der Verwendung von Serum ergeben sich dabei mehrere Vorteile:

- Blut kann sofort nach der Blutentnahme zentrifugiert werden
- Gegenüber der Verwendung von Serum ergibt sich eine um 15–20 % höhere Ausbeute an analytischem Material, somit ist eine kleinere Blutmenge ausreichend
- Störungen der Analytik durch Nachgerinnung oder andere Bestandteile des Serums werden vermieden (z. B. Verstopfung von Nadeln oder Messstellen durch Fibrin aus der Nachgerinnung oder proteolytischer Abbau von Proteinanalyten durch Gerinnungsprozesse)

- Die gemessenen Konzentrationen entsprechen für viele Analyte eher den extrazellulären Konzentrationen im Patientenblutplasma als im Serum (z. B. Kalium, Phosphor, LDH, AST, Protein).

Literatur. Guder WG, Nolte J (2009) Das Laborbuch für Klinik und Praxis, 2. Aufl. Elsevier, Urban und Fischer, München

Plasmainhibitions-Test

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DRIER, CHR. GÖTTING, M. SCHMIDT

Synonym(e). Identitätstest von Anti-Ch und Anti-Rg

Englischer Begriff. Plasma Inhibition Test

Definition. Der Plasmainhibitions-Test ist eine Technik, die im Rahmen blutgruppenserologischer Untersuchungen eingesetzt wird, wenn ▶ **HTLA-Antikörper** der Spezifität Anti-Chido(Ch) und Anti-Rodgers(Rg) (▶ **Chido/Rodgers-Blutgruppensystem**) von anderen Antikörpern mit HTLA-Eigenschaft unterschieden werden sollen.

i HTLA(high titer low avidity)-Antikörper beschreiben eine Gruppe von IgG-Antikörpern mit sehr ähnlichem Reaktionsverhalten im indirekten Antihumanglobulintest (▶ **Coombs-Test**).

Gemeinsam ist dieser Gruppe die schwache Reaktivität (Agglutinationsstärke), die mit einem hohen Antikörpertiter (weitgehend gleicher Reaktionsstärke) einhergeht und insofern Namensgeber für diese Antikörperspezifität ist. Antigene, die zu IgG-Antikörpern mit einer HTLA-Eigenschaft führen, sind in der Regel hochfrequent: > 95 % der Bevölkerung sind Träger dieses Merkmals. HTLA-Antikörper gehören nach dem derzeitigen Kenntnisstand zu den transfusionsmedizinisch irrelevanten Antikörpern: bei Vorliegen eines HTLA-Antikörpers führt die Transfusion inkompatibler Erythrozyten in der Regel zu keiner Verkürzung der erythrozytären Überlebenszeit. Antikörper dieses Typs stören jedoch die serologische Verträglichkeitsprobe im Antihumanglobulintest, weshalb eine große Anzahl getesteter Erythrozyten inkompatibel erscheint.

Ch/Rg-Antigene sind Antigene des C4-Komplements, die primär von verschiedenen Organen synthetisiert werden. Sie kommen im Plasma vor und werden sekundär in geringer Menge an Erythrozyten adsorbiert. Mit dem Plasmainhibitions-Test können HTLA-Antikörper der Typen Anti-Chido und Anti-Rodgers durch Präinkubation mit Poolplasma der Blutgruppe AB (enthält keine natürlichen Isoagglutinine) erfolgreich inhibiert werden.

Das Poolplasma enthält im Gemisch einen Überschuss von Ch-/Rg-Antigenen, die bei Vorliegen eines Antikörpers der Spezifität Anti-Ch oder Anti-Rg im Sinne einer Antigen-Antikörperreaktion eine Inhibition bewirken. Die inhibierten Antikörper des Typs Anti-Ch oder Anti-Rg können mit Fremderthrozyten, die Ch-/Rg-Antigene tragen, nicht mehr reagieren.

Mit dem Plasmainhibitions-Test können die häufig vorkommenden HTLA-Antikörper der Spezifität Anti-Chido und Anti-Rodgers nachgewiesen werden.

Literatur. Klein HG, Anstee DJ (2005) Mollison's 11th Edition, Blood Transfusion in Clinical Medicine, a revision of the 10th edition written by Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M, Blackwell Publishing, Oxford

American Association of Blood Banks (1999) Technical Manual 13th ed. S. Karger, Basel

Reid ME, Lomas-Francis C (2004) The Blood Group Antigen Facts Book. 2. Aufl. Elsevier, New York

Plasma-Kallikrein-Kinin-System

P. KIEFER, T. STIEF

Synonym(e). KKS

Englischer Begriff. plasma-kallikrein-kinin-system

Definition. Das Plasma-Kallikrein-Kinin-System (KKS) ist ein an negativ geladenen Oberflächen aktivierbares Gerinnungssystem, das aus den zwei Zymogenen (Proenzymen) Faktor XII (FXII) und Prä-

kallikrein (PK), und einem weiteren Kofaktor, dem „high molecular weight kininogen“ (HMWK, HK) besteht.

i HK besteht aus einer einzelnen Polypeptidkette mit sechs Untereinheiten (Domänen 1–6). Domänen 1 und 6 sind über eine Disulfidbrücke verbunden. Nach proteolytischer Freisetzung von Bradykinin (BK) durch Plasma-Kallikrein, setzt sich das aktivierte HK (HKa) aus einer schweren und einer leichten Polypeptidkette zusammen, die über besagte Disulfidbrücke zusammengehalten werden. BK ist ein potenter Aktivator der „tissue-type-plasminogen aktivator“ (t-PA), NO- und Prostacyclin (PGI₂)-Freisetzung aus Endothelzellen. Die leichte Kette von HKa enthält die Oberflächenbindungsdomäne (D5) und die Proenzymbindungsdomäne (D6). Die Antiadhäsiveigenschaft von HK ist abhängig von seiner Aktivierung zu HKa, das dann in der Lage ist, oberflächengebundenes Fibrinogen von Glasoberflächen zu verdrängen. Daher kann HKa die Thrombin-induzierte Aggregation von Thrombozyten komplett hemmen.

HK, FXII und Präkallikrein binden reversibel und saturierbar an Endothelzellen, Thrombozyten und Granulozyten, wobei PK und FXI vor allem im Komplex mit HK binden. HK bindet an das Endothel über einen Rezeptorkomplex bestehend aus „urokinase-plasminogen aktivator receptor“ (u-PAR), gC1q Rezeptor (gC1qR) und Cytokeratin 1. Durch den Komplex ebenfalls gebundene Prolylcarboxypeptidase (PRCP) aktiviert PK zu Kallikrein (KAL). KAL wiederum aktiviert HK zu HKa und FXII zu FXIIa sowie „single-chain urokinase plasminogen activator“ (scu-PA). Die Aktivierung von PK durch die PRCP ist unabhängig von FXII.

Alternativ kann PK durch FXIIa aktiviert werden. Adsorption an negativ geladenen Oberflächen kann zur Exposition der aktiven Enzymstelle von FXII führen, woraus die Autoaktivierung des Proenzym FXII zu FXIIa resultiert. Eine Reihe physiologischer Produkte wie Fettsäuren, L-Homocystein, Kalziumphosphat, Heparin u. a. können die Autoaktivierung von FXII fördern. In vivo scheinen Substanzen wie freigesetzte RNA aus lysierten Zellen, Polysomen von Thrombozyten und Fibrin die Autoaktivierung von FXII an frischen Thromben zu begünstigen. Patienten mit FXII-Mangel und vor allem mit PK- oder HK-Mangel sind selten, sodass die Erkennung eines gemeinsamen Phänotyps schwierig ist. Typisch ist, dass Patienten mit einem Mangel an Kontaktfaktoren keine Blutungsneigung haben. Dies dürfte daran liegen, dass bei Ausfall von F12a, der erste Zünder der intrinsischen Gerinnung, der zweite intrinsische Zünder Kallikrein die Kontaktaktivierungskaskade auslöst. F12-Mangel entweder durch 46C/T-Polymorphismus oder funktionell könnte sogar das thrombophile Risiko erhöhen.

Ein Peptid aus den ersten fünf Aminosäureresten (RPPGF) von BK bindet nur schwach Thrombin, kann aber durch Bindung an die „protease-activated receptor“ (PAR) 1 und 4 die Thrombin-vermittelte proteolytische Aktivierung der Rezeptoren verhindern und somit auch die Thrombin-induzierte Thrombozytenaggregation. Degradierung von BK durch „angiotensin converting enzyme“ (ACE) führt zu einem Anstieg an RPPGF.

Literatur. Schmaier AH, McCrae KR (2007) The plasma kallikrein-kinin system: its evolution from contact activation. *J Thromb Haemost* 5:2323–2329

Plasma thromboplastin antecedent

► Gerinnungsfaktor XI

Plasmachromatographie

► Ionenmobilitätsspektrometrie

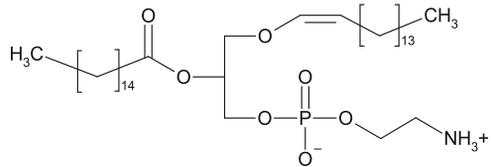
Plasmalogene

G.E. HOFFMANN, C.-D. LANGHANS, A. SCHULZE

Englischer Begriff. plasmalogenes

Definition. Plasmalogene sind die Hauptendprodukte der Etherphospholipid-Biosynthese. Sie sind chemisch durch ihre Vinylother-Gruppierung an sn1-Position des Glycerol-Gerüsts charakterisiert.

Struktur. ► Abb. 1



Plasmalogene. Abb. 1. Strukturformel Plasmenylethanolamin

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Ausgangspunkt der Plasmalogen-Biosynthese ist Dihydroxyacetonphosphat (DHAP). Zwei membranständige Enzyme, Dihydroxyacetonphosphat Acyltransferase (DHAPAT) und Alkyl-Dihydroxyacetonphosphat Synthase (Alkyl-DHAP Synthase), die ausschließlich in den Peroxisomen lokalisiert sind, katalysieren die ersten zwei Schritte der Plasmalogen-Bildung unter Bildung von Alkyl-Dihydroxyacetonphosphat. Das dritte Enzym in der Kaskade, die Alkyl/Acyl-DHAP:NAD(P)H Oxidoreductase weist eine bimodale Verteilung zwischen ► Peroxisomen und Endoplasmatischem Retikulum auf. Alle weiteren enzymatischen Reaktionen bis zur vollständigen Bildung der Plasmalogene laufen schließlich im Endoplasmatischen Retikulum ab.

Die höchsten Gehalte an Plasmalogenen werden mit ~20 % des Phospholipidgehalts im Gehirn gefunden, gefolgt von Herz und Niere.

Funktion und Pathophysiologie. Obwohl Plasmalogene ubiquitäre Membranbestandteile sind, ist über ihre Funktion noch wenig bekannt. Es gibt allerdings Hinweise darauf, dass Plasmalogene an dynamischen Prozessen der Zellmembran und an Signalübertragungswegen beteiligt sind, wofür der hohe Gehalt an Arachidonsäure in der sn-2 Position spricht.

Darüber hinaus sind Plasmalogene durch die Vinylother-Gruppierung strukturell geeignet, als endogene Antioxidantien gegen reaktive Sauerstoff-Radikale (ROS) zu wirken.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Erythrocyten

Präanalytik. Zur Isolierung buffy-coat freier Erythrozytensuspensionen wird das Plasma durch Zentrifugation des EDTA-Vollblutes abgetrennt und die Erythrozyten-Suspension durch Aufschlemmen in isotoner Kochsalzlösung, Zentrifugation und Absaugen des Überstandes in wiederholten Zyklen gewaschen.

Analytik.

- Durch Transmethylierung von Lipidextrakten oder direkt von gewaschenen Erythrozyten-Suspensionen mittels saurer Methanolyse. Die aus den Vinylother-gebundenen Komponenten des Plasmalogen-Moleküls gebildeten Dimethylacetale werden gaschromatographisch getrennt und über FID oder Massenspektrometer detektiert.
- HPLC
- NMR-Spektroskopie

Konventionelle Einheit. Der relative Gehalt an Plasmalogenen spiegelt sich im Verhältnis der Dimethylacetale zu den korrespondierenden Fettsäuremethylestern. Zur Beurteilung verwendet werden die Ratios von C16:0 Dimethylacetal/C16:0 Methyl ester und C18:0 Dimethylacetal/C18:0 Methyl ester.

Referenzbereich — Kinder. Erythrozyten:

- C16:0-Ratio: 6,9–11,9 %
- C18:0-Ratio: 10,6–24,9 %

Pathologisch sind erniedrigte Ratios

Indikation. Proximale Verkürzung der Extremitäten (Rhizomelie), Kleinwuchs, faciale Dysmorphien, Mikrozephalus, Spastik, mentale Retardierung, Katarakt

Interpretation. Erniedrigte Plasmalogen-Gehalte werden bei einer Reihe von peroxisomalen Erkrankungen gefunden. Beim Zellweger-Syndrom (Zerebrohepatorales Syndrom) führt ein peroxisomaler Biogenese-Defekt, verursacht durch die Mutation ei-

nes der PEX-Gene, zu einem kompletten Ausfall aller peroxisomalen Stoffwechselwege mit tödlichem Verlauf schon im Säuglingsalter. Weitere Erkrankungen, die auf peroxisomale Biogenese-Defekte zurückzuführen sind, sind die Neonatale Adrenoleukodystrophie (NALD) und der infantile Morbus Refsum (IRD), die einen weniger progressiven Verlauf zeigen.

Bei der rhizomalen Chondrodysplasia punctata (RCDP) resultiert der verminderte Plasmalogen-Gehalt aus dem Defekt der peroxisomalen Enzyme DHAPAT und Alkyl-DHAP Synthase. Neben dieser generalisierten RCDP (PEX7-Mangel, Typ 1), bei der auch Defekte der Phytansäure Oxidase und der peroxisomalen Thiolase vorliegen, existieren auch variante Formen der RCDP mit isolierten Defekten der DHAPAT (Typ 2) oder der Alkyl-DHAP Synthase (Typ 3).

Diagnostische Wertigkeit. Erniedrigte Plasmalogen-Gehalte sind ein deutlicher Hinweis auf eine peroxisomale Erkrankung. Differenzialdiagnostisch müssen Parameter wie die Analyse der überlangkettigen ▶ **Fettsäure** (VLCFA) oder die Bestimmung der ▶ **Phytansäure** im Serum zur weiteren Differenzierung herangezogen werden. Erhöhte VLCFA-Konzentrationen im Zusammenhang mit erniedrigten Plasmalogen-Gehalten werden bei peroxisomalen Biogenese-Defekten [Zellweger-Syndrom, neonatale Adrenoleukodystrophie (NALD) und infantiler Morbus Refsum (IRD)] gefunden, wohingegen die VLCFA-Gehalte bei der rhizomalen Chondrodysplasia punctata im Normalbereich liegen.

Die generalisierte RCDP vom Typ 1 wird durch die erhöhte Phytansäure-Konzentration von den RCDPs mit isolierten Defekten der DHAPAT (Typ 2) oder der Alkyl-DHAP Synthase (Typ 3) unterschieden, die normalwertige Phytansäure-Gehalte aufweisen. Letztere können dann noch enzymatisch oder molekularbiologisch differenziert werden.

Literatur. Blau N, Duran M, Blaskovics ME et al (eds) (2001) Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases. 2nd edn. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Plasma-Massenspektrometrie

J. KNECHT

Synonym(e). ICP-MS; ICP-Massenspektrometrie

Englischer Begriff. plasma-mass-spectrometry; ICP-MS

Definition. Bei der Plasma-Massenspektrometrie wird die Probe (meist eine Flüssigkeit) durch ein induktiv gekoppeltes Plasma in die Atome bzw. Ionen gespalten. Diese werden durch differenzielles Pumpen in ein Massenspektrometer gesaugt und dort gemäß ihrem Masse-zu-Ladung-Verhältnis gemessen.

i Die induktiv gekoppelte Plasma-▶ **Massenspektrometrie** („inductively coupled plasma mass spectrometry“) ist eine relativ neue Technik, welche die gleichzeitige Bestimmung von nahezu allen Elementen des Periodensystems und ihrer Isotope erlaubt. Die Hauptvorteile dieser Technik sind die niedrigen Nachweisgrenzen und die geringen benötigten Probenmengen. Deshalb hat sich die ICP-MS Technik in den letzten Jahren zu einer der wichtigsten Methoden der Spurenanalytik entwickelt.

Das ICP-MS besteht aus:

- Probeneinbringungs Vorrichtung
- Anregungsquelle (induktiv gekoppeltes Plasma: 6000–8000 K)
- Trennsystem (Massenanalysator) und Detektionssystem (Elektronenvervielfacher).

Normalerweise werden flüssige Proben direkt mit Hilfe eines Zerstäubersystems in das Plasma eingebracht. Der Flüssigkeitstransport zum Zerstäubersystem kann entweder durch freies Ansaugen oder mittels einer Pumpe erfolgen. Um ein möglichst gleichmäßiges Volumen an Probenlösung zu gewährleisten, werden hauptsächlich Pumpen verwendet.

Allgemein besteht ein Zerstäubersystem aus folgenden Bestandteilen: Pumpe, Zerstäuber, Sprühkammer mit Abflussvorrichtung. Die Aufgabe des Zerstäubersystems ist es, ein möglichst feines Aerosol mit einem homogenen Tröpfchenverhältnis und einer geringen Tröpfchengröße (< 10 µm Durchmesser) zu erzeugen.

Dazu wird die flüssige Probe in den Zerstäuber gepumpt und dort mit Hilfe eines Zerstäubergases in ein Aerosol überführt. Der Zerstäuber befindet sich in einer Sprühkammer, die dazu dient, große Tröpfchen vom Gasstrom abzuschneiden und in den Abfluss zu transportieren. Daher gelangt nur ein sehr feines Aerosol mit dem Zerstäubergasstrom ins Plasma. Ein überwiegendes Teil des Aerosols scheidet sich in der Sprühkammer ab, ins Plasma gelangen nur ~2–5 % des gebildeten Aerosols. Der Weg zwischen Probe und Plasma lässt sich demnach in drei Phasen einteilen: Flüssigkeitstransport, Zerstäubung und Aerosoltransport.

Als Anregungsquelle dient ein induktiv gekoppeltes Plasma (ICP). Beim ICP sind die geladenen Teilchen durch Ionisierung in der Induktionsspule eines Hochfrequenz-Generators entstanden. Das verwendete Gas ist meist Argon, da es relativ leicht ionisiert werden kann und chemisch inert ist. Das Plasma wird in einem Plasmabrenner aus Quarzglas erzeugt. Dieser Plasmabrenner besteht meist aus drei konzentrischen Quarzrohren. Das Proben-Aerosol wird im Zerstäubergas durch das innerste Rohr in das Plasma eingebracht. Das Plasma wird durch den Funken einer Teslapule gezündet. Durch die Energie eines Radiofrequenzfeldes, das durch eine um den Plasmabrenner gewickelte Kupferspule induziert wird, wird das Plasma aufrechterhalten. Das Zünden des Plasmas liefert freie Elektronen, die mit dem Magnetfeld koppeln können. Wenn das Proben-Aerosol das Plasma erreicht, wird die Probe bei Temperaturen zwischen 6000 und 8000 K unter Normaldruck verdampft, atomisiert und ionisiert, wobei einfach positiv geladene Ionen, aber auch mehrfach geladene Ionen und Moleküliationen, entstehen können.

Die gebildeten Ionen werden in einem Massenanalysator getrennt, der unter Hochvakuum arbeitet. Dazu müssen die gebildeten Ionen aus dem Normaldruckbereich in den Hochvakuumbereich extrahiert werden (Ionenextraktion). Die gebildeten Ionen gelangen über eine Blende über ein differentiell gepumptes System in den Hochvakuumbereich (~ 10⁻⁶ bar). Hinter der Einlassvorrichtung befinden sich negativ geladene Ionenlinsen, welche die positiv geladenen Probe-Ionen in den Massenanalysator leiten. Die meisten ICP-MS Spektrometer arbeiten mit einem Quadrupol als Massenanalysator. Der Massenanalysator besteht aus vier parallel und in gleichen Abständen um die Achse angeordneten Metallstäben, an denen Gleichstrom und Radiofrequenz-Spannungen angelegt sind, und trennt die Ionen nach ihrem Masse/Ladungs-Verhältnis (m/z) auf. Die Ionen treten mit einer von ihrer Energie und Masse abhängigen Geschwindigkeit in den Massenanalysator ein. Dort oszillieren sie zwischen den Stäben. Bei bestimmten Gleichstrom- und Radiofrequenzspannungen haben nur Ionen mit entsprechenden m/z-Verhältnissen stabile Bahnen im Massenanalysator und treten aus diesem aus. Alle anderen Ionen kollidieren mit den Stäben.

Die aus dem Quadrupol austretenden Ionen werden durch einen Elektronenvervielfacher detektiert.

In der ICP-MS Technik kann es zu verschiedenen Arten von Interferenzen (Störungen) kommen:

- ▶ **Isobare Interferenzen:** Elemente haben gleiche Massen (z. B. ¹¹⁵In und ¹¹⁵Sn)
- Molekulare Interferenzen: ▶ **Moleküliationen** (Argide, Oxide) mit dem gleichen m/z Verhältnis wie das zu bestimmende Element (z. B. ⁴⁰Ar³⁵Cl und ⁷⁵As) oder Interferenzen von zweifach geladenen Ionen, die ein Signal bei ihrer halben Masse geben (z. B. ⁶⁸Zn⁺ und ¹³⁶Ba²⁺).

Literatur. Montaser A, Golightly DW (eds) (1987) Inductively Coupled Plasmas in Analytical Atomic Spectrometry. VCH, Weinheim
Broekaert JAC (2002) Analytical Atomic Spectrometry with Flames and Plasmas. Wiley-VCH, Weinheim

Plasmamisch-Test

P. KIEFER, T. STIEF

Synonym(e). Plasmatausch-Versuch

Englischer Begriff. mixing-studies

Definition. Für einen Mischtest werden Patientenplasma und Normalplasma in verschiedenen Konzentrationsverhältnissen gemischt

und die aPTT bestimmt. Der Test wird zur Abklärung einer verlängerten aPTT durchgeführt.

i Im Prinzip lassen sich drei Typen von Ergebnissen mit diesem Test erwarten.

- Nach Zugabe von Normalplasma normalisiert sich die Gerinnungszeit und bleibt auch normal nach einer 1–2 h Inkubation. Hier liegt der Verdacht eines Faktorenmangels vor.
- Die aPTT der Mischung bleibt verlängert (Der Test wird als positiv bewertet, wenn die Gerinnungszeit bei einem Mischungsverhältnis von 1:1 um mehr als 5 s verlängert ist). Wahrscheinlich handelt es sich dann um ein Lupus-Antikoagulans, Inhibitoren, die in der Regel sofort wirksam sind.
- Wenn die aPTT initial normal oder signifikant kürzer als mit dem Patientenplasma alleine ist und erst nach einer Inkubation von 1 oder 2 h verlängert ist, spricht dies für einen FVIII-Inhibitor (Progressivinhibitor).

Plasmatausch-Versuch

▶ Plasma-Mischtest

Plasma-Thrombinzeit

▶ Thrombinzeit

Plasmatische Erbinformation

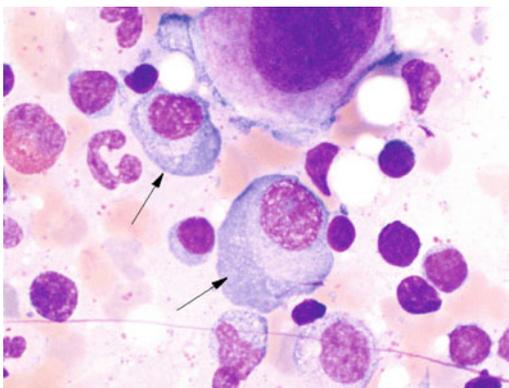
▶ Erbinformation, extranukleäre

Plasmazelle

H. BAUM

Englischer Begriff. plasma cell

Definition. Effektorzelle der B-Zellreihe mit der Fähigkeit zur Antikörpersynthese und -sekretion (▶ Abb. 1)



Plasmazelle. Abb. 1. Zwei Plasmazellen (Pfeile) im Knochenmark bei einem Patienten mit Plasmozytom (1000 × May-Giemsa-Grünwald-Färbung)

i Die Plasmazelle ist die reifste Form der B-Zellreifung (▶ B-Zell-Differenzierung). Sie entsteht nach spezifischer Antigenstimulation in den ▶ Sekundärfollikeln der Lymphknoten und des Knochenmarks unter Co-Stimulation von T-Helferzellen. Dadurch wird in dieser Zelle die Produktion eines antigenspezifischen Immunglobulins stimuliert. Morphologisch erscheint die Plasmazelle als relativ kleine Zelle mit einem dichten, häufig balkig-radiären Kernchromatin und einem weiten dunkelbasophilen Zytoplasmasaum. Der Kern liegt dabei meist asymmetrisch randständig. Immunologisch ist die Plasmazelle durch den Verlust des B-Zell-spezifischen Oberflächenantigens ▶ CD19 sowie des Panleukozytenmarkers CD45 charakterisiert.

Literatur. Löffler H, Rastetter J (1999) Atlas der klinischen Hämatologie. 5. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 64–65

Plasmazell-Labeling-Index

▶ Labeling-Index

Plasmid

R. WEISKIRCHEN

Englischer Begriff. plasmid; vector

Definition. Ein nicht ins ▶ Chromosom integriertes (extrachromosomales), ringförmiges ▶ Nukleinsäuremolekül bakteriellen Ursprungs, das in der Regel nicht essentiell für den Organismus ist

i Insbesondere von außerordentlicher Bedeutung sind die doppelsträngigen DNA-Plasmide aus Bakterien, die bei der Klonierung als Vektoren in der ▶ Molekularbiologie eingesetzt werden. Berühmt geworden als erster routiniert einsetzbarer Klonierungsvektor ist insbesondere pBR322, das eine Ampicillin- und eine Tetracyclinresistenz trägt. Die ersten Klonierungen von Staphylococcus-DNA in *E. coli* gelangen im Jahr 1973 Stanley Cohen (*1922) und Herbert Boyer (*1936) in Stanford. Ein typisches Plasmid für Routineklonierungen ist z. B. das Bluescript-Plasmid.

Plasmin

▶ Plasminogen

Plasmin- α_2 -Antiplasmin-Komplex

▶ Plasmin-Plasmininhibitor-Komplex

Plasmininhibitor

▶ α_2 -Antiplasmin

Plasminogen

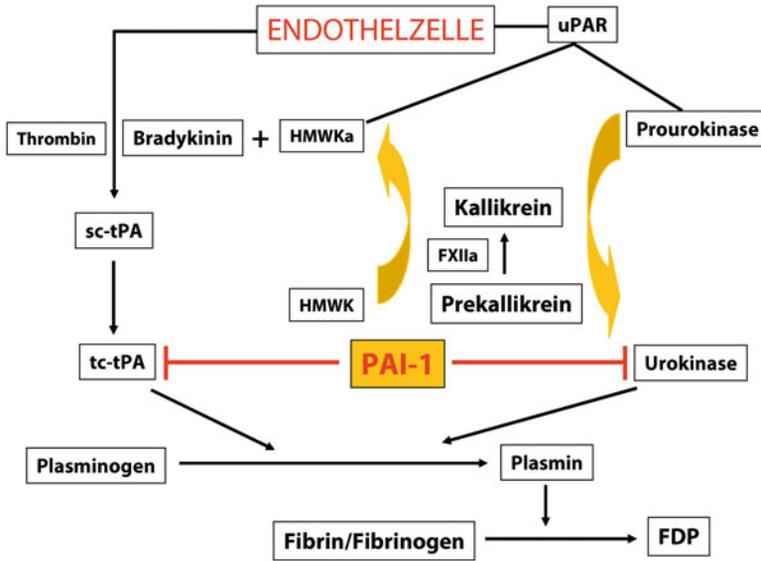
P. KIEFER, T. STIEF

Synonym(e). Glu-Plasminogen; PLG

Englischer Begriff. plasminogen

Definition. Proenzym der aktiven Serinproteinase Plasmin, dem zentralen Enzym des fibrinolytischen Systems (▶ Abb. 1). Die wichtigsten Aktivatoren des Plasmins sind der t-Plasminogenaktivator (t-PA) und die ▶ Urokinase (u-PA).

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Der Hauptsyntheseort für Plasminogen ist die Leber, obwohl eine Reihe von Zellen in der Lage sind, PLG zu synthetisieren (Nierenzellen, Cornea, Eosinophile). Gefunden wird es in den extravasalen Räumen vieler Gewebe. Das PLG kodierende Gen liegt auf dem Chromosom 6 (6q26–q27) in direkter Nähe der PLG-related-Gene A und B zu denen PLG eine hohe Homologie zeigt. Die Plasmakonzentration beim Erwachsenen beträgt um 200 mg/L. Das humane PLG ist ein 92 kDa großes, einkettiges ▶ Glykoprotein, bestehend aus 791 Aminosäuren. Das Molekül enthält 24 Disulfidbrückenbindungen und 5 Kringel-Strukturen. PLG hat eine besonders hohe Affinität zu Lysin-Resten, eine Eigenschaft, die auch benutzt wird, um Plasminogen affinitäts-chromatographisch zu reinigen. Die Lysin-Bindungsstellen sind in den Kringel-Strukturen lokalisiert. Das native PLG hat einen N-terminalen Glutaminsäurerest und wird demzufolge Glu-PLG genannt. Die Halbwertszeit dieser Form beträgt 2,2 Tage. N-terminale Prozessierung durch Plasmin (Arg 68, Lys 77, Lys 78) generiert PLG-Produkte, die als Lys 78-PLG zusammengefasst werden (HWZ der N-terminalen degradierten Produkte ~16 h). Lys 50 des Glu-PLG bindet an Lysin-Bindungsstellen in den Kringel-Strukturen der Glu-PLG und reduziert so die Bindung von Glu-PLG an das C-terminale Lysin im ▶ Fibrin oder an andere Proteine. N-terminale Prozessierung und Bildung der Lys-PLG-Form führt somit zu einer Form, die mit einer höheren Affinität an Lysin-Reste des Fibrins bindet und die zum anderen leichter durch Plasminogenaktivatoren aktiviert werden kann. Angiostatin ist ein



Plasminogen. Abb. 1. Fibrinolytisches System

proteolytisches Fragment der Ringel 1–4 und kann durch einige Proteasen freigesetzt werden (MMP-12, u-PA, MMP-3). Angiostatine haben einen anti-proliferativen Effekt auf Endothelzellen und glatte Muskelzellen. (Fragmente der Ringel 1–5, 1–4, 1–3 oder isolierte Ringel 1, 2, 3, 5 haben eine ähnliche Wirkung). Wie Plasminogen hat auch t-PA, das von Endothelzellen sekretiert wird, eine hohe Fibrinaffinität. Fibrin dient als Co-Faktor bei der Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin durch den t-PA. Teilweise degradiertes Fibrin verstärkt die Funktion von t-PA und auch die autokatalytische Aktivität von Plasmin. Plasmin ist eine hochaktive, wenn auch relativ unspezifische Protease, die das Fibrinnetz in verschieden große Abbauprodukte spaltet, von denen die Kleinsten das ►D-Dimer und Fragment E sind. Der wichtigste Inhibitor des Plasmins ist der Plasmininhibitor (PI), daneben hemmt auch Antithrombin Plasmin oder die Bindung an α₂-Makroglobulin. PI bindet schlagartig freies Plasmin in der Zirkulation, so dass freies Plasmin erst dann zur systemischen Lyse von ►Fibrinogen führt, wenn der Inhibitor verbraucht ist.

Funktion und Pathophysiologie. Einige 100 Fälle mit hereditärem PLG-Mangel sind beschrieben. Typ I führt zu einem Mangel an Antigen und Aktivität, während Typ II nur mit einer reduzierten Aktivität einhergeht. Ein heterozygoter PLG-Mangel scheint nicht eindeutig mit einem erhöhten Thrombosierisiko belastet zu sein. Der homozygote Mangel prädisponiert je nach zugrundeliegender Mutation zu einer Thromboseneigung oder einer lichenoiden Konjunktivitis. Letztere Kondition wird bei den Mutationen (Arg261His, Trp597Cys, Trp597Stop) gefunden. Ein erworbener Plasminogenmangel wird bei Leberfunktionsstörungen, Verbrauchskoagulopathien und bei ausgedehnten operativen Eingriffen gefunden. Während einer Verbrauchskoagulopathie kann der rapide Verbrauch von Plasminogen zur Bildung von stabilen Thromben führen, gleiches kann auch während einer therapeutischen Thrombolysen eintreten.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Citratplasma

Präanalytik. Gekühlt (bis 8 °C) sind die Proben nach direkter Abtrennung des Plasmas für mindestens 2 Tage stabil.

Analytik. Zur Bestimmung des Plasminogenantigens werden ELISA oder Laurell-Elektrophorese eingesetzt. Zur funktionellen Bestimmung stehen chromogene Tests zur Verfügung. Für diese Tests wird ein Komplex aus vorgelegter Streptokinase und Plasminogen der Probe gebildet. Der Komplex hat enzymatische

Aktivität und hydrolysiert ein chromogenes Substrat. Der Komplex wird weder von PI noch von α₂-Makroglobulin gehemmt. Wegen der raschen Hemmung des Plasmins durch seine im Plasma vorhandenen Inhibitoren sind Tests, die direkt Plasminogen in Plasmin überführen, nur durch oxidative Inaktivierung von PI möglich.

Referenzbereich — Erwachsene. 75–140 % der Norm (~0,2 g/L (2 μmol/L))

Erhöhte Plasminogenkonzentrationen werden im letzten Drittel der Schwangerschaft und in ► Akute-Phase-Reaktionen beobachtet.

Indikation. Beurteilung des fibrinolytischen Potenzials

Interpretation. Ein Plasminogenmangel tritt nur bei einer ausgeprägten Leberfunktionsstörung auf (Aszitesbildung) oder bei einer systemischen Fibrinolyse.

Diagnostische Wertigkeit. Ein Plasminogenmangel kann ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse sein.

Literatur. Bachmann F (2001) Plasminogen-Plasmin Enzym System. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ (eds) Hemostasis and Thrombosis. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 275–320
Bartels M, von Depka M (2003) Das Gerinnungskompodium. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1

P. KIEFER, T. STIEF

Synonym(e). Serpin E1; PAI-1

Englischer Begriff. plasminogen activator inhibitor 1

Definition. PAI-1 gehört zur Familie der Serinproteaseinhibitoren (Serpin) und ist der wichtigste Inhibitor des Tissue-type (t)- und des ► Urokinase-type (u)-Plasminogenaktivators.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Das menschliche PAI-1 kodierende Gen ist auf dem langen Arm des Chromosoms 7 (q21,3–22,3) lokalisiert und umfasst neun Exons. Obwohl PAI-1 von einer Vielzahl von Zellen unter Stimulation von Zytokinen (z. B. TGFβ, IL1, TNF-α) synthetisiert werden kann, spricht die hohe Expression von PAI-1 durch Endothelzellen, dafür, dass dieser Zelltyp im Wesentlichen die Konzentration von aktivem PAI-1 im Plasma bestimmt. Blutplättchen enthalten große Mengen, aber überwiegend inaktives PAI-1. Die Plas-

makonzentration liegt normalerweise um 10 ng/mL entsprechend ca. 1 Urokinase-inhibierenden internationalen Einheit. PAI-1 ist ein einkettiges Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 52 kDa und umfasst als reifes, sekretiertes Protein 379 Aminosäurereste. Das Fehlen von Cysteinresten und damit das Fehlen von Disulfidbrücken bedingen die relative Instabilität des Proteins. Das reaktive Center des Inhibitors (Arg346-Met347) innerhalb des reaktiven Loops dient als Pseudosubstrat. PAI-1 liegt in drei Konformationen vor:

- aktive Form
- latente Form
- Substratform

Die aktive Form wird sekretiert und bildet mit den beiden PA einen 1:1 stoichiometrischen Komplex, worauf die Peptidbindung im reaktiven Center (Arg-Met) gespalten wird. Die Bindungskinetik ist schnell und spezifisch mit einer Bindungsrate zweiter Ordnung von $\sim 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Die aktive Form von PAI-1 kann im Plasma und in der ECM durch Bindung an Vitronectin stabilisiert werden (HWZ > 24 h). Die aktive Form geht mit der HWZ von ~ 1 h spontan in die latente Form über. Die drei-dimensionale Struktur der latenten Form gleicht der Form, die nach der Spaltung der „reaktiven Peptidbindung“ des reaktiven Center Loops entsteht. Die latente Form kann durch Behandlung mit denaturierenden Reagenzien (Urea, Guanidiniumhydrochlorid, SDS) wieder zur aktiven Form reaktiviert werden.

Funktion und Pathophysiologie. Erhöhte PAI-1 Konzentrationen werden in einer Reihe von physiologischen und pathologischen Situationen gefunden: bei Sepsis, Diabetes, akutem Myokardinfarkt, erhöhten Triglyzeridkonzentrationen und in der Schwangerschaft.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Citratplasma

Präanalytik. Plasma sollte nicht länger als 3 h bei Raumtemperatur gelagert werden.

Analytik. Zur PAI-1 Bestimmung stehen Aktivitätsmessungen mit chromogenen Substraten und immunologische Methoden kommerziell zur Verfügung. Zur Aktivitätsbestimmung wird das störende α_2 -Antiplasmin durch nichtradikalische Singlet-Oxidation (oder durch Ansäuerung) zerstört. Zum Test selbst wird t-PA oder Urokinase vorgelegt und die Restaktivität durch die Aktivierung von **Plasminogen** zu Plasmin bestimmt. Das gebildete Plasmin ist umgekehrt proportional der PAI-1-Aktivität in der zu messenden Probe und wird durch ein Plasmin-spezifisches Substrat erfasst. PAI-1 zeigt einen Tageszeit-abhängigen Variabilität, so dass die Abnahme zur gleichen Zeit, vorzugsweise morgens, erfolgen sollte. In Urokinase-basierten Assays können hohe PAI-2 Konzentrationen, wie sie während der Schwangerschaft auftreten, mit dem Test interferieren.

Zur immunologischen Bestimmung von PAI-1 stehen Festphasen-Enzym-**Immunoassays** zur Verfügung, die jedoch freie und in Komplexen gebundene Formen von PAI-1 erfassen. Bei Kombinationsassays aus funktionellen und immunologischen Tests wird PAI-1 zunächst an einen immobilisierten nicht-inhibierenden monoklonalen Antikörper gebunden und nach einem Waschschrift erfolgt dann ein chromogener Assay.

Referenzbereich — Erwachsene. $1,1 \pm 0,7$ Urokinase (oder $6,9 \pm 4,4$ t-PA)-inhibierende internationale Einheiten

Indikation. Erfassung des fibrinolytischen Potenzials

Diagnostische Wertigkeit. Bei erhöhten Konzentrationen von PAI-1 in der Zirkulation ist die fibrinolytische Aktivität herabgesetzt. Eine eindeutige Thrombophilie bei erhöhten PAI-1 konnte jedoch nicht verifiziert werden. Bei Myokardinfarkten scheint eine persistierend erhöhte PAI-1-Konzentration eine schlechte Prognose anzuzeigen.

Literatur. Bachmann F (2001) Plasminogen-Plasmin Enzyme System. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ (eds) Hemostasis and Thrombosis. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 275–320

Plasmin-Plasmininhibitor-Komplex

P. KIEFER, T. STIEF

Synonym(e). Plasmin- α_2 -Antiplasmin-Komplex

Englischer Begriff. plasmin-inhibitor complex; PAP

Definition. Freies Plasmin wird nahezu schlagartig in einem 1:1-Komplex an seinen Inhibitor α_2 -Antiplasmin (Plasmininhibitor, PI) gebunden. PAP ist ein Maß für die Plasminämie und damit für das fibrinolytische Potenzial des Bluts.

i PAP ist ein Maß für die Bildung von Plasmin sowohl bei der primären wie bei der sekundären Hyperfibrinolyse. Erhöhte PAP-Werte werden bei thromboembolischen Erkrankungen, Verbrauchskoagulopathien und Myokardinfarkt gefunden. Die Bestimmung erfolgt mit einem Enzym-Immunoassay nach der Sandwich-Technik. Die Plasmakonzentration beträgt 0,12–0,7 mg/L allerdings sind die Werte durch präanalytische Fibrinolyseaktivierung oft falsch-hoch.. Sie unterliegt einer zirkadianen Schwankung.

Plasmoblast

H. BAUM

Englischer Begriff. plasmoblast

Definition. Unreife, blastäre Zelle in lymphatischem Gewebe

i Plasmoblasten sind große Zellen (~ 20 – $25 \mu\text{m}$), die in Punktaten oder Tupfpräparaten von lymphatischem Gewebe nachgewiesen werden können. Sie haben einen großen Kern mit grobkörniger **Chromatinstruktur**, häufig auch ein punktförmiges Chromatinstreifenmuster. Der Zytoplasmasaum ist breit und dunkelbasophil, teilweise mit einer perinukleären Aufhellungszone. Der Kern liegt bei unreiferen Formen meist konzentrisch, bei reiferen Formen eher exzentrisch, sodass die Zelle reifen **Plasmazellen** ähnelt. Physiologisch scheint es sich bei diesen Zellen um unreife B-Zellen zu handeln.

Literatur. Löffler H, Rastetter J (1999) Atlas der klinischen Hämatologie. 5. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 288–289

Plasmodien

W. STÖCKER

Englischer Begriff. Plasmodium

Beschreibung des Erregers. Einzellige Blutparasiten.

Domäne: Eucaryota, **Abteilung:** Alveolata, **Stamm:** Apicomplexa, **Klasse:** Haematozoa, **Ordnung:** Haemosporidia, **Familie:** Plasmodiidae, **Gattung:** *Plasmodium*, **Arten:** *Plasmodium falciparum*, *vivax*, *ovale*, *malariae* und andere.

Erkrankungen. Malaria tropica (*Plasmodium falciparum*), tertiana (*Plasmodium ovale* und *vivax*), quartana (*Plasmodium malariae*).

Verbreitung: Vorwiegend in tropischen und subtropischen Regionen.

Vektoren: Stechmücken (*Anopheles*-Arten). Übertragung auch transplazentar und durch Bluttransfusion oder Organtransplantation möglich.

Wirt: Mensch

Klinik: Fieberanfälle mit Schüttelfrost und Schweißausbrüchen – bei Malaria tropica in kurzen unregelmäßigen Abständen, bei Malaria tertiana und ovale: 48-h-Rhythmus, bei Malaria quartana: 72-h-Rhythmus. Dazu Bewusstseinsstrübung bis zum Koma, Anämie, Splenomegalie, Diarrhoe, Lungenödem, Nierenversagen. Durch Erregerpersistenz im Blut sind Rückfälle noch mehrere Jahre nach einer Remission möglich. Eine Malariainfektion während der Schwangerschaft führt zu Anämie, Frühgeburt oder vermindelter Reife des Fötus. Dabei kann es vorkommen, dass die Frau während der Schwangerschaft selbst kaum Symptome verspürt.

Therapie und Prophylaxe: Zur Behandlung der Malaria stehen heute

Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 3

► Protein-C-Inhibitor

zahlreiche Medikamente zur Verfügung. Wegen der sich ständig verändernden Resistenzlage sollte man (in Deutschland) bezüglich Prophylaxe und Therapie den jeweils aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (www.dtg.org) folgen.

Bisher hat sich keine Schutzimpfung durchgesetzt. Die Prävention besteht in Vorbeugung von Mückenstichen, Bekämpfung der Vektoren und Chemoprophylaxe. Vor einer Reise in ein Endemiegebiet sollte man sich fachkundig beraten lassen.

Analytik. Direktnachweis: Die Parasiten können mikroskopisch direkt im Blut festgestellt werden – im Giemsa-gefärbten „Dicken Tropfen“ (veraltet) oder, viel sensitiver und sicherer, in einem Hämatokritröhrchen, das man nach direkter Acridinfluoreszenzfärbung mit Vollblut befüllt und zentrifugiert. Die fluoreszierenden Parasiten reichern sich an der Grenzschicht zwischen Erythrozyten und Plasma (Buffy Coat) an und können hier leicht identifiziert werden. Daneben ist eine Detektion durch PCR-Methoden möglich und es stehen Malaria-Schnelltests zum immunchromatographischen Nachweis Plasmodien-spezifischer Antigene („histidine-rich protein 2“, Laktatdehydrogenase, Aldolase) zur Verfügung.

Serologie: Nachweis spezifischer Antikörper im Serum durch indirekte ▶ **Immunfluoreszenz** mit Plasmodien als Substrat und Enzymimmuntests, für deren immunologisch reaktive Oberfläche die diagnostisch wichtigsten Plasmodium-Antigene HRP-2 und MSP-2 (merozoite surface protein 2) als standardisierte zellfreie rekombinante Proteine zum Einsatz kommen, bei *P. vivax* MSP und CSP („circum sporozoite protein“).

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Direktnachweis: Vollblut. Die Patientenproben sollten nach der Entnahme bei +4 °C bis +8 °C aufbewahrt und möglichst innerhalb von sechs Stunden dem Labor zugeführt werden.

Serologie: Serum. Patientenproben für Antikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

Diagnostische Wertigkeit. Direktnachweis: Für den Direktnachweis der Erreger sollte das Blut während einer parasitären (Fieber-) Phase abgenommen werden.

Der PCR-Nachweis ist für spezielle diagnostische Fragestellungen (forensische Untersuchungen, epidemiologische Studien, genetische Grundlagen von Resistenzen) und bei Infektionen mit geringer Parasitämie sinnvoll.

Antigen-Schnelltests sind in der Regel etwas weniger sensitiv, sie erfassen auch nicht alle HRP-2-Varianten.

Serologie: Die Bestimmung von Antikörpern gegen Plasmodien ist Bestandteil der serologischen Differentialdiagnostik tropischer Fieberkrankheiten. Viele europäische Blutspende-Organisationen testen ihre Konserven regelmäßig auf Anti-Malaria-Antikörper. Dabei ist die Latenzzeit zwischen Infektionszeitpunkt und Reaktivität im Antikörper-Test einzukalkulieren.

Differenzialdiagnosen: Bakterielle, virale und andere parasitäre Fieberkrankheiten.

Literatur. Tangpukdee N, Duangdee C, Wilairatana P, Krudsood S (2009) Malaria diagnosis: A brief review. Korean J Parasitol 47(2):93–102

World Health Organization (2009) Malaria. Fact sheet N°94

Plasmozytoide dendritische Zelle

▶ Dendritische Zelle

Plasmozytoide Lymphozyten

▶ Lymphozyten, plasmozytoide

Platelet basic protein

▶ Plättchen-spezifische (Release-)Faktoren

Platelet factor 4

▶ Plättchen-spezifische (Release-)Faktoren

Platin

D. MEISSNER

Englischer Begriff. platinum

Definition. Platin (chemisches Symbol: Pt) ist ein Edelmetall, gehört zur Gruppe der Platinmetalle, hat die Ordnungszahl 78 und eine relative Atommasse von 195,08. Es ist ein nichtessenzielles Spurenelement.

❶ Platin hat für den Menschen keine physiologische Bedeutung. Bei Arbeitern, die mit Platinverbindungen in Kontakt gekommen waren, wurden allergische Reaktionen beobachtet. In der Medizin haben Verbindungen des Platins (Pt(II)-Komplexe) als Kanzerostatika Bedeutung. Cisplatin wird zur Therapie zahlreicher Karzinome sowie von Sarkomen und Melanomen eingesetzt. Die Nebenwirkungen, insbesondere nephrotoxische Effekte, sind jedoch erheblich, wodurch die therapeutische Dosis limitiert wird. Der Platingehalt des Blutes sollte bei wiederholter Therapie und bei Komplikationen kontrolliert werden. Weniger toxisch sind die Medikamente der zweiten Generation Carboplatin und Iproplatin.

Referenzwerte: Blut: < 6,9 ng/L, Urin: < 10 ng/L. Bei Personen mit Zahnersatz aus Edelmetall können die Werte nach Angaben des Umweltbundesamts (2003) bis zu 4-fach höher liegen. MAK-Wert: 0,002 mg/m³.

Literatur. König KH, Schuster M (1994) Platinum group metals. In: Seiler HG, Sigel A, Sigel H (eds) Handbook on metals in clinical and analytical chemistry. Marcel Dekker, New York Basel Hong Kong, S 521–530

Plättchenadhäsion

▶ Thrombozytenadhäsion

Plättchenadhäsions-Test

▶ Thrombozytenadhäsions-Test

Plättchenaggregation und -aktivierung

▶ Thrombozytenaggregation und -aktivierung

Plättchenaggregations-Test nach Born

▶ Thrombozytenaggregation und -aktivierung

Plättchenfaktor 4

▶ Plättchen-spezifische (Release-)Faktoren

Plättchenkrit

▶ Thrombokrit

Plättchenreaktivitätsindex

▶ Thrombozytenreaktivitätsindex nach Grottemeyer

Plättchenretentionstest Homburg

▶ Retentionsindex-Test Homburg

Plättchenrezeptoren

▶ Thrombozytenaggregation und -aktivierung

Plättchen-spezifische (Release-)Faktoren

P. KIEFER, T. STIEF

Synonym(e). Plättchenfaktor 4; PF4; β-Thromboglobulin

Englischer Begriff. platelet-specific proteins; platelet factor 4; platelet basic protein; β -thromboglobulin

Definition. PBP und PF4 werden ausschließlich in Megakaryozyten synthetisiert und in den α -Granula der Thrombozyten gespeichert. PBP und PF4 gehören zu der CXC-Subfamilie der Chemokine.

i PBP und PF4 sind Thrombozyten-spezifische CXC-Chemokine, die zusammen mit anderen Chemokinen (ENA-78, MIP-1a, MCP-3 und RANTES) in der α -Granula gespeichert werden. PBP und PF4 machen ~5 % des Gesamtproteins des zirkulierenden Blutplättchens aus und werden nach Aktivierung in hoher Konzentration an dem Ort einer Gewebsschädigung freigesetzt (Release-Faktoren). Die Konzentration der Release-Faktoren im Plättchen ist 20.000-fach höher als im Plasma (PF4: 4–10 ng/mL, β TG: 12–60 ng/mL). Schon im zirkulierenden Plättchen wird PBP (ein Peptid mit 93 Aminosäureresten) durch limitierte N-terminale Proteolyse in „connective-tissue-activating peptide“ III (CTAP-III, 85 Aminosäurereste) prozessiert, aus dem durch weitere Abspaltung des N-Terminus β -Thromboglobulin (β TG, 81 Aminosäurereste) und das „neutrophil-activating peptide“ (NAP-2, 70 Aminosäurereste) entsteht. NAP-2 stimuliert Neutrophile zu Chemotaxis, Ca^{2+} -Mobilisation und Exocytose durch Bindung an den IL-8-Rezeptor. Prozessierung von CTAP-III und PBP zu NAP-2 erfordert Cathepsin G, das von Neutrophilen sekretiert wird und seinerseits Plättchen aktiviert, die dann CTAP-III und PBP freisetzen, die in einem positiven Feedback durch Cathepsin G zu NAP-2 (Abspaltung der 15 N-terminalen Aminosäurereste von CTAP-III) prozessiert werden, was wiederum Neutrophile stimuliert. PF4 ist wie PBP ein CXC-Chemokin mit einem Molmasse von 7 kDa. PF4 wird von den Plättchen als Tetramer und gebunden an ein hochmolekulares Proteoglykan freigesetzt. In vivo bindet PF4 an die Zelloberflächen von Endothelzellen und Hepatozyten und kann von hier durch Heparin freigesetzt werden. PF4 wird von Endothelzellen und Hepatozyten katabolisiert. PF4 scheint die Angiogenese durch Hemmung der Proliferation von Endothelzellen negativ zu beeinflussen. Wie an Modellstudien gezeigt, kann rekombinantes PF4 Heparin effizient neutralisieren ohne die Nebenwirkungen von Protamin und könnte therapeutisch eingesetzt werden. Prinzipiell eignen sich β TG und PF4 zum Nachweis eines erhöhten Thrombozytenzerfalls bei arteriellen und venösen Verschlusskrankungen oder bei Erkrankungen, die mit thromboembolischen Komplikationen einhergehen. Für beide Chemokine existieren ELISA-basierte Tests. Falsch-hohe Konzentrationen werden durch die Aktivierung der Thrombozyten bei der Blutentnahme gemessen.

Literatur. Fukami MH, Holmsen H, Kowalski MA, Niewiarowski S (2001) Platelet secretion. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN (eds) Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. 4th edn. JB Lippincott Co., Philadelphia, pp 561–574

Plättchenverschlusszeit

► PFA-100*

Plausibilität

W.-R. KÜLPMANN

Englischer Begriff. plausibility

Definition. Überprüfung von Analysenergebnissen an Hand von patienteneigenen Messwerten

- i** Die Plausibilitätskontrolle umfasst:
- Konstellationskontrolle
 - Extremwertkontrolle.
 - Trendkontrolle (► Delta-Check)

Konstellationskontrolle: Bestimmte Messgrößen sind medizinisch meist eng korreliert. Bei der Konstellationskontrolle wird geprüft, ob die Werte der Messgrößen in ähnlicher Weise verändert sind. Andernfalls liegt z. B. eine Probenverwechslung, ein Messfehler oder ein besonderes, seltenes Krankheitsbild vor.

Extremwertkontrolle: Es wird geprüft, ob der Messwert überhaupt

mit dem Leben vereinbar ist oder ob der Messwert nur selten auftritt (z. B. seltener als 1 von 1000 Resultaten). In beiden Fällen sind Analyse und Probennahme (falsches Material, falsches Antikoagulum, Kontamination, Infusionslösung) zu überprüfen.

Trendkontrolle: Prüfung, ob ein Untersuchungsergebnis mit den vorherigen Untersuchungsergebnissen desselben Patienten/Probanden vereinbar ist.

Literatur. Stamm D, Büttner J (1995) Beurteilung klinisch-chemischer Analysenergebnisse. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart

Plazentarer Wachstumsfaktor

H. FIEDLER

Synonym(e). PlGF

Englischer Begriff. placental growth factor

Definition. PlGF gehören zur Vascular-endothelial-growth-factor-Familie. Die Isoform PlGF-1 mit 149 Aminosäuren wird in Plazenta, Schilddrüse, Herz und Lunge synthetisiert.

i PlGF stimuliert die Angiogenese sowie das Wachstum, Proliferation und Migration endothelialer und glatter Muskelzellen und verstärkt in den angelockten Makrophagen die Synthese von TNF- α und monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1, CCL2).

Die PlGF-Konzentrationen steigen in den ersten beiden Trimestern einer Schwangerschaft an und erreichen den Gipfel (~670 ng/L) um die 30. Schwangerschaftswoche. Bei einer späteren Präeklampsie sind die Konzentrationen des freien (nicht von sFlt-1 (► *fms-like tyrosine kinase 1, lösliche*) oder sEndoglin gebundenen) PlGF bereits 13–16 Wochen vorher gegenüber den Kontrollen erniedrigt, d. h. sFlt-1/PlGF und sEndoglin/PlGF sind signifikant erhöht.

PlGF wird in frühen und fortgeschrittenen atherosklerotischen Läsionen hochreguliert und ist damit ein unabhängiger Biomarker für ein ungünstiges Outcome bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, besonders bei Patienten mit Typ-1-Diabetes und Nephropathie. Ein PlGF-Anstieg um 1 ng/L hat eine Hazard Ratio von 1,10 und ist unabhängig von cTnT und CD40L. Wahrscheinlich markiert PlGF Risiken für Plaqueruptur, Ischämie und Thrombosierung.

Literatur. Cassidy A, Chiuve SE, Manson JAE et al (2009) Potential role for plasma placental growth factor in predicting coronary heart disease risk in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29:134–139
Levine RJ, Maynard SE, Qian C et al (2004) Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 350:672–683

Pleiotropie

R. WEISKIRCHEN

Synonym(e). Polyphänie

Definition. Bezeichnet die Steuerung der Ausbildung mehrerer äußerer Erscheinungsformen durch nur ein ► Gen oder dessen mutierte Form.

PLG

► Plasminogen

PlGF

► Plazentarer Wachstumsfaktor

Ploidiemutation

R. WEISKIRCHEN

Synonym(e). Numerische Chromosomenaberration

Definition. Abwandlung des ► Chromosomenbestandes einer Zelle durch Änderung der Anzahl ganzer Chromosomen bzw. -sätze

i Eine vorliegende Änderung der Chromosomenzahl ist i. d. R. gut im Lichtmikroskop darstellbar. Numerische Chromosomenaberrationen kommen durch Störungen bei ▶ **Mitose** und ▶ **Meiose** zustande; werden dabei ganze Chromosomensätze verändert, spricht man von ▶ **Euploidie**, werden einzelne Chromosomen hinzugefügt oder eliminiert, liegt eine Aneuploidie vor. Experimentell kann man polyploide Zellen durch Einsatz des Spindelgifts Colchicin erzeugen.

Literatur. Hafner L, Hoff P (1977) Genetik. Hermann Schroedel Verlag, Hannover Dortmund Darmstadt Berlin

PLTP

▶ Phospholipid-Transferprotein

Pluripotente Stammzellen

▶ Stammzellen

PMA (p-Methoxyamphetamin)

▶ Amphetamine

PM-1-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen PM-Scl

PMMA (p-Methoxymethamphetamin)

▶ Amphetamine

PMN-Elastase

G. TÖPPER

Synonym(e). Polymorphnukleäre Elastase; ELA2

Englischer Begriff. polymorphnuclear-elastase; neutrophil elastase

Definition. Die neutrale (pH-Optimum = 8,5) Serinproteinase (Endopeptidase) mit einer Molekularmasse von 30 kDa wird aus den azurophilen Granula (▶ **Granula, azurophile**) der neutrophilen Granulozyten (▶ **Granulozyten, segmentkernige**) bei der Zellaktivierung während der Phagozytose freigesetzt und bildet in Geweben und im Blut sehr feste Komplexe mit ▶ α_1 -Proteinaseinhibitor (α_1 -Antitrypsin) und zu 10 % auch mit ▶ α_2 -Makroglobulin – wobei der α_1 -Antitrypsin-Komplex diagnostisch als Indikator für Granulozytenaktivierung und -zerfall dient.

i

Bedeutung

Spezifischer Marker des Granulozytenverbrauchs (unspezifische Abwehr), HWZ = 1 h. Wirkung ist besonders die Spaltung von ▶ **Gerinnungsfaktor XIII** und ▶ **Antithrombin** bei starkem Granulozytenzerfall. Innerhalb der ersten 3 Tage nach Operation bei komplikationslosem Verlauf Abfall bis auf 110 µg/L und Normalisierung (Abfall auf < 86 µg/L) 5 Tage nach der Operation. Bei Anstieg in den ersten 3 Tagen nach der OP > 175 µg/L und > 160 µg/L nach 5 Tagen ist das ein Anzeichen für septische Komplikationen. Bei akuter Pankreatitis weisen Werte von > 400 µg/L auf einen schweren Verlauf hin (Initialwert). Bei Neugeborenen ist ELAS schneller als ▶ **C-reaktives Protein** erhöht (> 86 µg/L), schon 2 h nach der Infektion. Die Spezifität bei Verdacht auf Pneumokokkeninfektion ist allerdings nur 68 % (viele falsch-positive Erhöhungen). Virale Infektionen zeigen keine Anstiege. Außerdem wird die PMN-Elastase zur Erkennung von Infektionen der Amnionhäute eingesetzt. Dauert die ▶ **Infektion** länger als 3 Wochen, so ist die PMN-Elastase diagnostisch nicht mehr verwertbar.

Analytik

Die Bestimmung erfolgte früher mit einem heterogenen Enzymimmunoassay, dann mit homogenem Enzymimmunoassay (▶ **Immunoassay**) und seit etwa 10 Jahren ist eine quantitative ▶ **Latex-Agglutination** (Turbidimetrie, Latex-unterstützt) kommerziell verfügbar. Referenzbereich 29–86 µg/L, Neugeborene bis 6 Tage 10–110 µg/L, Säuglinge bis 1 Jahr 20–86 µg/L. Bei diesem Test stört nicht ▶ **Hä-**

moglobin < 0,62 mmol/L, ▶ **Bilirubin** < 510 µmol/L, ▶ **Triglyzeride** < 22,8 mmol/L. Bis 800 µg/L tritt kein ▶ **High-Dose-Hook-Effekt** auf, der Variationskoeffizient liegt unter 7 %.

Präanalytik

EDTA- oder Citratplasma sind geeignet. Plasma muss innerhalb von 2 h vom Blut getrennt werden. Plasmastabilität: 4–8 °C: 24 h, –20 °C: 6 Monate.

Literatur. Kessler A, Grünert C, Wood WG (1994) The Limitations and Usefulness of CRP and Elastase-Alpha-1-Proteinase Inhibitor Complexes as Analytes in the Diagnosis and Follow-up of Sepsis in Newborns and Adults. Eur J Clin Chem Clin Biochem 32:365–368

PM-Scl-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen PM-Scl

pO₂

▶ Sauerstoffpartialdruck

POCT

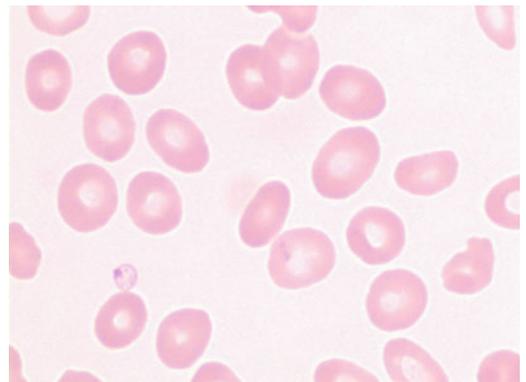
▶ Patientennahe Sofortdiagnostik

Poikilozyten

H. BAUM

Englischer Begriff. poikilocytosis

Definition. Erythrozyten mit Abweichung der Morphologie von der runden Form (Vielgestaltigkeit) (▶ **Abb. 1**)



Poikilozyten. **Abb. 1.** Poikilozytose der Erythrozyten (1000 × May-Giemsa-Grünwald-Färbung)

i Poikilozyten sind ▶ **Erythrozyten**, deren Gestalt von der normalen runden Scheibenform abweicht. Dies umfasst alle möglichen Formveränderungen der Erythrozyten wie Tränentropfenformen, ▶ **Fragmentozyten**, ▶ **Sichelzellen**, ▶ **Elliptozyten** usw.

Literatur. Koeppen KM, Heller S (1991) Differentialblutbild (panoptische Färbung). In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzell Diagnostik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 171

Point-of-care testing

▶ Patientennahe Sofortdiagnostik

Pol, negativer

▶ Kathode

Pol, positiver

▶ Anode

Polarisationsspannungstitration

► Voltmetrie

Polarisationstitration, galvanostatische

► Voltmetrie

Polarographie

T. ARNDT

Englischer Begriff. polarography

Definition. Elektrochemische Analyseverfahren, bei der Strom-Spannungskurven ausgewertet werden. Sie ist im engeren Sinne eine voltammetrische (voltamperometrische) Methode (► Abb. 1).

i Die polarographische Messzelle besteht aus einer polarisierbaren Arbeitselektrode (dies ist gewöhnlich eine Quecksilber-Tropfelektrode) und einer unpolarisierbaren Gegenelektrode, die gleichzeitig auch Bezugslektrode ist (sog. Zwei-Elektrodensystem). Bei geeigneten Bedingungen kann die sich am Boden der Messzelle bildende Quecksilberschicht als unpolarisierbare Bezugslektrode genutzt werden. Benutzt man zusätzlich zum Bodenquecksilber als Gegenelektrode eine Kalomel- oder Silber/Silberchlorid-Elektrode als unpolarisierbare Bezugslektrode spricht man von einer Drei-Elektrodenanordnung. Voraussetzung für den Einsatz eines polarographischen Analysenverfahrens ist, dass sich der Analyt unter den in der Messzelle gegebenen Bedingungen reduzieren lässt. Ändert man nun das Potenzial der Arbeitselektrode nach negativen Werten, so beobachtet man in einem bestimmten Potenzialbereich einen erhöhten Stromfluss. Dieser resultiert aus der in diesem Potenzialbereich überhaupt erst oder verstärkt ablaufenden Umsetzung (Reduktion) des Analyten an der Arbeitselektrode (d. h. an der Quecksilbertropfenoberfläche). Trägt man schließlich das Potenzial der Arbeitselektrode gegen die zwischen Arbeits- und Bezugslektrode gemessene Stromstärke auf, erhält man eine polarographische Strom-Spannungskurve, die zur quantitativen Auswertung der Messdaten genutzt wird.

Man unterscheidet prinzipiell zwischen Gleichstrom- und Wechselstrompolarographie, für die wiederum eine Vielzahl von Modifikationen beschrieben wurde. Die Polarographie ist vielfältig einsetzbar, z. B. zur Bestimmung von fast allen anorganischen Kationen (z. B. Zink in Insulinpräparaten), einigen Anionen sowie von organischen Verbindungen mit reduzierbaren funktionellen Gruppen. Hervorzuheben ist die außerordentliche Sensitivität der Polarographie, weshalb

sie zur Spurenanalyse geeignet ist. Im klinisch-chemischen Routine-Labor kommt die Polarographie dennoch nicht zum Einsatz.

Literatur. Latscha HP, Linti GW, Klein HA (2004) Analytische Chemie Chemie-Basiswissen III. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Polarovoltrie

► Voltmetrie

Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese

R. WESTERMEIER

Synonym(e). PAGE

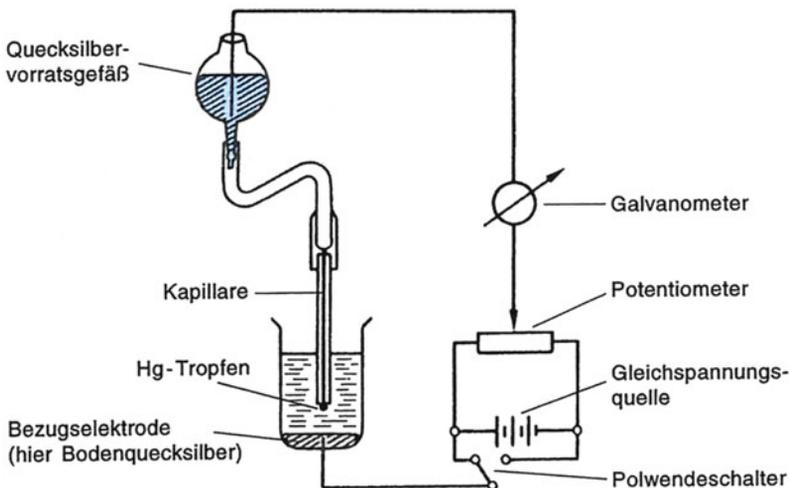
Englischer Begriff. polyacrylamide gel electrophoresis; PAGE

Definition. Variante der Elektrophorese unter Einsatz von flachen Polyacrylamid-Gelen.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Bei der Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese erzielt man bei der Trennung von Proteinen und DNA-Fragmenten sehr hohe Auflösung, weil das Trennmedium Polyacrylamid enge Poren besitzt, und gleichzeitig chemisch und physikalisch völlig inert ist. Bei dieser Form der ► **Elektrophorese** von Proteinen ist die Wanderungsgeschwindigkeit abhängig von der Ladung und der Molekülgröße.

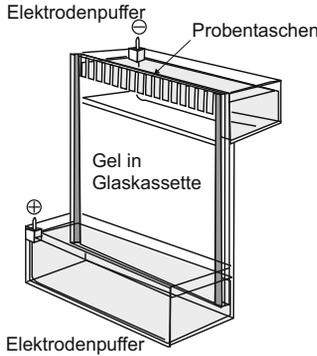
Die Gele stellt man durch eine Polymerisation von Acrylamid und einem Vernetzer her, meist *N,N'*-Methylenbisacrylamid (Bis). Als Initiator wird Ammoniumpersulfat verwendet, das in Gegenwart der tertiären Aminogruppen von *N,N,N',N'*-Tetramethylethylenediamin (TEMED) Radikale abspalzt. Die Siebwirkung von Polyacrylamidgelen lässt sich durch die Zusammensetzung der Polymerlösung exakt kontrollieren: durch die eingesetzte Konzentration an Acrylamid-Monomeren (T-Wert) und dem Vernetzungsgrad (Crosslinking, C-Wert). Je höher der T-Wert, umso kleiner sind die Poren. Normalerweise wird mit 12 % T- und 3 % C-Gelen gearbeitet. Die Schichtdicken sind 0,5 mm bei horizontalen, und 1–1,5 mm bei vertikalen Gelen. Die Polymerisation muss in Abwesenheit von Luftsauerstoff erfolgen, da dieser zum Kettenabbruch führen würde.

Polyacrylamid-Gel-Elektrophoresen werden in Glaskassetten in vertikaler Richtung oder auf Trägerfolien auf horizontalen Kühlplatten durchgeführt (► Abb. 1). Für die Probenaufgabe auf vertikale Gele müssen die Proben mit 20 % Glycerol versetzt werden, damit sie sich

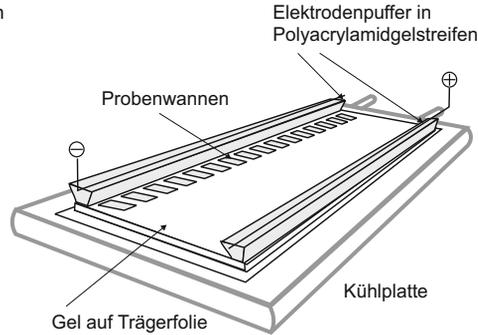


Polarographie. Abb. 1. Prinzipschaltung eines einfachen Polarographen mit Quecksilber-Tropfelektrode. Bei einer Drei-Elektrodenanordnung enthält die Zelle zusätzlich eine Bezugslektrode [aus: Latscha (2004)]

Vertikalsystem



Horizontalsystem



Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese. Abb. 1. Schematische Darstellung von Trennsystemen

nicht mit dem oberen Puffer vermischen; das ist bei horizontalen Gelen nicht notwendig.

Als Nachweismethoden werden verwendet für Proteine ▶ **Coomassie-Färbung**, ▶ **Silberfärbung**, ▶ **Zymogramm-Technik**, für DNA Fragmente ▶ **Silberfärbung** oder Ethidiumbromid-Färbung, Autoradiographie, Fluoreszenzmarkierung.

Weil sich aus dem Ergebnis einer nativen Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese die Molekülgröße und die Ladung eines Proteins nicht direkt ableiten lassen, wendet man meist die ▶ **SDS-Elektrophorese** (Trennung rein nach Molmassen) oder die ▶ **isoelektrische Fokussierung** (Trennung rein nach Ladungen) in Polyacrylamidgelen an.

Für DNA-Fragmentanalysen werden teils native, teils denaturierende (8 mmol/L Harnstofflösung, 65 °C) Bedingungen gewählt. Unter denaturierenden Bedingungen ist die Laufstrecke umgekehrt proportional zur Molekülgröße, unter nativen Bedingungen ist sie abhängig von Molekülgröße und DNA-Sequenz.

Einsatzgebiet. Proteinuriediagnostik; Enzymnachweise; SDS-Elektrophorese; DNA-Fragment Analysen, z. B. für Forensik, Genetik, DNA-Sequenzierung, Typisierung von Mikroorganismen.

Untersuchungsmaterial. Urin, Humanserum. PCR-Amplifikate.

Instrumentierung.

- Elektrophoresekammer: vertikal oder horizontal (mit Umlaufkryostat)
- ggf. Umlaufkryostat
- Stromversorger
- Färbeschalen oder Färbeautomat
- ggf. Densitometer

Für DNA-Fragmentanalysen benötigt man:

- Elektrophoresekammer: vertikal oder horizontal (mit Umlaufkryostat)
- ggf. Umlaufkryostat
- Stromversorger
- Färbeschalen oder Färbeautomat

Spezifität. Bei Enzymnachweisen erhält man hohe Spezifität (▶ **Spezifität, diagnostische**).

Sensitivität. Die Nachweisempfindlichkeit liegt bei ~50 pg bei ▶ **Silberfärbung** und bei 5 ng bei ▶ **Coomassie-Färbung**

Fehlermöglichkeit. Die meisten Fehler ergeben sich bei der Herstellung von Gelen im Labor. Diese können durch Verwendung kommerzieller Fertiggele weitestgehend ausgeschlossen werden.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Mit Fertiggele und Färbeautomaten ist die Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese einfach

durchzuführen. Es gibt automatisierte Elektrophoresesysteme. Während die Geräte relativ preiswert sind, erzeugen die Verbrauchsmaterialien wie Fertiggele, Puffer und Färbereagenzien die meisten Kosten.

Literatur. Westermeier R (1990) Elektrophorese-Praktikum. VCH, Weinheim
 Lottspeich F, Engels JW (Hrsg) (2012) Bioanalytik, 3. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

Polyagglutinabilität

▶ T-Polyagglutinabilität; ▶ Tn-Polyagglutinabilität

Polyanion-Polymer-Detergenz

K.J. LACKNER, D. PEETZ

Definition. Gemisch aus Polyanion-Polymeren und Detergenz, das zur homogenen Bestimmung der Konzentration von HDL-Cholesterin eingesetzt wird.

i Neben der Bestimmung mit Polyethylenglykol-modifizierten Enzymen die am weitesten verbreitete homogene Methode zur Bestimmung des HDL-Cholesterins. Triglyzeride > 1000 mg/dL stören die Methode. LDL-Cholesterin > 500 mg/dL scheint ebenfalls zu falsch hohen Werten für HDL-Cholesterin zu führen.

Literatur. Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH (2000) Handbook of Lipoprotein Testing, 2nd edn. AAC Press, Washington DC
 Warnick GR, Nauck M, Rifai N (2001) Evolution of methods for measurement of HDL-cholesterol: from ultracentrifugation to homogeneous assays. Clin Chem 47:1579–1596

Polychromasie

▶ Erythrozyten, polychromatische

Polychromatische Erythrozyten

▶ Erythrozyten, polychromatische

Polycistronische mRNA

▶ mRNA, polycistronische

Polyethylenglykol-modifizierte Enzyme

K.J. LACKNER, D. PEETZ

Englischer Begriff. polyethylenglycol modified enzymes

Definition. Mit Polyethylenglykol konjugierte Enzyme

i Die Modifikation von Proteinen mit Polyethylenglykol wird dazu genutzt, ihre Eigenschaften (z. B. Halbwertszeit im Blut bei Therapeutika) zu verändern. In der Labordiagnostik werden PEG-modifizierte Cholesterinesterase und Cholesterinoxidase zur homogenen Bestimmung von HDL-Cholesterin eingesetzt. Dabei hat sich PEG mit einer mittleren Molmasse von 6 kDa als am besten geeignet erwiesen. In Verbindung mit α -Cyclodextrin im Reaktionsansatz reagieren sie mit hoher Spezifität nur mit Cholesterin in HDL-Partikeln.

Literatur. Sugiuchi H, Uji Y, Okabe H et al (1995) Direct measurement of high-density lipoprotein cholesterol in serum with polyethylene glycol-modified enzymes and sulfated alpha-cyclodextrin. Clin Chem 41:717–723

Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH (2000) Handbook of Lipoprotein Testing, 2nd edn. AACC Press, Washington DC

Polyfruktosan

► Inulin

Polygenie

R. WEISKIRCHEN

Definition. Bezeichnung für die Abhängigkeit der Ausbildung eines Merkmals von mehreren ► Genen

i Ein bekanntes Beispiel für Polygenie ist die Vererbung der Hautfarbe des Menschen. Die Nachkommen von Menschen zweier verschiedener Hautfarben zeigen nicht die klassische Aufspaltung eines monogenen Erbgangs nach den Mendelschen Regeln, sondern eine breite Skala von Pigmentierungsstufen zwischen Hell und Dunkel. Dies wird dadurch erklärt, dass mehrere Gene die Hautfärbung in additiver Weise bewirken. Wird eine Erkrankung durch das Zusammenspiel verschiedener Gene bewirkt, spricht man auch von einer polygenen Erkrankung.

Literatur. Hafner L, Hoff P (1977) Genetik. Hermann Schroedel Verlag, Hannover Dortmund Darmstadt Berlin

Polyglobulie

H. BAUM

Synonym(e). Erythrozytose

Englischer Begriff. polyglobulism; polycythemia

Definition. Vermehrung der Erythrozyten über die alters- und geschlechtsspezifische obere Referenzbereichsgrenze

i Als Polyglobulie wird eine Vermehrung der ► Erythrozyten bezeichnet. Diese Vermehrung der Erythrozyten ist meist mit einer gleichzeitigen Vermehrung des ► Hämoglobingehaltes verbunden. Es können primäre, sekundäre und relative Erythrozytosen unterschieden werden. Primäre Erythrozytosen sind Ausdruck einer autonomen Steigerung der ► Erythropoese, sekundäre Formen gehen mit einer Erythropoetinerhöhung einher, während relative Formen durch einen Flüssigkeitsverlust (Hämokonzentration) bedingt sind (► Tab. 1).

Literatur. Heimpel H, Prümmer O (1991) Bedeutung und Effizienz der Blutzell Diagnostik. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzell Diagnostik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 26

Polyklonale Immunglobuline

► Immunglobuline, polyklonale

Polylinker

R. WEISKIRCHEN

Englischer Begriff. polylinker; multiple cloning site

Definition. Eine Region in einem Vektor, in der viele gängige ► Restriktionsenzyme den ► Vektor nur einmal aufschneiden

Polyglobulie. Tab. 1. Einteilung der Erythrozytosen [nach Heimpel (1991)]

A. primäre Erythrozytosen

1. Myeloproliferative Erkrankungen
 - Polyzythämia vera
 - essenzielle Thrombozythämie
 - Osteomyelofibrose
2. nichtneoplastische Formen (selten)

B. sekundäre Erythrozytosen

1. arterielle Hypoxie
 - Ventilationsstörung
 - venös-arterieller Shunt
2. O₂-Transportstörung
 - chronische CO-Intoxikation (Raucher)
 - Hämoglobinanomalien mit erhöhter O₂-Affinität
3. Paraneoplastisch
 - Nierentumoren und -zysten
 - zerebrale Hämangiome
 - Leberzellkarzinome und andere Tumore

C. relative Erythrozytosen

- Hämokonzentration
- Stress

i Ein solcher DNA-Abschnitt kann innerhalb einer Region von 40–80 ► Basenpaare bis zu 20 singuläre Restriktionsschnittstellen besitzen. In der Klonierung werden diese Stellen dazu genutzt, ein zu amplifizierendes Insert in einen Vektor einzubringen.

Polymerase-Kettenreaktion

R. WEISKIRCHEN

Synonym(e). PCR

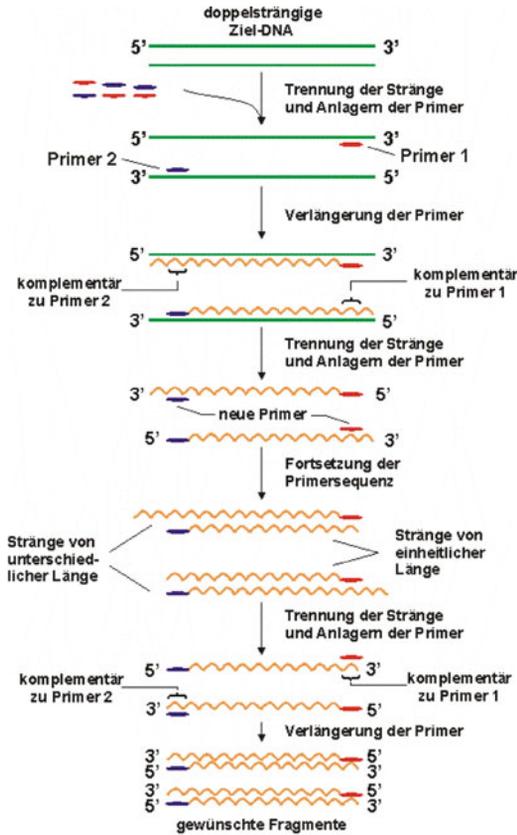
Englischer Begriff. polymerase chain reaction

Definition. Enzymatisches In-vitro-Verfahren zur spezifischen exponentiellen Vermehrung (► Amplifikation) einer DNA-Sequenz.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Die Methode wurde von Kary Mullis (► Mullis, Kary Banks) Ende der 1980er Jahre entwickelt und erlaubt aus kleinsten Mengen vorgegebener DNA, eine spezifische Region beliebig zu vermehren, sofern flankierende Sequenzinformationen zur Synthese von ► Oligonukleotiden zur Verfügung stehen. Sie stellt einen sich in einem sog. Thermocycler wiederholenden Dreischrittprozess dar (► Abb. 1):

- bei der Denaturierung wird durch Einwirkung einer hohen Temperatur (94 °C) der DNA-Doppelstrang („template“) in die zwei Einzelstränge aufgetrennt.
- bei dem Annealing lagert sich, ein im Überschuss vorliegendes Primerpaar (jeweilige Länge ~17–28 Nukleotide), das den zu amplifizierenden DNA-Bereich (Target, Zielsequenz) flankiert, über komplementäre Basenpaarung (Hybridisierung) an die einzelsträngige DNA an.
- In der Extensionsphase werden die Primer in der 5'→3'-Richtung enzymatisch durch Verwendung einer thermostabilen Taq-DNA-Polymerase (i. d. R. bei einer Temperatur von 72 °C) verlängert. Am Ende des dritten Schritts, und damit des ersten Zyklus' der PCR, ist die DNA dieser Region also verdoppelt worden. Durch Wiederholung dieser Zyklen lässt sich somit eine exponentielle Amplifikation der DNA zwischen den Oligonukleotidbindungsstellen erzielen.

Einsatzgebiet. Diese Methode kann zum Nachweis von ► Mutationen und Polymorphismen (z. B. ► ARMS-PCR), zur Amplifikation von DNA für Klonierungen oder Sequenzierungen (Cycle sequencing), zur Gendiagnostik, Markierung von DNA (z. B. Erstellung einer



Polymerase-Kettenreaktion. Abb. 1. Schematische Darstellung des Reaktionsablaufs

► **Gensonde**, Mutagenisierung, als auch zur Transkript-Sequenzierung (s. a. ► **cDNA**) genutzt werden. Die maximale Länge einer Zielsequenz wird in erster Linie durch die Prozessivität der verwendeten Polymerase bestimmt. Es gibt heutzutage Enzyme, die die Amplifikation von bis zu 40 kbp (► **Kilobasenpaare**) großen Fragmenten erlauben. In der Regel wird man kurze Abschnitte von 0,1–1 kbp bevorzugen, da diese in der PCR optimal amplifiziert werden.

Untersuchungsmaterial. Als Ausgangsmaterial benötigt man geringste Mengen genomischer DNA oder auch cDNA, die nicht einmal unbedingt durch konventionelle Methoden gereinigt werden muss, sondern in Zell- oder Gewebelysaten enthalten sein kann.

Instrumentierung. Die benötigten Hilfsmittel und Geräte zur Ausführung einer PCR sind denkbar einfach. Sie sind im Verlauf der letzten Jahre im Hinblick auf Datensicherheit, Durchsatz und Bequemlichkeit für den Anwender immer weiter verbessert worden. Erste Thermocycler bestanden aus drei unterschiedlich beheizten Wasserbädern, bei denen die PCR-Gefäße anfangs von Hand und mit Stoppuhr, später dann mit Hilfe eines Roboterarms von Bad zu Bad umgesetzt wurden. Heutzutage gibt es relativ kleine, kompakte Geräte, in denen die PCR-Reaktionsgefäße in einem Metallblock stehen, der zyklisch aufgeheizt und gekühlt wird. Wesentliches Unterscheidungsmerkmal der heutigen Thermocycler ist ihre Heiztechnik, die entweder auf Basis von Peltier-Elementen oder mit Hilfe von Flüssigkeiten funktioniert. Jüngste Entwicklungen auf diesem Gebiet zielen einerseits auf einen drastischen Zeitgewinn durch Miniaturisierung (PCR in einer Glaskapillare mit sehr geringem Volumen) und andererseits auf eine Kombination von Amplifikation und Detektion in einem Gerät.

Solche Geräte erlauben den zeitlichen Nachweis (Real-time-Detektion) eines PCR-Produkts während der Reaktionszyklen. Desweiteren erlauben diese Geräte die direkte quantitative Bestimmung der Amplifikate.

Spezifität. Die Spezifität eines PCR-Systems wird dabei durch die Verwendung der PCR-Primer und die ► **Annealing**temperatur (~50–64 °C) festgelegt.

Sensitivität. Die PCR repräsentiert eine der diagnostisch bedeutendsten Neuerungen der molekulargenetischen Methodik der letzten Jahre mit einer hohen Sensitivität.

Fehlermöglichkeit. Aufgrund der hohen Empfindlichkeit dieser Methode sind sowohl bei der Probenentnahme als auch bei der Prozessierung der gewonnenen DNA im Labor sorgfältige Vorkehrungen nötig, um Fehler, die sich durch eine Kontamination (Aerosolbildung, Verschleppung, Spritzer) ergeben, zu vermeiden.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Insbesondere die schnelle Durchführung erlaubt die gleichzeitige Analyse von großen Probenzahlen bei geringen Kosten. Die Entwicklung bedienerfreundlicher Analysegeräte mit einer verstärkten Automatisierung bei der Probenvorbereitung hat dazu beigetragen, dass die PCR ein fester Bestandteil eines molekularen Forschungs- und Diagnoselabors geworden ist.

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Viele gendiagnostische Anwendungen werden auf PCR-basierende Methoden bevorzugt eingesetzt. Die Potenz ist derart, dass sie aufwendige Blottechniken (z. B. ► **Southern Blot**) und die konventionelle DNA-Klonierung bei einer Reihe von Anwendungen bereits verdrängt hat. Weitere Verbesserungen auf der enzymatischen Seite (Prozessivität, Fehlerquote) werden zu einer weiteren Verbreitung und der Entwicklung neuer PCR-Technologien führen. Hinsichtlich der Anwendung wird sich die Routinediagnostik mehr und mehr auf den humangenetischen und onkologischen Bereich ausdehnen.

Literatur. Saiki RK, Scharf SJ, Faloona F et al (1985) Enzymatic Amplification of Beta-Globin Sequences and Restriction Site Analysis for Diagnosis of Sickle Cell Anemia. *Science* 230:1350–1354
Lottspeich F, Zorbas H (1998) *Bioanalytik*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin

Polymerisation

R. WEISKIRCHEN

Definition. Sammelbezeichnung für die Überführung von niedermolekularen Monomeren oder Oligomeren in hochmolekulare Makromoleküle (Polymere).

☛ Eine Polymerisation kann chemisch (Initiatoren), physikalisch (Wärme) oder biologisch (Enzyme) ausgelöst werden. In der ► **Molekularbiologie** spricht man z. B. von einer Polymerisation, wenn ► **Nukleotide** zu einer ► **Nukleinsäure** zusammengesetzt werden. Ebenso werden Polyacrylamidgelen durch Polymerisation von niedermolekularen Acrylamid-Molekülen erstellt.

Polymorphismus

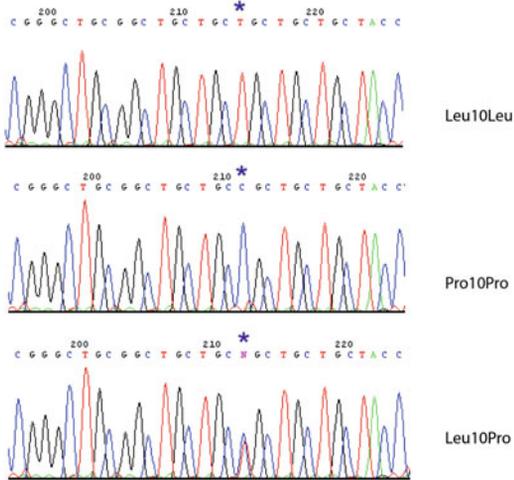
R. WEISKIRCHEN

Definition. Allgemeine Bezeichnung für genetische Vielgestaltigkeit

☛ Die polymorphe Ausprägung eines Merkmals (z. B. Blutgruppen A, B, 0) kann sowohl bei DNA (bei ► **Mutationen**) als auch auf Proteinebene (bei ► **Genprodukten**) unterschieden werden. Oft wird in der ► **Molekularbiologie** allein ein Sequenzunterschied von einer ► **Base** zwischen zwei natürlich vorkommenden DNA-Molekülen als Polymorphismus bezeichnet (► **Abb. 1**).

Polymorphnukleäre Elastase

► **PMN-Elastase**



Polymorphismus. Abb. 1. Gezeigt ist ein Polymorphismus im humanen TGF-beta1-Gen. Durch Austausch eines T zu einem C im Basentriplett CTG wird die Aminosäure 10 des TGF-beta1-Genes ausgetauscht. Durch Sequenzanalyse können die homozygoten Polymorphismustypen Leu10Leu (oben), Pro10Pro (Mitte) und der heterozygote Polymorphismustyp Leu10Pro (unten) unterschieden werden

Polynukleäre Zellen

H. BAUM

Englischer Begriff. polynucleated cells

Definition. Zellen mit einem segmentierten, polynukleären Zellkern

i Der Begriff „Polynukleäre Zellen“ umfasst alle hämatopoetischen Zellen der neutrophilen, eosinophilen und basophilen ▶ **Granulozytose** mit segmentierten oder stabförmigen Kernen. Ihnen gegenübergestellt werden die „▶ **Mononukleären Zellen**“.

Literatur. Begemann H, Begemann M (1997) Praktische Hämatologie. 10. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 117–118

Polyol

A.C. SEWELL

Englischer Begriff. polyol

Definition. Eine Gruppe organischer Verbindungen, die vier oder mehr Hydroxylgruppen enthalten

i Polyole entstehen durch Reduktion einfacher Zucker und werden nach der Anzahl der C-Atome klassifiziert (Tritritole, Pentitole, Hexitole). Ihre Bedeutung ist noch nicht endgültig geklärt. Bekannt sind zwei sehr seltene angeborene Defekte: Transaldolasemangel und Ribose-5-Phosphatsemerasemangel (Patienten weisen eine unklare Hepatopathie auf). Einige Polyole werden in der Lebensmittel- und Pharmaindustrie eingesetzt.

Literatur. Verhoeven NM, Wamelink MMC, Jakobs C (2008) Polyols. In: Blau N, Duran M, Gibson KM (eds) Laboratory Guide to the Methods in Biochemical Genetics. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, pp473–483

Polypeptide

H. FIEDLER

Englischer Begriff. polypeptides

Definition. Als Polypeptide werden ▶ **Peptide** mit 10–100 Aminosäuren bezeichnet. Die Abgrenzung zu den Proteinen ist willkürlich,

gelegentlich wird die Grenze bereits bei 40 Aminosäuren gezogen. Die bekannten Raumstrukturen der Proteine sind oft nachweisbar.

i Zahlreiche Polypeptide sind ▶ **Peptidhormone** mit wichtigen biologischen Funktionen:

- Insulinfamilie, Insulin-like growth factors, Relaxin
- Glukagon
- ACTH
- Parathormon, Calcitonin
- natriuretische Peptide (ANP, BNP, CNP)
- gastrointestinale Peptide (Gastrin, Sekretin, Somatostatin, Motilin)

Polypeptid, pankreatisches

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Synonym(e). PP

Englischer Begriff. pancreatic polypeptide; PP

Definition. Weitgehend pankreasspezifisches Polypeptidhormon mit hemmender Wirkung auf Magensaft- und Pankreassaftsekretion, dessen Plasmakonzentration bei endokrin aktiven gastrointestinalen Tumoren erhöht ist und zu deren Diagnostik eingesetzt wird.

i Das in pankreatischen (> 97 %) und duodenalen PP-Zellen als Präprohormon synthetisierte, 36 Aminosäuren große, mit funktionell wichtigem C-terminalen Tyrosin ausgestattete Peptidhormon kommt im Blut mit mindestens vier verschiedenen Formen vor (PP 1-36, PP 3-36 u. a.). Sekretionsstimuli sind neben aufgenommener Nahrung vor allem Protein, ▶ **Triglyzeride**, ▶ **Glukose**, Insulin-induzierte Hypoglykämie und Vagusreizung. Wirkungen: Hemmung der Pankreassekretion von Enzymen, Wasser und Elektrolyten (▶ **Sekretin**- und Pankreozyminantagonist), Stimulation der Darmmotilität und Magenentleerung und Gallenblasenrelaxation. Analyt instabil (eisgekühltes EDTA-Plasma mit Aprotininzusatz), Plasmakonzentration 50–300 ng/L (starke tageszeitabhängige Schwankungen). Erhöhungen bei ~75 % der gastrointestinalen endokrinen Tumoren, bei denen PP mit anderen Hormonen kosezerniert wird: PP-▶ **VIP**, PP-▶ **Glukagon**, PP-▶ **Gastrin**, isolierte PP-Sekretion, in Verbindung mit Verner-Morrison-Syndrom (WDHA, wässrige Diarrhoe) und Niereninsuffizienz. Erniedrigungen bei chronischer Pankreatitis mit exokriner Insuffizienz. Indikation zur Bestimmung: Diagnostik endokriner aktiver gastrointestinaler Tumoren (▶ **Gastrinom**, ▶ **Glukagonom**, ▶ **Insulinom**, ▶ **VIPom**, PPom, multiple endokrine Neoplasie Typ I, Karzinoidsyndrom) mit/ohne Wasserdiarrhoe. Bestimmung mit kompetitivem ▶ **Radioimmunoassay** ohne Extraktion.

Literatur. Bordi C, Azzoni C, D'Adda T et al (2002) Pancreatic polypeptide-related tumors. Peptides 23:339–348

Polypeptidhormone

▶ **Peptidhormone**

Polyphänie

▶ **Pleiotropie**

¹³¹I-Polyvinylpyrrolidin-Test

▶ **Gordon-Test**

POMC

▶ **Adrenokortikotropes Hormon**

Ponceau-S-Färbung

▶ **Ponceaurot-Färbung**

Ponceaurot-Färbung

R. WESTERMEIER

Synonym(e). Ponceau-S-Färbung

Englischer Begriff. Ponceau red staining

Definition. Die Ponceaurot-Färbung dient dem Nachweis von elektrophoretisch getrennten Proteinen in Celluloseacetatfolien (► **Celluloseacetatfolien-Elektrophorese**).

i Celluloseacetatfolien werden nach der Elektrophorese für 15 min in 0,2 % Ponceaurot in 3-%iger wässriger Trichloressigsäurelösung angefärbt. Entfärbung erfolgt mit 5-%iger Essigsäure. Die Färbung ist quantitativ, aber weniger empfindlich als ► **Amidoschwarz-Färbung**. Die weitere Auswertung wird mit einem ► **Densitometer** durchgeführt.

Ponceaurot-Färbung ist der Standardnachweis bei der ► **Serumproteinelektrophorese**.

Ponfick-Membranfragmente

► Ponfick-Schatten

Ponfick-Schatten

A.M. GRESSNER

Synonym(e). Ponfick-Membranfragmente

Englischer Begriff. Ponfick shadow

Definition. Hämoglobinfreie/-arme Erythrozytenhüllen bei ausgeprägter intravasaler Hämolyse

i Vom Breslauer Kliniker Emil Ponfick (1844–1913) um 1875 beschriebene blasse bis farblose, weitgehend hämoglobinfreie Erythrozytenhüllen (-fragmente) bei starker intravasaler Hämolyse, z. B. Intoxikationen (► **Hämoglobin**; ► **Hämolyse**; ► **Erythrozyten**). Diese Strukturen beschrieb Ponfick innerhalb seiner Studien über das durch Verzehr von Morcheln ausgelöste massive hämolytische Syndrom.

Literatur. Dohm G (2001) Geschichte der Histopathologie, Springer-Verlag, Heidelberg Berlin New York
Ponfick E (1875) Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Transfusion. Arch Path Anat 62:273

Poolserum

► Serum-Pool

Poppers

B. GÜSSREGEN

Synonym(e). Alkylnitrite

Englischer Begriff. poppers

Definition. Sammelbezeichnung für Alkylnitrite mit berauschender Wirkung

i Poppers ist eine Slang-Sammelbezeichnung für eine Gruppe flüssiger und kurzfristig wirksamer Drogen, welche ursprünglich zur temporären Erweiterung der Herzkranzgefäße und zur Senkung des Blutdrucks verschrieben wurden. Der Name rührt von dem Geräusch des Öffnens (engl. to pop = knallen) der Glasampullen her, in denen die Substanzen früher erhältlich gewesen sind. Poppers bestehen aus Amylnitrit, Butylnitrit oder Isobutylnitrit. Als Medikament wegen seiner berauschenden Wirkung nicht mehr verwendet, wird es heute eher bei Sexparties und Tanzveranstaltungen missbraucht. Zahlreiche Nebenwirkungen wie Schwindel und Kopfschmerzen können auftreten, Überdosierung führt zu Ohnmacht, Kreislaufkollaps und Hirnschäden durch Sauerstoffmangel. Andauernder Missbrauch kann zu bleibenden Konzentrationsschwächen sowie zu Verringerung der Gedächtnis- und Reaktionszeit führen. Als weiteres Risiko bei langem

und hohem Konsum werden Herzrhythmusstörungen, Nerven- und Gehirnschäden sowie Leber- und Nierenfunktionsstörungen genannt. In höheren Konzentrationen wirkt freigesetztes ► **Stickstoffmonoxid** zytotoxisch.

Population, biologische

R. WEISKIRCHEN

Definition. Bezeichnet die Gesamtheit der Individuen einer Art in mehreren aufeinanderfolgenden Generationen, die in einem bestimmten, begrenzten Lebensraum leben

i Da diese Organismen sich in der Regel durch sexuelle Fortpflanzung vermehren, bezeichnet man diese auch als Mendel-Population (► **Mendel, Gregor Johann**).

Population, statistische

► Grundgesamtheit

Porphobilinogen

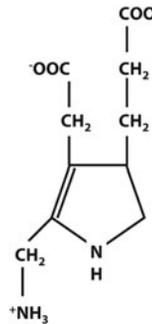
T. ARNDT

Synonym(e). PBG

Englischer Begriff. porphobilinogen; PBG

Definition. Mit ► **δ -Aminolävulinsäure** sog. Vorläufer der Porphyrine. Ein Monopyrrol, das durch Kondensation von zwei Molekülen δ -Aminolävulinsäure unter Wirkung der ► **δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase** (syn. Porphobilinogen-Synthase) entsteht.

Struktur. Summenformel $C_{10}H_{14}N_2O_4$ (► **Abb. 1**)



Porphobilinogen. Abb. 1 Strukturformel

Molmasse. 226,2 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Nach Übertritt der im Mitochondrium aus Succinyl-CoA und Glyzin gebildeten δ -Aminolävulinsäure in das Zytosol kondensieren unter Wirkung der δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase zwei Moleküle δ -Aminolävulinsäure zu dem Porphyrinvorläufer Porphobilinogen, von dem anschließend unter Wirkung der Porphobilinogen-Desaminase (► **Porphyryne** und ► **Porphyrynbiosynthese, Enzyme der in Erythrozyten**) sukzessive drei weitere Moleküle unter Abspaltung von vier Molekülen Ammoniak und Bildung des Zwischenproduktes Hydroxymethylbilan (► **Porphyrynbiosynthese, Enzyme der in Erythrozyten**) zum Tetrapyrrol Uroporphyrinogen (► **Porphyryne**) kondensieren.

Funktion und Pathophysiologie. Porphobilinogen ist Vorläufer der Porphyryne. In Situation mit verminderter Porphobilinogen-Desaminase-Aktivität ist die Weiterreaktion von Porphobilinogen zu Hydroxymethylbilan bzw. Uroporphyrinogen gestört. Es kommt zu einem Porphobilinogen-Rückstau, der zusätzlich durch eine kompensatorische Steigerung der δ -Aminolävulinsäure-Synthase-Aktivität (wird im Hepatozyten durch das Endprodukt Häm gehemmt und deshalb bei sinkender Hämkonzentration aktiviert) mit Anstieg der δ -Aminolävulinsäure-Konzentration und dadurch bedingter ver-

stärker Porphobilinogen-Bildung durch die δ -Aminolävulinäure-Dehydratase verstärkt wird. Die Akkumulation der Porphyrinvorläufer δ -Aminolävulinäure und Porphobilinogen in der Zelle führt schließlich zu einem verstärkten Austritt in die Zirkulation und zu bis > 100-fach erhöhten Urinkonzentrationen der beiden Porphyrinvorläufer.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Spontanurin (~2–4 h nach Einsetzen der akuten abdominalen Symptomatik) oder 24-h-Sammelurin; bei anurischen Patienten auch Serum. Urinkonservierungsmittel sind nicht erforderlich, Kühlung empfehlenswert.

Probenstabilität. PBG ist unter den Porphyrinvorläufern und -metaboliten die instabilste Substanz. Im Urin (pH 6,0–7,0) bei 4 °C etwa 14 Tage, bei –20 °C etwa 1 Monat stabil. Bei 4 °C konzentrationsabhängige Abnahme von 10–30 %, ohne dass die Enddiagnose signifikant beeinflusst wird.

Präanalytik. Phenothiazin-haltige Medikamente können die Analytik stören, ohne dass die Ursache genau bekannt ist, also ggf. vor Urinsammlung absetzen.

Analytik. ▶ Ionenaustauschchromatographie mit einer Kombinationsdoppelsäule. Die obere Anionenaustauscher-Säule adsorbiert PBG, die untere Kationenaustauscher-Säule δ -Aminolävulinäure. PBG wird nach Elution mit Ehrlich-Reagenz umgesetzt und bei 555 (553) nm bestimmt.

Konventionelle Einheit. mg/24 h

Internationale Einheit. $\mu\text{mol}/24\text{ h}$

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit. mg PBG $\times 4,42 = \mu\text{mol}$ PBG

Referenzbereich — Erwachsene. 0,1–1,7 mg/24 h bzw. 0,5–7,5 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$

Referenzbereich — Kinder. s. Erwachsene

Indikation.

- Verdacht auf Porphyrie
- akute hepatische Porphyrien, wie akute intermittierende Porphyrie (AIP), Porphyria variegata, hereditäre Koproporphyrinurie sowie δ -Aminolävulinäuredehydratase-Defizienz-Porphyrie (Doss-Porphyrie)
- schwere akute Bleiintoxikation sowie klinisch manifeste chronische hepatische Porphyrie [Porphyria cutanea tarda (PCT)]
- Differenzialdiagnose von Schwermetallintoxikationen, chronischen Leberschäden, alkoholinduzierter Hepatopathien
- Intoxikationen, Arzneimittelnebenwirkungen
- Tyrosinämie

Interpretation.

- Bei akuter klinischer Symptomatik sind PBG-Ausscheidungen von > 1000 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ nicht selten. Mengen von > 100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ weisen auf eine hereditäre, autosomal dominante, akute hepatische Porphyrie hin.
- Auch in der Latenzphase bleiben bei der akuten intermittierenden Porphyrie δ -Aminolävulinäure und Porphobilinogen (in der Regel deutlich) erhöht, während sich bei P. variegata und Koproporphyrinurie deren Ausscheidung gewöhnlich normalisiert.
- Klinische Manifestation und Höhe der Porphyrinvorläufer-Ausscheidung verlaufen für einen Patienten simultan. Im inter-individuellen Vergleich können Patienten mit hoher PBG-Ausscheidung beschwerdefrei sein, andere mit vergleichsweise geringfügig erhöhter PBG-Ausscheidung hingegen eine schwere klinische Symptomatik zeigen. Gewöhnlich treten bei PBG-Ausscheidungen zwischen 300 und 900 $\mu\text{mol}/\text{L}$ klinische Symptome auf.
- Wichtig ist die Zusammenschau von Befunden zur Porphyrinvorläufer- und Porphyrin-Ausscheidung im Urin sowie evtl. der Stuhl- und Erythrozytenporphyrine, besonders dann, wenn nur eine geringgradige oder isoliert erhöhte PBG-Ausscheidung vorliegt.

Diagnostische Wertigkeit. Porphobilinogen gehört zu den unver-

zichtbaren Basiskenngrößen in der Diagnostik einer akuten hepatischen Porphyrie.

Literatur. Doss M (1998) Porphyrie. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. 5. Aufl. TH Books, Frankfurt/Main
Löffler G, Petrides PE (1997) Biochemie und Pathobiochemie. 5. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Porphobilinogen-Desaminase

J. FRANK

Synonym(e). Uroporphyrinogen-I-Synthase; PBG-Desaminase; Hydroxymethylbilan-Synthase

Englischer Begriff. porphobilinogen deaminase; hydroxymethylbilan synthase; uroporphyrinogen-I-synthase; PBG desaminase

Definition. Drittes Enzym der Häm-Biosynthese

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Das Enzym ist im Zytosol lokalisiert.

Funktion und Pathophysiologie. Porphobilinogen-Desaminase katalysiert die Umwandlung vier einzelner Moleküle des Monopyrrols Porphobilinogen in das lineare Tetrapyrrol Hydroxymethylbilan.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Üblicherweise Bestimmung der Enzymaktivität in den Erythrozyten. Die Enzymaktivität kann jedoch auch in Hautfibroblasten, Lymphozyten und in Leberzellen gemessen werden.

Präanalytik. Es empfiehlt sich eine vorherige Bestimmung der Porphyrin-Vorläufer δ -Aminolävulinäure und Porphobilinogen als erster Hinweis auf das Vorliegen einer akuten Porphyrie, deren häufigste Variante die akute intermittierende Porphyrie ist.

Analytik. Bestimmung der Enzymaktivität. Als Substrat kann entweder δ -Aminolävulinäure oder Porphobilinogen verwendet werden. Abschließend fluorometrische Bestimmung von Uroporphyrin I.

Konventionelle Einheit. nmol Uroporphyrin/mL Erythrozyten/h

Internationale Einheit. nmol Uroporphyrin/mL Erythrozyten/h

Referenzbereich — Frauen. 21–43 nmol Uroporphyrin/mL Erythrozyten/h

Referenzbereich — Männer. 21–43 nmol Uroporphyrin/mL Erythrozyten/h

Indikation. Diagnose der akut intermittierenden Porphyrie

Interpretation. Eine Reduktion der Porphobilinogendesaminase-Aktivität auf 50 % der normalen Aktivität in Zusammenhang mit akuten neurologischen Attacken (Bauchschmerzen; Übelkeit; Erbrechen; Parästhesien; Para- und/oder Tetraplegie) weist auf eine autosomal dominant vererbte akute intermittierende Porphyrie hin.

Diagnostische Wertigkeit. Im Zusammenhang mit den klinischen Symptomen einer akuten Porphyrie-Attacke ist eine Reduktion der Porphobilinogen-Desaminase-Aktivität auf 50 % der normalen Aktivität beweisend für das Vorliegen einer akuten intermittierenden Porphyrie.

Da jedoch zwei Isoformen der Porphobilinogen-Desaminase vorkommen (ubiquitär und erythrozytäre Form), die durch zwei unterschiedlich exprimierte Promotoren des Porphobilinogen-Desaminase-Gens codiert werden, finden sich bei einigen Patienten mit klinisch manifester und molekulargenetisch gesicherter akuter intermittierender Porphyrie mitunter normale Porphobilinogen-Desaminase-Aktivitäten. In diesen Fällen liegt in der Regel alleine eine Mutation in der erythrozytären Form der Porphobilinogen-Desaminase vor, so dass der Enzymdefekt durch die ubiquitär exprimierte Isoform kompensiert wird.

Literatur. Anderson PM, Desnick RJ (1982) Porphobilinogen Deaminase: Methods and Principles of the Enzymatic Assay. Enzyme 28:146–157

Gross U, Jacob K, Frank M, Doss MO (1997) Haem Precursors and Porphobilinogen Deaminase in Erythrocytes and Lymphocytes of Patients with Acute Intermittent Porphyria. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 43:29–35

Porphobilinogen-Synthase

► δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase; ► Porphyrinbiosynthese, Enzyme in Erythrozyten

Porphyrinbiosynthese, Enzyme in Erythrozyten

T. ARNDT

Englischer Begriff. enzymes of porphyrin biosynthesis

Definition. Enzyme, deren Aktivität im Heparinblut zur Differenzialdiagnose akuter und chronischer hepatischer Porphyrien bestimmt wird.

I In Ergänzung zum klinisch-chemischen Basisprofil (gewöhnlich Porphyrinvorläufer δ -Aminolävulinsäure und Porphobilinogen und Differenzierung der Porphyrine im Spontan- (bei akuter Symptomatik) oder im 24-h-Sammelurin und Porphyrinausscheidung im Stuhl und Bestimmung der Erythrozytenporphyrine; ► **Porphyrie**) ermöglichen Enzymaktivitätsbestimmungen im Heparinblut weiterführende differenzialdiagnostische Aussagen (► **Tab. 1**).

Literatur. Doss MO (1998) Porphyrie. In: Thomas H (Hrsg) Labor und Diagnose. 5. Aufl. TH Books, Frankfurt/Main

Porphyrie

J. FRANK

Englischer Begriff. porphyrins

Definition. Chemische Farbstoffe, welche sich aus vier Pyrrol-Ringen zusammensetzen und mittels vier Methylen-Gruppen miteinander verbunden sind. Sie werden im Rahmen der Häm-Biosynthese gebildet, wobei zwischen eisenhaltigen und eisenfreien Porphyrinen unterschieden wird. Zur Gruppe der Porphyrine gehören z. B. auch das ► **Vitamin B12**, Chlorophyll und Häm.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Porphyrine werden als Metabolite der Häm-Biosynthese gebildet und sind in allen Geweben nachweisbar, insbesondere jedoch in der Leber, im Blut, Knochenmark und auch in der Haut.

Die Porphyrin-Häm-Biosynthese und ihrer Vorläufer ► **δ -Aminolävulinsäure (ALA)** und ► **Porphobilinogen (PBG)** erfolgt in zwei verschiedenen Zellkompartimenten, im Mitochondrium und im Zytosol. Unter Aktivierung durch Pyridoxalphosphat katalysiert das erste und gleichzeitig geschwindigkeitsbestimmende Enzym, die ► **δ -Aminolävulinsäure-Synthase**, die Kondensation von Glyzin und Succinyl-CoA zur ALA. Über einen Feedback-Mechanismus wird die Aktivität der ALA-Synthase zum einen durch das Endprodukt Häm reguliert, zum anderen können aber auch verschiedene Medikamente, Steroide und die Cytochrom-P450-Enzyme eine Induktion der ALA-Synthase bewirken. Das zweite Enzym der Häm-Biosynthese, die δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase, katalysiert die Kondensation von zwei ALA-Molekülen zu PBG. Anschließend katalysiert die ► **Porphobilinogen-Desaminase**, die auch als Uroporphyrinogen(URO)-I-Synthase bekannt ist, die durchgängige Kondensation von vier PBG-Molekülen zum linearen Tetrapyrrol Hydroxymethylbilan (HMB). Durch das vierte Enzym, die URO-III-Cosynthase, erfolgt die rasche zyklische Umwandlung von HMB zum physiologischen oktarboxylierten Porphyrinogen-Isomer URO III. Nach sequentieller Decarboxylierung durch die URO-Decarboxylase wird an jedem Ring des Tetrapyrrols eine Acetat- in eine Methylgruppe umgewandelt, wodurch das tetra-carboxylierte Koproporphyrinogen (KOPRO) III entsteht. Das sechste Enzym, die KOPRO-Oxidase, wandelt durch oxidative Decarboxylierung zwei der vier Propionsäure- zu Vinylgruppen um, wodurch Protoporphyrinogen(PROTO) IX entsteht, ein dicarboxyliertes Porphyrinogen. Im nächsten Schritt katalysiert die PROTO-Oxidase unter Entfernung von sechs Wasserstoff-Atomen

die Umwandlung von PROTO IX zu ► **Protoporphyrin**. Das hieraus resultierende Molekül ist ein Porphyrin (oxidiertes Metabolit), im Gegensatz zu den vorhergehenden Tetrapyrrol-Intermediärmetaboliten, bei denen es sich um Porphyrinogene (reduzierte Metaboliten) handelt. Abschließend kommt es durch den Einbau von Eisen in das Protoporphyrin IX zur Bildung des Endprodukts Häm. Dieser Reaktionsschritt wird durch die Ferrochelatase, das achte Enzym der Häm-Biosynthese, katalysiert.

Die Porphyrine werden in der Leber verstoffwechselt und über den Urin und Stuhl eliminiert.

Pathophysiologie. Die klinische Manifestation akuter und nicht-akuter Porphyrien geht in der Regel mit Akkumulation und Ablagerung spezifischer Porphyrin-Metabolite und/oder deren Vorläufer δ -Aminolävulinsäure und Porphobilinogen in der Leber, im Blut und in der Haut einher.

Untersuchungsmaterial. In Abhängigkeit von der Verdachtdiagnose kann eine Porphyrinuntersuchung sowohl im Urin, als auch im Stuhl, im Plasma oder in den Erythrozyten sinnvoll sein. Unter akuter Symptomatik bevorzugt Spontanurin, der 2–3 h nach Einsetzen der Beschwerden aufgefangen wurde. Es sollte stets darauf geachtet werden dass das Probenmaterial frisch ist und bis zur Untersuchung abgedunkelt gelagert wird.

Analytik. Bestimmung der Urin-, Plasma- und Stuhlporphyrine entweder mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie oder mit Dünnschichtchromatographie. Bestimmung von Protoporphyrin und Koproporphyrin sowie anderer Porphyrine bei Verdacht auf pathologische Veränderungen mittels Dünnschichtchromatographie nach Doss. Bestimmung des freien Protoporphyrins spektrophotometrisch oder spektrophotofluorometrisch nach Extraktion in Ethylacetat-Ether-Salzsäure-Gemisch. Bestimmung des Zink-Protoporphyrins bei Verdacht auf Bleiintoxikation spektrophotofluorometrisch in verdünntem Blut.

Referenzbereich. Referenzbereich Porphyrine im Urin ► **Tab. 1**. Den Urin kühl und in einem lichtgeschützten Behältnis sammeln/aufbewahren (+ 4 bis + 8 °C).

Referenzbereich Porphyrine im Stuhl (bezogen auf 1 g Trockengewicht) ► **Tab. 2**

Referenzbereich Porphyrine in Erythrozyten ► **Tab. 3**.

Referenzbereich Porphyrine im Plasma ► **Tab. 4**.

Bewertung.

Urin

Eine erhöhte Gesamtporphyrinausscheidung im Urin von 3–20 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ findet sich in der Regel bei klinischer Manifestation einer akuten Porphyrie (akute intermittierende Porphyrie; Porphyria variegata; Hereditäre Koproporphyrinurie), aber auch bei einigen Formen der nicht-akuten Porphyrien (Porphyria cutanea tarda; Hepatoerythropoetische Porphyrie; Kongenitale erythropoetische Porphyrie). Ohne die Bestimmung der Porphyrinvorläufer (δ -Aminolävulinsäure; Porphobilinogen) sowie der Porphyrinausscheidung im Stuhl ist die Beurteilung der Gesamtporphyrinausscheidung oder eines einzelnen Porphyrin-Metaboliten nur eingeschränkt möglich, so dass die falsche Interpretation einzelner Parameter zu diagnostischen Fehlern führen kann. Eine typische Befundkonstellation für die Porphyria cutanea tarda ist die Dominanz einer deutlich erhöhten Uroporphyrin-Ausscheidung, gefolgt von Heptacarboxyporphyrin und gleichzeitig vergleichsweise gering erhöhter Ausscheidung der anderen Porphyrine (oft normales Koproporphyrin).

Während die chronische Bleivergiftung durch eine mäßige Koproporphyrinurie gekennzeichnet ist, geht die akute Bleiintoxikation mit einem starken Anstieg der Gesamtporphyrinausscheidung mit Werten von bis zu 15 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ einher, wobei der Koproporphyrin-Anteil etwa 80–85 % der Gesamtporphyrine ausmacht.

Stuhl

Eine Erhöhung der Metabolite Kopro- und Protoporphyrin im Stuhl ist hinweisend auf das Vorliegen einer der beiden akuten Porphyrie-Formen hereditäre Koproporphyrinurie oder Porphyria variegata, wobei die fäkale Porphyrinausscheidung bei beiden Formen in der Regel

Porphyrinbiosynthese, Enzyme in Erythrozyten. Tab. 1. Enzymaktivitätsbestimmungen

Enzym	Synonym	Indikation	Untersuchungs- material (lichtgeschützter Probenversand)	Bestimmungsmethode	Referenzbereich	Bewertung
δ-Aminolävulin- säure-De- hydratase	Porphobilino- gen-Synthase; PBG-Synthase; ALS-D	<ul style="list-style-type: none"> Bleitoxikation Alkoholmissbrauch genetischer En- zymmangel (sog. Doss-Porphyrrie) 	Heparinblut (Erythrozyten- lysat)	Standardisierte Methode der Commission of the European Communities; ALS-D katalysiert Bildung von Porphobilinogen (PBG) aus δ-Aminolävulinensäure; bildet mit modifizierter Ehrlich-Reagenz einen Farbstoff und wird bei 555 nm detektiert; alternativ Weiterreaktion von Porphobilinogen unter Wirkung von PBG-Desaminase zu Uroporphyrinogen, Oxidation zu Uroporphyrin, das spektrometrisch bestimmt wird	> 14,5 U/L	<ul style="list-style-type: none"> ALS-D wird durch Blei schnell auf unter 10 % der Norm gesenkt gering- bis mäßiggradig erniedrigt bei chronischem Alkoholmissbrauch stark erniedrigt bei hereditärer Tyrosinämie deutlich erniedrigt bei heterozygotem Defekt (um 7,0 U/L), extrem bei der sehr seltenen Doss-Porphyrrie (< 1,5 U/L)
Porphobilino- gen- Desaminase	PBG-Desamina- se; PBG-D; Uroporphyrino- gen-I-Synthase; URO-I-Synthase; Hydroxymethyl- bilan-Synthase	<ul style="list-style-type: none"> genetische Enzy- mopathie bei der akut intermittie- renden Porphyrie (AIP) präventive Fami- lienuntersuchung zur Erfassung von Genträgern der AIP Differenzialdia- gnose von AIP, Porphyria variegata und hereditärer Koproporphyrrie 	Heparinblut (Erythrozyten- lysat)	PBG-D katalysiert die Bildung von Uroporphyrinogen aus PBG, Oxidation zu Uroporphyrin, das spektrometrisch bestimmt wird.	7,3–15,8 nmol/(s × L) Erythrozyten	<ul style="list-style-type: none"> erniedrigt bei akut. intermittierender Porphyrie (in 50 % zwischen 3,0–5,5 nmol/s/L), Störung wird als primärer genetischer Defekt betrachtet, der unabhängig von der Porphyrinvorläufer- (DALA, PBG) und Porphyrinausscheidung im Urin bei allen Genträgern vorhanden ist, aber auch nicht immer zu einer Ausprägung der AIP führt wichtige präventivmedizinische Analyse zur Erkennung von Genträgern (Familienanamnese, insbes. bei Kindern) neben der Analyse der Stuhlporphyrine sicheres differentialdiagnostisches Kriterium zur Abgrenzung einer AIP von Porphyria variegata und Koproporphyrrie (die alle eine täuschend ähnliche abdominale und schwere neurologische Symptomatik und analoge Ausscheidungsmuster der Porphyrine im Urin entwickeln) oft kompensatorisch erhöht bei chronischen hepatischen Porphyrien einschließlich PCT mit verminderter URO-D-Aktivität
Uroporphyrinogen- Decarboxy- lase	URO-D	<ul style="list-style-type: none"> hereditäre Formen chronisch hepatischer Porphyrien einschl. Porphyria cutanea tarda (PCT) hepatoerythropo- etische Porphyrie (homozygote PCT) 	Heparinblut (Erythrozyten- lysat)	URO-D katalysiert die Synthese von Koproporphyrinogen aus Uroporphyrinogen. Anschließend HPLC-Analyse der Porphyrine (spez. Koproporphyrin) im Reaktionsansatz	80–120 % eines Blutpools von Nicht- merkmalsträgern	<ul style="list-style-type: none"> in der Leber bei chronisch hepatischen Porphyrien einschließlich manifester PCT vermindert vermindert bei familiärer chronisch hepatischer Porphyrie und in den meisten Fällen Östrogen-induzierter und para-neoplastischer PCT sowie bei PCT unter Hämodialyse als Ausdruck einer genetisch bedingten URO-D-Störung in den Erythrozyten

Porphyrine. Tab. 1. Porphyrine im Urin		
Porphyrine im Urin	Referenzbereich	
	(g/24 h)	(nmol/24 h)
Gesamtporphyrine	< 100	< 120
Uroporphyrin	3–24	4–29
Heptacarboxyporphyrin	0–3	0–4
Hexacarboxyporphyrin	0–2	0–3
Pentacarboxyporphyrin	0–4	0–6
Koproporphyrin	14–78	21–119
Tricarboxyporphyrin	0–2	0–2
Dicarboxyporphyrin	0–1	0–1

Porphyrine. Tab. 2. Porphyrine im Stuhl		
Porphyrine im Stuhl	Referenzbereich	
	(g/g)*	(nmol/g)*
X-Porphyrine	0–2	0–3
Uroporphyrin	1–3	1–4
Heptacarboxyporphyrin	0–3	0–4
Hexacarboxyporphyrin	0–1	0–1
Pentacarboxyporphyrin	1–4	1–5
Isokoproporphyrine	0	0
Koproporphyrin	3–24	5–37
Tricarboxyporphyrin	0–6	0–8
Protoporphyrin	12–85	21–151

* bezogen auf 1 g Trockengewicht

Porphyrine. Tab. 3. Porphyrine in Erythrozyten	
Porphyrine in Erythrozyten	Referenzbereich
Freies Protoporphyrin	500–1800 nmol/L Erythrozyten
Zink-Protoporphyrin	90–150 nmol/L Blut
Koproporphyrin	5–30 nmol/L Erythrozyten
Protoporphyrin	90–640 nmol/L Erythrozyten

Porphyrine. Tab. 4. Porphyrine im Plasma		
Porphyrine im Plasma	Referenzbereich	
	(g/dL)	(nmol/L)
Uroporphyrin	0–0,1	0–1
Koproporphyrin	0–0,2	0–3
Protoporphyrin	0,1–0,8	2–15

sowohl im akuten Schub als auch in den Phasen der Remission erhöht ist.

Bei der Porphyria cutanea tarda findet sich ein charakteristisches Auftreten von Isokoproporphyrinen.

Die Erythroetische Protoporphyrinose weist einen starken Anstieg des Protoporphyrins im Stuhl auf, wobei die Abgrenzung zur Hereditären Koproporphyrinose oder Porphyria variegata durch den Nachweis erhöhter Protoporphyrinkonzentrationen in den Erythrozyten und im Plasma erfolgt.

Erythrozyten

Bei der erythroetischen Protoporphyrinose, aber auch bei den rezessiv vererbten Varianten der normalerweise autosomal dominant vererbten akuten Porphyrie-Formen Porphyria variegata und Hereditäre Koproporphyrinose findet sich ein starker Anstieg der Konzentration freien Protoporphyrins in den Erythrozyten.

Plasma

Die erythroetische Protoporphyrinose ist durch einen Anstieg der Protoporphyrin-Konzentration im Plasma gekennzeichnet. Bei der kongenitalen erythroetischen Porphyrie findet sich eine Erhöhung sämtlicher Porphyrinmetabolite.

Literatur. Doss MO (2000) Porphyrie. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die Medizinische Diagnostik. TH Books, Frankfurt/Main, S 458–474
Bickers DR, Frank J (2003) The porphyrias. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K et al (eds) Dermatology in General Medicine. 6. Aufl. McGraw Hill, New York, pp 1435–1466

Positionseffekt

R. WEISKIRCHEN

Definition. Nicht beabsichtigte Veränderung, die durch ein eingebrachtes ▶ Gen an der Einbaustelle im ▶ Genom (Position) hervorgerufen wird

i Der Positionseffekt kann natürlich durch ▶ chromosomale Änderungen oder ▶ Crossing-over zustande kommen. Er kann die Ausprägung von eingebrachten, fremden Genen direkt oder indirekt beeinflussen.

Positive Likelihood Ratio

▶ Likelihood Ratio, positives

Positive Reaktanten der Akute-Phase-Reaktion

▶ Akute-Phase-Proteine

Positiver Vorhersagewert

▶ Vorhersagewert, positiver

Postanalytische Phase

W.G. GUDER

Synonym(e). Postmetrologische Phase

Englischer Begriff. postanalytical phase; postmetrological phase

Definition. Die postanalytische Phase laboratoriumsdiagnostischer Prozesse umfasst alle Prozesse und ihre technischen und geistigen Inhalte, die zwischen der Erstellung des Messwerts und der medizinischen Entscheidung auf der Basis des Befunds ablaufen.

i Nach Ablauf der analytischen Phase liegt ein Messwert vor, der auf technischer, biologischer und nosologischer Ebene zum interpretierten ▶ Befund wird und als solcher Grundlage für diagnostische, prognostische oder therapeutische ärztliche Entscheidungen ist. Dabei sind folgende Prozesse zu berücksichtigen:

Technische Ebene: formale Kontrolle (Identität, Material, System), analytische Beurteilung inkl. ▶ Qualitätskontrolle, statistische Beurteilung möglicher analytischer ▶ Störgrößen.

Biologische Ebene: Beurteilung von Einflussgrößen, Plausibilitäts-

kontrolle, Transversalbeurteilung (z. B. Vergleich mit ► **Normalbereich**), Longitudinalbeurteilung (Vergleich mit Vorwerten).

Nosologische Ebene: pathophysiologische Beurteilung, Bewertung von ► **Einflussgrößen** beim Patienten, Zuordnung zu definierten Krankheiten und Entscheidungsgrenzen, differenzialdiagnostische Beurteilung.

Diese Prozesse können von kompetenten Laboratorien bis zur biologischen Ebene durchgeführt werden und führen so vom Messwert zum Befund. Die nosologische Ebene ist normalerweise nur mit Kenntnis weiterer Informationen zum Patienten, Ergebnissen anderer Untersuchungen und der Krankengeschichte durchführbar und ergibt den interpretierten Befund, der als Grundlage medizinischer Entscheidungen dient.

Literatur. Wissner H, Bertsch T (2009) Aussage und Nutzen von Laborergebnissen. In: Guder WG, Nolte J (Hrsg) Das Laborbuch für Klinik und Praxis. 2. Aufl. Elsevier, Urban und Fischer, München, S 21–38

Postanalytische Qualität

► Qualität, extraanalytische

Post-Genom-Ära

R. WEISKIRCHEN

Definition. Zeitpunkt nach Aufschlüsselung des humanen ► **Genoms**, in der die Funktion einzelner ► **Gene** und ihre mögliche Verwendung für therapeutische Anwendungen erforscht wird

i Durch das humane Genomprojekt wurde das menschliche ► **Erbgut** entziffert, eine Arbeit, die erst die Rohdaten für das Verständnis humanen Lebens geliefert hat. In der sich anschließenden Post-Genom Ära wird es um eine sinnvolle Interpretation dieser Datenflut gehen. So wird die Frage anstehen, wie die Aktivität der Gene gesteuert wird und wie diese in Netzwerken zusammenspielen. Ein zentrales Forschungsthema wird dabei die Funktionsanalyse der Gene sein. Zur Post-Genom-Ära wird auch die praktische Umsetzung des Wissens um die Erbinformation gehören (z. B. zum Einsatz in der ► **Gentherapie**).

Postheparinplasma

K.J. LACKNER, D. PEETZ

Englischer Begriff. post-heparin plasma

Definition. Nach i.v.-Injektion von Heparin gewonnenes Plasma

i Bestimmte Analyte, wie z. B. die Lipoproteinlipase, sind an Heparansulfate des Gefäßendothels gebunden. Durch Gabe von meist

unfraktioniertem Heparin als Bolusinjektion werden diese Proteine freigesetzt und können analytisch erfasst werden.

Postmetrologische Phase

► Postanalytische Phase

Postnataltest

R. WEISKIRCHEN

Englischer Begriff. postnatal testing

Definition. Durchführung von labormedizinischen oder zytologischen Untersuchungen unmittelbar nach Entbindung

Physikalisch-chemisches Prinzip. Postnataltests können sich sowohl auf die Mutter (post partum) als auch auf den Säugling beziehen. Sie können als Screeningverfahren (z. B. PKU ► **Phenylbrenztraubensäure im Urin**), in Abhängigkeit von einer entsprechenden Familienanamnese oder bei einem aktuell auftretenden Verdacht durchgeführt werden. ► **Chromosomenanalysen** werden zum Ausschluss von: Klinefelter-Syndrom (XXY), Turner-Syndroms (X0), Down-Syndroms (► **Trisomie 21**) angewendet. Ebenso werden sie eingesetzt bei Veranlagung zu rezidivierenden Aborten.

Untersuchungsmaterial. Chromosomenanalysen im Bereich der Postnataldiagnostik werden i. d. R. aus dem heparinisierten Vollblut durchgeführt.

Postversand von Proben

► Versand von Proben, Gesetze

Pot

T. ARNDT

Definition. Straßename/Deckname für Haschisch (► **Straßennamen, von Drogen: Cannabinoide**).

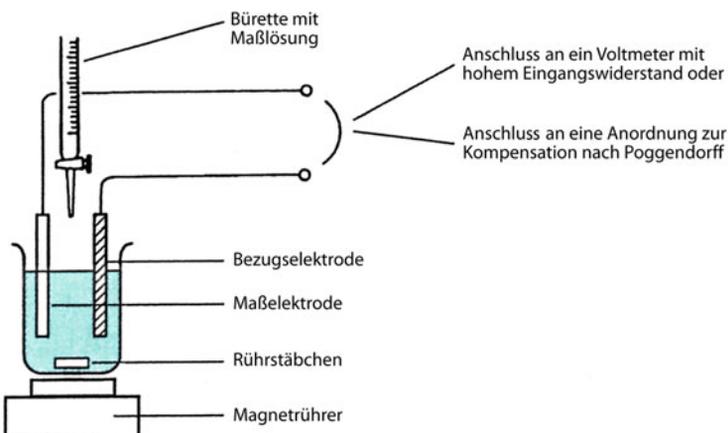
Potenziometrie

T. ARNDT

Synonym(e). Potenziometrische Titration

Englischer Begriff. potentiometry

Definition. Elektrochemische Analysemethode, die die Konzentrationsabhängigkeit der Potenzialdifferenz zwischen einer Referenzelektrode und einer Messelektrode zur analytischen Aktivitäts- oder Konzentrationsbestimmung nutzt (► **Abb. 1**).



Potenziometrie. Abb. 1. Messanordnung für potenziometrische Titrations [aus: Latscha (2004)]

i Die potenziometrische Messanordnung besteht in ihrer allgemeinsten Form aus einer Messzelle mit der Analysenprobe, in die eine Mess-(Indikator-) und eine Referenzelektrode (Bezugselektrode) eintauchen und einem hochohmigen Potenziometer (Millivoltmeter) zur (praktisch) stromlosen Messung der Potenzialdifferenz zwischen beiden Elektroden. Theoretische Basis der Potenziometrie ist die **Nernst-Gleichung**. Die häufigste Anwendung der Potenziometrie ist die pH-Messung mit der pH-Elektrode (**pH-Wert**). Im klinisch-chemischen Labor stehen potenziometrische Messungen mit **Ionenselektiven Elektroden** zur Na^+ -, K^+ - und Cl^- -Konzentrationsbestimmung im Vordergrund. Wird die Potenziometrie zur Endpunkterkennung in der Maßanalyse (**Titration**) herangezogen, spricht man von potenziometrischer Titration. Dabei zeigt die sprunghafte Änderung des Elektrodenpotentials das Erreichen des Endpunktes (Äquivalenzpunktes) der Titration an.

In der Klinischen Chemie werden die Begriffe „direkte und indirekte Potenziometrie“, im Zusammenhang mit dem Einsatz von Ionenselektiven Elektroden auch „direkte und indirekte Messung“, zur Unterscheidung von potenziometrischen Analysen in der unverdünnten (direkte Potenziometrie) bzw. verdünnten Probe (indirekte Potenziometrie) verwendet. Tatsächlich resultieren aus der Probenverdünnung Effekte, die unmittelbaren Einfluss auf das Endergebnis haben. So wird bei direkter Messung die Konzentration der freien Ionen, d. h. die in der Regel auch physiologisch wirksame Fraktion gemessen, während bei der indirekten Messung die Gesamtionenkonzentration, also z. B. auch die proteingebundene, in der Regel physiologisch inaktive, Fraktion erfasst wird.

Allgemein betrachtet ist eine Probenverdünnung gewöhnlich ein wesentlicher Bestandteil der (klinisch-chemischen) Analytik, ohne dass dabei zwischen direkter und indirekter Messung unterschieden wird. Die o.g. Differenzierung von direkter und indirekter Potenziometrie ist aus dieser Sicht ungewöhnlich. Verständlicher wäre eine Nomenklatur, die den Unterschied zwischen der Bestimmung der Konzentration der freien Ionen bzw. der Gesamtionenkonzentration hervorhebt.

Anmerkung: In der klassischen chemischen Analytik wird der Begriff direkte Potenziometrie für Analysen die unmittelbar auf einer potenziometrischen Bestimmung von Ionenaktivitäten oder -konzentrationen beruhen benutzt (z. B. Analyse mit Ionenselektiven Elektroden), während indirekte Potenziometrie Titrationen mit potenziometrischer Endpunkterkennung bedeutet. Die unterschiedliche Verwendung der beiden Begriffe in klinisch-chemischer bzw. chemischer Analytik verdeutlicht den Bedarf an einer einheitlichen Nomenklatur.

Literatur. Latscha HP, Linti GW, Klein HA (2004) Analytische Chemie. Chemie-Basiswissen III. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Näser KH, Peschel G (1986) Physikalisch-chemische Meßmethoden. Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig

Potenziometrische Strippinganalyse

D. MEISSNER

Synonym(e). cPSA

Englischer Begriff. potentiometric stripping analysis

Definition. Elektrochemische Methode zur Bestimmung von Spurenelementen

i Das Verfahren ist eine spezielle Anwendung der **Potenziometrie**, mit dem auch sehr niedrige Konzentrationen von Metallen gemessen werden können. Die Anreicherung erfolgt auf einer Quecksilber- oder Goldfilmelektrode. Der Computer, der den Prozess steuert und die Auswertung vornimmt, ermöglicht es, die Anreicherungsphase über wenige Minuten festzulegen und die Strippingzeit in der Auflösungphase im Millisekundenbereich zu messen. Das Verfahren ist besonders zur Analyse kleiner Serien, zur Bestimmung von selten vorkommenden Elementen und zur Bearbeitung spezieller Fragestellungen, z. B. in der Toxikologie, geeignet.

Literatur. Schüttig R, Meißner D (1993) Die computergestützte potenziometrische Strippinganalyse – eine Möglichkeit zur Spurenele-

mentanalytik im klinischen Labor. In: Dörner K (Hrsg) Akute und chronische Toxizität von Spurenelementen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S 55–59

Potenziometrische Titration

► Potenziometrie

Powder

T. ARNDT

Definition. Straßenname/Deckname für Kokain (► **Straßennamen von Drogen**: Kokain).

Power

R.-D. HILGERS, N. HEUSSEN, S. STANZEL

Synonym(e). Güte; Macht

Englischer Begriff. power

Definition. Power beschreibt die Wahrscheinlichkeit für die Annahme der **Alternativhypothese**, wenn die Alternative tatsächlich zutrifft.

i Die Power bezeichnet die Wahrscheinlichkeit für das korrekte Verwerfen der **Nullhypothese** und gibt die Größenordnung an, mit der ein vorhandener Unterschied mittels eines statistischen Tests (**Test, statistischer**) aufgedeckt werden kann. Sie berechnet sich aus $(1 - \beta)$, wobei β die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art (**Irrtumswahrscheinlichkeit** β) bezeichnet. Im Rahmen diagnostischer Tests (**Test, diagnostischer**) findet sich in Analogie zur Power des statistischen Tests der Begriff der Sensitivität (**Sensitivität, diagnostische**).

Literatur. Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

PP

► Pankreatisches Polypeptid; ► Protoporphyrin

PP-Faktor (Pellagraschutzfaktor)

► Niacin

PPi-Sequenzierung

► Pyro-Sequenzierung

ppm

T. ARNDT

Synonym(e). Parts per million

Englischer Begriff. parts per million

Definition. Angabe für den millionsten Teil einer Quantität. Die Verwendung von ppm (p.p.m.) ist nicht SI-konform und wird nicht empfohlen.

i Dennoch werden Verunreinigungen in einem reinen Stoff oder Konzentrationen von Lösungen noch immer in ppm (oder ppb = parts per billion) angegeben. Dabei entspricht 1 ppm bezogen auf den Masseanteil eines Gemisches 1 $\mu\text{g/g}$ (1 ng/mg). Bei Konzentrationsangaben wässriger Lösungen mit identischer Dichte des Lösungsmittels (Wasser) und des gelösten Stoffes entspricht 1 ppm in guter Näherung 1 mg/L.

PR

Thrombozytenreaktivitätsindex nach Grottemeyer

Präalbumin

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Synonym(e). Transthyretin; Tryptophanreiches Präalbumin; PÄ

Englischer Begriff. prealbumin; thyroxine-binding prealbumin; TBPA

Definition. Aus vier Untereinheiten bestehendes, Tri- und Tetraiodthyronin (► **Thyroxin**)-bindendes und mit Retinol-bindendem Protein (► **Retinol-bindendes Protein**) komplexiertes Serumprotein mit kurzer Halbwertszeit und klinischer Bedeutung für die Evaluation des (Protein-) Ernährungszustands.

Molmasse. 55 kDa

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Kohlenhydratfreies, aus vier identischen Untereinheiten (Homotetramer) zusammengesetztes, Tryptophan-reiches, in den Hepatozyten gebildetes Serumprotein (Molmasse 55 kDa) mit Halbwertszeit von etwa 2 Tagen. Seine Bezeichnung leitet sich von der gegenüber ► **Albumin** größeren anodischen Wanderungsgeschwindigkeit in der ► **Elektrophorese** bei pH 8,6 ab, sodass dieses Protein im Elektropherogramm vor dem Albumin positioniert ist und einem relativen Proteinanteil von < 2,5 % entspricht. Das tetramere Molekül bindet ein Molekül Retinol-Bindungs-Protein (RBP) und bis zu zwei Moleküle ► **Thyroxin** oder ► **Triiodthyronin** an jeweils differnten, voneinander unabhängigen Bindungsstellen. Bis zu 50 % des zirkulierenden PÄ sind an Retinol-Bindungs-Protein gebunden. PÄ bindet etwa 10–25 % von T4 und weniger als 10 % von T3 mit relativ niedriger Affinität. Nur die tetramere Form ist zur Ligandenbildung fähig.

Funktionelle Bedeutung:

- Bindung und Transport von Tri- und Tetraiodthyronin (T3, T4): Affinität ist geringer als die des Thyroxin-Bindungs-Globulins (TBG) aber höher als die des Albumins. Weniger als 1 % des PÄ hat ► **Thyroxin** gebunden
- Bindung und Transport des niedermolekularen (Molmasse 21 kDa) Retinol-bindenden Proteins: Dadurch Verhinderung der glomerulären Filtration von RBP. Damit kommt PÄ indirekt eine Funktion im Vitamin-A-Transport über RBP-Bindung zu.

Halbwertszeit. ~2 Tage

Funktion und Pathophysiologie. Aufgrund der kurzen Plasmahalbwertszeit wirken sich hepatozellulär bedingte oder durch Unter- bzw. Fehlernährung hervorgerufene Synthesestörungen sehr rasch auf eine Verminderung der PÄ-Konzentration im Serum aus. Darüber hinaus ist PÄ ein sensitiver negativer Reaktant der ► **Akute-Phase-Reaktion**, dessen Konzentration um 20 % und mehr bei akuten Entzündungen fallen kann.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, EDTA-, Heparin-, Citrat-Plasma, Liquor

Probenstabilität. Analytstabilität bei 4 °C etwa 3 Tage, bei –20 °C bis 6 Monate, bei –70 °C unbeschränkt.

Präanalytik. ► Lipämie- und ► Hämolyse-freies Serum.

Analytik. ► Immunnephelometrie, ► Immunturbidimetrie, ► Immundiffusion, radiale

Referenzbereich — Erwachsene. Serum: 0,10–0,40 g/L

Referenzbereich — Kinder. Kinder und Jugendliche: 0,12–0,33 g/L

Indikation.

- Beurteilung des (Protein-) Ernährungszustandes, z. B. bei parenteraler Ernährung
- Beurteilung der (Protein-) Syntheseleistung der Leber (anabole Leberzellfunktion).

Interpretation. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit ist PÄ ein wesentlich sensitiverer Parameter der aktuellen Leberzellsyntheseleistung als Albumin und ► **Transferrin**. Neben der durch Leberzellinsuffizienz

bedingten Synthesestörung sind Mangel- und Fehlernährungen, z. B. bei parenteraler Substitution Ursachen frühzeitiger PÄ-Erniedrigung (► **Tab. 1**). Deshalb wird PÄ eingesetzt als Kenngröße des (Protein-) Ernährungszustandes, wenn eine Akute-Phase-Reaktion als Ursache der Erniedrigung ausgeschlossen ist.

Präalbumin. Tab. 1. Ursachen abweichender Präalbuminkonzentrationen

Erniedrigung	Erhöhung
(Protein-) Mangelernährung <ul style="list-style-type: none"> – Kachexie – Malignome – Fasten Akute-Phase-Reaktion <ul style="list-style-type: none"> – Infektionen – rheumatoide Arthritis u. a. Leberzellinsuffizienz <ul style="list-style-type: none"> – akute und chronische Hepatitis – Zirrhose Hyperthyreose, Thyreotoxikose <ul style="list-style-type: none"> – Zinkmangel – zystische Fibrose – Östrogene 	Kortikoidmedikation <ul style="list-style-type: none"> – orale Kontrazeptiva – Hypothyreose – M. Hodgkin

Diagnostische Wertigkeit. Im Vergleich zu Retinol-bindendem Protein ist PÄ die zu bevorzugende Kenngröße des Ernährungszustandes. Bei Lebererkrankungen korreliert die Abnahme mit dem Schweregrad der Leberzellschädigung und ist empfindlicher als ► **Pseudocholesterase** mit einer Halbwertszeit von 10 Tagen.

Literatur. Hutchinson DR, Halliwell RP, Smith MG et al (1981) Serum „prealbumin“ as an index of liver function in human hepatobiliary disease. Clin Chim Acta 114:69–74

Präanalytik

► Präanalytische Phase

Präanalytische Phase

W.G. GUDER

Synonym(e). Prämetrologische Phase

Englischer Begriff. preanalytical phase; premetrological phase

Definition. Alle die Probe betreffenden Vorgänge und Arbeitsschritte einer laboratoriumsmedizinischen Untersuchung von der Patienten-vorbereitung bis zur Entnahme der analytischen Portion im Analysesystem.

❗ In den letzten Jahren ist das Bewusstsein für die Bedeutung der ► **Probennahme**, des Transports und der ► **Probenvorbereitung** für die Qualität des laboratoriumsmedizinischen Befundes stark gewachsen. Nach einer jüngeren Übersicht haben 40–75 % aller Fehler von Laboratoriumsbefunden in dieser Phase ihre Ursache. Dies ist wesentlich durch die immer besser werdende Standardisierung und Qualitätssicherungsmaßnahmen in der analytischen Phase bedingt. Dies führte zur Definition der präanalytischen Phase, die auch im Zeitablauf des gesamten diagnostischen Prozesses mehr als 50 % ausmacht. Sie umfasst folgende Prozesse:

- Wahl der Untersuchung
- Auswahl der Probe und des Zeitpunktes und anatomischen Orts der Probennahme
- Patientenvorbereitung (z. B. Diät, Körperlage, Aufklärung)
- Gewinnung des Untersuchungsmaterials inklusive aller dazu notwendigen Materialien und Prozesse
- Transport und Aufbewahrung der Probe
- Probenvorbereitung mit Gewinnung der analytischen Probe.

Die einzelnen Prozeduren und deren Dokumentation sind mittler-

weile fester Bestandteil der BÄK-Richtlinien (► **Bundesärztekammer**) sowie der ► **DIN-EN-ISO-Norm 15185**.

Literatur. Guder WG (2009) Die Qualität labormedizinischer Untersuchungen in der präanalytischen und analytischen Phase. In: Guder WG, Nolte J (Hrsg) Das Laborbuch für Klinik und Praxis. 2. Aufl. Elsevier, Urban und Fischer, München, S 1–20

Guder WG, Narayanam S, Wisser H, Zawta B (2009) Diagnostic Samples: From the Patient to the Laboratory. 4th ed. Wiley-Blackwell, Weinheim

Bonini P, Plebani M, Ceriotti F, Rubolli F (2002) Errors in Laboratory Medicine. Clin Chem 48:691–698

DIN EN ISO 15189 (2007) Medizinische Laboratorien – Besondere Anforderungen an die Qualität und Kompetenz. Beuth-Verlag, Berlin
Bundesärztekammer (2008) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. D Arztebl 105:C301–315; www.bundesaeztekammer.de

Präanalytische Qualität

► Qualität, extraanalytische

Präanalytische Zeit außerhalb des Labors

► Transportzeiten von diagnostischen Proben

Prädiktiver Wert

► Vorhersagewert

Prä-β1-HDL

T. ARNDT

Englischer Begriff. pre-β1-HDL

Definition. In der zweidimensionalen Elektrophorese von Apolipoprotein-A-I-haltigen High Density Lipoproteinen (HDL) darstellbare HDL-Subfraktion

❶ In der eindimensionalen ► **Lipoprotein-Elektrophorese** von Nüchternplasma stellen sich gewöhnlich drei Fraktionen dar (α, prä-β und β, entsprechend den HDL, VLDL und LDL). Setzt man dagegen eine zweidimensionale Elektrophorese ein (► **Elektrophorese, zweidimensionale**), lassen sich diese Fraktionen in weitere Subfraktionen auftrennen. Die α-Fraktion lässt sich nach Ladung und Partikelgröße und anschließendem Apo-A-I-► **Immunblot** in mindestens fünf Apo-A-I-haltige Fraktionen auftrennen, die als Prä-β1-HDL und α1 bis α4-HDL bezeichnet werden.

Prä-β1-HDL sind sehr kleine, noch unreife HDL, die vor allem Apo A-1 und ► **Phospholipide**, nicht aber ► **Cholesterinester** und ► **Triglyzeride** enthalten. Sie reifen zu „normalen“ HDL-Partikeln der α-Fraktion und sind damit für den Rücktransport des Cholesterins zur Leber von großer Bedeutung.

Im Plasma von Patienten mit koronaren Herzkrankungen und mit Dyslipoproteinämien wurden wiederholt erhöhte Konzentrationen von Prä-β1-HDL gefunden, wobei das Ausmaß der Erhöhung mit dem koronaren Risiko korrelieren soll. Prä-β1-HDL werden deshalb als eine Kenngröße einer (sich entwickelnden) kardiovaskulären Erkrankung diskutiert. Eine abschließende Bewertung bzgl. der diagnostischen Validität ist noch nicht möglich.

Literatur. Rosenson RS et al (2011) HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. Clin Chem 57:392–410

Präimplantationsdiagnostik

R. WEISKIRCHEN

Synonym(e). PID

Englischer Begriff. preimplantation genetic diagnosis; PGD

Definition. Untersuchung des embryonalen Erbguts bei einer künst-

lichen Befruchtung außerhalb des Körpers im Reagenzglas (In-vitro-Fertilisation)

Physikalisch-chemisches Prinzip. Die PID betrifft die Analyse des Erbmaterials eines Organismus in der frühen vorgeburtlichen Entwicklung. Die Beurteilung der zur Anwendung kommenden Verfahren setzt daher die Kenntnis von Grundtatsachen der ► **Genetik**, des Befruchtungsvorgangs und der vorgeburtlichen Entwicklung voraus. Dabei wird die befruchtete Eizelle vor der Implantation in den Mutterleib auf eventuelle, genetische Defekte hin überprüft, um bei möglichen Erbschäden einer späteren Abtreibung vorzubeugen. Embryonen, die Schäden aufweisen, werden also erst gar nicht in den Körper eingepflanzt.

Die Bundesärztekammer hat zu dieser Thematik im Jahre 2011 ein Memorandum verfasst, in dem Detailfragen zur Durchführung, Indikation sowie verschiedene medizinische, ethische und rechtliche Aspekte der PID diskutiert werden.

Literatur. Diedrich K, Griesinger G, Hepp H, Hilland U, Kentenich H, Koch HG, Krefß H, Montgomery FU, Nieschlag E, Schulze J, Scriba PC, Wiesing U (2011) Memorandum zur Präimplantationsdiagnostik (PID). Deutsches Ärzteblatt 108:A1701–A1708

Präkallikrein

P. KIEFER, T. STIEP

Synonym(e). Fletcher factor; EC 3.4.21.34

Englischer Begriff. prekallikrein

Definition. ► **Präkallikrein** ist die inaktive Vorstufe der Serinprotease Kallikrein, die ► **Plasminogen**, ► **Urokinase** und High Molecular Kininogen (HMWK) aktivieren kann.

❶ Präkallikrein (Molmasse 86 kDa) wird in Hepatozyten gebildet und liegt im Plasma in einer Konzentration von 42 + 3 mg/L vor, wobei ~ 75 % in der Zirkulation an HMWK gebunden ist und der Rest als freies PK zirkuliert (► **Kallikrein-Kinin-System**). Aktivierung durch FXIIa an Endotheloberflächen oder durch FXII-Fragment im Blut führt durch Spaltung der Peptidbindung (Arg371-Ile372) zur Bildung einer schweren Kette (371 AS-Reste, 53 kDa) und einer leichten Kette (248 As, 33 kDa), die über eine Disulfidbindung zusammengehalten werden. Die Leichtkette enthält das katalytische Center und ist auch isoliert noch katalytisch aktiv. Im Plasma wird Kallikrein sehr rasch durch ► **α₂-Makroglobulin** und ► **C1-Inhibitor** (C1-INH) inaktiviert. C1-INH bildet einen 1:1 stoichiometrischen Komplex mit Kallikrein, wobei die proteolytische Aktivität des Enzyms inaktiviert wird, aber auch die inhibitorische Funktion von C1-INH verloren geht.

Die Aktivierung des Kontaktsystems (dazu gehören der ► **Gerinnungsfaktor XII**, Präkallikrein (PK) und High-Molecular-Weight Kininogen (HK, HMWK) erfolgt, wenn PK in Gegenwart von HK an die Endotheloberfläche gebunden wird. HK wird aktiviert und setzt Bradykinin frei. Für diese Funktion ist FXIIa nicht erforderlich. Bindung von PK an HK auf Endothelzellen führt auch zur Aktivierung von PK zu Kallikrein durch eine Cysteinproteinase. Präkallikrein-Aktivierung ist ebenfalls von FXIIa unabhängig, obwohl die Anwesenheit von FXIIa die Aktivierung von PK beschleunigt. Bradykinin-Freisetzung durch HK nach Aktivierung durch Kallikrein führt zur Sekretion von Plasminogenaktivator durch die Endothelzelle. Kallikrein spaltet Prourokinase in den te-uPA und führt damit zum Anstieg von Plasmin.

Obwohl Patienten mit einem Mangel an FXII, PK oder HMWK eine deutlich verlängerte aPTT aufweisen, scheinen solche Patienten kein Blutungsrisiko zu haben. Ob hier ein gering erhöhtes Thromboserisiko vorliegt, ist noch nicht endgültig geklärt. In der Regel wird ein Faktorenmangel des Kontaktsystems durch aPTT basierte Gerinnungstests mit Mangelplasmen durchgeführt. Längere Inkubationen des aPTT Reagenz (gerinnungsaktive Phospholipide) führen zur Aktivierung von FXII, so dass es dann trotz des PK-Mangels zu einer Normalisierung der aPTT kommt. Zur Abklärung eines sehr seltenen hereditären PK-Mangels oder eines erworbenen Mangels bei schweren Leberfunktionsstörungen, nephrotischem Syndrom, Verbrauchs-koagulopathien oder eines septischen Schocks können kommerzielle

chromogene Tests eingesetzt werden. Plasmaproben sollten nicht gekühlt werden, um eine Kälteaktivierung des PK zu vermeiden.

Literatur. Kitchens CS (2002) The Contact System. Arch Pathol Lab Med 126:1382–1386

Praktikabilität eines Untersuchungsverfahrens

G. SCHUMANN

Englischer Begriff. practicability of laboratory tests

Definition. Praktikabilität umfasst alle Attribute eines analytischen Systems, die dessen Anwendung in einem Laboratorium bezüglich des organisatorischen und funktionellen Status beeinflussen und bestimmen, insbesondere unter den Aspekten Installation, Arbeitsfluss, Qualitätssicherung, trouble-shooting und Flexibilität.

i Die Bestimmung der Praktikabilität ist neben der analytischen Zuverlässigkeit und der Kosten-Nutzen-Relation ein wesentlicher Bestandteil jeder Evaluation eines Untersuchungsverfahrens. Die Vorgehensweise bei der Ermittlung der Praktikabilität ist von Stockmann et al. beschrieben. Neben den analytischen Kriterien entscheiden die Praktikabilitätsmerkmale wie Zeitaufwand, instrumenteller und personeller Aufwand, Reagenzienkosten, Kosten für Einmalartikel und Abfallbeseitigung, Energie- und Wasserkosten, Raumbedarf, Geräuschpegel, Betriebssicherheit, Bedienbarkeit des Instrumentariums, Mechanisier- und Automatisierbarkeit sowie Folgekosten aufgrund instabiler Reagenzien und überdurchschnittlich hohem Aufwand an Qualitätssicherungsmaßnahmen über die Einsatzmöglichkeiten einer ▶ **Messmethode** oder ▶ **Tests** in einem (Routine-)Labor.

Literatur. Stockmann W et al (1993) Criteria of practicability. In: Haeckel R et al (eds) Evaluation Methods in Laboratory Medicine. VCH, Weinheim, S 185–201

Praktische analytische Empfindlichkeit

▶ Empfindlichkeit, maximale analytische und praktische analytische

Prä-β-Lipoproteine

▶ Very Low Density Lipoprotein; ▶ Prä-β1-HDL

Prämetrologische Phase

▶ Präanalytische Phase

prä-mRNA

▶ Transkript, primäres

Pränatale Diagnostik

▶ Pränataltest

Pränatales Screening

▶ Tripletest

Pränataltest

R. WEISKIRCHEN

Synonym(e). Schwangerschaftsdiagnostik; pränatale Diagnostik

Englischer Begriff. prenatal testing

Definition. Pränatalteste sind Untersuchungen, die während der Schwangerschaft durchgeführt werden und es erlauben, bestimmte schwerwiegende Erkrankungen und Fehlbildungen des Ungeborenen zu erkennen.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Die wichtigsten Methoden der

Pränataldiagnostik sind die Ultraschalluntersuchung (Sonographie), Untersuchungen von Hormonkonzentrationen im mütterlichen Blut (serologische Untersuchungen, z. B. der Triple-Test = Konstellation von AFP, freies Östrogen und HCG im mütterlichen Serum), die ▶ **Chorionzottenbiopsie** und die ▶ **Amniozentese** zur Analyse von ▶ **Chromosomen** oder Erbschäden.

Einsatzgebiet. Pränataltests sind i. d. R. immer indiziert, insbesondere bei: mütterliches Alter über 35 Jahre, erhöhte oder verminderte Konzentration von AFP im mütterlichen Serum, pathologische Ereignisse im Triple-Test, vorherige Geburt eines behinderten Kindes, vorherige Totgeburt oder Kindstod in der Neonatalperiode, angeborene Behinderung von Mutter oder Vater, balancierte ▶ **Translokation** bei Vater oder Mutter, angeborene Erbkrankheiten in der Familie, interistische Erkrankungen der Mutter, Kontakt der Mutter mit ▶ **Teratogenen**, Infektionen der Mutter.

Untersuchungsmaterial. Untersuchungsmaterial wird durch ▶ **Amniozentese** (ab der 15. SSW), ▶ **Chorionzottenbiopsie** (ab der 9. SSW), Feinnadelpunktion fetaler Organe oder Körperhöhlen (ab der 15. SSW), Punktion der Nabelschnur (▶ **Chordozentese**) und des fetalen Herzens (ab der 20. SSW), Fetoskopie zur Gewinnung fetaler Blut- und Organproben (ab der 18. SSW), durch Isolation von fetaler Zellen aus dem mütterlichen Kreislauf gewonnen.

Instrumentierung. Abhängig von der durchgeführten Untersuchung

Spezifität. Sie erlaubt bestimmte Erkrankungen, Fehlbildungen und mögliche Prädispositionen für Erkrankungen des ungeborenen Lebens zu erkennen.

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Über 95 % aller Entwicklungstörungen, die vorgeburtlich diagnostiziert werden, stammen aus den Untersuchungsbefunden der Schwangerenvorsorge. Da einer großen Zahl diagnostizierbarer Störungen nur sehr wenige pränatale Therapien gegenüberstehen, ist im Falle eines positiven Befunds die häufigste „Therapie“ der Schwangerschaftsabbruch.

Literatur. Thomas I (Hrsg) (2005) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books, Frankfurt/Main

PR3-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen Proteinase 3

Präsenzdiagnostik

T. ARNDT

Definition. Eine bezüglich Ort und Zeit unscharf definierte und deshalb heute kaum noch benutzte Bezeichnung für eine patientennahe Analytik.

i Es kann die Verfügbarkeit der Analytik rund um die Uhr im Rahmen der ▶ **Notfall-Analytik** oder auch die patientennahe Analytik, das heißt die Präsenz des Labors im Haus oder am Behandlungsplatz (▶ **Patientennahe Sofortdiagnostik**) gemeint sein.

Prättest-Wahrscheinlichkeit

▶ Prävalenz

Prävalenz

R.-D. HILGERS, N. HEUSSEN, S. STANZEL

Synonym(e). A-priori-Wahrscheinlichkeit; Vortest-Wahrscheinlichkeit; Prättest-Wahrscheinlichkeit

Englischer Begriff. prevalence; a priori probability

Definition. Prävalenz bezeichnet die Wahrscheinlichkeit für eine bestimmte Krankheit in der ▶ **Grundgesamtheit**

i Die Prävalenz wird geschätzt durch den Quotienten aus der Zahl

der Erkrankten (an einer bestimmten Krankheit) und der Gesamtheit der Bevölkerung [d. h. der Quotient $(a + c) / (a + b + c + d)$; s. Tab. 2 im Stichwort ► **Vierfeldertafel**]. Die Prävalenz gibt die Wahrscheinlichkeit dafür an, dass ein zufällig aus der Grundgesamtheit gezogener Proband erkrankt ist. Deshalb wird vielfach auch der Begriff A-priori-Wahrscheinlichkeit oder Vortest-Wahrscheinlichkeit verwendet. Damit wird ausgedrückt, dass die Prävalenz der Erkrankung bestimmt werden kann, ohne dass Informationen über die aufgetretenen Testergebnisse vorliegen.

In der klinischen Praxis stellt die Schätzung (► **Schätzer**) der Prävalenz kein einfaches Problem dar. Angaben zur Prävalenz beziehen sich meist auf Zeitperioden z. B. Jahresprävalenz, da zu einem bestimmten Zeitpunkt (Tag) mit vertretbarem Aufwand keine geeignete Datenerhebung in einer sich ständig verändernden Population (dynamische Population) erfolgen kann. In die Ermittlung der Jahresprävalenz fließen dann die zu Beginn des Jahres Erkrankten und die Anzahl der Neuerkrankungen in fest definierten Zeitintervallen (► **Inzidenz**) ein.

Literatur. Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Praxisgemeinschaft

T. ARNDT

Definition. Organisationsform der ärztlichen Gruppenpraxis

① Zusammenschluss von zwei oder mehreren Ärzten gleicher und/oder verschiedener Fachrichtungen zur gemeinsamen Nutzung von Praxisräumen und/oder Praxiseinrichtungen und/oder zur gemeinsamen Inanspruchnahme von Praxispersonal bei sonst selbstständiger Praxisführung mit eigener Klientel und Patientenkartei.

Im Gegensatz zur ► **Gemeinschaftspraxis** hat die Praxisgemeinschaft nicht die gemeinsame, jederzeit austauschbare ärztliche Tätigkeit an gemeinsamen Patienten zum Ziel, sondern ausschließlich die Einsparung von Praxiskosten unter Beibehaltung selbstständiger Praxisführung und -abrechnung. Die ► **Laborgemeinschaft** kann als Sonderform der Praxisgemeinschaft bezeichnet werden.

Literatur. Rieder H-J (Hrsg) Lexikon des Arztrechts. Loseblattwerk. CF Müller, Heidelberg

Präzipitatbogen

R. WESTERMEIER

Synonym(e). Präzipitatzone

Englischer Begriff. precipitation arc

Definition. Eine gebogene Präzipitatinlinie, die bei radialer Immun- oder Elektroimmundiffusion im Agarosegel am Äquivalenzpunkt zwischen Antigenen und Antikörper auftritt. Man kann damit Antigene identifizieren und deren Menge abschätzen.

① Ein Präzipitatbogen wird gebildet durch einen dreidimensionalen Antigen-Antikörperkomplex im Gel. Manchmal ist er bereits mit bloßem Auge sichtbar, meist wird er aber mit ► **Coomassie-Färbung** oder ► **Amidoschwarz-Färbung** visualisiert. In Abhängigkeit vom Mengenverhältnis Antikörper zu Antigen befindet sich diese Linie näher am Ausgangspunkt des Antikörpers oder des Antigens. Aus der Position des Präzipitatbogens lassen sich somit auch quantitative Aussagen machen. Solche dreidimensionalen Antigen-Antikörperkomplexe werden nur von polyklonalen, nicht jedoch von monoklonalen Antikörpern gebildet.

Präzipitatbögen erhält man bei der ► **Elektroimmundiffusion**, zweidimensionalen Immundiffusion (► **Immundiffusion, zweidimensionale**) allen möglichen Arten von ► **Immunelektrophoresen**.

Literatur. Lottspeich F, Zorbas H (Hrsg) (1998) Bioanalytik. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, S 75–87

Präzipitation

► Ausfällen

Präzipitationskurve, immunologische

► Heidelberger-Kurve

Präzipitatinlinie

► Präzipitinlinie

Präzipitatzone

► Präzipitabogen; ► Präzipitinlinie

Präzipitieren

► Ausfällen

Präzipitinlinie

R. WESTERMEIER

Synonym(e). Präzipitatzone

Englischer Begriff. precipitation line

Definition. Eine Präzipitinlinie, die bei Immun- oder Elektroimmundiffusion im Agarosegel am Äquivalenzpunkt zwischen Antigenen und Antikörper auftritt. Man kann damit Antigene identifizieren und deren Menge abschätzen.

① Eine Präzipitinlinie wird gebildet durch einen dreidimensionalen Antigen-Antikörperkomplex im Gel. Manchmal ist er bereits mit bloßem Auge sichtbar, meist wird er aber mit Coomassie Brilliant Blau oder Amidoschwarz angefärbt. Je nach dem Mengenverhältnis von Antikörper zu Antigen befindet sich diese Linie näher am Ausgangspunkt des Antikörpers oder des Antigens. Aus der Position der Präzipitinlinie lassen sich somit auch quantitative Aussagen machen. Solche dreidimensionalen Antigen-Antikörperkomplexe werden nur von polyklonalen, nicht jedoch von monoklonalen Antikörpern gebildet. Präzipitinlinien erhält man bei der linearen Immundiffusion nach Oudin (► **Immundiffusion, lineare nach Oudin**).

Literatur. Lottspeich F, Engels JW (Hrsg) (2012) Bioanalytik, 3. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

Präzision

► Messpräzision

Präzisionskontrolle

R.-D. HILGERS, N. HEUSSEN, S. STANZEL

Englischer Begriff. precision control

Definition. Ziel der Präzisionskontrolle ist die Überwachung zufälliger Fehler (► **Fehler, zufälliger**; ► **Fehler, systematischer**)

① Die Kontrolle der Präzision einer Analysenmethode erfolgt durch Einfügen von Kontrollproben zwischen Ansätzen mit Standardlösungen und Ansätzen mit Patientenproben. Die Analyseergebnisse der ► **Kontrollprobe** werden als ► **Stichprobe** angesehen und grafisch auf einer Kontrollkarte (► **Shewhart-Kontrollkarte**) visualisiert. Basierend auf den in diese Kontrollkarte eingetragenen Werten kann entschieden werden, ob sich das Analysensystem „in Kontrolle“ oder „außer Kontrolle“ befindet. Von dem Ergebnis der Stichprobe wird auf die Präzision der gesamten Analysenserie geschlossen.

Literatur. Qualitätskontrolle im Medizinischen Laboratorium von A bis Z – Ein Leitfaden in Schlagworten, 2. Aufl. Behring Diagnostika

Präzisionsmassenbestimmung

B. GÜSSREGEN

Synonym(e). Feinmassenbestimmung; Bestimmung der akkuraten Masse; Bestimmung der exakten Masse

Englischer Begriff. accurate mass measurement (determination); exact mass measurement (determination)

i Bestimmung der monoisotopischen Masse (► **Masse, monoisotopische**) eines Ions auf einige Nachkommastellen. Sie dient zur Ermittlung der Elementarzusammensetzung eines Ions. Die exakte Masse (Feinmasse) für z. B. Chlortoluol (C_7H_9Cl) beträgt unter Berücksichtigung der häufigsten Isotope (1H , ^{12}C und ^{35}Cl) 126,0236 u. Werden die Präzisionsmassen der Ionen bestimmt, spricht man auch von hochaufgelösten Massenspektren oder Hochauflösung. Zur Kalibrierung der Massenskala wird ein interner Standard (Lock-Masse) verwendet.

Pre-B-cell-colony-enhancing-Faktor

► **Visfatin**

Precolumn

► **Vorsäule**

Precursor Ion Scan

B. GÜSSREGEN

Synonym(e). Parent Ion Scan, Vorläufer-Ion

Englischer Begriff. precursor ion scan; parent ion scan

Definition. MS/MS-Experiment zur Analyse auf Vorläuferionen, das zu einem einheitlich vorbestimmten Fragment-Ion führt.

i Scanmethode in der Tandem-Massenspektrometrie (► **Massenspektrometrie**), bei der in Quadrupol 3 ein bestimmtes Fragmention (m/z) selektiert wird. In Quadrupol 1 wird nach allen Precursor(parent)ionen gescannt, aus denen dieses Fragmention in Quadrupol 2 entstanden ist. Dadurch können bestimmte Vorläuferionen, beispielsweise glykosylierte oder phosphorylierte Peptide, anhand ihrer spezifischen Produktionen (Zuckerfragmente bzw. Phosphatgruppe) in einem Gemisch identifiziert werden.

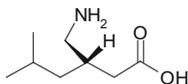
Pregabalin

W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

Englischer Begriff. pregabalin

Definition. Antikonvulsivum.

Struktur. ► **Abb. 1**



Pregabalin. **Abb. 1.** Strukturformel

Molmasse. 159,23 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Die Resorption von Pregabalin nach oraler Gabe erfolgt rasch. Die Bioverfügbarkeit liegt > 90 %, die Substanz wird nicht an Proteine gebunden. Pregabalin wird nicht nennenswert metabolisiert; ~98 % der Substanz werden unverändert im Urin ausgeschieden.

Halbwertszeit. ~6 h

Pathophysiologie. Pregabalin wird eingesetzt zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen, bei der Epilepsie und bei generalisierten Angststörungen. Als Nebenwirkungen sind beschrieben Somnolenz, Schwindel, Sehstörungen sowie Erbrechen. Oft kommt es im Rahmen der Behandlung zu einer Gewichtszunahme.

Untersuchungsmaterial. Serum (S), Plasma (P), Urin.

Analytik. ► **Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie**, ► **GC-MS**, ► **LC-MS/MS**

Indikation. Therapeutisches Drug Monitoring

Interpretation. Therapeutischer Bereich (S, P): 2,8–8,2 mg/L [nach Berry (2005)]

Literatur. Lyrica®. Stand der Information 03/2008. In: FachInfo-Service. Rote Liste Service GmbH, Berlin
Berry D, Millington C (2005) Analysis of Pregabalin at Therapeutic Concentrations in Human Plasma/Serum by Reversed-Phase HPLC. *Ther Drug Monit* 27:451–456

Pregnancy-Associated-Plasma-Protein A

H.M. SCHULTE, J. JACOBEIT

Synonym(e). PAPP-A

Englischer Begriff. pregnancy-associated plasma protein A

Definition. Pregnancy-Associated-Plasma-Protein A ist ein Trophoblastprotein

Struktur. Heterotetramer

Molmasse. 500 kDa

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Es wird im Synzytiotrophoblast der Plazenta gebildet und ist im fetalen und maternalen Serum nachweisbar. Die PAPP-A Konzentration nimmt parallel zur Entwicklung des Trophoblasten zu. Pregnancy-Associated-Plasma-Protein A ist ab dem 28. Tag post conceptionem nachzuweisen. Pregnancy-Associated Plasma Protein A ist ein IGF-1 bindendes Protein.

PAPP-A wird ganz überwiegend im Synzytiotrophoblasten der Plazenta synthetisiert, geringe Anteile werden in kultivierten menschlichen Zellen exprimiert und sezerniert, z. B. Fibroblasten, Osteoblasten, ovarielle Granulosazellen, endometriale Stromazellen und Koronarvaskuläre glatte Muskelzellen. Das zirkulierende PAPP-A in der Schwangerschaft existiert nahezu ausschließlich als ein 500 kDa großer, heterotetramerer 2:2-Komplex mit der Proform des eosinophilen major basic protein (proMBP) (PAPP-A/proMBP-Komplex). Weniger als 1 % des PAPP-A kommt unkomplexiert vor. proMBP wird im extravillösen Zytotrophoblasten synthetisiert.

Funktionell ist PAPP-A als Proteinase mit Spezifität für Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-4 und -5 wirksam. PAPP-A reguliert die biologische Aktivität von IGF-I und IGF-II durch deren proteolytische Freisetzung aus der IGFBP-Bindung. In dem PAPP-A/proMBP-Komplex kommt dem proMBP die Bedeutung eines Inhibitors der proteolytischen Aktivität von PAPP-A zu. Aufgrund der IGF-aktivierenden Funktionen und dem Vorkommen in Fibroblasten und vaskulären glatten Muskelzellen wird PAPP-A eine Rolle bei der Entwicklung von Koronar- bzw. Atherosklerose zugeschrieben.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum gekühlt oder tiefgefroren unter Angabe der Schwangerschaftswoche

Präanalytik. Ikerische, hämolytische und fibrinhaltige Proben, sowie Proben, die eine Trübung aufweisen, stören die Bestimmung

Analytik. TRACE (Time Resolved Amplified Cryptate Emission) (Kryptor®)

Konventionelle Einheit. mIE/L, Angabe der Medianwerte, bezogen auf die vollendete Schwangerschaftswoche post menstruationem (SSW)

Referenzbereich — Frauen. Nichtschwangere < 14 mIE/L

Schwangerschaftswoche (vollendete SSW post menstruationem)	PAPP-A-Konzentration (Medianwerte in mIE/L)
10	390–3600
11	910–5600
12	1240–6650
13	1630–12460

Referenzbereich — Männer. < 14 mIE/L

Indikation. Wird im Erst-Trimesterscreening zusammen mit dem Alter der Frau, der sonographischen Messung der Nackenfalte und dem freien β -HCG für die pränatale Risikoberechnung für Trisomie 21 verwendet.

Interpretation. PAPP-A zeigt vom Normbereich abweichende Werte bei einem drohenden Abort oder einer ektopen Schwangerschaft. Die Abwesenheit eines messbar zirkulierenden PAPP-A wird beim Cornelia-de-Lange-Syndrom beobachtet. Bei allen fetalen Chromosomenanomalien ist die PAPP-A-Konzentration reduziert, also auch beim Down-Syndrom oder den Trisomien 13 bzw. 18.

Diagnostische Wertigkeit. Hinsichtlich der Genauigkeit des biochemischen Screenings gibt es wichtige Limitationen. Die Konzentration fetaler Marker im maternalen Blut wird durch den Stoffwechsel und Exkretion durch Mutter und Feten beeinflusst.

Daher finden sich große Schwankungen mit entsprechend breiten Normbereichen. Die Konzentrationen werden als Multiple des Medians (MoM) für das entsprechende Gestationsalter angegeben. Die Beurteilung des biochemischen Testergebnisses macht eine genaue Bestimmung des Gestationsalters notwendig. Eine frühe sonographische Messung der embryonalen Scheitel-Steiß-Länge (SSL) ist dabei genauer als der Bezug auf den 1. Tag der letzten Regel.

Literatur. Baliff JP, Mooney RA (2003) New Developments in Prenatal Screening for Down Syndrome. *Am J Clin Pathol* 120(Suppl):14–24
Qin QP, Kokkola S, Lund J et al (2005) Molecular Distinction of Circulation Pregnancy-Associated Plasma Protein A in Myocardial Infarction and Pregnancy. *Clin Chem* 51:75–83

Preußischblau

► Berlinerblau-Reaktion

Price-Jones-Kurve

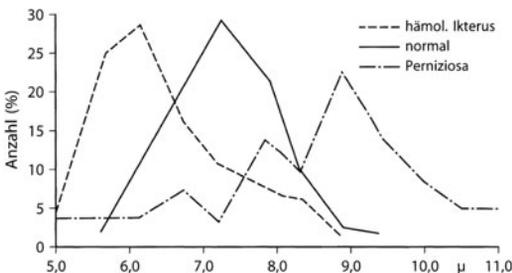
H. BAUM

Synonym(e). Erythrozytenverteilungskurve nach Price-Jones

Englischer Begriff. Price-Jones curve

Definition. Verteilungskurve der Größe der Erythrozyten nach ihrem Durchmesser

Die Price-Jones-Kurve (► Abb. 1) beschreibt die Verteilung der ► Erythrozyten an Hand ihres Durchmessers im Ausstrichpräparat. Mit Hilfe einer μ m-Skalierung im Okular des Mikroskops wird bei 1000 Erythrozyten der Durchmesser bestimmt und in 0,5- μ m-Schritten in Klassen eingeteilt. Somit kann eine Mikro- und Makrozytose anhand der Abweichungen vom mittleren Erythrozytendurchmesser erkannt werden. Zusätzlich kann bei Ermittlung der Breite der Verteilungskurve eine ► Anisozytose quantifiziert werden. Die Ermittlung der Price-Jones-Kurve wird nur noch selten durchgeführt, da Blutzellmessgeräte eine analoge Information, den RDW (► Erythrozytenverteilungsbreite) schneller und zuverlässiger bereitstellen.



Price-Jones-Kurve. Abb. 1. Price-Jones-Kurven eines hämolytischen Ikterus (mikrozytäre Anämie), eines Gesunden (normal) und einer perniziösen Anämie [aus Löffler (1991)]

Literatur. Nerl C (1993) Normale Zellverteilung im peripheren Blut. In: Begemann H, Rastetter J (Hrsg) *Klinische Hämatologie*. 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 7
Löffler H, Rastetter J (1991) *Atlas der Klinischen Hämatologie*. 5. Aufl. Springer Verlag Berlin, S 89

Primäres Transkript

► Transkript, primäres

Primärgefäß

O. COLHOUN

Englischer Begriff. primary specimen container

Definition. Das vom Einsender identifizierte und an das Laboratorium eingesendete Patientenspezimengefäß

Für die Bearbeitung ist möglichst die Benutzung der Primärgefäße anzustreben, um der möglichen Verwechslung von Patientenproben bei der Aliquotierung vorzubeugen. Hierfür dienen die Barcodierung der Probe durch den Einsender und Probengefäße, die eine lange Haltbarkeit der Probe gewährleisten, z. B. Trenngel-Serumröhrchen. Die Identifikation und Eingangsbestätigung der Probe erfolgt durch Abschneiden des vom Einsender angebrachten Barcodes.

Primärmessnormal

► Primärnormal

Primärmessverfahren

W.-R. KÜLPMANN

Englischer Begriff. primary reference measurement procedure; primary reference procedure

Definition. Referenzmessverfahren, das verwendet wird, um ein Messergebnis zu erhalten, ohne dass ein Bezug zu einem Normal für eine Größe gleicher Art besteht [VIM (2010)]. Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur. BIPM, IEC, IFCC, ILAC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML (2010) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007. 3. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Primärnormal

W.-R. KÜLPMANN

Englischer Begriff. primary measurement standard; primary standard

Definition. Normal, das auf einem Primärmessverfahren beruht oder auf Grundlage einer Vereinbarung als Artefakt geschaffen ist [VIM (2010)]. Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur. BIPM, IEC, IFCC, ILAC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML (2010) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007. 3. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Primärprobe

W.-R. KÜLPMANN

Englischer Begriff. specimen; primary sample

Definition. Aus einem System entnommene(s) Teil(e)

In einigen Ländern wird der Ausdruck ► Spezimen für die Primärprobe (oder eine aus ihr stammende Teilprobe) verwendet, wobei es sich um die zur Versendung vorbereitete oder im Laboratorium eintreffende Probe handelt, die zur Untersuchung vorgesehen ist (s. a. ► Patientenprobe).

Literatur. Medizinische Laboratorien (2007) Besondere Anforderungen an die Qualität und Kompetenz. ISO EN DIN 15189. Beuth-Verlag, Berlin

Primer

R. WEISKIRCHEN

Definition. Kurze, synthetisch hergestellte, einzelsträngige DNA-Moleküle von ~17–30 bp Länge

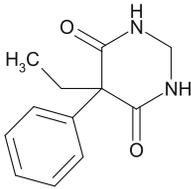
i Sie sind für die Durchführung vieler molekularbiologischer Verfahrenstechniken, wie z. B. ▶ **Polymerase-Kettenreaktion (PCR)**, Primer extension, ▶ **Didesoxysequenzierung**, ▶ **Single strand confirmation polymorphism (SSCP)**, ▶ **ARMS-PCR**, unabdingbar. ▶ **Oligonukleotide** sind chemische Syntheseprodukte, die heute schnell und kostengünstig einschließlich von Modifikationen (z. B. einer Fluoreszenz-Markierung) in gewünschter Sequenz synthetisiert werden können.

Primidon

W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

Englischer Begriff. primidone

Definition. Antiepileptikum (▶ **Abb. 1**)



Primidon. **Abb. 1.** Strukturformel

Molmasse. 218,26 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Primidon wird p.o. appliziert mit einer Bioverfügbarkeit von fast 100 %. Beim hepatischen Abbau entstehen die ebenfalls wirksamen Metabolite Phenobarbital (▶ **Barbiturate**) und Phenylethylmalonamid. ~40 % werden unverändert im Urin ausgeschieden.

Halbwertszeit. 3–12 h (bis 22 h) (Plasma)

Funktion und Pathophysiologie. ▶ **Barbiturate**

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum (S), Plasma (P), Urin

Analytik. Immunoassay, HPLC, GC-MS, LC-MS/MS

Indikation. Therapeutisches Drug Monitoring, Verdacht auf Intoxikation

Interpretation. Therapeutischer Bereich (S, P): 4–12 mg/L; toxisch: 20–50 mg/L; komatös/letal: > 65 mg/L
Es wird vielfach empfohlen, anstelle der Primidon- die Phenobarbitalkonzentration zu überwachen.

Literatur. Hannak D, Külpmann WR, Hallbach J (2009) Anticonvulsants. In: Külpmann WR (ed) Clincial toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, pp 287–300

Prinzip vom kleinsten Zwang

▶ **Massenwirkungsgesetz**

Prion-Protein

▶ **Proteinstruktur**

Prismenmonochromator

▶ **Monochromator**

Private Antigene

▶ **Seltene Antigene, erythrozytäre**

Private antigens

▶ **Seltene Antigene, erythrozytäre**

Proband

R. WEISKIRCHEN

Definition. Versuchs- oder Testperson bei psychologischen oder medizinischen Testreihen, aber auch im genealogischem Sinne eine Person, für die man eine entsprechende Ahnentafel aufstellt, um daraus für die Forschung erbbiologische Schlussfolgerungen abzuleiten.

Probe

G. SCHUMANN

Englischer Begriff. sample; specimen

Definition. Ein oder mehrere Teile, die einem System entnommen werden und dazu dienen, Informationen über das System zu liefern, die oft als Grundlage für Entscheidungen über das System oder dessen Entstehung verwendet werden

i Bei der Gewinnung der für eine Untersuchung erforderlichen Probe wird eine sog. Stichprobe am Patienten aus dem zu untersuchenden System (z. B. Venenblut) entnommen. Diese Stichprobe, auch als ▶ **Primärprobe** oder ▶ **Spezimen** bezeichnet, wird an die jeweilige Untersuchungsstelle (z. B. Zentrallaboratorium in einer Klinik) geschickt und dort in ▶ **Sekundärproben** aufgeteilt (Teilmenge der Primärprobe, entweder Venenblut oder ▶ **Serum** bzw. ▶ **Plasma**), die dann an einen Arbeitsplatz oder mehrere Arbeitsplätze verteilt werden. Aus einer Sekundärprobe wird ein bestimmtes Probenvolumen (quasi als Tertiärprobe) für das jeweilige Untersuchungsverfahren entnommen, das in der ISO EN DIN 15 189 als Probe (im engeren Sinne) bezeichnet wird. Die Bezeichnungen Primärprobe und Sekundärprobe sind zwar didaktisch sinnvoll, werden aber in der täglichen Praxis kaum angewendet. Gebräuchlicher ist dagegen die analoge Unterscheidung zwischen Primär(proben)gefäß und Sekundär(proben)gefäß. Primärproben werden im Laborjargon immer noch als Proben (im weiteren Sinne) bezeichnet.

Literatur. Medizinische Laboratorien (2007) Besondere Anforderungen an die Qualität und Kompetenz. ISO EN DIN 15 189:2003, 3,14. Beuth-Verlag, Berlin

Probenahme

▶ **Blutentnahme;** ▶ **Probenahme**

Probenahme aus dem Katheter

▶ **Katheterblutentnahme**

Probenaufbewahrung

▶ **Lagerung von Proben**

Probenbehälter

▶ **Probenröhrchen;** ▶ **Primärgefäß;** ▶ **Urinsammelbehälter**

Probenbeschaffenheit

O. COLHOUN

Englischer Begriff. specimen condition

Definition. Eingabe relevanter Aspekte der Patientenprobe bei der Auftragserfassung. ▶ **Probeneingangsbestätigung** oder ▶ **Messwertserfassung** im ▶ **Labor-EDV-System**.

i Wahlweise nur für bestimmte betroffene ► **Messgrößen** oder das gesamte Material des Auftrags können in der Labor-EDV charakterisierende Abkürzungen angewählt werden, die dem einsendenden Arzt Hinweise für die Beurteilung der Messwerte geben („hämolytisch“, „ikterisch“, „lipämisch“ etc.).

Probeneingangsbestätigung

O. COLHOUN

Englischer Begriff. confirmation of specimen reception

Definition. Quittierung des Eingangs von Patientenspezimen im ► **Labor-EDV-System**

i Damit wird die Eingangskontrolle der ► **Proben** für vorliegende Aufträge durchgeführt. Liegt zu einer eingegangenen Probe kein Auftrag vor, kann eine entsprechende Nachfrage beim letzten bekannten Einsender für den Patienten angestoßen werden. Die Probeneingangsbestätigung erfolgt meist, indem die Identifikation der Probe per Barcode-Lesegerät (► **Barcodelesung**) der Labor-EDV oder bereits im Analysegerät erfasst wird. Erst aufgrund dieser Eingangsbestätigung wird die Bearbeitung des Auftrags freigegeben und evtl. die entsprechenden Einträge in die Arbeitslisten vorgenommen.

Probengefäß

► **Probenröhrchen**; ► **Primärgefäß**

Probengewinnung

► **Blutentnahme**; ► **Probennahme**

Probengewinnung von Speichel

► **Speichelgewinnung**

Probenidentifikation

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Englischer Begriff. sample identification

Definition. Kennzeichnung von Primär- und Sekundärproben mit dem Ziel einer eindeutigen, unverwechselbaren und kontinuierlichen Zuordnung analytischer Resultate zur Probenquelle, d. h. zum Spezi- men und somit zum ► **Probanden** bzw. Patienten.

i Probenidentifikation bedeutet die visuell oder mit technischen Hilfsmitteln (z. B. EDV-lesbare Codierungen) erfassbare Kennzeichnung der ► **Spezimen** bzw. ► **Primärproben** und der daraus durch Aliquotierung generierten ► **Sekundärproben** (Tochterproben), um eine eindeutige, unverwechselbare und kontinuierliche Zuordnung analytischer Resultate zur Herkunft der Primärprobe bzw. Spezimen und somit zum Patienten zu erreichen. Während die Spezimenidentifikation am Patienten und somit außerhalb des Verantwortungsbereiches des Labors, also im präanalytischen Bereich der ► **Befunderstellung** erfolgt, ist die ► **Probenidentifikation** ein laborspezifischer Teilschritt, der eng mit ► **Probennahme** und -verteilung verbunden ist (siehe ► **Befunderstellung**). Da Spezimen und Proben nicht selbst kennzeichenbar sind, können Identifizierungen nur über Kennzeichnung ihrer Gefäße (Primär- und Sekundärprobengefäße) erfolgen. Es stehen hierzu zwei grundsätzliche Verfahren zur Verfügung:

1. Direkte (positive) Probenidentifikation: Zuordnung von Laborresultat und Probenidentifikation am Messplatz und Übermittlung beider Informationen an das ► **Labor-EDV-System**. Das Probengefäß selbst muss identifiziert sein, z. B. durch Identifikationsnummern in codierter und maschinell lesbarer Form (z. B. ► **Barcode-typen**).
2. Indirekte (sequenzielle) Probenidentifikation: Zuordnung von Laborresultat und Probenidentifikation nicht am Messplatz selbst, sondern anhand von Arbeitslisten. Die Probengefäße, gekennzeichnet durch Sequenznummern (fortlaufende Nummern), die in den ► **Arbeitslisten** dem Probanden zugeordnet sind, werden in einer festgelegten Reihenfolge abgearbeitet. Die sequenzielle Pro-

benidentifikation kann am Laboreingang für die Primärproben oder am Arbeitsplatz für die Sekundärproben erfolgen.

Eigenschaften der Probenidentifikation sollten sein:

- Verwechslungsfreiheit durchgehend vom Patienten bis zum klinisch-chemischen Befund
- einfache Handhabung
- geringer Platzbedarf auf dem Gefäß
- universeller Einsatz
- ablaufgerecht
- maschinen- und personallesbar
- kostengünstig

Probenmenge

W.G. GUDER

Synonym(e). Probenvolumen

Englischer Begriff. Sample volume; amount of sample

Definition. Medizinisch-analytisch notwendiges Volumen einer Blut-, Urin-, Liquor- oder sonstigen Probe zur Durchführung einer Untersuchung. Sie besteht aus dem analytischen Volumen, den Totvolumina der primären (z. B. Blut) und sekundären (z. B. Plasma) Proben und einem Sicherstellungsvolumen und wurde von der Arbeitsgruppe Präanalytik der DGKL definiert.

Literatur. Guder WG, Hagemann P, Wisser H, Zawta B (2006) Fokus Patientenprobe. Kompendium Präanalytik CD-Rom. BD Heidelberg
Wisser D, van Ackern K, Knoll E, Wisser H, Bertsch T (2003) Blood loss from laboratory tests. Clin Chem 49:1651–1655

Probennahme

W.G. GUDER

Synonym(e). Probengewinnung; Blutentnahme; Probennahme

Englischer Begriff. sampling of specimen

Definition. Alle Prozesse zur Gewinnung von Patientenproben, beschrieben durch die Probennahmeprozedur (s. a. ► **Blutentnahme**)

i Die Gewinnung von ► **Primärproben** als repräsentative Teile des zu untersuchenden Patienten hat zum Ziel, dass die in dieser Probe oder in den daraus gewonnenen Analytischen Proben gemessenen Ergebnisse den Zustand im Patienten widerspiegeln. Dazu ist größtmögliche Unversehrtheit und Stabilität während der Probennahme und der gesamten ► **präanalytischen Phase** zu gewährleisten. Um dies zu erreichen, ist der Prozess der Probennahme nach Standards durchzuführen, die folgende Aspekte beinhalten:

- Wahl des Probengefäßes (► **Probenröhrchen**) inklusive dessen Zusätze zur Konservierung (z. B. ► **Antikoagulantien**, ► **Stabilisatoren**), besondere Schutzmaßnahmen wie lichtschützende Farbe) und Verarbeitung (z. B. ► **Trenngele**, ► **Gerinnungsbeschleuniger**)
- Wahl der zur Probennahme notwendigen Geräte wie Nadeln, ► **Staubbinde**, Katheter, Infusionszugang bei liegenden Venenkathetern (► **Katheterblutentnahme**) und zur Desinfektion und zur Versorgung der Wunde notwendige Materialien wie Tupfer, Desinfizienzien, Pflaster
- Vorbereitung des Patienten durch Aufklärung und Anweisungen mit dem Zweck der ordnungsgemäßen Probengewinnung (Einhalten des Nüchternzustands, Körperlage, Beendigung therapeutischer Maßnahmen, soweit sie interferieren mit der diagnostischen Maßnahme)
- Prozess der Art der Probengewinnung (z. B. kapilläres, venöses, arterielles Blut, Mittelstrahlurin, Sammelurin, Liquor cerebrospinalis, Wundabstriche etc.)
- Behandlung der Proben (z. B. mischen mit Antikoagulans, Kühlung und Sicherung des Transports) und Entsorgung des verwendeten Materials.
- Die Prozeduren sind unter den jeweiligen Probenarten beschrieben.

Literatur. CLSI (2004) Procedure and devices for the collection of

diagnostic capillary blood specimens. Approved Standard. 5th ed. Wayne, PA: Document H4-A5
 CLSI (2004) Procedures for the collection of arterial blood specimens. Approved Standard. 4th ed. Wayne, PA: Document H11-A4
 CLSI (2007) Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture. Approved Standard, 6th ed. Wayne, PA: Document H3-A6
 Guder WG, Hagemann P, Wisser H, Zawata B (2006) Fokus Patientenprobe, Compendium Präanalytik CD-Rom. BD, Heidelberg

Probennummer

► Tagesnummer

Probenröhrchen

W.G. GUDER

Synonym(e). Probenbehälter; Probengefäß

Englischer Begriff. (specimen) container; receptacles for collection of specimen

Definition. Gefäß zur Aufnahme einer Probe, einschließlich Gefäßzubehör, Additiven und angebrachtem Verschluss.

i Behälter zur Aufnahme von Proben als Untersuchungsmaterial für diagnostische Zwecke sind heute weitgehend Einmalbehälter aus silikonisiertem Glas oder Kunststoff. Sie sind verschließbar und können je nach Anwendung Additive (Zusätze) zur Sicherung und/oder Gewinnung der analytischen Probe (Antikoagulanzen, Trennmaterialien, Stabilisatoren) enthalten.

Für die Blutgewinnung stehen zwei Systeme zur Verfügung, die als evakuierte Gefäße (Vakuumsystem) oder zur Blutgewinnung durch Aspiration geeignet sind. Die Füllmengen sollten durch Markierungen oder Beschriftung erkennbar sein. Sterilität, Additive und Verfallsdatum sind durch Codes auf dem Röhrchen angegeben. Für mikrobiologische Untersuchungen stehen eigene Gefäße mit Kulturmedien zur Verfügung. Auch kapilläre und arterielle Blutgewinnung ist mit eigenen Probenröhrchen durchführbar.

Auch Urinröhrchen und Sammelbehälter (► **Urinsammelbehälter**) sind entsprechend ihren Anwendungsbereichen bezeichnet. Für die Gewinnung von Speichelproben stehen Gefäße mit adsorbierenden Materialien zur Verfügung. Proben anderer Herkunft (z. B. Liquor, Wundsekret, Punktate) werden in neutralen sterilen Gefäßen gewonnen.

Literatur. EN/DIN/ISO 6710 (2002) Gefäße zur einmaligen Verwendung für die venöse Blutentnahme beim Menschen. Beuth-Verlag, Berlin

Probenstabilität

W.G. GUDER

Synonym(e). Stabilität der Messgröße in der Probenmatrix; Haltbarkeit von Blut-, Plasma-, Serum-, Urin-, Liquorproben

Englischer Begriff. sample stability

Definition. Unter Stabilität wird die Fähigkeit eines Materials verstanden, bei Lagerung unter definierten Bedingungen den anfänglichen Wert einer zu messenden Größe für eine definierte Zeitspanne innerhalb festgelegter Grenzen zu halten. Anzustreben ist eine Stabilität, welche die Gesamtstreuung der Methode nicht vergrößert. Im Falle einer diagnostischen ► **Probe** wird von maximal zulässiger Instabilität gesprochen, die eine maximal zulässige Lager- und Transportzeit der Probe (Urin, Blut, Liquor) oder ihrer Subproben (z. B. Plasma, Serum, Überstand) bei Raumtemperatur, Kühlschrantemperatur oder eingefroren ergibt. Diese wurden in den Empfehlungen der Arbeitsgruppe Präanalytik der DGKL erarbeitet und den Regeln der jeweils gültigen Richtlinien der Bundesärztekammer angepasst.

Literatur. Bundesärztekammer (2008) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. D Arztebl; 105:C301–315. www.bundesärztekammer.de

Guder WG, da Fonseca-Wollheim F, Heil W, Schmitt Y, Töpfer G, Wisser H, Zawata B (2012) Die Qualität diagnostischer Proben, 7. Aufl. BD, Heidelberg

Probenverarbeitung, serielle

W.G. GUDER

Englischer Begriff. batchwise sample processing

Definition. Die Bearbeitung eintreffender ► **Proben** zur Untersuchung erfolgt in Serien, Gruppen oder Reihen. Gegensatz zu kontinuierlicher Probenbearbeitung.

i Im Bearbeitungsprozess von Proben, die ein Laboratorium erreichen, geht man traditionell seriell vor, d. h. man lässt mehrere Proben zusammenkommen, bevor der nächste Schritt getan wird. Dies umfasst zum Beispiel die Zentrifugation, die Übernahme von Proben in ein analytisches System oder einen Arbeitsplatz und die ► **Messung** an einem Analysegerät. Nachdem dieser Vorgang als Quelle und bedeutender Faktor der gesamten Bearbeitungszeit erkannt wurde, hat man ihn gegenüber der kontinuierlichen Bearbeitung von Proben als nachteilig erkannt und mit Hilfe von präanalytischen Straßen versucht, die serielle Bearbeitung durch kontinuierliche Bearbeitung zu beschleunigen, wie es im traditionellen Notfalllabor schon immer versucht wurde.

Literatur. Godolphin W, Bodtker K, Wilson L (1992) Simulation Modelling: A Tool to Help Predict the Impact of Automation in Clinical Laboratories. Lab Robot Autom 4:249–255

Probenversand

► Versand von Proben

Probenvolumen

► Probenmenge

Probenvorbehandlung

W.G. GUDER

Englischer Begriff. sample handling; sample preparation

Definition. Prozesse zur Gewinnung der analytischen ► **Probe** aus der Patientenprobe

i Unter Probenvorbehandlung werden alle Prozesse zusammengefasst, die vor Durchführung der analytischen Prozedur mit der Patientenprobe zu erfolgen haben. Sie beinhalten z. B.:

- Abtrennung der analytischen Portion aus der Patientenprobe durch Zentrifugation, Extraktion, Verdünnung, Serum-/Plasmaverteilung auf verschiedene Sekundärgefäße
- Stabilisierung und Sicherung der Probe bis zur Analyse durch Zusatz von Stabilisatoren, Vermeidung von Verdunstung
- Verdünnung und Einengung des Untersuchungsmaterials zur Anpassung der Analytkonzentration an die verwendete Methode

Diese Prozeduren sind Bestandteil der Methodenbeschreibung jeder analytischen Methode. Sie können erheblichen Einfluss auf das Ergebnis der Untersuchung haben.

Literatur. Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawata B (2009) Diagnostic Samples: From the Patient to the Laboratory. 4th ed. Wiley-Blackwell, Weinheim

Probenvorbereitung, für Atomspektrometrie

J. KNECHT

Englischer Begriff. sample preparation for atomic spectrometry

Definition. Umfasst alle Maßnahmen, um die Proben für die atom-spektrometrische Messung vorzubereiten (► **Atomspektrometrie**)

i Es ist zwar möglich, einige Elemente direkt aus der zu untersu-



chenden Lösung mit atomspektrometrischen Verfahren zu bestimmen, wenn an die Qualität der Analysenergebnisse nicht die höchsten Anforderungen gestellt werden, aber im Allgemeinen muss die Probe vor der Messung aufbereitet werden. Dies kann entweder geschehen durch Trockenveraschung (= Erwärmen der Probe in einem Glühofen oder einer heißen Flamme) oder durch Nassveraschung (= Erhitzen mit oxidierenden Säuren oder mit Mischungen dieser Säuren). Neuerdings wird auch wegen der Zeit- und Kostenersparnis oft die Mikrowellenveraschung eingesetzt. Daneben gibt es eine ganze Reihe von Spezialveraschungsmethoden wie Plasmaveraschung usw. Das Gebiet der Probenvorbereitung ist zu umfangreich, um hier ausführlich behandelt zu werden. Dafür muss Spezialliteratur herangezogen werden.

Literatur. Bock R (2001) Handbuch der analytisch-chemischen Aufschlussmethoden. Wiley-VCH, Weinheim

Probe-Rechnungsstellung

► Abrechnungstest

Pro-BNP

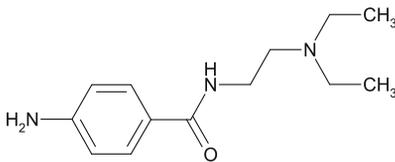
► Brain natriuretic peptide

Procainamid

W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

Englischer Begriff. procainamide

Definition. Antiarrhythmikum (Klasse I A; ► Abb. 1)



Procainamid. Abb. 1. Strukturformel

Molmasse. 235,33 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Procainamid wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. In der Leber wird es teilweise acetyliert zu *N*-Acetylprocainamid (NAPA), das ebenfalls antiarrhythmisch wirksam ist. Im Urin erscheinen 50 % der Dosis unverändert, 15 % als NAPA.

Halbwertszeit. Procainamid: 2–5 h (Plasma); *N*-Acetylprocainamid: 3–7 h (Plasma)

Funktion und Pathophysiologie. Tachykardie und Tachyarrhythmie bei Intoxikation

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum (S), Plasma (P), Urin

Analytik. Immunoassays, HPLC, GC-MS, LC-MS/MS

Indikation. Therapeutisches Drug Monitoring, Verdacht auf Intoxikation

Interpretation. Therapeutischer Bereich (S, P): 4–10 mg/L (Procainamid PA), 6–20 mg/L (NAPA); toxisch: > 10–15 mg/L (PA), > 20 mg/L (NAPA); komatös/letal: > 20 mg/L (PA)

Literatur. König H, Schmoldt A (2009) Antidysrhythmic agents. In: Külpmann WR (ed) Clincial toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, pp 271–285

Procalcitonin

H. RENZ, B. GIERTEN

Synonym(e). PCT

Definition. ► **Akute-Phase-Protein** mit diagnostischer und prognostischer Relevanz für Sepsis u. ä. traumatisch-entzündliche Systemerkrankungen

Struktur. Die genetische Information des CALC-1 Gens liegt auf dem kurzen Arm von Chromosom 11. Transkriptionsprodukt ist das 141 Aminosäuren enthaltende Prä-Procalcitonin. Bei Einschleusung in das endoplasmatische Retikulum wird dessen N-terminale Sequenz (AS 1–25) abgespalten und es entsteht Procalcitonin. Procalcitonin zerfällt in äquimolare Mengen an N-Pro-Calcitonin (AS 26–81), Calcitonin (AS 85–116) und Katalcalcin (AS 121–141).

Molmasse. 13 kDa

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Bekannteste Quelle für Procalcitonin sind die C-Zellen der Schilddrüse.

Für die Akute-Phase-Reaktion spielen diese Zellen keine Rolle, da thyreoidektomierte Patienten die gleiche Kinetik der Procalcitonin-freisetzung wie Normalpatienten zeigen. Die für eine Akute-Phase-Reaktion entscheidende Synthese von Procalcitonin findet wahrscheinlich im Bereich von neuroendokrinen Zellen und Hepatozyten statt. In neuroendokrinen Zellen wurde nach Endotoxinstimulation eine deutlich gesteigerte Synthese von Procalcitonin nachgewiesen. Hinweise auf die Procalcitoninsynthese in Hepatozyten ergaben sich aus Tierexperimenten, bei denen nach Endotoxingabe höhere PCT-Konzentrationen im venösen Blut der Splanchnikusregion nachgewiesen wurden.

Halbwertszeit. 25–30 h

Funktion und Pathophysiologie. Über die physiologische Funktion von Procalcitonin liegen nur wenige Erkenntnisse vor. Im Gegensatz zu ► **Calcitonin** werden keine spezifischen Proteinasen zur Spaltung bereitgestellt, wie an der deutlich längeren Halbwertszeit zu erkennen ist.

Wesentliche klinische Bedeutung erlangt es im Rahmen der frühen Diagnostik bakterieller Infektionen. Nach Endotoxinexposition steigt die PCT-Konzentration bereits nach 3–6 h an und erreicht nach ~8 h einen Peak. Bei adäquater Therapie sinken die Werte gemäß der Halbwertszeit innerhalb von 25–30 h signifikant ab. Die Peak-Konzentration korreliert mit der Schwere der Infektion.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma (EDTA-, Heparin-)

Probenstabilität. 4 h bei RT; längere Lagerung bei –20 °C

Analytik. Chemilumineszenzassay

Konventionelle Einheit. ng/mL (µg/L)

Internationale Einheit. µg/L

Referenzbereich — Erwachsene. < 0,5 µg/L

Referenzbereich — Kinder. Neugeborene in den ersten Tagen haben deutlich höhere Werte, dann schneller Abfall auf das Niveau von Erwachsenen.

Indikation. Diagnose und Therapiekontrolle bei:

- schweren bakteriellen Infektionen
- Sepsis
- Polytrauma
- schweren operativen Eingriffen
- systemischen Entzündungen z. B. im Rahmen von Multiorganversagen.

Interpretation. Erhöhte Procalcitonin-Konzentrationen können außer im Rahmen von Akute-Phase-Reaktionen auch nach Behandlung mit OKT-3-Antikörpern und anderen Medikamenten, die die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine induzieren, auftreten. Auch bei einigen Tumoren (z. B. kleinzelliges Bronchialkarzinom, C-Zell-Karzinom der Schilddrüse) wurden hohe Procalcitonin-Konzentrationen beobachtet.

Diagnostische Wertigkeit. PCT kann im Rahmen der Frühdiagnostik bakterieller Infektionen und Sepsis durch seinen schnellen Anstieg

und früh erreichte Maximalkonzentration als sensitiver Marker einer ▶ **Akute-Phase-Reaktion** genutzt werden. Die ursächliche Therapie lässt die PCT-Werte im Verlauf von 25–30 h signifikant absinken. Die Kinetik ist damit wesentlich schneller als z. B. von ▶ **C-reaktives Protein**. ▶ **Tumornekrosefaktor- α** , dass vor Symptombeginn (z. B. Fieber) ansteigt und bereits nach 90 min die Maximalkonzentration erreicht, wird in diesen Fällen oft nicht erfasst. Im Gegensatz zu ▶ **Interleukin-8**, das eine ähnliche Kinetik zeigt, korrelieren PCT-Spiegel mit der Schwere der Infektion.

Bei nekrotisierender Pankreatitis trägt die Bestimmung von PCT zur Differenzialdiagnose zwischen infizierter und steriler Nekrose bei. PCT-Konzentrationen sind auch mit der Prognose von septischen Patienten verknüpft. Dabei steht nicht die Konzentrationen bei Diagnosestellung im Vordergrund. Vielmehr sind während der Behandlung steigende Konzentrationen als Zeichen von nichtursächlicher Behandlung von Bedeutung.

Literatur. Meisner M (2002) Pathobiochemistry and Clinical Use of Procalcitonin. Clin Chim Acta 323:17–29

Prodrug

T. ARNDT

Englischer Begriff. prodrug

Definition. Originär nicht oder wenig pharmakologisch wirksamer Stoff, der erst im Organismus in einen pharmakologisch wirksamen oder stärker wirksamen Metaboliten umgewandelt wird.

i Pharmaka werden gewöhnlich durch sog. Phase-I- und Phase-II-Reaktionen biotransformiert.

Phase-I-Reaktionen sind Funktionalisierungsreaktionen durch die funktionelle Gruppen in das Molekül eingeführt (z. B. Hydroxylierung) oder in diesem freigelegt (z. B. Demethylierung) werden. Es handelt sich hierbei um Oxidations-, Reduktions-, Hydrolyse- und Hydratisierungsreaktionen. Beispiele sind Hydroxylierung von Risperidon zu 9-OH-Risperidon und die Demethylierung von Codein zu Morphin.

Phase-II-Reaktionen sind Konjugationsreaktionen, in denen polare Gruppen des Pharmakonmoleküls mit sehr polaren, negativ geladenen, endogenen Gruppen gekoppelt werden. Die entstehenden Konjugate sind sehr polar, sehr gut wasserlöslich und dadurch gut nierengängig. Typische Phase-II-Reaktionen sind Glukuronidierung, Sulfatierung, Acetylierung.

Ausgangssubstanzen, deren Phase-I-Metabolit(e) selbst pharmakologisch wirksam ist (sind) und u. U. sogar das eigentliche Wirkprinzip darstellen, bezeichnet man als Prodrugs. Ein typisches Beispiel ist ▶ **Codein**, das seine analgetische Wirkung ausschließlich durch seinen Metaboliten ▶ **Morphin** vermittelt. Das o. g. Risperidon ist ein Beispiel für eine pharmakologisch wirksame Ausgangssubstanz mit einem etwa gleichwertig pharmakologischen Metaboliten (9-OH-Risperidon). Beide Substanzen sind als individuelles Pharmakon im Handel.

Literatur. Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K (2005) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Urban & Fischer, München Jena

Produktkalibrator

W.-R. KÜLPMANN

Englischer Begriff. product calibrator

Definition. Für die Verwendung in Verbindung mit dem Endprodukt des Herstellers bestimmter ▶ **Kalibrator**

Literatur. EN ISO 17511, 2003

Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient

▶ **Korrelationskoeffizient nach Pearson**

Proenzyme, pankreatische

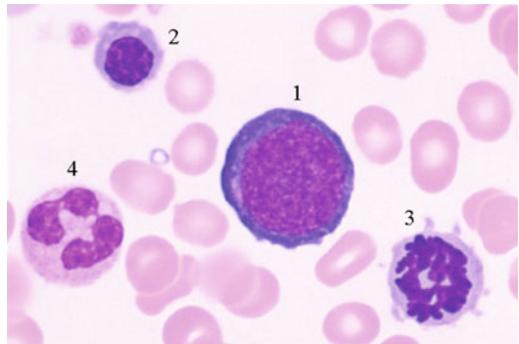
▶ **Zymogene**

Proerythroblasten

H. BAUM

Englischer Begriff. proerythroblast

Definition. Morphologisch differenzierbare unreife Vorläuferzelle der Erythropoese (▶ **Abb. 1**).



Proerythroblasten. **Abb. 1.** Proerythroblast (1), daneben basophiler Erythroblast (2), Mitose eines Erythroblasten (3) und segmentkerniger Granulozyt (4) im Knochenmark (1000 × May-Giemsa-Grünwald-Färbung)

i Der Proerythroblast ist die unreife, morphologisch differenzierbare Vorläuferzelle der ▶ **Erythropoese**. Es ist eine große Zelle (Durchmesser ~20 μm) mit einem großen runden Kern mit einer sehr dichten retikulären ▶ **Chromatinstruktur** und einigen Nukleolen (▶ **Nukleolus**). Der schmale Zytoplasmasaum ist homogen dunkelbasophil und zeigt häufig eine perinukleäre Aufhellungszone.

Literatur. Theml H, Diem H, Haferlach T (2002) Taschenatlas der Hämatologie, 5. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 30–31

Pro-Gastrin Releasing Peptide

S. HOLDENRIEDER, P. STIEBER

Synonym(e). ProGRP

Englischer Begriff. progastrin releasing peptide

Definition. Das Pro-Gastrin Releasing Peptide ist die biologische Vorstufe des GRP (Gastrin Releasing Peptide), welches das Korrelat bei Säugetieren zum Bombesin der Amphibien darstellt.

Struktur. Aufgrund der Instabilität des aus 27 Aminosäuren bestehenden GRP (Gastrin Releasing Peptide), welches eine Halbwertszeit von nur 2 Minuten im Serum aufweist, wurde rekombinantes Pro-GRP (31–98) mit deutlich besserer Stabilität hergestellt. Es besteht aus 125 Aminosäuren, wobei die Aminosäuren des GRP sich auf dem aminoterminalen Ende des Peptids befinden. Es existieren drei Isoformen mit gemeinsamen Amino- und variablen Carboxyenden.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. GRP wurde erstmals aus Schweinemagenewebe isoliert. Es ist weit verbreitet im menschlichen Nervensystem, im Gastrointestinaltrakt sowie im Respirations-trakt. Im Gehirn fungiert es wahrscheinlich als ▶ **Neurotransmitter** und beeinflusst u. a. Körpertemperatur und zentrale homeostatische Mechanismen. Im Gastrointestinaltrakt kommt es v. a. in intrinsischen Neuronen vor und stimuliert die Freisetzung von ▶ **Gastrin**, ▶ **Somatostatin**, ▶ **Glukagon**, ▶ **vasoaktivem intestinalen Polypeptid** und ▶ **gastrointestinalem Peptid**. In der Lunge wird es von pulmonalen neuroendokrinen Zellen produziert. Es hat eine sehr kurze Halbwertszeit in der Zirkulation von ~2 min. Die Vorform ProGRP weist eine deutlich bessere Stabilität im Serum auf.

Funktion und Pathophysiologie. Ein gehäuftes Vorkommen von GRP und seiner Vorform ProGRP wird im Bronchialepithel von humaner fetaler und neonataler Lunge, im kleinzelligen Lungenkarzinom und in Karzinoiden beobachtet, außerdem im medullären Schilddrüsenkarzinom, sowie in pankreatischen endokrinen Tumoren.

Sein klinischer Vorteil liegt in der hohen Spezifität für neuroendokrine und kleinzellige Tumore. Bei Adeno- und Plattenepithelkarzinomen sowie bei malignen Tumoren anderer Histologie wird es nur selten und in geringem Ausmaß freigesetzt. Außerdem wird ProGRP bei kleinzelligen Karzinomen unabhängig vom Stadium sezerniert. Somit eignet sich ProGRP für Früherkennung, Differenzialdiagnose, Therapiemonitoring und Nachsorge von neuroendokrinen und kleinzelligen Karzinomen.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Körperflüssigkeiten

Analytik. Enzymimmunoassay (ELISA), Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA)

Konventionelle Einheit. ng/L

Referenzbereich — Erwachsene. Serum: Median 10 ng/L; 95-%-Perzentile 22 ng/L (methodenabhängig)

Indikation. Früherkennung, Differenzialdiagnose, Therapiekontrolle und Nachsorge von kleinzelligen Bronchialkarzinomen und anderen neuroendokrinen Karzinomen (z. B. APUDome, medulläre Schilddrüsenkarzinome) sowie Differenzialdiagnose von unklaren Lungenrundherden

Interpretation. Neben manuellen ProGRP-Immunoassays sind mittlerweile auch automatisierte Versionen z. B. als ECLIAS auf Hochdurchsatzanalyzern verfügbar, die für die Anwendung im Serum und Plasma ausgetestet sind.

ProGRP ist einer der wenigen onkologischen Parameter, der in mäßig erhöhten Wertlagen (> 300 ng/L) bereits eine Tumorspezifität aufweist und dabei schon eine Einordnung des histologischen Subtyps als kleinzelliges Karzinom erlaubt. Insbesondere bei Vorliegen eines unklaren Lungenrundherdes kann bei diesen Wertlagen von einem kleinzelligen Bronchialkarzinom oder zumindest einem Bronchialkarzinom mit signifikantem kleinzelligen Anteil ausgegangen werden. Andere Tumorarten führen allenfalls zu geringen ProGRP-Erhöhungen bis etwa 100 ng/L, so die gastrointestinalen, gynäkologischen und urologischen Karzinome, aber auch die nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome. Benigne Erkrankungen treten ebenso wenig als Einflussgrößen auf. Lediglich bei Niereninsuffizienzen treten Werte bis maximal 300 ng/L auf.

Zur Differenzialdiagnose, Therapiekontrolle und Nachsorge des kleinzelligen Bronchialkarzinoms empfiehlt sich die kombinierte Bestimmung mit der ► **Neuronen-spezifischen Enolase**, da beide Marker eine deutliche additive Sensitivität aufweisen.

Diagnostische Wertigkeit.

- Kleinzelliges Bronchialkarzinom: Früherkennung, Differenzialdiagnose, Therapiekontrolle und Nachsorge
- Andere neuroendokrine Karzinome: Diagnose, Therapiekontrolle und Nachsorge
- Differenzialdiagnose von unklaren Lungenrundherden

Literatur. Stieber P, Heinemann V (2008) Sinnvoller Einsatz von Tumormarkern. J Lab Med 2008;32:339–360
 Molina R, Holdenrieder S, Auge JM, Stieber P (2010) Diagnostic relevance of circulating biomarkers in patients with lung cancer. Cancer Biomarkers 6: 163–178

Progesteron

H.M. SCHULTE, J. JACOBET

Synonym(e). Luteohormon; Corpus-luteum-Hormon; Gelbkörperhormone

Englischer Begriff. progesterone; progestational hormone; corpus luteum hormone; luteohormone

Definition. Progesteron ist das wichtigste natürliche Gestagen (bei beiden Geschlechtern)

Struktur. 4-Pregnen-3,20-dion, C₂₁H₃₀O₂

Molmasse. 314,45 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Progesteron (C-21-Steroid) dient neben 17-Hydroxyprogesteron als biosynthetische Vorstufe für die Mineralkortikoide und Glukokortikoide (Hauptvertreter: Aldosteron, Kortisol). Außerhalb der Schwangerschaft ist sein Hauptbildungsort das Corpus luteum. Da die Bildung des Corpus luteum eine normale Follikelreifung und Ovulation voraussetzt, findet man signifikante Progesteronmengen bei der geschlechtsreifen Frau erst nach der Ovulation. Das Maximum der Progesteronsekretion wird 5–6 Tage nach der Ovulation erreicht. Bis etwa zum 6. Tag nach dem ovulatorischen LH-Gipfel zeigt Progesteron keine Konzentrationsschwankungen während der LH-Pulse. Danach können die Serum-Progesteronspiegel abhängig von den LH-Pulsen extrem stark schwanken.

Der Abbau erfolgt durch Biotransformation in der Leber und Niere zu hydroxylierten Pregnanen, Pregnanediol als wichtigster Metabolit wird renal als Glukuronid ausgeschieden.

Halbwertszeit. ~20 min

Funktion und Pathophysiologie. Biologische Wirkungen von Progesteron: Transformation des Endometriums, Mitosehemmung des glandulären Epithels des Endometriums, Hemmung der Zellteilung, Ausdifferenzierung estrogenabhängiger Gewebe (z. B. Uterus, Endometrium, Brust, Laktationshemmung), Blockade der Gonadotropinsekretion, Verlangsamung der pulsatilen GnRH- (und damit der Gonadotropin-) Sekretion, Erhöhung der Körperkerntemperatur, psychische und zentralnervöse Wirkungen (Sedativum), antimineralkortikoide Wirkungen.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma, Speichel

Probenstabilität. Serum/Plasma:

- 1 Jahr bei –20 °C
- 4 Tage bei 4–8 °C
- 1 Tag bei 20–25 °C

Präanalytik. Deutlicher circadianer Rhythmus mit hohen Werten um 7 Uhr und minimalen Werten nachmittags.

Blutentnahme 1 Woche vor oder nach der Menstruation.

Blutentnahme morgens (8–10 Uhr) beim nüchternen Patienten empfohlen, aber nicht erforderlich.

Analytik. GC, MS, Immunoassay

Konventionelle Einheit. ng/mL (µg/L)

Internationale Einheit. nmol/L

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit. ng/mL × 3,45 = nmol/L

Referenzbereich — Frauen. Follikelphase: 0,20–0,81 µg/L

Lutealphase: 4,17–23,7 µg/L

mittlutealer Peak: 4,53–25,2 µg/L

Postmenopause: < 0,15–0,73 µg/L

Schwangerschaft:

1. Trimester: 11,2–45,2 µg/L
2. Trimester: 21,5–77,2 µg/L
3. Trimester: 54,7–245 µg/L

Referenzbereich — Männer. 0,28–1,04 µg/L

Referenzbereich — Kinder. < 0,20 µg/L

Indikation. Progesteronbestimmungen werden im Wesentlichen zur Beurteilung der Corpus-luteum-Funktion benutzt. Aus den genannten Gründen ist es sinnvoll, die Progesteronbestimmung auf den Zeitraum zwischen der Ovulation und dem 6. postovulatorischen Tag zu beschränken. In der Schwangerschaft ist Progesteron sowohl ein Produkt des Corpus luteum graviditatis als auch zu einem spä-

teren Zeitraum der Plazenta. Die Progesteronspiegel steigen in der Schwangerschaft nach der 10. Schwangerschaftswoche als Folge des Wachstums der Plazenta steil an und erreichen am Ende der Schwangerschaft Werte, die etwa 10-mal höher liegen als zu Beginn der Schwangerschaft. Zur Beurteilung der Frühschwangerschaft eignen sich Progesteron, Estradiol und HCG (zusammen mit der sonographischen Darstellung der Frucht).

Erhöhungen der Progesteronsekretion kann man bei den seltenen hormonproduzierenden Tumoren des Ovars finden und bei den verschiedenen Formen des adrenogenitalen Syndroms.

Interpretation.

Erhöhungen:

- Adrenogenitales Syndrom/kongenitale adrenale Hyperplasie

Selten:

- Blasenmole
- Chorionepitheliom des Ovars
- Thekazell- und Lipoidzelltumoren des Ovars

Erniedrigungen:

- anovulatorischer Zyklus
- Corpus-luteum-Insuffizienz
- Oligo-/Amenorrhoe

Diagnostische Wertigkeit. Basisparameter, überwiegend Kontrolle der Lutealfunktion:

Zur Überprüfung des ovulatorischen Zyklus sind serielle Untersuchungen oder Einzelbestimmungen in Kombination mit Östradiol vor dem 7. postovulatorischen Tag während der Lutealfunktion sinnvoll. Beachten Sie bei der Bestimmung von Progesteron nach dem 7. postovulatorischen Tag die pulsatischen (LH-abhängigen) Tagesschwankungen: nach diesem Zeitpunkt schwankt die Progesteronkonzentration LH-pulsabhängig außerordentlich stark.

Die Bestimmung zeichnet sich insgesamt aber durch eine sehr gute Reproduzierbarkeit aus, sie ist wenig störanfällig.

Literatur. Wood P, Groom G, Moore A et al (1985) Progesterone assays: guidelines for the provision of a clinical biochemistry service. *Ann Clin Biochem* 22(1):1–24 Review

Abdulla U, Diver MJ, Hipkin LJ et al (1983) Plasma progesterone levels as an index of ovulation. *Br J Obstet Gynaecol* 90(6):543–548
Levy MJ, Smotrich DB, Widra EA et al (1995) The predictive value of serum progesterone and 17-OH progesterone levels on in vitro fertilization outcome. *J Assist Reprod Genet* 12(3):161–166

Prognose-Score

- ▶ Child-Turcotte-Pugh-Score

Programmierter Zelltod

- ▶ Apoptose

ProGRP

- ▶ Pro-Gastrin Releasing Peptide

Proinsulin

K.J. LACKNER, D. PEETZ

Englischer Begriff. proinsulin

Definition. 86 Aminosäuren lange Vorstufe von Insulin; von manchen Autoren werden auch Des 31,32- und Des 64,65-Proinsulin unter dem Begriff Proinsulin subsumiert.

i Proinsulin wird als Vorstufe von Insulin in der β -Zelle des Pankreas als lineares Polypeptid synthetisiert. Es wird proteolytisch durch Abspaltung des C-Peptids zu Insulin prozessiert (▶ **Insulin**) und nur in geringen Mengen sezerniert. Aufgrund seines fehlenden First-pass-Effekts in der Leber ist die Halbwertszeit länger als die von Insulin und damit die Konzentration höher als man aufgrund des Anteils an der Sekretion erwarten würde.

Analytisch kann Proinsulin mit Assays erfasst werden, die sowohl im reifen Insulin als auch in der Sequenz des C-Peptids binden. Allerdings werden meist andere Insulinvorstufen außer Proinsulin (Des 31,32 Proinsulin, bzw. Des 64,65 Proinsulin) mit erfasst, wenn das Epitop nicht wenigstens eines Antikörpers vom Vorhandensein der durch Carboxypeptidase H entfernten Aminosäuren (31,32 bzw. 64,65) abhängt.

Es gibt Hinweise, dass die Konzentration von intaktem Proinsulin ein Marker für die Insulinresistenz sein kann.

Proinsulin wird als der derzeit beste Indikator des Inselzellkarzinoms angesehen.

Projektleiter

R. WEISKIRCHEN

Definition. Person, die im Rahmen ihrer beruflichen Obliegenheiten die unmittelbare Planung, Leitung oder Beaufsichtigung einer technischen Arbeit oder einer Freisetzung durchführt

i Gentechnikrechtlicher Begriff; ein Projektleiter besitzt die nötige Fachkunde für die Durchführung gentechnischer Arbeiten. Er ist nicht zu verwechseln mit dem ▶ **Beauftragten für biologische Sicherheit** oder dem Betreiber einer ▶ **gentechnischen Anlage**. Die Verantwortlichkeiten eines Projektleiters werden in § 14 der Verordnung über die ▶ **Sicherheitsstufen** und Sicherheitsmaßnahmen bei gentechnischen Arbeiten in gentechnischen Anlagen (Gentechnik-Sicherheitsverordnung – GenTSV) vom 14. März 1995 (BGBl. I S. 297) festgelegt. Er muss über nachweisbare Kenntnisse insbesondere in klassischer und molekularer ▶ **Genetik** und praktische Erfahrungen im Umgang mit Mikroorganismen, Pflanzen oder Tieren und die erforderlichen Kenntnisse über Sicherheitsmaßnahmen und Arbeitsschutz bei gentechnischen Arbeiten (▶ **gentechnische Arbeit**) besitzen (§ 15 GenTSV).

Literatur. Buschhausen-Denker G, Deitenbeck D (Hrsg) (1995) Sicherheit in der Gentechnik, Handbuch für Projektleiter und Mitarbeiter in gentechnischen Anlagen. Ed. Temmen, Bremen

Prokaryont

R. WEISKIRCHEN

Definition. Sammelbezeichnung für alle Lebewesen ohne echten Zellkern (z. B. Bakterien)

i Alle anderen zellulären Lebewesen, die einen echten Zellkern besitzen, werden als ▶ **Eukaryonten** (Eukaryoten) bezeichnet.

Prokollagenpeptid Typ III, N-terminales

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Synonym(e). Aminoterminales Typ-III-Prokollagenpeptid; PIIINP

Englischer Begriff. procollagen type III N-propeptide; N(amino)-terminal procollagen type III propeptide

Definition. PIIINP ist das extrazelluläre aminoterminale Spaltprodukt des synthetisierten und sezernierten Typ III Prokollagens, dessen Serumkonzentration zur Diagnose und Verlaufskontrolle fibrotischer Lebererkrankungen bestimmt wird (▶ **Fibrosekenngröße**).

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Das von Leber-Myofibroblasten (aktivierte hepatische Sternzellen, ▶ **Vitamin-A-Speicherzelle**, Ito-Zelle) und (extrahepatischen) Fibroblasten sezernierte Prokollagen wird extrazellulär durch N- und C-terminale Proteolyse unter Freisetzung N- und C-terminaler Propeptide zum reifen tripelhelikalen ▶ **Kollagen** prozessiert. Die Propeptide entstehen im stöchiometrischen Verhältnis zum reifen Kollagenmolekül und gelangen in die Zirkulation. Sie sind dort radio- oder enzymimmunologisch bestimmbar. Das PIIINP mit einer Molmasse von 45 kDa besteht aus drei strukturellen Domänen, wobei im Serum neben dem intakten PIIINP auch die Col-1-Domäne mit ~10 kDa Molmasse auftritt (▶ **Abb. 1**). Beide Komponenten haben unterschiedliche Elimina-

tionsgeschwindigkeiten und werden je nach Auslegung des Immunoassays unterschiedlich stark erfasst.

Funktion und Pathophysiologie. Determinanten der Serum-PIIINP-Konzentration sind:

- Synthese und Sekretion von Kollagen in der Leber und in extrahepatischen Geweben (Lunge, Haut, Gefäße, Gelenke)
- Clearance durch renale oder extrarenale (durch rezeptorvermittelte Endozytose der sinusoidalen Endothelzellen der Leber)
- Extraktion
- Verteilungsvolumen (intravasal, interstitiell, Aszites):

$$[\text{Serum-PIIINP}] = \frac{\text{Sekretion-Clearance}}{\text{Verteilungsvolumen}}$$

Die Halbwertszeit in der Zirkulation beträgt ~2 min und kann durch portosystemischen Kollateralkreislauf bzw. Störung der Mikrozirkulation in der fibrotischen Leber deutlich verlängert sein.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Probenstabilität. Bei 2–8 °C ist der Analyt bis zu 3 Tagen, bei –20 °C über mehrere Monate stabil.

Analytik. ▶ Radioimmunoassay oder Sandwich-▶ Enzymimmunoassay (▶ Sandwich-Assay) mit polyklonalen und monoklonalen Antikörpern, die gegen das intakte PIIINP oder das Col-1-Fragment gerichtet sind. Variationskoeffizient zwischen 3 % (intraseriell) und 9 % (interseriell).

Referenzbereich — Frauen. 300–800 E/L (E = arbiträrische Einheit) Bei Schwangeren treten ebenfalls erhöhte Werte auf, die 8 Wochen post partum Normalwerte erreichen.

Referenzbereich — Männer. 300–800 E/L (E = arbiträrische Einheit)

Referenzbereich — Kinder. Bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen finden sich stark erhöhte Konzentrationen, die nach dem 20. Lebensjahr Erwachsenenwerte annehmen.

Indikation. Diagnostik und Verlaufskontrolle von fibroproliferativen chronischen Lebererkrankungen.

Interpretation. Die Bestimmung von PIIINP im Serum dient primär der Verlaufskontrolle fibrosierender chronischer Lebererkrankungen (Hepatitis B, C, alkoholische Lebererkrankungen). Die Erhöhung spiegelt die Aktivität der Fibrogenese wider, wohingegen

keine Korrelation mit dem Ausmaß der Fibrose besteht. Hepatische Ursachen für PIIINP-Erhöhungen sind: Akute Virus-Hepatitis, alkoholische Hepatitis, chronisch aktive Hepatitis B oder C, primär biliäre Zirrhose, Schistosomiasis und Leberzellkarzinom. Extrahepatische Erhöhungen finden sich bei Lungenfibrose, Morbus Paget, Pankreasfibrose, Myelofibrose, Sklerodermie, rheumatoider Arthritis, Akromegalie und physiologisch in der Wachstumsphase (hier kann PIIINP als Kenngröße der Wachstumsgeschwindigkeit bzw. Wachstumsretardation dienen). Erhöhungen von PIIINP sind somit nicht leberspezifisch.

Diagnostische Wertigkeit. Bei Ausschluss extrahepatischer Ursachen besteht eine positive Korrelation zwischen dem PIIINP-Anstieg und der hepatischen Kollagensynthese sowie der damit einhergehenden ▶ **Prolyl-4-Hydroxylase**-Aktivität im Lebergewebe. Im Vergleich zu ▶ **Hyaluronan** sind diagnostische Spezifität und Vorhersagewert eingeschränkt.

Literatur. Plebani M, Burlina A (1991) Biochemical markers of hepatic fibrosis. Clin Biochem 24:219–239

Prolaktin

H.M. SCHULTE, J. JACOBEIT

Synonym(e). Laktotropes Hormon

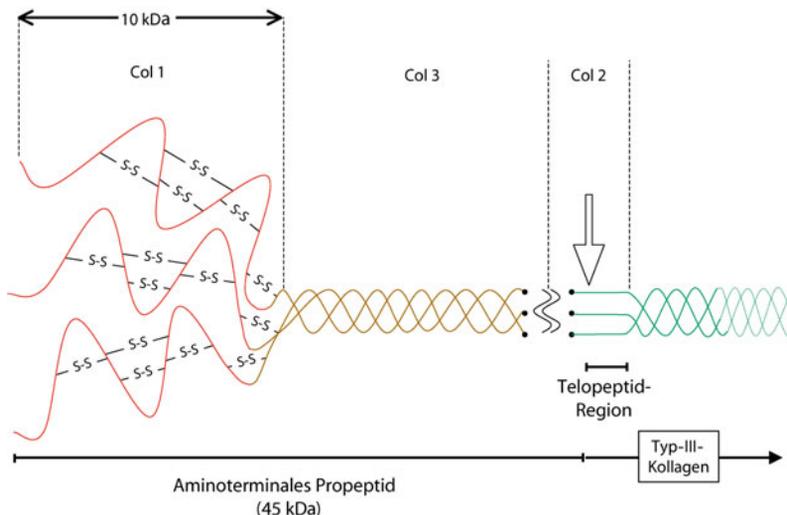
Englischer Begriff. prolactin; galactopoietic hormone; lactation hormone; lactogenic hormone

Definition. Prolaktin ist ein Proteohormon der Hypophyse, das als einziges hypophysäres Hormon einer konstanten Hemmwirkung durch Dopamin unterliegt, während alle anderen hypophysären Hormone als Folge der Stimulation der Hypophyse durch hypothalamische Releasinghormone freigesetzt werden.

Struktur. Einkettiges Polypeptid aus 198 Aminosäureresten und 3 Disulfidbrücken, strukturell ist es dem Wachstumshormon ähnlich.

Molmasse. 22,5 kDa

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Prolaktin kommt im Serum in drei molekularen Formen vor: little Prolaktin (~90 % des zirkulierenden Prolaktins) sowie big Prolaktin und big big Prolaktin. Die Prolaktinsekretion erfolgt in einem Tag-Nacht-Rhythmus. Die nächtlichen Anstiege und die frühmorgendlichen Prolaktin-Abfälle folgen dem Tag-Nacht-Rhythmus des Corpus-pineale-Hormons ▶ **Melato-**



Prokollagenpeptid Typ III, N-terminales. Abb. 1. Schematische Darstellung des aminoterminalen Propeptids des Typ-III-Kollagens (PIIINP) mit seinen strukturellen Domänen COL 1–3

nin. Endogene, die Prolaktinsynthese und -sekretion fördernde Substanzen sind Estrogene, endogene Opiate (z. B. Endorphine), TSH-Releasinghormon (TRH), ▶ **Serotonin**, Vasopressin (▶ **Antidiuretisches Hormon**) und andere.

Hemmer der Prolaktinsynthese und -sekretion sind unter den körpereigenen Substanzen u. a. die γ -Aminobuttersäure (GABA) und Somatostatin. Alle Östrogenmangelzustände führen zur Abnahme der Prolaktinsekretion und damit des Prolaktinspiegels.

Funktion und Pathophysiologie.

- Prolaktinproduzierende Tumore der Hypophyse (Prolaktinome)
- Laktation
- primäre Hypothyreose
- Medikamente (insbesondere Psychopharmaka)
- Chronisch-exzessive Estrogenwirkung (z. B. bei Zyklusstörungen)
- Störungen im Bereich des Hypothalamus- und des Hypophysenstiels (z. B. traumatische Hypophysenstielläsionen nach chirurgischen Eingriffen und Unfällen, intra- oder supraselläre Tumore)
- neurogene und psychiatrische Störungen
- Reizung von Thoraxnerven, z. B. bei Herpes zoster, Verbrennungen im Thoraxbereich und bei Mammaprothesen
- Akromegalie
- Hirsutismus/Hyperandrogenämie
- akute Porphyrie
- Endometriose
- akute und chronische physische und psychische Stress-Situationen (Depressionen, Operationen, schmerzhaftes Blutentnahme)
- Hypoglykämie
- Schwangerschaft
- Orgasmus, intensive Manipulationen der Brust
- Saugreiz beim Stillen
- proteinreiche Nahrung, hoher Bierkonsum

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.

 Serum

Probenstabilität.

 Vollblut:

2 Tage bei 20–25 °C

Serum/Plasma:

1 Jahr bei –20 °C

6 Tage bei 4–8 °C

5 Tage bei 20–25 °C

Präanalytik. Die Blutentnahme sollte im stressfreien Zustand erfolgen. Unmittelbar vorher sollte die Brust nicht exzessiv palpirt worden sein.

Auch sollte bei Abnahme von Prolaktin im Rahmen von Fertilitätsuntersuchungen bei Männern mit gleichzeitiger Durchführung eines Spermogramm, die Masturbation nach der Blutentnahme erfolgen, da auch diese den Prolaktinspiegel ansteigen lässt.

Analytik. Immunoassays. Aufgrund des Vorkommens molekularer Prolaktinformen sollten Assays verwendet werden, die wenig sensitiv für big Prolaktin und big big Prolaktin sind.

Konventionelle Einheit. ng/mL = $\mu\text{g/L}$

Internationale Einheit. pmol/L

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.

$\mu\text{g/L} = \text{ng/mL} \times 44,4 = \text{pmol/L}$

Referenzbereich — Frauen. Follikelphase: 2,00–18,0 $\mu\text{g/L}$; Lutealphase: 4,40–25,0 $\mu\text{g/L}$; Postmenopause: 1,80–20,0 $\mu\text{g/L}$

Referenzbereich — Männer. 2,00–18,0 $\mu\text{g/L}$

Referenzbereich — Kinder.

Tanner-Stadium	Mädchen (ng/L)	Jungen (ng/L)
I	36–120	100
II–III	26–180	61
IV–V	32–200	28–110

Indikation.

Frauen:

- Regeltemporstörungen (Amenorrhoe, Oligoamenorrhoe)
- anovulatorische Zyklen
- unerfüllter Kinderwunsch, Corpus-Luteum-Insuffizienz
- Galaktorrhoe
- Mastodynie, Mastopathie
- Therapiekontrolle beim Abstillen
- Therapiekontrolle unter einer gegengeschlechtlichen Hormontherapie bei Transgendern male to female

Männer:

- Erektile Dysfunktion, Libidoverlust
- Hypogonadismus
- Gynäkomastie
- Galaktorrhoe

Interpretation. Hyperprolaktinämien findet man bei der Frau sehr viel häufiger als beim Mann, bei ~50–75 % aller Frauen mit Galaktorrhoe, bei 20–40 % aller Frauen mit Amenorrhoe. Soweit Prolaktinspiegel nicht medikamentös bedingt sind, sollten Werte über 40 ng/mL, insbesondere bei Frauen mit Amenorrhoe, Anlass für den Ausschluss eines Prolaktinoms mit Hilfe hochauflösender radiologischer Verfahren (Kernspintomographie) sein. Hypothyreosen führen meist zu einer nur mäßigen Prolaktinerhöhung (15,0–40,0 $\mu\text{g/L}$).

Ca. 25 % aller Bestimmungen, die auf eine Hyperprolaktinämie hinweisen sind allerdings durch big Prolaktin und big big Prolaktin verursacht.

Zur Abgrenzung von einer Makroprolaktinämie sollte bei erhöhten Prolaktinspiegeln ohne klinische Relevanz beachtet werden, dass die heute verwendeten Assays auch biologisch weniger wirksames bzw. biologisch inaktives Prolaktin mitmessen und einen falsch-positiv erhöhten Prolaktinwert generieren können. Durch die so genannte PEG-Ausfällung kann eine Makroprolaktinämie von einer „echten“ Hyperprolaktinämie differenziert werden.

Diagnostische Wertigkeit. Die Prolaktinbestimmung gehört bei Frauen mit gestörtem Zyklus bzw. Fertilitätsstörungen zur Primärdiagnostik.

Bei Männern ist die Prolaktinbestimmung Basisuntersuchung bei Libido- und Potenzstörungen sowie einem Hypogonadismus mit und ohne Gynäkomastie.

Weiterhin ist jede Galaktorrhoe entsprechend abzuklären.

Literatur. Wiedemann G, Jonetz-Mentzel L (1993) Establishment of Reference Ranges for Prolactin in Neonates, Infants, Children and Adolescents. Eur J Clin Chem Clin Biochem 31:447–451
Gassler N, Peuschel T, Pankau R (2000) Pediatric Reference Values of Estradiol, Testosterone, Lutropin, Follitropin and Prolactin. Clin Lab 46:553–560

Prolaktin-Stimulationstest

- ▶ Metoclopramid-Test

Proliferationstest

- ▶ Lymphozyten-Proliferationstest

Prolin

A.C. SEWELL

Synonym(e). Pro

Englischer Begriff. prolina

Definition. Nichtessenzielle, proteinogene, heterozyklische, sekundäre α -Aminosäure

Struktur. ▶ Aminosäuren

Molmasse. 115,13 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Pro wird biochemisch aus

Glutamat synthetisiert und ist die Vorstufe des Hydroxyprolins, das unter Beteiligung von ▶ **Vitamin C** in Kollagen eingebaut wird.

Funktion und Pathophysiologie. Pro wird im menschlichen Körper für die Bildung von Kollagen benötigt. Erhöhte Werte findet man bei Hyperprolinämie Typ 1. Ferner wird Pro in der Ökotoxikologie als Biomarker verwendet. Es wird von Pflanzen bei Wassermangel vermehrt produziert (Trockenstress, Salzstress).

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Plasma, Serum, Urin, Liquor, Trockenblut

Analytik. ▶ Aminosäuren

Referenzbereiche. ▶ Aminosäuren

Indikation. Hyperprolinämie

Literatur. Duran M (2008) Amino acids. In: Blau N, Duran M, Gibson KM (eds) Laboratory Guide to the Methods in Biochemical Genetics, Springer pp53–90

Prolyl-4-Hydroxylase

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Synonym(e). EC 1.14.11.2

Englischer Begriff. prolyl hydroxylase

Definition. PH ist ein intrazelluläres Enzym, welches im Prokollagenmolekül die 4-Hydroxylierung von Prolin zu Hydroxyprolin katalysiert und dessen Aktivität im Serum bei fibroproliferativen chronisch-aktiven Lebererkrankungen erhöht ist (▶ **Fibrosekenngröße**).

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Es handelt sich um ein tetrameres Enzym der Molmasse 240 kDa, welches aus zwei verschiedenen Typen von Untereinheiten ($\alpha_2\beta_2$) der Molmassen 60 bzw. 64 kDa besteht und auch in Form inaktiver Monomere vorliegt. Es ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym in der Synthese von Prokollagen, da es der posttranslationalen Modifikation der Kollagenketten durch 4-Hydroxylierung des Prolins zum kollagentypischen Hydroxyprolin dient (▶ **Kollagene**). Nur der Komplementfaktor C1q enthält noch Hydroxyprolin.

Funktion und Pathophysiologie. PH-Aktivität im Serum ist erhöht bei verschiedenen fibrotischen Erkrankungen wie Leber- und Lungenfibrose, Leberkarzinom und rheumatoider Arthritis, welches seine diagnostische Bedeutung für Leberfibrose als Ausdruck einer gesteigerten ▶ **Kollagensynthese** begründet. Die Aktivität der PH korreliert jedoch nicht mit der Masse des Enzymproteins, da die PH im Serum zu über 90 % als inaktives Monomer existiert und ein endogener Seruminhibitor vorhanden ist.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Leberbiopsiegewebe

Probenstabilität. Lagerung des Serums bei -20°C garantiert monatelange Analytstabilität für die immunologische Bestimmung.

Analytik. Es stehen zwei Methoden zur Verfügung:

- Sandwich-Immunoassay: geeignet zur Messung der Enzymproteinkonzentration, somit empfehlenswerte Methode, da unabhängig von inhibierenden Einflussgrößen auf die Enzymaktivität
- Enzymaktivitätsbestimmungen:
 - Messung der stöchiometrischen Bildung von $^3\text{H}_2\text{O}$ bei Hydroxylierung von [^3H]-Pro-Protokollagen.
 - Messung von [^{14}C] Hyp nach Hydroxylierung von [^{14}C]-Pro-Protokollagen (Hyp = Hydroxyprolin)
 - Messung von [^{14}C]O $_2$ bei stöchiometrischer Decarboxylierung von 2-Oxo- ^{14}C -glutarat mit (Pro-Pro-Gly)n als Substrat.

Referenzbereich — Erwachsene. nicht allgemein gültig, sehr stark methodenabhängig

Indikation. Diagnose und Verlaufskontrolle fibroproliferativer Lebererkrankungen

Interpretation. Das Enzym wurde früher zur Diagnostik und Verlaufskontrolle der Leberfibrose im Rahmen chronisch-entzündlicher Lebererkrankungen wie virale Hepatitiden, Alkoholhepatitis, cholestatische Lebererkrankungen u. a. benutzt.

Diagnostische Wertigkeit. Mangelnde Leberspezifität und für Routinezwecke ungeeignete, komplizierte Bestimmungsmethode führten dazu, dass die Enzymbestimmung im Serum keine Anwendung mehr findet, allenfalls ist sie im Leberbiopsiematerial diagnoseunterstützend.

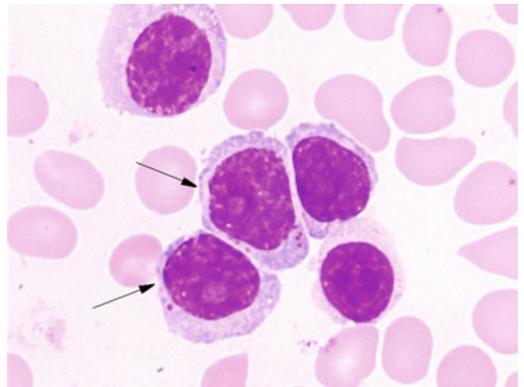
Literatur. Kuutti-Savolainen ER, Risteli J, Miettinen TA et al (1979) Collagen biosynthesis enzymes in serum and hepatic tissue in liver disease. Eur J Clin Invest 9:89–95

Prolymphozyt

H. BAUM

Englischer Begriff. prolymphocyte

Definition. Charakteristische Zelle bei der Prolymphozytenleukämie (▶ **Abb. 1**)



Prolymphozyt. Abb. 1. Prolymphozyten (Pfeile; 1000 × May-Giemsa-Grünwald-Färbung)

Prolymphozyten sind große, mononukleäre Zellen mit einem runden großen Zellkern, einem ausgeprägten, wie ausgestanzt wirkenden ▶ **Nukleolus** sowie einem relativ dichten ▶ **Kernchromatin**. Das Kern/Zytoplasma-Verhältnis ist niedrig, das Zytoplasma ist basophil. Der Prolymphozyt ist die charakteristische Zelle der Prolymphozytenleukämie und kann bei dieser Erkrankung vor allem im peripheren Blut nachgewiesen werden. Der Anteil der Prolymphozyten an der Lymphozytenzahl muss dabei $> 5\%$ sein. Auch bei anderen Lymphomen können Prolymphozyten, dann allerdings in einem geringeren Prozentsatz, nachgewiesen werden.

Literatur. Bennett J, Catovsky D, Daniel MT et al (1989) Proposals for the classification of chronic (mature) B and T lymphoid leukaemias. J Clin Pathol 42:567–584

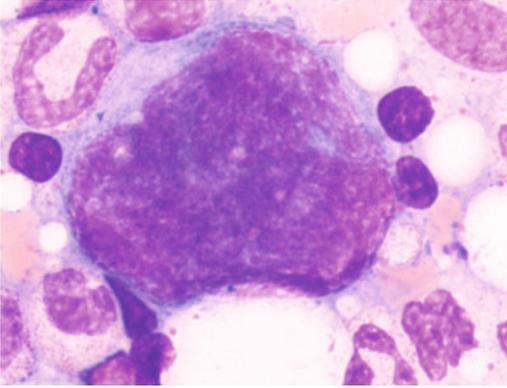
Promegakaryozyt

H. BAUM

Englischer Begriff. promegakaryocyte

Definition. Polyploide Vorläuferzelle des Megakaryozyten (▶ **Abb. 1**)

Der Promegakaryozyt ist eine polyploide Vorläuferzelle des ▶ **Megakaryozyten**. Es ist eine sehr große Zelle, das Zytoplasma ist bläulich bis blassrosa mit azurophilen Granula. Der große Kern ist meist ründlich oder hufeisenförmig, selten kommen auch mehrkernige Formen vor. Die Anzahl der Promegakaryozyten im normalen Knochenmark beträgt 0,1 % der kernhaltigen Zellen, innerhalb der Megakaryopoese 25 %.



Promegakaryozyt. Abb. 1. Mehrkerniger Promegakaryozyt mit Zytoplasmalaufäulen und Thrombozytenknospung im Knochenmark (1000 × May-Giemsa-Grünwald-Färbung)

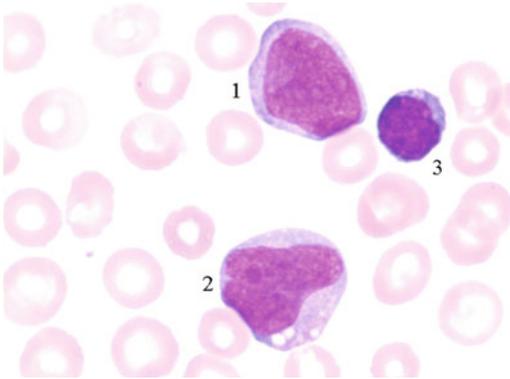
Literatur. Boll I (1991) Knochenmarkzytologie. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzellendiagnostik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 292–293

Promonozyt

H. BAUM

Englischer Begriff. promonocyte

Definition. Morphologisch differenzierbare intermediäre Reifungsstufe der Monozytose (► Abb. 1)



Promonozyt. Abb. 1. Promonozyt (2) mit einem feinretikulären Kern und bereits weiterem Zytoplasma. Zum Vergleich Monoblast (1) und kleiner Lymphozyt (3); (1000 × May-Giemsa-Grünwald-Färbung)

Der Promonozyt ist eine intermediäre Reifungsstufe der Monozytose. Er ist gekennzeichnet durch ein etwas vergrößertes ► **Kernchromatin** sowie ein verbreitertes Zytoplasma im Vergleich zum ► **Monoblasten**. Häufig ist noch ein ► **Nukleolus** nachweisbar. Eine genaue Zuordnung ist somit nur im direkten Vergleich möglich.

Literatur. Löffler H, Rastetter J (1999) Atlas der klinischen Hämatologie. 5. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 52–54

Promotor

R. WEISKIRCHEN

Englischer Begriff. promotor

Definition. Bezeichnung für einen Sequenzbereich, von dem aus die ► **Transkription** eines nachgeschalteten ► **Gen**s gesteuert wird

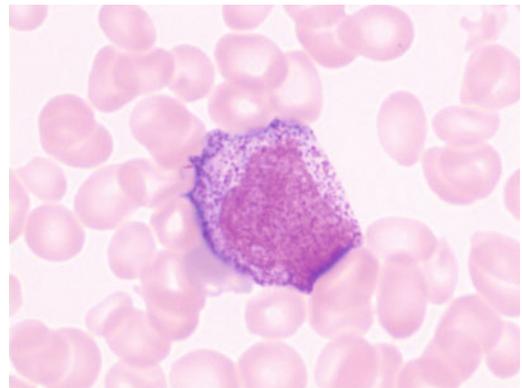
Die Funktionsweise eines Promotors wird am einfachsten im bakteriellen ► **Operonmodell** deutlich, das schon in den 60er Jahren von Jacob (► **Jacob, François**) und Monod (► **Monod, Jacques Lucien**) (► **Jacob-Monod-Modell**) entwickelt wurde. Eine ► **Nukleotidsequenz** kann hier beispielsweise eine Bindungsstelle für ein ► **Repressorprotein** tragen, das die Bindung der ► **RNA-Polymerase** inhibiert und damit das Gen abschaltet. In ► **eukaryontischen Promotoren** sind andererseits eher Transkriptionsfaktoren aktiv, die die Transkription eines Gens stimulieren. Je nach der Effizienz, mit der ein Gen vom Promotor aus transkribiert wird, spricht man von schwachen oder starken Promotoren.

Promyelozyt

H. BAUM

Englischer Begriff. promyelocyte

Definition. Große unreife Vorläuferzelle der Granulozytose mit feinretikulären Kern und primären Granula (► Abb. 1)



Promyelozyt. Abb. 1. Promyelozyt mit feinretikulären Kern, weiterem Zytoplasma und typischer, auch über dem Kern liegender Granulation (1000 × May-Giemsa-Grünwald-Färbung)

Der Promyelozyt ist eine morphologisch charakterisierte Vorläuferzelle der Granulozyten. Innerhalb der Granulozytose ist es die größte Zelle mit einem mittleren Durchmesser von etwa 25 µm, einem großen, feinretikulären Kern und deutlichem ► **Nukleolus**. Das weite Zytoplasma ist basophil und enthält sehr viele primäre, azurophile Granula (► **Granula, azurophile**). Dabei kommen die Granula typischerweise auch über dem Kern zu liegen. Der Promyelozyt kann normalerweise nur im Knochenmark nachgewiesen werden. Der Anteil der Promyelozyten an der Gesamtzellzahl im Knochenmark beträgt etwa 3 %, innerhalb der myeloischen Reihe 5 %.

Literatur. Boll I (1991) Knochenmark-Zytologie. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzellendiagnostik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 287–290

Pro-NT-Brain natriuretic peptide

D. PEETZ

Synonym(e). NT-pro Brain Natriuretic Peptide; NT-proBNP

Englischer Begriff. N-terminal proBrain natriuretic peptide

Definition. Pro-NT-Brain Natriuretic Peptide ist das inaktive N-terminale Fragment, das bei der Prozessierung von proBNP zu BNP entsteht und zur Diagnostik der Herzinsuffizienz klinisch eingesetzt wird.

Struktur. Das intakte N-terminale Fragment des proBNP entsteht nach Abspaltung von BNP-32 (► **Natriuretische Peptide**) und besteht aus 76 Aminosäuren. Daneben können weitere N-terminale Fragmente im Plasma nachgewiesen werden.

Molmasse. NT-proBNP1-76: 8,5 kDa

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. ▶ Natriuretische Peptide

Halbwertszeit. NT-proBNP1-76: 120 min

Funktion und Pathophysiologie. ▶ Natriuretische Peptide

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Probenstabilität. Serum/Plasma: Raumtemperatur: 7 Tage, 4–8 °C: 14 Tage, –20 °C: > 4 Monate

Analytik. Für die NT-proBNP-Bestimmung stehen verschiedene manuelle und automatisierte Immunoassays zur Verfügung.

Konventionelle Einheit. pg/mL (ng/L)

Internationale Einheit. pmol/L

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.

pg/mL × 0,118 = pmol/L

Referenzbereich — Erwachsene. Der Referenzbereich ist abhängig von Alter, Geschlecht, Nierenfunktion und vor allem von der verwendeten Methode. Gleiches gilt für die cutoff-Werte zur Diagnose einer Herzinsuffizienz.

Indikation.

- Differenzialdiagnose der Dyspnoe
- Diagnose der linksventrikulären Dysfunktion
- Prognose und Therapiemonitoring der chronischen Herzinsuffizienz
- Risikostratifikation beim akuten Koronarsyndrom.

Interpretation. Die Höhe des NT-proBNP spiegelt den Schweregrad einer Herzinsuffizienz wider und korreliert mit der NYHA-Klassifikation. Beim akuten Koronarsyndrom sind erhöhte NT-proBNP-Konzentrationen mit einer höheren Ereignisrate assoziiert.

Diagnostische Wertigkeit. NT-proBNP weist eine dem BNP (▶ Brain Natriuretic Peptide) vergleichbare diagnostische Wertigkeit auf. Für BNP existieren jedoch sehr viel mehr Studiendaten. Aufgrund der renalen Elimination der N-terminalen Fragmente muss für NT-proBNP eine stärkere Altersabhängigkeit der ▶ Cut-off-Werte berücksichtigt werden.

Literatur. McCullough PA, Sandberg KR (2003) Sorting out the evidence on natriuretic peptides. *Rev Cardiovasc Med* 4(suppl 4):S13–S19

Levin ER, Gardner DG, Samson WK (1998) Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 339:321–328

Proofreading-Aktivität

R. WEISKIRCHEN

Synonym(e). Korrekturlesefunktion

Definition. Der Vorgang, durch den die ▶ DNA-Polymerase beim „Abschreiten“ der DNA ihre eigenen Fehler korrigiert

Proopiomelanokortin

▶ Adrenokortikotropes Hormon

Propafenon

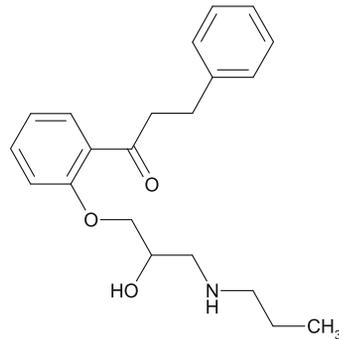
W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

Englischer Begriff. propafenone

Definition. Antiarrhythmikum (Klasse IC; ▶ Abb. 1)

Molmasse. 341,45 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Bei oraler Applikation wird die maximale Plasmakonzentration nach 2–3 h erreicht. Bei Beginn der Therapie beträgt die Bioverfügbarkeit zunächst 50 %, steigt aber bei Dauermedikation auf fast 100 % an. Propafenon wird in der Leber



Propafenon. Abb. 1. Strukturformel

zu dem ebenfalls antiarrhythmisch wirksamen 5-Hydroxypropafenon metabolisiert. 1 % der applizierten Dosis wird unverändert im Urin ausgeschieden.

Halbwertszeit. 5–8 h (Plasma)

Funktion und Pathophysiologie. Bei Vergiftung treten Störungen der kardialen Erregungsbildung und -leitung auf mit Verminderung der Kontraktilität bis hin zu kardiogenem Schock sowie Tremor, Krämpfe und Koma.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum (S), Plasma (P)

Analytik. ▶ Gaschromatographie, ▶ GC-MS, ▶ Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie, ▶ LC-MS/MS

Indikation. Therapeutisches Drug Monitoring, Verdacht auf Intoxikation

Interpretation. Therapeutischer Bereich (S, P): 0,2–1,0 mg/L; toxisch: > 2–3 mg/L; komatös/letal: 7,7 mg/L (Fallbericht)

Literatur. König H, Schmoldt A (2009) Antidysrhythmic agents. In: Külpmann WR (ed) *Clinical toxicological analysis*. Wiley-VCH, Weinheim, pp 271–285

2-Propanon

▶ Aceton

Prophase

▶ Mitose

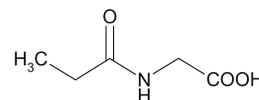
Propionylglyzin

G.F. HOFFMANN, C.-D. LANGHANS, A. SCHULZE

Englischer Begriff. propionylglycine

Definition. Das Glyzinkonjugat der Propionsäure tritt als Sekundärmetabolit bei Störungen des Katabolismus der verzweigtenketigen Aminosäuren ▶ Valin und ▶ Isoleucin auf.

Struktur. C₅H₉NO₃ (▶ Abb. 1)



Propionylglyzin. Abb. 1. Strukturformel

Molmasse. 131,13 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Der erste gemeinsame Metabolit im Katabolismus des Valin und Isoleucin, Propionyl-Coenzym A, wird nach einer biotinabhängigen Carboxylierung durch die mitochondriale Propionyl-CoA-Carboxylase (PCC) über Methylma-

lonyl-CoA und Succinyl-CoA in den Citratzyklus eingeschleust. Bei einem Defekt der Propionyl-CoA-Carboxylase kommt es zum Anstieg von Propionyl-CoA. Dessen inhibitorische Wirkung auf das Glycerin-Cleavage-Enzym resultiert in einer Akkumulation von Glycerin. Propionyl-CoA bildet mit **► Glycerin** das Konjugat Propionylglycerin. Propionylglycerin wird effizient renal ausgeschieden.

Funktion und Pathophysiologie. Die Bildung von Propionylglycerin stellt einen Entgiftungs- und Eliminationsweg für sich anstauendes Propionyl-CoA dar.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Urin

Analytik.

- Durch Flüssig-flüssig-Extraktion im sauren Medium mittels Ethylacetat oder Diethylether
- mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie als Mono- und Di-Trimethylsilylester

Als Mono-Trimethylsilylester

Retentionsindex RI:1359

M+ (m/z): 203

Quant Ion (m/z): 188

Conf. Ion (m/z): 159

Als Di-Trimethylsilylester

Retentionsindex RI:1428

M+ (m/z): 275

Quant Ion (m/z): 232

Conf. Ion (m/z): 260

Internationale Einheit. mmol/mol Kreatinin (Urin)

Referenzbereich — Kinder. < 2 mmol/mol Kreatinin

Pathologischer Bereich: 100–1000 mmol/mol Kreatinin

Indikation. Perakute Krankheitsverläufe im Neugeborenen- und Säuglingsalter, metabolische Ketoacidose, Hyperammonämie

Interpretation. Erhöhte Ausscheidungen von Propionylglycerin sind im Fall einer Propionacidämie neben 3-Hydroxypropionsäure, Methylcitrat und 3-Hydroxyvaleriansäure zu beobachten. Ebenso werden beim Vorliegen einer Methylmalonacidurie durch sekundäre Inhibition der Propionyl-CoA Carboxylase alle Propionyl-CoA Derivate, darunter Propionylglycerin, vermehrt ausgeschieden. Hier findet sich zusätzlich Methylmalonsäure als führender Metabolit.

Auf Grund der Biotin-Abhängigkeit der Propionyl-CoA Carboxylase wird auch bei Defekten im Biotin-Stoffwechsel, wie dem Holocarboxylasesynthetase- oder dem Biotinidasemangel, moderat erhöhtes Propionylglycerin im Urin gemessen.

Diagnostische Wertigkeit. Eine erhöhte Propionylglyzinausscheidung im Urin tritt bei Defekten in der Verstoffwechslung von Propionyl-CoA auf. Allerdings sind andere pathologische Metabolite wie **► 3-Hydroxypropionsäure** und **► Methylcitrat**, die ebenfalls aus dem akkumulierten Propionyl-CoA entstehen, von größerer diagnostischer Wichtigkeit.

Literatur. Blau N, Duran M, Blaskovics ME et al (eds) (2001) Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases. 2nd edn. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Propoxyphen

► Dextropropoxyphen

Propranolol

► β -Rezeptorenblocker

[-2]pro-prostata-spezifisches Antigen

S. HOLDENRIEDER

Synonym(e). [-2]proPSA

Definition. [-2]proPSA ist wie das [-4], [-5], und [-7]proPSA eine

Vorläuferform des PSA. In Tumorextrakten wurde v. a. die [-2]proPSA-Form gefunden, die auch mittels eines Immunoassays im Serum detektiert werden kann. In einer prospektiven Studie zeigte sich der Quotient von [-2]proPSA zu freiem PSA (%[-2]proPSA) bei der Diagnose des Prostatakarzinoms dem Gesamt-PSA (**► Prostata-spezifisches Antigen**) im PSA-Bereich 2–10 ng/mL überlegen, dem Quotienten aus freiem zu Gesamt-PSA (%fPSA) jedoch nur im Bereich 2–4 ng/mL. Ein multivariates Modell, welches das Gesamt-PSA, %fPSA und %[-2]proPSA einschließt, erzielte eine weitere Steigerung der diagnostischen Trennschärfe im PSA-Bereich 2–10 ng/mL. Diese gelang ebenso durch die Kombination von %[-2]proPSA und PSA im sogenannten **► Prostate health index** (PHI), wodurch insbesondere die Spezifität der Prostatakarzinomdiagnostik erhöht wurde. Welchen Stellenwert [-2]proPSA oder der PHI als neue Biomarker tatsächlich erhalten werden, wird sich erst nach weiteren Validierungsstudien abschätzen lassen.

Literatur. Sokoll LJ et al (2010) A prospective, multicenter, National Cancer Institute Early Detection Research Network study of [-2]proPSA: improving prostate cancer detection and correlating with cancer aggressiveness. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 19:1193–1200
Jansen FH et al (2010) Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. Eur Urol; 57:921–927

Propylvaleriansäure

► Valproinsäure

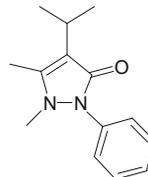
Propyphenazon

W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

Englischer Begriff. propyphenazone

Definition. Nichtsteroidales Antiphlogistikum, Antipyretikum und Analgetikum

Struktur. (► Abb. 1)



Propyphenazon. Abb. 1 Strukturformel

Molmasse. 230,31 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Die Resorption nach oraler Gabe erfolgt rasch und vollständig. Die Substanz wird in geringem Maße (< 10 %) an Proteine gebunden. Die Metabolisierung erfolgt vorwiegend hepatisch, die Ausscheidung geschieht über den Harn.

Halbwertszeit. ~1,5 h (Plasma)

Funktion und Pathophysiologie. Propyphenazon wird eingesetzt bei Fieber und leichten bis mittelschweren Schmerzen. Nach Gabe von Propyphenazon werden gelegentlich Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Völlegefühl und Erbrechen beobachtet.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum (S), Plasma (P), Urin

Analytik. HPLC, GC-MS, LC-MS/MS

Indikation. Verdacht auf Intoxikation

Interpretation. Therapeutischer Bereich (S, P): 3–6 mg/L; toxisch: > 6 mg/L; komatös-letal: unbekannt.

Literatur. König H, Hallbach J (2009) Nonopioid analgesics and an-

tirheumatics. In: Külpmann WR (ed) Clincial toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, pp 189–214
 Demex*. Stand der Information 06/2003. In: FachInfo-Service, Rote Liste Service GmbH, Berlin

Prostaglandine

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Englischer Begriff. prostaglandine

Definition. Prostaglandine (PG) sind Gewebshormone, die in den Zellen aus der Arachidonsäure, einer mehrfach ungesättigten Fettsäure mit 20 Kohlenstoffatomen, gebildet werden. Prostaglandine übernehmen in den Zellen, in denen sie gebildet werden, Steuerungsfunktionen – sie modulieren second messenger Systeme. Dabei sind sie an der Auslösung von Entzündungen, an der Regulation der Blutzirkulation etc. beteiligt.

i Die Prostaglandine gehören zu den Eicosanoidhormonen. Sie werden aus der Arachidonsäure gebildet. Die Biosynthese und der Metabolismus der Prostaglandine sowie des Prostazyklins und **Thromboxans** sind in **Abb. 1** zusammengefasst. Die Prostaglandine wurden 1932 von dem schwedischen Pharmakologen Ulf Euler (1905–1983) in der menschlichen **Seminalflüssigkeit** entdeckt. Er erhielt hierfür im Jahr 1970 zusammen mit J. Axelrod und B. Katz den Nobelpreis für Medizin. Der Name entstand aus der irrtümlichen Annahme, dass die Prostaglandine in der Prostata gebildet werden. Die Struktur wurde im Jahr 1962 aufgeklärt. Sie wurden nach ihrer Löslichkeit in ätherlösliche (ether) Prostaglandine PGE und Phosphat-lösliche (schwedisch: Fosfat) Prostaglandine PGF klassifiziert.

Pathophysiologie:

Die Prostaglandine vermitteln zahlreiche Wirkungen über second messenger Systeme. Bereits Euler entdeckte die Blutdruck-senkende (PG D2) sowie die Uterus-kontrahierende Wirkung (PG E2, PG F2-alpha). Sie sind ferner an der Auslösung von Entzündungen beteiligt. Die Nierendurchblutung sowie die Natriumausscheidung werden durch das Prostaglandin E2 erhöht und durch PGF2-α gesenkt. Die **Thrombozytenaggregation** wird durch PG D2 gesenkt. Der Bronchialtonus wird durch die Prostaglandine PGF2-α und PGD2 stimuliert und durch PGE2 gehemmt.

Das Schlüsselenzym der Prostaglandin-Synthese, die Cyclooxygenase, kann durch Acetylsalicylsäure (Aspirin) und andere Schmerzmittel beeinflusst werden. Die entzündungshemmende, fiebersenkende, gerinnungshemmende sowie schmerzhemmende Wirkung dieser Substanzen stehen im engen Zusammenhang mit der Hemmung der Prostaglandinsynthese. Es konnten zwei Isoformen der Cyclooxygenase aufgeklärt werden, wobei COX 2 für die Induktion von Gewebeschädigungen und Entzündungen durch **Tumornekrosefaktor α**, **Interleukin-1** und weitere **Zytokine** verantwortlich zeichnet. Diese Befunde führten zur Hypothese, dass eine selektive Hemmung von COX 2 zur Inhibition von Schmerz und Entzündungen führt und die negativen Wirkungen auf die COX-1-abhängigen Funktionen im Magen-Darm-Trakt, in der Niere und bei der Blutgerinnung vermieden werden. Prostaglandine werden in Medikamenten als Wehenmittel eingesetzt.

Prostata-spezifische saure Phosphatase

► Phosphatase, prostata-spezifische saure

Prostata-spezifisches Antigen

S. HOLDENRIEDER, P. STIEBER

Synonym(e). PSA

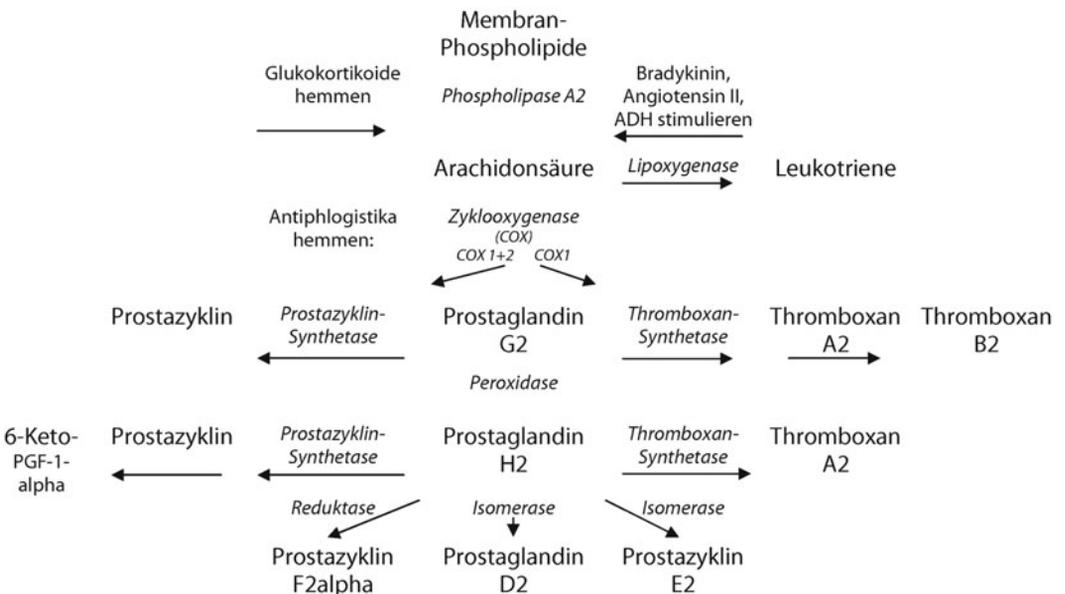
Englischer Begriff. prostate-specific antigen

Definition. PSA ist ein 34 kDa schweres Glykoprotein, das vornehmlich von der Prostata sezerniert wird.

Struktur. PSA ist ein einkettiges Glykoprotein mit 240 Aminosäureresten mit Serinproteinase-Aktivität. Es ist den menschlichen glandulären **Kallikreinen** verwandt und weist eine starke Homologie mit dem t-NGF und dem epidermal growth factor binding protein auf. Das PSA-kodierende Gen KLK3 liegt auf dem Chromosom 19q13.

Molmasse. 34 kDa

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Beim prostata-spezifischen Antigen handelt es sich um ein physiologisches Ausscheidungsprodukt der Prostata. Als Serinproteinase ist es verantwortlich für die Verflüssigung der Samenflüssigkeit. Während das PSA in der Seminal-



Prostaglandine. Abb. 1. Biosynthese und Metabolismus von Prostaglandinen, Prostazyklin und Thromboxan

flüssigkeit als Monomer vorkommt, bildet es im Serum stabile Komplexe mit ▶ α_1 -Antichymotrypsin (ACT) und ▶ α_2 -Makroglobulin. Letzterer Komplex kommt nur zu einem kleinen Prozentsatz im Serum vor und führt zum vollständigen Verlust der ▶ Epitope. Der PSA-ACT-Komplex (~80–90 kDa) stellt hingegen mit ~70–90 % den überwiegenden Anteil des zirkulierenden PSA dar und geht nur mit einem partiellen Verlust der Epitope einher. Der Rest liegt als freies PSA im Serum vor. Der Anteil des freien bzw. komplexierten PSA ist von differentialdiagnostischer Bedeutung, da beim Prostatakarzinom häufig ein niedrigerer Prozentsatz des freien und sukzessive ein höheres des komplexierten PSA gefunden wird. Die meisten Assays erfassen freies und komplexiertes PSA, mittlerweile meist im äquimolaren Verhältnis, was allerdings die bereichsabhängigen PSA-Wertdifferenzen zwischen den Assays nicht vollständig beseitigen konnte.

Halbwertszeit. 2–3 Tage

Funktion und Pathophysiologie. Die klinische Bedeutung der PSA-Bestimmung liegt in der Frühdiagnose (Screening), im Staging, Therapiemonitoring und der Rezidiverkennung von Prostatakarzinomen. Allerdings wird PSA nicht nur bei malignen sondern auch bei benignen Prozessen der Prostata vermehrt freigesetzt, so bei der benignen Prostatahyperplasie, entzündlichen Erkrankungen der Prostata oder der ableitenden Harnwege sowie nach Prostata-Massage oder -Biopsie. Bei Männern und Frauen wird PSA außerdem in geringen Mengen von den periurethralen und perianalen Drüsen sezerniert; auch wurden erhöhte Konzentrationen bei verschiedenen Tumorerkrankungen gefunden.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma, Liquor, Aszites-, Pleuraflüssigkeit

Analytik. ▶ Enzymimmunoassay (EIA), ▶ Radioimmunoassay (RIA), ▶ Immunradiometrischer Assay (IRMA), ▶ Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA), insbesondere unter Verwendung monoklonaler Antikörper

Referenzbereich — Männer. Serum: Median 0,7 $\mu\text{g/L}$; 95%-Perzentile 2,4 $\mu\text{g/L}$ (altersspezifisch und methodenabhängig; hier 40–50 Jahre und Abbott AxSym)
Nach Literaturangaben ist die 95%-Perzentile altersabhängig wie folgt: 2,5 $\mu\text{g/L}$ (40–49 Jahre), 3,5 $\mu\text{g/L}$ (50–59 Jahre), 4,5 $\mu\text{g/L}$ (60–69 Jahre), 6,5 $\mu\text{g/L}$ (70–79 Jahre)

Indikation. Früherkennung, Staging, Therapiekontrolle und Nachsorge des Prostatakarzinoms

Interpretation. Die meisten PSA-Assays sind für die Anwendung im Serum, einige auch für das Plasma ausgetestet. Darüber hinaus kann PSA auch in anderen Körperflüssigkeiten bestimmt werden.

PSA ist eines der wenigen Tumor-assoziierten Antigene, das eine relative Organspezifität für die Prostata aufweist. Eine Tumorspezifität wird hingegen erst in hohen Wertlagen (> 50 $\mu\text{g/L}$) erreicht. In geringeren Konzentrationen wird es auch bei der benignen Prostatahyperplasie, bei entzündlichen Erkrankungen der Prostata oder der ableitenden Harnwege sowie nach Prostatamassage oder -biopsie freigesetzt. Als potenzielle Einflussgrößen sind Fahrradfahren oder entsprechende Betätigung im Fitnessstudio, eine digitale rektale oder endoskopische Untersuchung sowie transurethrale Eingriffe vor der Blutabnahme und Irritationen der Blase z. B. durch Blasenkathe-ter zu werten.

Bei PSA-Werten oberhalb des altersentsprechenden Medians prostata-sunder Personen ist das Hinzuziehen der Ratio aus freiem und Gesamt-PSA (Q fPSA/tPSA) empfehlenswert. Anhand dieses Quotienten kann bei Personen mit erhöhtem PSA-Wert eine differentialdiagnostische Zuordnung zwischen benigner Prostatahyperplasie (Quotient meist > 25 %) und Prostatakarzinom (Quotient meist < 15 %) besser gewährleistet werden. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Kombination eines erhöhten PSA-Werts und eines niedrigen Quotienten auch bei einer Prostatitis bzw. entzündlichen Erkrankungen der ableitenden Harnwege auftreten kann.

Bei PSA-Werten unterhalb des altersentsprechenden Medians prostata-sunder Personen ist die Kontrolle des Befundes im Abstand von etwa einem Jahr indiziert. Ein annualer Anstieg > 0,8 $\mu\text{g/L}$ (PSA-Velocität) wäre unabhängig von der Wertlage bei nochmaliger Bestätigung

und bei Ausschluss der bekannten Einflussgrößen ein Hinweis für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms.

Die gängige Praxis der Verwendung eines fixen Grenzwertes von 4 $\mu\text{g/L}$ ist vor dem Hintergrund einer deutlichen Methodenabhängigkeit der Assays, der Altersabhängigkeit der PSA-Werte und der starken Überlappung der PSA-Werte von Personen mit Prostatakarzinomen und jenen mit differentialdiagnostisch relevanten Erkrankungen über den ganzen Bereich bis 10 $\mu\text{g/L}$ zumindest fraglich. So weisen etwa 50 % der Personen mit benigner Prostatahyperplasie PSA-Werte über 4 $\mu\text{g/L}$ auf. Hingegen befinden sich 20 % der Personen mit Prostatakarzinom im Wertebereich < 4 $\mu\text{g/L}$, weshalb die Berücksichtigung der PSA-Kinetik und des PSA-Quotienten nicht nur für den kritischen Bereich von 4–10 $\mu\text{g/L}$, sondern auch für den Bereich < 4 $\mu\text{g/L}$ sehr bedeutsam ist. Allerdings ist zu bemerken, dass aktuelle Richtlinien diesbezüglich zurückhaltender geworden sind und derzeit keine altersspezifischen Grenzwerte empfehlen.

Angesichts der differierenden Ergebnisse hinsichtlich der Mortalitätsreduktion durch ein PSA-Screening von Männern > 50 Jahre wird ein generelles PSA-Screening momentan wieder stark diskutiert. Während die amerikanische PLCO-Studie bei etwa 77000 untersuchten Männern keine Mortalitätsreduktion nachweisen konnte [Andriole (2009)], fand die europäische ERSPC-Studie an 182.000 gescreenten Männern eine 20-%ige Reduktion des Mortalitätsrisikos [Schroder (2009)]. Allerdings war die Anzahl der zu screenenden Männer für einen zu vermeidenden Prostatakarzinom-Todesfall (number to screen) mit 1410 und der unnötigerweise zu behandelnden positiv getesteten Männer (number to treat) mit 48 vergleichsweise hoch.

Wenngleich Substudien mit besser definierten Screeningintervallen und Behandlungen zu einer Mortalitätsreduktion von 44 %, einer „number to screen“ von 293 Personen und einer „number to treat“ von 12 Personen kamen [Hugosson (2010)], konnte das Argument der Überdiagnose und Übertherapie nicht ausgeräumt werden. Somit ist bei einem PSA-Screening von Männern > 50 Jahre, die sich hinsichtlich ihres Prostatakarzinomrisikos untersuchen lassen wollen, auf eine gute Beratungs- und Betreuungssituation vor und nach dem Screening zu achten.

Diagnostische Wertigkeit. Prostatakarzinom: Früherkennung, Staging, Therapiekontrolle und Nachsorge

Literatur. Andriole GL et al (2009) Mortality results from a prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*; 360:1310–1319

Schröder FH et al (2009) Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*; 360:1320–1328

Hugosson J et al (2010) Mortality results from the Göteborg randomized population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010;11:725–32

Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH et al (2008) National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* 54:e11–79

Semjonow A, Lamerz R (2008) PSA. In Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1342–1351

Prostata-spezifisches Antigen, freies

S. HOLDENRIEDER, P. STIEBER

Synonym(e). fPSA

Englischer Begriff. free prostate-specific antigen

Definition. Das freie Prostata-spezifische Antigen ist eine Subfraktion des 34 kDa schweren PSA-Glykoproteins, das vornehmlich von der Prostata sezerniert wird und in ungebundener Form im Blut vorliegt.

Struktur. ▶ Prostata-spezifisches Antigen

Molmasse. 34 kDa

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Da PSA im Serum zum überwiegenden Teil stabile Komplexe mit ▶ α_1 -Antichymotrypsin (ACT) und zu einem sehr geringen Teil mit ▶ α_2 -Makroglobulin bildet, liegt es nur zu etwa 10–30 % als freies PSA vor. Für die Differentialdiagnostik ist weniger die absolute Konzentration des freien PSA,

vielmehr der Prozentsatz von freiem zu gesamtem PSA (PSA-Quotient) richtungswiegend: Beim Prostatakarzinom findet sich häufig ein niedrigerer PSA-Quotient, bei der benignen Prostatahyperplasie ein erhöhter Wert.

Halbwertszeit. 1–2 Tage

Funktion und Pathophysiologie. Die klinische Bedeutung der Bestimmung des freien PSA zusammen mit dem Gesamt-PSA liegt in der Frühdiagnose (Screening), Therapiemonitoring und der Rezidivverknennung von Prostatakarzinomen.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma, Liquor, Aszites-, Pleuraflüssigkeit

Analytik. Enzymimmunoassay (EIA), Radioimmunoassay (RIA), Immunradiometrischer Assay (IRMA), Elektrochemilumineszenz Immunoassay (ECLIA), insbesondere unter Verwendung monoklonaler Antikörper

Konventionelle Einheit. ng/mL (µg/L)

Referenzbereich — Männer. Bisher keine einheitliche Standardisierung: Grenzwerte zwischen 14 und 25 % werden beschrieben, sind jedoch methodenabhängig.

Indikation. Früherkennung, Therapiekontrolle und Nachsorge des Prostatakarzinoms

Interpretation. Die meisten freien PSA-Assays sind für die Anwendung im Serum, einige auch für das Plasma ausgetestet. Darüber hinaus kann PSA auch in anderen Körperflüssigkeiten bestimmt werden.

Wie das Gesamt-PSA weist das freie PSA eine relative Organspezifität für die Prostata auf. Generell wird das freie PSA schneller als das komplexierte PSA (▶ **Prostataspezifisches Antigen, komplexiertes**) metabolisiert und ist im Serum weniger stabil. Auch kann es durch iatrogene Einflüsse (z. B. Prostatamassage, -biopsie, operative Eingriffe etc.) vermehrt freigesetzt werden.

Ein niedriger Anteil des freien zum Gesamt-PSA findet sich insbesondere beim Prostatakarzinom und bei entzündlichen Erkrankungen der Prostata oder der ableitenden Harnwege. Sofern letztere ausgeschlossen werden können, kann von einer relativen Tumorspezifität bei einem PSA-Anteil < 10 % ausgegangen werden. Benigne Prostatahyperplasien gehen meist mit höherem PSA-Anteil (> 25 %) einher. In der Screeningsituation ist die Bestimmung des PSA-Quotienten somit insbesondere bei Vorliegen eines Gesamt-PSA oberhalb des altersentsprechenden Medians Prostata-gesunder Personen (also auch im Bereich ≤ 4 ng/mL) empfehlenswert und differentialdiagnostisch richtungswiegend.

Diagnostische Wertigkeit. Prostatakarzinom: Früherkennung, Therapiekontrolle und Nachsorge. Zur jüngsten Diskussionen bzgl. der diagnostischen Wertigkeit des PSA als solches s. ▶ **Prostataspezifisches Antigen**.

Literatur. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH et al (2008) National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. Clin Chem 54:e11–79
Semjonow A, Lamerz R (2008) PSA. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1342–1351

Prostataspezifisches Antigen, komplexiertes

S. HOLDENRIEDER, P. STIEBER

Synonym(e). cPSA; ACT-PSA

Englischer Begriff. complexed prostate-specific antigen

Definition. Das komplexierte prostataspezifische Antigen ist die im Serum zum überwiegenden Anteil vorliegende, und vornehmlich an α_1 -Antichymotrypsin (ACT) gebundene Form des PSA-Glykoproteins.

Struktur. ▶ **prostataspezifisches Antigen**

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. PSA liegt im Serum zum überwiegenden Teil (70–90 %) als stabile Komplexe mit Proteaseinhibitoren, v. a. mit ▶ α_1 -Antichymotrypsin (ACT) und zu einem sehr geringen Teil mit ▶ α_2 -Makroglobulin, vor. Der ungebundene Anteil des PSA im Serum (freies PSA) beträgt somit etwa 10–30 %. Assays zum Nachweis des komplexierten PSA weisen hauptsächlich die Komplexe von PSA mit α_1 -Antichymotrypsin (ACT) nach. Während der Anteil von freiem PSA beim Prostatakarzinom (PCA) erniedrigt, bei einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) jedoch erhöht ist, verhält es sich mit dem komplexierten PSA genau spiegelbildlich. Wenngleich das komplexierte PSA eine bessere Diskriminierung zwischen PCA und BPH als das Gesamt-PSA erlaubt, ist es dem Quotienten aus freiem PSA und Gesamt-PSA nicht überlegen.

Halbwertszeit. 2–3 Tage

Funktion und Pathophysiologie. Die klinische Bedeutung der Bestimmung des komplexierten PSA liegt möglicherweise in der Frühdiagnose (Screening), Therapiemonitoring und der Rezidivverknennung von Prostatakarzinomen und soll die Bestimmung des Gesamt-PSA und freien PSA ersetzen. Ein diagnostischer Vorteil konnte bislang noch nicht belegt werden.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma, Liquor, Aszites-, Pleuraflüssigkeit

Analytik. ▶ Enzymimmunoassay (EIA), ▶ Radioimmunoassay (RIA), ▶ Immunradiometrischer Assay (IRMA), ▶ Elektrochemilumineszenz Immunoassay (ECLIA), insbesondere unter Verwendung monoklonaler Antikörper

Konventionelle Einheit. ng/mL (µg/L)

Referenzbereich — Männer. Alters- und methodenabhängig

Indikation. Früherkennung, Therapiekontrolle und Nachsorge des Prostatakarzinoms

Interpretation. Die meisten komplexierte PSA-Assays sind für die Anwendung im Serum, einige auch für das Plasma ausgetestet. Darüber hinaus kann PSA auch in anderen Körperflüssigkeiten bestimmt werden.

Wie das Gesamt-PSA weist das komplexierte PSA eine relative Organspezifität für die Prostata auf. Generell ist das komplexierte PSA weniger anfällig für iatrogene Einflüsse (z. B. Prostatamassage, -biopsie, operative Eingriffe etc.) und hat eine bessere Haltbarkeit im Serum als das freie PSA. Gegenüber der kombinierten Anwendung des Gesamt-PSA und freien PSA konnte bislang allerdings eine mögliche diagnostische Überlegenheit des komplexierten PSA noch nicht belegt werden.

Diagnostische Wertigkeit. Prostatakarzinom: Früherkennung, Therapiekontrolle und Nachsorge. Zur jüngsten Diskussionen bzgl. der diagnostischen Wertigkeit des PSA als solches s. ▶ **Prostataspezifisches Antigen**.

Literatur. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH et al (2008) National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. Clin Chem 54:e11–79
Semjonow A, Lamerz R (2008) PSA. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1342–1351

Prostataspezifischer-Antigen- α_1 -Antichymotrypsin-Komplex

▶ **Prostataspezifisches Antigen, komplexiertes**

Prostate Cancer Antigene 3

S. HOLDENRIEDER

Synonym(e). PCA3

Definition. PCA3 ist ein nicht kodierendes prostataspezifisches Gen, welches in mehr als 95 % der Prostatatumoren im Vergleich zu

Nichttumorgewebe der Prostata überexprimiert ist. Das PCA3-Gen befindet sich auf Chromosom 9q21-22 und besteht aus 4 Exons. Nach Prostatamassage kann die PCA3 mRNA im Urin detektiert und nach Normalisation mit der nicht tumorspezifischen ▶ **Prostata-spezifischen Antigen (PSA)** mRNA in einem PCA3-Score quantifiziert werden.

PCA3 zeigte sich in der Frühdiagnose dem PSA und dem %fPSA überlegen und wurde in Nomogrammen eingesetzt, um bei einem positiven PSA-Ergebnis die Zahl der unnötigen Biopsien zu reduzieren oder bei einem negativen PSA-Befund eine Entscheidung zur Rebiopsie zu unterstützen. Wenngleich PCA3 die Prädiktion kleiner und unsignifikanter Tumore gelingt, ist die Prädiktion aggressiver und lokal fortgeschrittener Tumore eingeschränkt. Im Moment wird der Einsatz von PCA3 in der Routinediagnostik noch nicht empfohlen. Welchen Stellenwert der PCA3 in Kombination mit anderen Markern bei speziellen Fragestellungen erhalten wird, ist derzeit noch offen.

Literatur. Auprich M et al (2011) Contemporary Role of Prostate Cancer Antigen 3 in the Management of Prostate Cancer. *Eur Urol*. published online

Haese A et al (2008) Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol*; 54:1081–1088

Perdonà S et al (2011) Prostate cancer detection in the „grey area“ of prostate-specific antigen below 10 ng/mL: head-to-head comparison of the updated PCPT calculator and Chun's nomogram, two risk estimators incorporating prostate cancer antigen 3. *Eur Urol*; 59:81–87

Prostate Health Index

S. HOLDENRIEDER

Synonym(e). PHI; phi

Definition. Der phi ist eine Rechengröße, die die Gesamt-PSA (tPSA), freies PSA (fPSA) und [-2]proPSA kombiniert und errechnet sich wie folgt: $\text{phi} = \left(\frac{[-2]\text{proPSA}}{\text{fPSA}}\right) \times (\text{tPSA})^{0.5}$. Die Kombination der Marker innerhalb von phi zeigte sich bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms im PSA-Bereich den Einzelparametern überlegen. Welchen Stellenwert phi als neuer Biomarker tatsächlich erhalten wird, wird sich erst nach weiteren Validierungsstudien abschätzen lassen.

Literatur. Jansen FH et al (2010) Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Eur Urol*; 57:921–927

Sokoll LJ et al (2010) A prospective, multicenter, National Cancer Institute Early Detection Research Network study of [-2]proPSA: improving prostate cancer detection and correlating with cancer aggressiveness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 19:1193–1200

Prostazyklin

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Englischer Begriff. prostacyclin

Definition. Prostazyklin ist ein Gewebshormon, das in den Zellen aus dem ▶ **Prostaglandin G2** sowie H2 gebildet wird. Prostazyklin übernimmt in den Zellen, in denen es gebildet wird, Steuerungsfunktionen (über Second-messenger-Systeme). Dabei ist es an der Regulation der Blutzirkulation, der Nierendurchblutung und der Gerinnung beteiligt.

i Prostazyklin gehört zu den Eicosanoidhormonen. Es wird aus dem Prostaglandin G2 sowie H2 gebildet. Biosynthese und Metabolismus des Prostazyklins sind in ▶ **Abb. 1** im Stichwort ▶ **Prostaglandine** zusammengefasst. Das Prostazyklin wurde im Jahr 1976 identifiziert.

Pathophysiologie:

Analog zu den Prostaglandinen vermittelt auch Prostazyklin zahlreiche Wirkungen über Second-messenger-Systeme. Es handelt sich um den Gegenspieler des ▶ **Thromboxans** mit umgekehrten Wirkungen. Es bewirkt im Herz-Kreislauf-System eine Vasodilatation und hemmt in ausgeprägter Weise die Thrombozytenaggregation. Diurese und Natriurese werden durch Prostazyklin stimuliert,

ebenso die Nierendurchblutung. Prostazyklin bewirkt im Gegensatz zum Thromboxan auch eine Relaxation des graviden Uterus.

Prosthetische Gruppe

H. FIEDLER

Englischer Begriff. prosthetic group

Definition. Prosthetische Gruppen sind Nichtaminosäuregruppen, die an Proteine und speziell an Enzyme gebunden sind. Sie unterscheiden sich von den Coenzymen durch ihre feste Bindung. Allgemein bilden die prosthetischen Gruppen mit den Proteinen sog. konjugierte Proteine (Proteide), dazu gehören im weitesten Sinne ▶ **Metalloproteine**, ▶ **Lipoproteine** und ▶ **Proteoglykane**.

i Zu den prosthetischen Gruppen gehören Flavinnukleotide, Pyridoxalphosphat sowie Cytochrome und Häm, die nur unter Denaturierung von der Proteinkomponente zu lösen sind. Ein weiteres Beispiel ist die kovalente Bindung der Carboxylgruppe des Biotins mit der ε-Aminogruppe eines Enzym-Lysins unter Bildung eines Carboxybiotin-Derivats, das Kohlendioxid, wie etwa bei der Acetyl-CoA-Carboxylase, überträgt. Im Serum kann bei den Aminotransferasen neben dem ▶ **Holoenzym** auch ein variabler Teil als freies ▶ **Apoenzym** vorliegen. Deshalb wird bei den IFCC-standardisierten Enzymaktivitätsbestimmungen stets Pyridoxal-5-Phosphat zugesetzt, um das gesamte vorhandene Enzym als Holoenzymaktivität messen zu können. In den mitochondrialen Enzymkomplexen ist Häm C über zwei Thioetherbrücken mit dem Cytochrom-c-Protein kovalent verbunden. Dagegen wird in der Cytochromoxidase der hydrophobe Bezirk des Proteins an die isoprenoide Seitenkette des Häm A fixiert. Da die Übergänge zu den ▶ **Coenzymen** fließend sind und viele dieser Enzyme als Multienzymkomplexe vorliegen, wird der Begriff prosthetische Gruppe nur selten verwendet.

Proteasom

R. WEISKIRCHEN

Englischer Begriff. proteasome

Definition. Großer Proteinkomplex im Zytosol, der für den Abbau zytosolischer Proteine verantwortlich ist, die durch Anhängen von Ubiquitin oder anderer Kennzeichen zum Abbau freigegeben wurden.

i Proteasomen sind hochselektive, im Zytoplasma und Zellkern lokalisierte Enzymkomplexe, die Proteine auf spezifische Signale hin abbauen. Sie bestehen aus zwei komplexen Teilkomponenten, einem zylindrischen 20S Kernpartikel sowie einem 19S Cap-Partikel, die zusammen das 26S Proteasom bilden. Das Proteasom besitzt drei verschiedene katalytische Aktivitäten: eine Chymotrypsin-ähnliche, eine trypsinähnliche sowie eine Peptidylglutamylpeptid-spaltende Aktivität. Das abzubauen Protein wird in entfalter Form in den 20S-Proteasomzyklus eingeschleust und durch die aktiven Zentren in ▶ **Peptide** zerschnitten. Das 19S-Partikel übernimmt dabei wesentliche Funktionen bei der Proteinerkennung. Das zum Abbau bestimmte Protein wird in der Regel durch Anheftung von Ubiquitinresten (Ubiquitinierung), einem 76 Aminosäure umfassenden Protein, markiert. Aufgrund seiner zentralen Stellung bei der Regulation wird das Proteasom heute als ein mögliches Zielmolekül für die Therapie verschiedener Krankheiten angesehen. Chemische Proteasomeninhibitoren, sind zurzeit in der klinischen Untersuchung als Medikamente gegen bestimmte Arten von Tumoren.

Literatur. Maupin-Furlow JA, Gil MA, Karadzic IM et al (2004) Proteasomes: Perspectives from the Archaea. *Front Biosci* 9:1743–2758

Adams J (2004) The Proteasome: A Suitable Antineoplastic Target. *Nat Rev Cancer* 4:349–360

Protein, gesamt im Serum (Plasma)

G. TÖPFER

Englischer Begriff. total protein

Definition. Es wird angenommen, dass alle Einzelproteine aus reinen ▶ **Polypeptidketten** (Molmasse > 10 kDa) mit einem Stickstoffgehalt von 16 % bestehen, die in der Bestimmungsmethode gleichmäßig erfasst werden, d. h. so wie das als Kalibrator benutzte Rinderserum s. ▶ **Albumin (RSA)**.

Struktur. Die Proteinstruktur wird durch die Primär-, Sekundär- und Tertiärstruktur beschrieben, bei Proteinen mit mehreren Polypeptidketten wird deren räumliche Anordnung durch die Quartärstruktur charakterisiert. Die Proteine der Körperflüssigkeiten des Menschen (u. a. Blutplasma bzw. Serum, Liquor, Fruchtwasser, Speichel, Tränenflüssigkeit, Galle, Magensaft, Aszites) enthalten mehrere tausend Proteine, wovon etwa 300 gut charakterisiert sind. Der Gehalt an Kohlenhydraten schwankt zwischen 45 % (▶ **Glykoprotein, α₁-saures**) und 0 % (u. a. ▶ **Präalbumin**, ▶ **Albumin** und ▶ **C-reaktives Protein**). Andere Proteine (▶ **Apoproteine**) sind kovalent mit ▶ **prothetischen Gruppen** (beispielsweise ▶ **Myoglobin** und Cytochrom C mit ▶ **Triglyceriden** oder ▶ **Phospholipiden** bzw. mit ▶ **Vitaminen**, Arzneimiteln, Ionen, Metalle als festen Bestandteil des Moleküls verbunden. Proteine können kovalent zu Multimeren verknüpft sein, die im Blutplasma gelöst sind (z. B. der ▶ **von-Willebrand-Faktor**). Durch limitierte Proteolyse (Abspaltung von ▶ **Peptiden** durch Thrombin) und Wirkung der Transglutaminase F XIII kommt es unter Abspaltung von Ammoniak aus ▶ **Lysin** und ▶ **Glutamin** bei der Blutgerinnung zur Vernetzung (Polymerisation) des Plasmaproteins ▶ **Fibrinogen** (Molmasse = 340 kDa), das dadurch in den unlöslichen Zustand übergeht.

Molmasse. 10 kDa (z. B. ▶ **β₂-Mikroglobulin** 11,8 kDa) bis mehrere tausend kDa (z. B. multimerer ▶ **von-Willebrand-Faktor** bis 18.000 kDa)

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.

- Der Hauptsyntheseort für Plasmaproteine ist die Leber. Immunglobuline werden in B-Lymphozyten (▶ **Plasmazellen**) hauptsächlich im Knochenmark synthetisiert und ▶ **β₂-Mikroglobulin** entsteht in kernhaltigen Zellen als Bestandteil des HLA-Klasse-I-Membranmoleküls. Epithelzellen synthetisieren einige Komplementkomponenten, Lipoproteine und Gerinnungsfaktoren. Faktoren, welche die Lebersyntheseleistung für Plasmaproteine beeinflussen, sind die Bereitstellung von Aminosäuren und der Einfluss von toxischen Substanzen, beispielsweise von Ethanol. Hormone haben einen komplexen Einfluss. Bei Proteinverlusten sinkt die Albuminkonzentration in Plasma ab, wodurch die Synthese einiger Proteine in der Leber steigt. Die Produktion der Akuten-Phase-Proteine in der Leber wird hauptsächlich durch Zytokine aktiviert, während die der Anti-Akuten-Phase-Proteine dadurch gedrosselt wird. Der Abbau findet vor allem in den Endothelzellen statt, wenn die Plasmaproteine durch Pinozytose vom Lumen zur Basalmembran transportiert werden. Auch die Leber-Sinusoiden haben für den Proteinabbau eine große Bedeutung. Dabei wird der Abbau der Glykoproteine eingeleitet durch enzymatische Entfernung der endständigen Sialinsäure an Kohlenhydratseitenketten. Nun können die Glykoproteine an Membranrezeptoren der Hepatozyten binden und nach Pinozytose intrazellulär durch lysosomale Enzyme abgebaut werden. In der Niere werden hauptsächlich die kleinstmolekularen Plasmaproteine abgebaut. Von den 2–4 g Plasmaproteinen im Urin erscheinen pro Tag nur < 100 mg im Urin. Ein Teil des Proteinabbaus findet im Darm statt, besonders bei Darmentzündungen (stärkere Durchlässigkeit) wie bei Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn (Protein-Verlustenteropathie). Man unterscheidet die absolute Abbaurate (ACR = absolute catabolic rate = Gesamtmasse des Proteins, die an einem Tag abgebaut wird) von dem Anteil des Proteinpools, der an einem Tag abgebaut wird (FCR = fractional catabolic rate)
- ACR ist konstant, FCR ist indirekt proportional zur Konzentration. Dies trifft für Transferrin und Haptoglobin zu. Bei Haptoglobin eine Folge der (im Normalfall) konstanten „Zellmauserung“ der Erythrozyten, die den Haptoglobin-Abbau bestimmt
- ACR ist proportional der Proteinkonzentration, unabhängig von der FCR. Ein Beispiel ist Fibrinogen, das wahrscheinlich durch Pinozytose oder Auslaufen in den Gastrointestinaltrakt abgebaut wird bei „Klärung“ eines konstanten Plasmavolumens

- Die FCR ist der Plasmakonzentration proportional. Das trifft für Albumin und geringer ausgeprägt für die Immunglobuline (Abbau von etwa 1/10 des Plasmaproteins pro Tag) zu.

Halbwertszeit. Von wenigen Minuten (Myoglobin 10–20 min), einigen Stunden (▶ **C-reaktives Protein** 13–16 h), bis zu etwa 20 Tagen (Albumin, IgG)

Funktion und Pathophysiologie. Von den meisten Proteinen, die in relativ hohen Konzentrationen im Plasma vorkommen, ist die Funktion bekannt. Einige Spurenproteine sind eigentlich intrazelluläre Proteine (▶ **Ferritin**) oder Zell-Oberflächenproteine (▶ **Transferrinrezeptor, löslicher**), die durch „Abschilferung“ („shedding“ nach Absterben der Zellen) in den Blutstrom kamen. Folgende Funktionen werden von Plasmaproteinen übernommen:

- Immunglobuline sind die Proteine der spezifischen Immunabwehr.
- Die Proteine des ▶ **Komplementsystems** unterstützen die spezifische Abwehr durch Immunglobuline, können aber auch ohne Immunglobuline aktiviert werden (unspezifische Abwehr).
- ▶ **Akute-Phase-Proteine** und Anti-Akuten-Phase-Proteine zeigen eine Steigerung oder eine Verringerung ihrer Konzentration während einer Entzündung. Dies wird im Wesentlichen wegen einer Synthesesteigerung oder -drosselung durch Zytokine ausgelöst. Einige Akute-Phase-Proteine erfüllen dabei auch Funktionen bei der unspezifischen Abwehr (beispielsweise wirkt das C-reaktive Protein als Opsonin und als Aktivator des Komplementsystems).
- Transportproteine bringen eine Vielzahl von Substanzen (Arzneimittel, Hormone, Metalle u. a.) vom Produktions- bzw. Absorptions- zum Wirk- oder Abbauort (Albumin, Transferrin, Retinolbindendes Protein u. a.).
- Proenzyme und Inhibitoren des Gerinnungs- und Fibrinolyse-systems sowie das Substrat der Gerinnung Fibrinogen.
- Proteohormone, Zellproteine wie Ferritin, Zellmembranproteine wie löslicher Transferrinrezeptor, onkofetale Proteine.
- Der ▶ **kolloidosmotische Druck** wird am meisten von der Albuminkonzentration bestimmt.
- Außerdem gibt es Proteine, die hauptsächlich im Liquor vorkommen wie das β-trace-Protein und das τ-Transferrin. Im Speichel und anderen Körpersekreten stellt das sekretorische IgA neben unspezifischen Proteinen wie Lysozym die erste Abwehrbarriere gegen eindringende Mikroorganismen dar.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum (Plasma), Liquor, Perikarderguss, Aszites, Pleuraerguss, Fruchtwasser, Speichel, Tränenflüssigkeit, Galle, Magensaft

Probenstabilität.

Serum

20–25 °C 6 Tage
4–8 °C 4 Wochen
–20 °C 1 Jahr (6 Monate)

Blut

20–25 °C 1 Tag

Liquor

20–25 °C 1 Tag
4–8 °C 6 Tage
–20 °C > 1 Jahr

Für die anderen Körperflüssigkeiten ist von einer Stabilität ähnlich wie im Liquor auszugehen.

Präanalytik. Blutentnahme im Liegen, da in aufrechter Haltung (Orthostase) um bis zu 10 % höhere Werte gemessen werden.

Serum

- Erhöhte Werte werden durch Venenstauung über mehr als 1 Minute bei der Blutentnahme erzeugt (bei 3-min-Stauung Anstieg um etwa 10 %)
- Bei körperlicher Anstrengung und bei Stress (beispielsweise vor Prüfungen) ist das Gesamtprotein höher als in Ruhe
- Während der Nachtruhe fällt das Gesamtprotein um 10–13 g/L ab
- Blutentnahmen aus einem Katheter bei vorheriger Infusion wässriger Lösungen führen zu falsch niedrigen Gesamtproteinkonzentrationen

- Abhängig von der Temperatur, der Luftbewegung und dem Oberflächen-/Volumen-Verhältnis steigt die Gesamtproteinkonzentration von Serum/Plasma in offenen Gefäßen.

Anforderungen an das Untersuchungsmaterial

Für die Proteinbestimmung im Serum (Plasma), Liquor und anderen Körperflüssigkeiten sowie Ergussflüssigkeit ist das Untersuchungsmaterial vor der Bestimmung zellfrei zu zentrifugieren. Liquor, die anderen Körperflüssigkeiten sowie Ergussflüssigkeit sollten kein Blut enthalten.

Analytik.

Serum

- Biuretmethoden
- (Refraktometrie)-Refraktion

Liquor (Nasensekret)

Bestimmungsmethoden wie bei Urin. Bevorzugt werden gegenwärtig die Benzethoniumchloridmethode, Trichloressigsäure-Fällung und Pyrogallolrot-Molybdat-Methode.

Geronnene Liquorproben, xantochrome Liquorproben und Liqueure mit Blutbeimengungen zeigen sehr stark erhöhte Gesamtproteinkonzentrationen. Die für Urin genannten Methoden finden auch für die weiteren Körperflüssigkeiten und für Ergussflüssigkeiten Anwendung (Fruchtwasser, Speichel, Tränenflüssigkeit, Galle, Magensaft, Perikarderguss, Aszites, Pleuraerguss).

Kalibration

Die Kalibration der (quantitativen) Gesamtprotein-Bestimmungsmethoden erfolgt üblicherweise mit Rinderserumalbumin.

Analytische Sensitivität auf Proteinfractionen

Immunglobuline werden von der Biuretmethode in gleicher Weise wie Albumin erfasst. Für die Liquorproteinbestimmung haben sich die nephelometrischen/turbidimetrischen Methoden und die Farbstoffbindungsmethoden gegenüber der Biuretmethode wegen derer umständlicher Säurefällung ebenfalls durchgesetzt (obwohl im Liquor Chromogene nicht stören, ist die Biuretmethode im Liquor durch Peptide stark beeinflusst). Ob eine Biuretmethode ohne Fällung für Liquor vergleichbare Ergebnisse mit durch Peptide erhöhten Referenzbereichen ergibt, ist noch zu prüfen. Im Serum werden die Ergebnisse der Refraktometrie durch hohe Glukosewerte (in Richtung höherer Werte) verfälscht, so dass hier eine Korrektur nötig ist. ▶ **Lipämie**, Hyperbilirubinämie und ▶ **Hämolyse** verstärken das Messsignal bei der Refraktometrie und bei der Biuretmethode.

Biuretmethode im Serum

Dextranabkömmlinge als Plasmaexpander und Gelatinepräparate erhöhen die gemessene Konzentration, Aminophenazon führt zur Erniedrigung. Als Plasmaexpander infundierte Gelatinederivate erscheinen 1–3 h nach Infusion im Urin. Sie werden nur von der Biuretmethode und zum großen Teil von der Pyrogallolrot-Molybdat-Methode erfasst.

Konventionelle Einheit. Serum/Plasma g/dL, Liquor mg/dL
Ergüsse/Körperflüssigkeiten g/dL

Internationale Einheit. Serum/Plasma g/L, Liquor mg/L

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit. mg/dL in mg/L
g/dL in g/L
Umrechnungsfaktor 10

Referenzbereich — Erwachsene.

Plasma: Werte bei Gesunden um etwa 2–3 g/L höher. Bei Entzündungen durch Anstieg des Fibrinogens (bis auf 20 g/L) wesentlich höher als im Serum

Liquor: 150–450 mg/L

Nasensekret: 3000–40000 mg/L

Andere Körperflüssigkeiten:

- Fruchtwasser 9.–13. SSW 0,13 g/L, 8.–14. SSW 2 % der mütterlichen Serumkonzentration
- Parotispeichel 0,7–21,1 g/L, 1,62 ± 0,5 g/L
- Submandibularspeichel 0,33–5,5 g/L
- Tränenflüssigkeit 4,6–6,9 g/L

- Galle: Lebergalle 4,0 ± 1,0 g/L, Blasengalle 27 ± 18 g/L
- Magensaft 2,0–3,5 g/L (Erhöhung bei M. Ménétrier auf z. B. 15 g/L).
- Synovia: < 20 g/L
- Pleuraerguss: 0–20 g/L
- Ergüsse allgemein:
 - TP Erguss/TP Serum < 0,5 = Transsudat
 - TP Erguss/TP Serum > 0,5 = Exsudat

Referenzbereich — Kinder. Serum: bis 28 Tage 46–68 g/L, bis 365 Tage 48–76 g/L, bis 14 Jahre 60–80 g/L

Liquor: Neugeborene haben etwa dreimal so hohe Liquorgesamtproteinwerte wie Erwachsene. Die Gesamtproteinkonzentrationen bleiben etwa 3 Wochen so hoch. Mit 2–3 Monaten wird der doppelte und mit einem Jahr der Gesamtproteinwertebereich der Erwachsenen erreicht.

Indikation.

Serum

- Plasmozytom, Makroglobulinämie Waldenström, Dehydration, chronische und akut entzündliche Erkrankungen
- Proteinmangel, gastrointestinale Tumoren, Malabsorptionssyndrom wie einheimische Sprue, Zöliakie, Mukoviszidose
- Proteinverlust-Syndrom wie: Glomerulonephritis, Nephrotisches Syndrom, exsudative Enteropathie (z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Lymphabflussstörungen, Verbrennungen, chronische Hämodialyse, massive Blutungen, Infusionstherapie, Gravidität.

Liquor

Unterscheidung von Nasensekret mit Liquor bei Liquorfistel, Schädel-Hirn-Trauma oder Schädelbasisfraktur. Gesamtprotein ist erhöht bei bakterieller bzw. viraler Meningitis und Encephalitis, multipler Sklerose, Lues-Tumoren, Polyradikulitis, Polyneuritis (M. Guillain-Barré). Ergüsse

Dient der Zuordnung zu Transsudat/Exsudat und ist hilfreich bei der Differenzialdiagnostik. In Körperflüssigkeiten wichtige Bezugsgröße bei Einzelproteinbestimmungen.

Interpretation.

Hyperproteinämie

- Konzentrationen von > 90 g/L werden bei Hyperimmunglobulinämien, bei chronischen Entzündungen und bei monoklonalen Gammopathien erreicht.
- Wenn gleichzeitig der Hämatokrit und die Gesamtproteine erhöht gemessen werden, ist in der Regel Dehydratation die Ursache (Pseudohyperproteinämie).

Hypoproteinämie

- Proteinverlustsyndrom
- Über die Niere wird hauptsächlich Albumin ausgeschieden (Glomerulonephritis, nephrotisches Syndrom).
- Exsudative Enteropathie: Dabei werden die Proteine unselektiv in den Darm ausgeschieden.
- Proteinausscheidung über die Haut: Die Serumproteine werden unselektiv nach Zerstörung von Haut bei Verbrennungen, Ekzem und bullösen Dermatosen verloren.
- Aszites, Pleuraerguss – besonders bei regelmäßig erforderlicher Punktion (Peritonealdialyse).
- Malabsorptionssyndrom: Proteinresorptionsstörung und Proteinverlust (Durchfallerkrankungen wie Sprue)
- Eiweißmangelernährung: Vor allem Fehlen von (tierischem) Eiweiß und Mehl Nährschäden bei Kwashiorkor, Protein- und Kalorienmangel bei Marasmus
- Proteinsynthesestörung: Antikörpermangelsyndrom, Hypoalbuminämie bei nephrotischem Syndrom, schwere Leberschädigung durch Viren (Virushepatitis) oder toxisch bedingt. (Vergiftung mit Tetrachlormethan oder Amanitin)
- Nach Blutungen nach außen: Die Erythrozytenzahlen fallen 48–72 h nach der Blutung auf ein Minimum, das Gesamtprotein erreicht das Minimum schon nach 12–24 h (Hyperhydratation).

Liquor

- Durch Öffnen der Blut-Liquor-Schranke bei Entzündungen kommt es zum Einstromen von Serumproteinen (Meningitis, Enzephalomyelitis)

- Zirkulationsstörungen im Liquorraum beispielsweise durch einen Rückenmarktumor, Blutungen oder Bandscheibenvorfall führen zu verringertem Flüssigkeitsturnover mit Anstieg des Gesamtproteins (Stopp-Liquor)
- Intrathekale Immunglobulinproduktion hat meist nur geringfügige Gesamtprotein erhöhungen zur Folge, die über das Reiber-Diagramm empfindlicher erfasst werden (historisch: IgG Liquor / TP Liquor > 0,1 als Hinweis auf eine intrathekale Synthese).

Ergüsse

DD ▶ Exsudat/▶ Transsudat

Bei etwa einem Drittel der Ergüsse ist Protein in der Ergussflüssigkeit < 30 g/L. Dagegen Protein > 30 g/L bei Lymphomen, Lungenembolie, interstitieller Pneumonie, Pankreatitis, Infektionen, Meigs-Syndrom und Herzinsuffizienz. Dabei sind gleichzeitige Gesamtproteinbestimmungen im Serum vorzunehmen, um die entsprechenden Gesamtprotein-Quotienten aus Erguss und Serum berechnen zu können.

- Perikarderguss
- Aszites
- Pleuraerguss

allgemein

< 30 g/L Transsudat (Erguss-Protein/Serum-Protein) < 0,5
> 30 g/L Exsudat (Erguss-Protein/Serum-Protein) > 0,5

Aszites

- Gesamtprotein (TP) ist proportional dem TP im Serum.
- Gesamtprotein ist indirekt proportional zum Pfortaderdruck.

Wenn TP Aszites/TP Serum > 0,5 = Exsudat, wenn < 0,5 = Transsudat.

Körperflüssigkeiten

In Fruchtwasser, Speichel, Tränenflüssigkeit, Galle, Magensaft dient die Bestimmung des Gesamtproteins u. a. als Bezugsgröße für die Einzelproteinbestimmungen und als Hinweis, ob es sich wirklich um diese Flüssigkeiten handelt.

Diagnostische Wertigkeit. Alle Elektrophoreseverfahren und Einzelproteinbestimmungen sind immer in Kombination mit einer Gesamtproteinbestimmung durchzuführen, um ihre Interpretation zu ermöglichen. Die Gesamtproteinbestimmung erlaubt im Zusammenhang mit diesen Verfahren eine Einschätzung von Proteinsynthese, -abbau, -verlust und Akute-Phase-Reaktion. Auch in anderen Körperflüssigkeiten ist die Gesamtproteinbestimmung als Kenngröße für grobe Störungen (Membranfunktion, Neusynthese von Proteinen) geeignet. Außerdem dient die Gesamtproteinbestimmung der Plausibilitätskontrolle der Albuminbestimmung.

Literatur. Aguzzi F, Whicher JT, Chir B, Johnson AM (1996) Protein Metabolism in RF Ritchie, Olga Novolotskaia. Serum Proteins in Clinical Medicine 1:4.0–1 bis 4.0–9

Protein, gesamt im Urin

W.G. GÜDER

Synonym(e). Urinproteine

Englischer Begriff. total protein in urine; urine proteins

Definition. Der Nachweis von Protein (▶ **Proteinuriediagnostik**) im Urin basiert auf der Beobachtung einer weißlichen Trübung beim Erhitzen des Urins, die mit dem Eiweiß des Hühneris Ähnlichkeiten zeigt. Darunter versteht man heute die mit chemischen Methoden bestimmte Menge von Proteinen im Urin oberhalb der normalen Ausscheidung von ~100–150 mg/L.

Struktur. Die Zusammensetzung des Proteins im Urin ist heterogen.

Funktion und Pathophysiologie. Die Natur der Proteinurie, d. h. der erhöhten Ausscheidung von Protein im Urin basiert auf vielen Mechanismen, die in der Differenzialdiagnostik zu unterscheiden sind.

- Proteine aus dem Plasma bei normaler Nierenfunktion: Hierzu zählen vor allem pathologisch im Plasma vorkommende Proteine eines niedrigen Molekulargewichts, die glomerulär frei filtriert

werden und trotz tubulärer Resorption vermehrt im Harn erscheinen: Hämoglobin, Myoglobin, Immunglobulin-Leichtketten und unfundierte Peptide. Diese Form der Proteinausscheidung wird als prärenal definiert.

- Proteine, die durch vermehrte glomeruläre Filtration im Urin erscheinen, sind entweder durch Verlust der negativen Ladung der Basalmembran und der sie umgebenden Zellen (z. B. bei Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, Minimal-change-Nephropathie) oder bei Verlust der Größenselektivität der glomerulären Basalmembran vermehrt im Urin. Ist die Proteingröße auf Moleküle < 80 kDa beschränkt, spricht man von selektiver, bei Vermehrung von Proteinen > 150 kDa von unselektiver glomerulärer Proteinurie. Albumin, IgG, Transferrin wurden als Marker empfohlen.
- Wird die Proteinausscheidung aufgrund von tubulären Schädigungen durch verminderte Rückresorption verursacht, spricht man von tubulärer Proteinurie. Als Marker wurden sog. Mikroproteine empfohlen.
- Wird die Proteinausscheidung durch Erkrankungen entlang der Harnwege durch Sekretion, Blutungen oder Beimengung aus postrenalen Drüsen erzeugt, spricht man von postrenal Proteinurie. Sie ist durch die Anwesenheit plasmähnlicher Proteinstmuster charakterisiert (bei Blutungen als Ursache) oder enthält Proteine, die nicht durch glomeruläre Filtration in den Urin gelangen.

Schließlich können Proteine auch durch Verunreinigung in den Urin gelangen. Die Messung des Gesamtproteins im Urin erlaubt keine Rückschlüsse auf die Natur der Proteinurie.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Zum Nachweis einer Proteinurie mit qualitativen Teststreifen genügt ein Spontanurin. Empfohlen wird der erste Morgenurin, der mindestens 8 h nach dem letzten Urinieren gewonnen wird, da hier die höchste Konzentration zu erwarten ist.

Die quantitative Messung der Proteine im Urin wurde traditionell ein 24-h-Sammelurin empfohlen. Bei Bezug des Messergebnisses auf ▶ **Kreatinin** im Urin kann mit gleicher Aussage auch ein Spontanurin am Vormittag verwendet werden.

Probenstabilität. Die meisten Proteine im Urin sind bei physiologischem Urin-pH über einen Tag stabil, im Kühlschrank ist die Stabilität über 7 Tage, eingefroren über 1 Monat gemessen worden. Dabei ist zu beachten, dass manche Proteine nach dem Einfrieren nicht mehr in Lösung gehen. Auch sollte die Ausfällung von Proteinen bei saurem pH-Wert in Betracht gezogen werden. Nach längerer Lagerung ist der Urin daher gut zu mischen, bevor die analytische Probe entnommen wird.

Präanalytik. Bei der Gewinnung des Urins ist wegen der Kontamination darauf zu achten, dass Spontanurine als Mittelstrahlurine gewonnen werden. Sammelurine sind in Sammelbehälter zu gießen und unter Lichtschutz (braune Färbung des Behälters) kühl aufzubewahren. „Glasvasen“, wie sie früher üblich waren, sind durch Einmalbehälter zu ersetzen, da manche Proteine an den Glaswänden adsorbieren und dadurch ein falsch negatives Ergebnis verursachen können. Sammelzeit und Sammelmenge ist zu dokumentieren und eine Probe nach gründlichem Mischen für die Bestimmung mit den Angaben zur Sammelmenge und Sammelzeit abzusenden.

Analytik. Aus den historischen Beobachtungen eines weißlichen Niederschlags beim Erhitzen des Urins entwickelten sich die verschiedenen Kochproben mit und ohne Zusatz einer Säure. Sie sind durch Teststreifen abgelöst, die auf dem Prinzip der pH-Verschiebung eines Indikatoren beruhen. Moderne ▶ **Teststreifen** haben eine Empfindlichkeit, ab ~150 mg/L Protein positiv zu reagieren. Da Albumin das Hauptprotein renaler Proteinurien darstellt, wurden die Teststreifen mit Albumin kalibriert, reagieren aber auf andere physiologische (Tamm-Horsfall-Protein) und pathologische (Bence-Jones-Protein, Mikroproteine) negativ. Daher ist das Teststreifenergebnis nicht geeignet, eine bis zu 10-fache Erhöhung des Albumins sowie alle Formen tubulärer und prärenal Proteinurien zu erkennen. Eine quantitative Bestimmung des Proteins wurde mit Esbachs Reaktion (▶ **Esbach-Probe**) ermöglicht und später mit der Biuret-Methode nach Fällung der Proteine zu einer Standardmethode entwickelt. In

jüngerer Zeit wurde das Armatorium zur Bestimmung der Gesamtproteine erweitert durch die Anwendung von Coomassie-Brillant-Blau, Benzethoniumchlorid, Pyrogallolrot oder Bromphenol-Blau. Mit Hilfe der Fällung durch Trichloressigsäure, die auf dem ursprünglichen qualitativen Verfahren beruht, kann Gesamtprotein turbidimetrisch und nephelometrisch erfasst werden. Da keine der Methoden alle im Urin vorkommenden Proteine in gleicher Empfindlichkeit erfasst, sind methodenabhängige Ergebnisse zu erwarten. Eine Referenzmethode ist bisher nicht definiert.

Eine Differenzierung der Proteine ist durch elektrophoretische Methoden (SDS-Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese (PAGE)) möglich. Daneben wird zunehmend die Quantifizierung definierter Einzelproteine mit bekanntem Molekulargewicht zur Differenzierung der verschiedenen Ursachen der Proteinurie eingesetzt und empfohlen (► Albumin im Urin, ► α_1 -Mikroglobulin im Urin, ► Bence-Jones-Protein im Urin, ► Myoglobin im Urin, ► Proteinuriediagnostik).

Konventionelle Einheit. mg/L, mg/g Kreatinin, mg/24 h

Internationale Einheit. mg/L, g/mol Kreatinin

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit. mg/g Kreatinin $\times 0,11 =$ g/mol Kreatinin

Referenzbereich — Erwachsene. < 150 mg/24 h (Biuret); < 180 mg/24 h (Pyrogallolrot), < 75 mg/24 h (Turbidimetrie mit Säurefällung)
Spontanurin am Vormittag: < 8 g/mol Kreatinin (< 70 mg/g Kreatinin).

Referenzbereich — Kinder. < 150 mg/24 h (Biuret); < 180 mg/24 h (Pyrogallolrot), < 100 mg/24 h (Turbidimetrie mit Säurefällung)
Spontanurin am Vormittag: < 11 g/mol Kreatinin (< 100 mg/g Kreatinin).

Indikation. Die Bestimmung von Protein im Urin mit ► Teststreifen gehört zum Basisprogramm jeder klinischen Untersuchung. Jeder positive Befund sollte durch eine quantitative Untersuchung im 24-h-Sammelurin oder im Spontanurin, wenn bezogen auf Kreatinin, bestätigt und im positiven Fall differenziert werden.

Für die Früherkennung der diabetischen Nephropathie und der Nephrosklerose bei Hypertonikern reicht die Empfindlichkeit traditioneller Teststreifen nicht aus. Hier sind sensitivere und Albuminspezifischere Teststreifen oder quantitative Bestimmungen auf der Basis der Immunnephelo- oder Tubidimetrie einzusetzen.

Interpretation. Ein positives Teststreifenresultat auf Protein ist so lange als Hinweis auf eine klinisch relevante Proteinurie zu deuten, bis das Gegenteil gezeigt wurde. Bei quantitativer Messung von Gesamtprotein im Urin unterscheidet man nach Menge zwischen 100–300 mg/L als Spur, < 3,5 g/24 h (< etwa 3 g/L) als nephritische und über 3,5 g/24 h oder > 3 g/L als nephrotische Proteinurie. Während die nephrotische Proteinurie fast immer glomeruläre Ursachen hat, ist bei einer Proteinurie zwischen 300 und 3000 mg/L zu differenzieren zwischen prärenal, renal glomerulärer und tubulärer sowie postrenal Proteinurie.

Diagnostische Wertigkeit. Die Bestimmung von Gesamteiweiß ist, wie Ergebnisse von Ringversuchen zeigen, wegen der verschiedenen Methoden eine nicht standardisierte Methode, die bestenfalls als Abschätzung gelten kann. Da verschiedene Formen der Proteinurie methodenabhängig verschieden empfindlich erfasst werden, ist eine spezifischere Messung in jedem Falle zusätzlich durchzuführen. So ist Albumin als wesentlicher Marker der glomerulären Proteinurie eingeführt, α_1 -Mikroglobulin als tubulärer Marker empfohlen und freie Leichtketten als spezifische Marker der Bence-Jones Proteinurie der unspezifischen Bence-Jones-Probe vorzuziehen.

Literatur. Hofmann W (2011) Diagnostische Pfade in der Hamndiagnostik. In Hagemann P, Scholer A (Hrsg) Aktuelle Urindiagnostik für Labor und Arztpraxis. Rotkreuz Labolife, S 269–273

Hofmann W, Ehrlich JHH, Guder WG, Keller F, Scherberich J (2011) Diagnostische Pfade bei Nierenerkrankungen. J Lab Med 35:127–146
Orsoneau JL, Douet P, Massoubre C et al (1989) An Improved Pyrogallol Red-Molybdat Method for Determining Total Urinary Protein. Clin Chem 35:2233–2236

Regener A, Siede H, Scholer A (2003) Urindiagnostik bei Nierenerkrankungen. Eine Übersicht. labmed Jan:7–12

π -Protein, a

► Inter- α -Trypsininhibitor

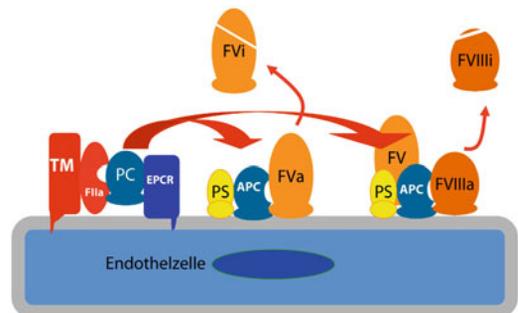
Protein C

P. KIEFER, T. STIEF

Synonym(e). Autoprothrombin II-A; EC 3.4.21.69

Englischer Begriff. protein C

Definition. Protein C ist ein Vitamin-K-abhängiges Plasmazymogen und nach Aktivierung zu einer Serinproteinase wichtiger negativer Regulator der Gerinnung, im Wesentlichen durch die proteolytische Inaktivierung von FVa und FVIIIa. Protein-C-Mangel ist mit einem erhöhten Risiko für venöse Thrombosen assoziiert (► Abb. 1).



Protein C. Abb. 1 Inaktivierung der Cofaktoren FVa und FVIIIa durch APC-Protein S [modifiziert nach Esmon (2003)]

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Das Gen, das Protein C kodiert, liegt auf dem langen Arm von Chromosom 2 (q13-14) und umspannt ~ 11 kb. Im Wesentlichen wird Protein C in Hepatozyten (auch in Endothelzellen) synthetisiert und findet sich in einer Konzentration von 2–6 mg/L in der Zirkulation. Die mittlere Halbwertszeit beträgt 10 h. Protein C besteht aus einer schweren Polypeptidkette (250 Aminosäurereste, 41 kDa) und aus einer leichten Kette mit 155 Aminosäureresten (21 kDa), die über eine Disulfidbrückenbindung verknüpft sind. Nach einer Vitamin K-abhängigen γ -Carboxylierung 9 N-terminaler Glutamatreste und Prozessierung des Prä-Proteins, besteht das reife Protein C aus einer N-terminalen Gla-Domäne (As 1–45), 2-EGF-ähnlichen Domänen (As 46–136), einer das Aktivierungspeptid enthaltenden Domäne (As 137–184) und der katalytischen Domäne (As 185–419). Protein C wird durch α_1 -Proteinase Inhibitor (► Protein-C-Inhibitor) und ► α_2 -Makroglobulin inhibiert.

Funktion und Pathophysiologie. Protein C ist Teil eines Multifaktor-Komplexes. Aktivierung von Protein C erfordert die Bindung von ► Thrombin an den Endothelzellrezeptor ► Thrombomodulin und Bindung von Protein C an den endothelialen Protein-C-Rezeptor (EPCR). Protein-C-Aktivierung erfolgt durch die Abspaltung eines Dodecapeptides von der schweren Kette (Arg169). Protein C und aktiviertes Protein C (APC) binden mit gleicher Affinität an EPCR. Gebundenes APC wird von plasmatischen Proteinaseinhibitoren wie α_1 -Antitrypsin und Protein-C-Inhibitor mit der gleichen Kinetik inhibiert wie freies APC (~ 15 min). Diese langsame Inaktivierung des gebundenen APC erlaubt die Spaltung und Aktivierung des Proteinase-Activated-Receptors (PAR)-1 durch den EPCR-APC-Komplex. Zumindest teilweise werden über PAR-1 APC-vermittelte antiapoptotische und antiinflammatorische Signale übertragen. Sobald APC aus der Bindung mit EPCR dissoziiert, bindet es an ► Protein S und bildet einen Komplex auf endothelialen oder Plättchen-Phospholipidoberflächen. Der gebundene und aktivierte Protein-C-Komplex degradiert aktivierte Faktoren Va und FVIIIa. Die proteolytische Inaktivierung von FVIIIa wird durch den FV beschleunigt (Enhancer). FVa wird

durch APC durch die Spaltung an Arg506 und Arg306 inaktiviert. Spaltung an Arg679 hat nur einen geringen inaktivierenden Effekt. Spaltung von FVa an Arg506 führt zu einer teilweisen, und weitere Spaltung an Arg 306 zur vollständigen Inaktivierung von FVa. Mutationen der Spaltstellen (Arg506, Faktor-V-Leiden-Mutation; Arg306, FV-Mutation Cambridge) führt zu einer Resistenz von FVa gegen die proteolytische Inaktivierung durch APC. Inaktivierung von FVIIIa erfolgt durch Spaltung von Arg335 oder Arg562.

Angeborener Protein-C-Mangel wird autosomal rezessiv mit variabler Penetranz vererbt. Mehr als 160 verschiedene Mutationen sind bislang beschrieben. Typ I (~76 %) führt zu einer Verminderung der Aktivität und des Proteinspiegels. Typ II beruht auf der Synthese von Dysformen mit reduzierter Funktion. Heterozygoten Protein-C-Mangel findet man bei ~4 % (1,5–11 %) der Patienten mit einer Thrombose. In der Normalbevölkerung liegt die Prävalenz bei 0,2–0,4 %. Ein homozygoter Protein-C-Mangel ist in der Regel nicht mit dem Leben vereinbar und führt schon in den ersten Lebensstagen zu Thromboembolien, die der sofortigen Intervention mit Protein-C-haltigen Konzentraten bedürfen mit anschließender lebenslanger Cumarintherapie. Erworbene Mangelzustände finden sich auf Grund reduzierter Synthese bei Lebererkrankungen, Vitamin-K-Mangel, Asparaginatherapie und bei entzündlichen Darmerkrankungen. Einen erhöhten Verbrauch findet sich bei der Verbrauchskoagulopathie, insulinpflichtigem Diabetes mellitus und dialysepflichtiger Niereninsuffizienz.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Citratplasma

Präanalytik. Die Plasmagewinnung sollte innerhalb von 2 h nach der Blutentnahme erfolgen. Die Probe ist bei Raumtemperatur ~4 h stabil.

Analytik. Die Bestimmung der Protein-C-Aktivität kann mit einem chromogenen Test oder mit einem Gerinnungstest erfolgen. Der chromogene Substratstest (z. B. mit Pefachrome® PCa3297) ist einfach, leicht automatisierbar und zeichnet sich durch eine gute Präzision aus. Unter Cumarintherapie oder bei Vitamin-K-Mangel kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass PIVKA Formen des Proteins C auch neuere chromogene Substrate spalten und damit höhere Aktivitäten bestimmen werden.

Der Protein-C-Gerinnungstest ist eine Variante der aPTT. Die Probe wird mit Protein-C-Mangelplasma vorverdünnt und Protein C durch Protac® aktiviert. Der inhibitorische Effekt des APC wird durch die aPTT bestimmt. Die Verlängerung der Gerinnungszeit ist bestimmt durch die Inaktivierung der Faktoren Va und FVIIIa und der Aktivität des Protein-C in der Probe proportional. Der Test kann durch Faktor-V-Leiden-Mutation, Lupus-Antikoagulans (LK), und Heparin beeinflusst werden.

Die immunologische Bestimmung der Protein-C-Konzentration ist für die Klassifizierung des Protein-C-Mangel-Typs erforderlich. Für die Routinediagnostik ist die Bestimmung der Protein-C-Aktivität wichtiger. Die immunologische Bestimmung kann mit ELISA oder turbidimetrischen Methoden erfolgen.

Referenzbereich — Erwachsene. Der Normalbereich wird mit 65–150 % angegeben. Unter Ovulationshemmer, während der Schwangerschaft und im Alter steigt die Protein-C-Konzentration an.

Indikation.

- Thrombophilieabklärung
- Substitutionstherapie mit Protein C.

Interpretation. Erniedrigte Protein-C-Konzentrationen (20–70 %) können mit einem erhöhten Thromboserisiko assoziiert sein. Die Diagnose eines Protein-C-Mangels muss durch Verlaufskontrollen bestätigt werden. Ein heterozygoter Protein-C-Mangel muss nicht zwangsläufig mit einer erhöhten Thromboseeignung einhergehen.

Diagnostische Wertigkeit. Venöse Thrombosen sind typischerweise mit einem Protein-C-Mangel assoziiert. Ca. 50 % der Patienten mit einem Protein-C-Mangel erleiden ein thrombotisches Ereignis bis zum Alter von 40 Jahren.

Literatur. Esmon CT (2001) Protein C, Protein S, and Thrombomodulin. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ et al (eds) Hemosta-

sis and Thrombosis. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 335–353

Esmon CT (2003) The Protein C Pathway. Chest 124:26S–32S

Barthels M, von Depka M (2003) Das Gerinnungskompodium. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Protein-C-Globaltest

P. KIEFER, T. STIEF

Definition. Verbreitetester Suchtest zur Erfassung von Abnormalitäten im Protein-C-System (► Protein C).

i Der Test basiert auf der aPTT, wobei Protein C in der Probe durch Protac® (Protease aus dem Gift der Agkistrodon contortrix contortrix) aktiviert wird. Zwei Gerinnungszeiten mit und ohne Zugabe des Aktivators werden gemessen und die Ergebnisse als auf ein Normplasma bezogene Ratio angegeben. Die Sensitivität für die Faktor-V-Leiden-Mutation (► Gerinnungsfaktor V) wird mit 100 % angegeben. Ein Protein-C-Mangel wird mit einer Sensitivität von 82 % erkannt. Jedoch scheint dieser Typ von Globaltests, Protein-S-Mangelzustände (► Protein S) nur mit einer reduzierten Sensitivität zu erfassen. Möglicherweise liegt der Nutzen dieser Screeningtests in der Abschätzung des Potenzials des Protein-C-Systems und damit in der Abschätzung eines zukünftigen Thromboserisikos für den Patienten.

Literatur. Kraus M (1998) The Anticoagulant Potential of the Protein C System in Hereditary and Acquired Thrombophilia Pathomechanism and New Tools for Assessing its Clinical Relevance. Sem Thromb Hemost 24:337–357

Protein-C-Inhibitor

P. KIEFER, T. STIEF

Synonym(e). Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-3; Acrosomal serine protease inhibitor; PCI

Englischer Begriff. protein C inhibitor

Definition. Protein-C-Inhibitor ist ein Heparin-bindendes Serpin und inhibiert neben APC auch den Faktor FXa, t-PA und hemmt sehr effizient an ► Thrombomodulin gebundenes ► Thrombin.

i Protein-C-Inhibitor (5-kDa-Glykoprotein) gehört zur Serpin-Superfamilie und ist dadurch gekennzeichnet, dass er sowohl prokoagulatorische (Thrombin, FXa, FXIa) als auch antikoagulatorische (APC, ► Urokinase, t-PA) Enzyme hemmt. Tests mit Protein-C-Mangelplasmen ergaben, dass die hauptsächliche Funktion des Serpins in der Inaktivierung von Thrombin besteht, wobei Thrombomodulin (TM) als Cofaktor dient. TM scheint dadurch die Hemmung von Thrombin durch PCI zu beschleunigen, dass TM zum einen eine Bindungsstelle für die basische Exosite von PCI anbietet, sozusagen das Substrat präsentiert und zum anderen eine allosterische Modulation der Bindungsseite in Thrombin induziert. Sekundär führt dann die Hemmung des an TM gebundenen Thrombins zu einer Reduktion an aktiviertem ► Protein C.

Literatur. Yang L, Manithody C, Walston TD et al (2003) Thrombomodulin Enhances the Reactivity of Thrombin with Protein C Inhibitor by Providing both a Binding Site for the Serpin and Allosterically Modulating the Activity of Thrombin. J Biol Chem 278:37465–37470

Protein-C-Resistenz, aktivierte

P. KIEFER, T. STIEF

Synonym(e). APC-Resistenz; APCR

Englischer Begriff. APC resistance

Definition. Dahlbäck beschrieb im Jahr 1993 erstmals eine Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APC), die dazu führt, dass nach Zugabe von aktiviertem Protein C die Verlängerung der Gerinnungszeiten geringer als erwartet ausfällt. Gleichzeitig war diese APC-Resistenz mit einem erhöhten familiären Thromboserisiko verbunden.

i In etwa 95 % der Fälle ist die APCR auf eine Punktmutation (Austausch Guanin zu Adenin) in der DNA-Sequenz des **▶ Gerinnungsfaktors V** an Position 1691 bedingt, die in einem Aminosäureaustausch (Arg 506 zu Gln) an der Spaltstelle des APC resultiert und damit FV resistent gegenüber der proteolytischen Aktivität von APC werden lässt. Diese Mutation wird nach der niederländischen Stadt Leiden Faktor-V-Leiden-Mutation genannt. Die Vererbung ist autosomal dominant. Weitere Ursachen einer APCR können eine Mutation an einer weiteren Spaltungsstelle des FV für APC sein. Der Austausch von Arg 306 zu Thr (FV-Mutation Cambridge) ist mit einer geringeren Thromboseneigung belastet. Der Austausch Arg 306 zu Gly (FV-Mutation Hong Kong) ist nicht mit einer APCR assoziiert. Die Inaktivierung des normalen FV erfolgt durch Spaltung an der Position Arg 506 mit weiteren Spaltungen an den Positionen Arg 306 und Arg 679, die die Inaktivierung des Faktors komplettieren. Spaltung an der Position Arg 506 versetzt FV in die Lage auch als Cofaktor bei der Inaktivierung des FVIIIa durch Protein C und S zu wirken. Daraus folgt, dass Faktor-V-Leiden-Mutation Auswirkungen auf die Aktivität des Prothrombinasekomplexes (Va) als auch des Tenasekomplexes (VIIIa) hat.

Homozygote Faktor-V-Leiden-Mutationsträger haben ein bis zu 80-fach höheres Thromboserisiko, während das Thromboserisiko von heterozygoten Trägern immer noch siebenmal höher ist als das der Non-Carrier. In der europäischen Normalbevölkerung beträgt die Prävalenz für die heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation im Mittel 4 % (in Griechenland bis 15 %). Einnahme von Ovulationshemmer und Schwangerschaft bedeuten für Frauen mit einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation ein deutlich erhöhtes Thromboserisiko. Das Risiko einer Thrombose bei Patienten mit einem heterozygoten FV-Mangel und einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation ist das gleiche wie bei einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation. Ein komplexer Haplotyp bezeichnet mit HR2, der 13 verschiedene Polymorphismen des Faktor-V-Gens umfasst, von denen sieben zu Aminosäureaustauschen führen und damit die Proteinfunktion des FV verändern, kann zu einer APCR führen. Aktuell ist die klinische Wertigkeit des Haplotyps nicht gesichert.

Die Bestimmung der APCR erfolgt mit einer Variante des aPTT. Durch das Vorverdünnen der Patientenprobe in FV-Mangelplasma wird eine hohe Spezifität und Sensitivität für Faktor-V-Leiden-Mutation erreicht. Die APC-Resistenz wird als Ratio angegeben:

APCR = Gerinnungszeit (aPTT) mit APC/Gerinnungszeit (aPTT) ohne APC

Der Test ist für Faktor-V-Leiden-Mutationen spezifisch. Bei APCR-Ratio > 2,0 lässt sich eine Faktor-V-Leiden-Mutation ausschließen. Bei Werten zwischen > 1,5 aber < 2,0 liegt wahrscheinlich eine heterozygote Mutation vor.

Wenn eine APCR festgestellt wurde, sollte eine Gentypisierung erfolgen. Die Methoden zum Nachweis der Faktor-V-Leiden-Mutation basieren in der Regel auf PCR-Amplifikation der entsprechenden Genregion mit anschließender Restriktionsenzymanalyse (Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus, RFLP). Andere Methoden basieren auf allel-spezifische PCR, Oligonukleotidhybridisierung oder Single Strand Conformation Polymorphism (SSCP)-Analyse. Kommerziell verfügbare Kits für die Genotypisierung Thrombophilie-assoziiierter Mutationen stehen für den LightCycler® zur Verfügung.

Literatur. Chitolie A, Lawrie AS, Mackie JJ et al (2001) The Impact of Oral Anticoagulant Therapy, Factor VIII Level and Quality of Factor V-Deficient Plasma on Three Commercial Methods for Activated Protein C Resistance. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 12:179–186

Protein HC

▶ α_1 -Mikroglobulin im Urin

Protein L1

▶ Calprotectin

Protein S

P. KIEFER, T. STIEF

Englischer Begriff. protein S

Definition. Protein S ist ein Vitamin-K-abhängiges Plasmaprotein, das als Cofaktor des aktivierten **▶ Protein C (APC)** die Inaktivierung der aktiven Faktoren Va und FVIIIa beschleunigt.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Protein S wird hauptsächlich in der Leber synthetisiert. Weitere Synthesorte sind Endothelzellen, Osteoklasten, Leydigische Zellen und Megakaryozyten. Für eine regulatorische Funktion von Protein S in Entzündungsprozessen spricht, dass Protein S unter IL4-Stimulation in T-Zellen produziert wird und Cross-linking von Protein S in der Aggregation und Proliferationshemmung von T-Zellen resultiert. Das humane Protein S wird von dem Gen PROS, das auf dem langen Arm von Chromosom 3 (3q11.2) lokalisiert ist, exprimiert. Das reife Protein S hat ein Molekulargewicht von 70 kDa. In seiner Aminosäuresequenz lassen sich folgende Domänen abgrenzen: auf die N-terminale Gla-Domäne folgt eine **▶ Thrombin-sensitive Domäne**, dann vier EGF-like Domänen, gefolgt von einer Domäne, die homolog zum *Sexhormon-bindenden Globulin* ist. Spaltung an den Arg-Resten 49, 60 oder 70 in der Thrombin-sensitiven Domäne inaktiviert die Cofaktorfunktion von Protein S. Aktivierte Thrombozyten und Neutrophile exprimieren Proteinase, die Protein S ebenfalls inaktivieren. Die EGF-Domänen sind für die Bindung von Calciumionen wichtig, wobei die N-terminale EGF-Domäne essentiell für die Cofaktoraktivität von Protein S ist. Protein S bildet im Blut einen 1:1 Komplex mit einem regulatorischen Protein des Komplementsystems, dem C4b-bindenden Protein (C4b-BP). Protein S interagiert mit C4b-BP über die *Sexhormon-bindende Globulin-like-Domäne*, wobei diese Bindung durch Calciumionen wesentlich verstärkt wird. Im Komplex mit C4b-BP verliert Protein S seine Cofaktoraktivität. Im Plasma liegt ~60 % des Gesamtprotein S in der Bindung mit C4b-BP vor. Da C4b-BP ein Akute-Phase-Protein ist, steht in Akutphasen weniger antikoagulatorisch wirksames freies Protein S zur Verfügung. Protein S kann auch als ein direktes Antikoagulans wirken und an FVa, FVIII oder an Faktor Xa direkt binden und damit den Prothrombinasekomplex inhibieren. Interessanterweise kann auch im C4b-BP-Protein-S-Komplex gebundenes Protein S den Faktor-X-Aktivierungskomplex inhibieren (Tenasekomplex).

Funktion und Pathophysiologie. Protein-S-Mangel kann sowohl hereditär als auch erworben sein. Einen erworbenen Protein-S-Mangel findet man physiologischerweise während der Schwangerschaft, unter oraler Kontrazeption, bei allen fortgeschrittenen Leberfunktionsstörungen, bei Vitamin-K-Mangel und unter Cumarintherapie. Insbesondere können in der Initialphase der Cumarintherapie bei Patienten mit einem heterozygoten Protein-S-Mangel Cumarinnekrosen auftreten. Im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Virusinfektionen oder bei septischen Prozessen kann ein Protein-S-Mangel durch den erhöhten Umsatz auftreten. Selten werden postinfektiös Inhibitoren gegen Protein S gefunden. Hereditärer Protein-S-Mangel ist selten, aber eine ernste autosomal dominante genetische Kondition für ein erhöhtes Thromboserisiko. Während sich der sehr seltene homozygote Protein-S-Mangel schon im Neugeborenenalter durch eine *Purpura fulminans* manifestiert und mit dem Leben nur bedingt vereinbar ist, finden sich bei ~50 % der Patienten mit heterozygotem Protein-S-Mangel tiefe Venenthrombosen (VT) und pulmonale Embolien (PE) häufig schon vor dem 45. Lebensjahr. In einer schottischen Studie wird die Prävalenz eines Protein-S-Mangels mit 0,03–0,135 angegeben. In Familien mit einer Häufung thromboembolischer Erkrankungen fand sich ein Protein-S-Mangel in 2–10 % der Fälle. Das genaue Thromboserisiko wird in verschiedenen Studien unterschiedlich bewertet. Das Risiko eine VT zu erleiden, scheint bei Carrier eines PS-Mangels um 5- bis 11,5-Fach höher zu sein als bei Noncarrier. Jedoch scheinen zusätzliche Faktoren genetischer Art (Faktor-V-Leiden-Mutation, **▶ Prothrombin-G20210A-Mutation**, Art des genetischen Defektes, der zu einem PS-Mangel geführt hat) oder erworbene Risikofaktoren wie orale Kontrazeptiva, das aktuelle Thromborisiko zu beeinflussen. Der Typ-I- und der Typ-III-Protein-S-Mangel kennzeichnet sich durch einen Mangel an freiem PS aus, wobei bei Typ III das Gesamtprotein S im Normalbereich liegt. Typ III könnten Mutationen zu Grunde liegen, die zu einer erhöhten Affinität zu C4b-BP und damit zu vermindertem Spiegel an freiem Protein S führen. Bei Typ II ist die Protein-S-Aktivität vermindert bei normalen oder erhöhten Protein-S-Konzentrationen.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Citratplasma

Präanalytik. Die Plasmagewinnung sollte innerhalb von 2 h nach der Blutentnahme erfolgen. Die Probe ist bei Raumtemperatur etwa 6 h stabil.

Analytik. Die Bestimmung der Protein-S-Aktivität erfolgt über seine Cofaktoraktivität für eine bestimmte eingesetzte Menge aktivierten Protein C in einem auf der aPTT oder einem Quick-Test-basierenden Einstufentest.

In anderen Tests wird die Gerinnung über RVV-X aktiviert. Durch den Einsatz definierter Mengen aktiviertem Protein C und Protein-S-Mangelplasmen wird eine verbesserte Reproduzierbarkeit und höhere Präzision (VK in Serie um 5 %) erreicht. Die Qualität der Mangelplasmen und der APC-Präparationen sind die Determinanten, die das Ergebnis der funktionellen Testung bestimmen.

Die immunologische Bestimmung des freien und des Gesamtprotein S erfolgt entweder mit turbidimetrischen Methoden oder mit ELISA. Durch die Verwendung spezifischer monoklonaler Antikörper für freies Protein S, kann freies Protein S auch ohne Probenvorbereitung durch Präzipitation des Protein-S-C4b-BP-Komplexes direkt bestimmt werden. In einem neueren Immunoassay wird freies Protein S in Gegenwart von Calciumionen an C4b-BP-beschichtete Latexpartikel gebunden. Wird in einem zweiten Schritt ein an Latexpartikel gebundener monoklonaler Anti-PS-Antikörper zugesetzt, ist der Agglutinationsgrad proportional zur freien Protein-S-Konzentration der Probe.

Referenzbereich — Erwachsene. Die Gesamtprotein-S-Konzentration im Plasma beträgt 20–25 mg/L (60–120 %), das freie Protein S 7–10 mg/L (60–120 % gemessen am freien Protein S eines Normalplasmapoools).

Die Werte von Frauen werden vom hormonellen Status und Alter beeinflusst. Unter oraler Kontrazeption fällt die Protein-S-Aktivität auf Werte zwischen 50 und 110 % ab. Während der Schwangerschaft fällt freies und Gesamtprotein S ab.

Indikation.

- Thrombophilieabklärung
- (postinfektiöse) Purpura fulminans
- Kontrolle der Protein-S-Substitution

Interpretation. Erniedrigte Protein-S-Konzentrationen können mit einem erhöhten Thromboserisiko assoziiert sein, wobei zu bedenken gilt, dass der Graubereich zwischen Normalbereich und Subnormalbereich groß ist. Die Diagnose eines Protein-S-Mangels muss durch Verlaufskontrollen bestätigt werden. Eine Cumarintherapie sollte mindestens 6–8 Wochen zurückliegen.

Diagnostische Wertigkeit. Ein Protein-S-Mangel ist ein wesentlicher Risikofaktor für eine Thrombophilie. Die erheblichen Schwankungen in den Protein-S-Spiegeln und Probleme der analytischen Erfassung des Protein S, erschweren die Diagnose eines Protein-S-Mangels.

Literatur. Esmon CT (2001) Protein C, Protein S, and Thrombomodulin. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ (eds) Hemostasis and Thrombosis. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 335–353
 Rezende SM, Simmonds RE, Lane DA (2004) Coagulation, Inflammation, and Apoptosis: Different Roles for Protein S and the Protein S-C4b Binding Protein Complex Blood 103:1192–1201
 Barthele M, von Depka M (2003) Das Gerinnungskompodium. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Protein Z

P. KIEFER, T. STIEF

Synonym(e). PZ**Englischer Begriff.** protein Z

Definition. Protein Z ist ein Vitamin-K-abhängiges Glykoprotein, das als Cofaktor die Inaktivierung von FXa durch das Serpin „Protein-Z-abhängiger Proteinaseinhibitor“ (ZPI) beschleunigt.

i Protein Z (PZ) ist ein 62 kDa schweres Vitamin-K-abhängiges

Plasmaprotein, das als Präproprotein in Hepatozyten synthetisiert wird und sich in einer Konzentration von $2,9 \pm 1,0$ mg/L im Plasma von Blutspendern findet. Die HWZ wird mit 2,5 Tagen angegeben. PZ ist strukturell mit den Gerinnungsfaktoren FVII, VIX und X nah verwandt. Wie bei diesen ist die Ca^{2+} -Bindung, die notwendig für die Assoziation des Proteins mit Phospholipidoberflächen ist, abhängig von der Vitamin-K-abhängigen posttranslationalen Modifikation N-terminaler Glutaminsäurereste durch χ -Carboxylierung zu χ -Carboxyglutaminsäure (Gla). Im Gegensatz zu diesen Proenzymen für Serinproteinasen fehlt die typische Aktivierungsseite in der PZ-Sequenz. Neuere Untersuchungen zeigen, dass PZ den Faktor Xa in Abhängigkeit von Phospholipiden, Ca^{2+} und einem Plasmaproteina-seinhibitor (Protein Z-dependent protease inhibitor, ZPI) wirksam inhibieren kann. PZ-Knock-out-Mäuse weisen keinen auffälligen Phänotyp auf, jedoch scheint ein PZ-Mangel das thrombotische Risiko von Mäusen mit einem Faktor-V-Leiden-Mutationsgenotyp dramatisch zu steigern. Eine Assoziation von PZ-Mangel mit einem erhöhten thromboembolischen Risiko fand sich bei Patienten mit Antiphospholipidantikörpern. Frühere Untersuchungen legten einen Zusammenhang zwischen Protein-Z-Mangel und erhöhter Blutungsneigung nahe. Ein experimenteller Ansatz, der die Diskrepanz in der Funktion von PZ erklären könnte, steht noch aus. Für die Testung von Protein Z ist ein kommerziell erhältlicher ELISA verfügbar.

Literatur. Forastiero RR, Martinuzzo ME, Lu L, Broze GJ (2003) Autoimmune Antiphospholipid Antibodies impair the Inhibition of Activated Factor X by Protein Z/Protein Z-Dependent Protease Inhibitor. J Thromb Haemost 1:1764–1770
 Broze GJ Jr (2001) Protein Z-Dependent Regulation of Coagulation. Thromb Haemost 86:8–13

Protein-Z-abhängiger Proteinaseinhibitor

P. KIEFER, T. STIEF

Englischer Begriff. Protein Z-dependent proteinase inhibitor

Definition. Der **Protein-Z-abhängige Proteinaseinhibitor (ZPI)** gehört zur Serpin-Superfamilie von Proteinaseinhibitoren und inhibiert den Faktor Xa durch Bildung eines Komplexes aus FXa, Protein-Z und ZPI. ZPI hemmt Protein-Z-unabhängig den Faktor Xla.

i Das 72 kDa schwere Glykoprotein „protein Z-dependent proteinase inhibitor“ gehört zur Familie der Serinproteinaseinhibitoren (Serpine) und wird vor allem in der Leber synthetisiert und in die Zirkulation abgegeben. Zu einem kleinen Teil scheint ZPI auch an Protein-Z gebunden im Plasma vorzuliegen. In Gegenwart von PZ, procoagulatorischen Phospholipiden und Calciumionen bewirkt ZPI eine sehr schnelle (HWZ < 10 s) Hemmung des aktivierten Faktors Xa. Hierbei scheint ein Ca^{2+} induzierter ternärer Komplex aus FXa, PZ und ZPI auf Phospholipidoberflächen zu entstehen. Die Rate der FXa-Hemmung wird in Anwesenheit von PZ um das 1000-Fache gesteigert. ZPI inhibiert jedoch die Rate der Thrombinbildung nur dann, wenn sich noch kein Prothrombinasekomplex gebildet hat. ZPI inhibiert auch den Faktor Xla direkt ohne Abhängigkeit von PZ oder Phospholipid, wobei Heparin die Inaktivierungsrate beschleunigt. ZPI wird im Prozess der Interaktion mit FXa und FXla proteolytisch verbraucht.

Literatur. Tabatabai A, Fiehler R, Broze GJ Jr (2001) Protein Z circulates in plasma in a complex with protein Z-dependent proteinase inhibitor. Thromb Haemost 85:655–660

Proteinarray

► Array; ► Makroarray; ► Mikroarray

Proteinase-3-Antikörper

► Autoantikörper gegen Proteinase 3

 α_1 -Proteinaseinhibitor

► α_1 -Antitrypsin

Proteinaseinhibitoren. Tab. 1. Ausgewählte Serpine

Inhibitor	Primäre Zielenzyme	Akute-Phase-Protein	Molmasse (kDa)	Serumkonzentration (g/l)
α ₁ -Proteinaseinhibitor (α ₁ -Antitrypsin)	PMN-Elastase Chymotrypsin	ja	55	1,4–3,2
α ₁ -Antichymotrypsin	Cathepsin G Chymotrypsin	ja	69	0,3–0,3
Antithrombin	Thrombin Faktor Xa	nein	65	0,2–0,7
α ₂ -Antiplasmin	Plasmin	ja	70	0,04–0,08
C1-Inaktivator	C1r, C1s Komplementesterasen Plasma-Kallikrein Hagemann-Fragment β-HF _a	ja	104	0,15–0,35

Proteinaseinhibitoren

G. TÖPFER

Synonym(e). Anti-Proteinasen

Englischer Begriff. proteinase inhibitors

Definition. Gruppe von Plasmaproteinen, die im Plasma und Gewebe Proteinase binden, diese inaktivieren und dadurch eine Proteolyse verhindern, wodurch Strukturproteine wie Kollagen und Elastin geschützt werden oder aber eine Aktivierung von Proenzymen (z. B. in der Gerinnungskaskade) verhindert wird.

i Es werden abhängig vom aktiven Zentrum fünf Klassen von Proteinase unterschieden:

- Serin-Proteinasen mit Serin und Histidin im aktiven Zentrum
- Cystein-Proteinasen mit Cystein im aktiven Zentrum (Synonym Thiol-Proteinasen)
- Aspartat-Proteinasen mit einer Aspartat-Gruppe im aktiven Zentrum
- Metalloproteinasen mit Metallionen (z B. Zn²⁺, Ca²⁺, Mn²⁺) im aktiven Zentrum
- Enzyme mit noch unbekannter Reaktionsseite

Einige Proteinaseinhibitoren haben eine weitgehende Spezifität gegenüber den Proteinaseklassen. Die wichtigsten Proteinaseinhibitoren des Serums gehören zu den Serin-Proteinaseinhibitoren (Serpine). Einige wichtige Serpine sind in ▶ Tab. 1 aufgelistet.

Andere Proteinaseinhibitoren sind gegenüber mehreren Proteinaseklassen wirksam, z. B. ▶ α₂-Makroglobulin gegenüber Serin-, Thiol-, Aspartat- und Metalloproteinasen (▶ Trypsin, ▶ Chymotrypsin, PMN-Elastase, ▶ Plasmin, ▶ Plasma-Kallikrein-Kinin-System).

Im Plasma Gesunder liegen die Proteinase-Inhibitoren im Überschuss vor. Durch lokale Aktivierung der Enzyme bzw. Enzymsysteme kann es zum Proteinaseüberschuss kommen, der zur Zündung einer Aktivierungskaskade (Beispiel Gerinnungssystem bei Überschuss von ▶ Thrombin bzw. ▶ Gerinnungsfaktor Xa gegenüber Antithrombin) bzw. zur lokalen Gewebeerstörung und Entzündungsreaktion (Beispiel lokaler Überschuss an PMN-Elastase gegenüber α₁-Proteinase-Inhibitor) führen kann. Dem als ▶ Akute-Phase-Proteine gebildeten Proteinaseinhibitoren α₁-Proteinaseinhibitor und α₁-Antichymotrypsin fällt dabei die Hauptinhibitorfunktion für die Neutralisation von Proteinase aus Lysosomen der Granulozyten zu. Das Inhibitorpotenzial von AT und C1-Inaktivator ist bei Verbrauchsreaktionen limitiert, da in der akuten Phase die Synthese nicht gesteigert wird. Hier kann durch Substitution dieser Proteinaseinhibitoren die Aktivierung der Proteasen (Gerinnungskaskade, Komplement-Kaskade) zurückgedrängt werden.

Literatur. Greiling H, Gressner AM (1994) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart, S 231–232;1271–1272

Proteinaseinhibitoren als Stabilisatoren

W.G. GUDER

Synonym(e). Stabilisatoren, biologische

Englischer Begriff. proteinase inhibitors as stabilizers; protease inhibitors as stabilizers; biologic stabilizers

Definition. Proteinaseinhibitoren sind Zusätze, die in der Matrix der Probe enthaltene Proteinase und damit den Abbau eines Proteins oder Peptids hemmen, um damit die Stabilität dieser Messgröße zu steigern und eine längere Transport- und Lagerungszeit der Matrix zu ermöglichen.

i Proteinase sind in diagnostischen Probenmaterialien wie Blut, Plasma oder Urin enthalten und bauen bei Raumtemperatur ihre Substratproteine und Peptide ab. Am bekanntesten ist als Beispiel die Thrombinaktivität, welche nach Blutabnahme durch Proteolyse Fibrin aus Fibrinogen erzeugt und damit die Gerinnung auslöst. Die Hemmung dieser Proteinase durch Blutabnahme mit Calciumbindendem Citrat kann als Stabilisierung von Fibrinogen gesehen werden. In ähnlicher Weise hemmt EDTA als Antikoagulans nicht nur die Gerinnungsproteasen, sondern auch die Metalloproteinasen. So wird eine Stabilisierung mancher Peptidhormone erreicht. ▶ Tab. 1 stellt eine Reihe der zur Stabilisierung verwendeter Mechanismen der Proteinaseinhibition zusammen.

Literatur. Watson KR, Wild G, Smith S (1989) Nafamostat to stabilise plasma sample taken for complement measurements. Lancet 1:896–897

Narayanan S (1987) Protection of peptidic substrates by protease inhibitors. Biochim Clin 11:954–956

Menssen HD, Melber K, Brandt N, Thiel E (2001) The use of hirudin as universal anticoagulant in haematology, clinical chemistry and blood grouping. Clin Chem Lab Med 39:1367–1377

α1-Proteinaseinhibitor-Clearance, fäkale

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Synonym(e). α₁-Antitrypsin-Clearance, fäkale; α₁-PI-Clearance

Englischer Begriff. α₁-proteinase inhibitor clearance, faecal; faecal excretion of α₁-antitrypsin

Definition. Zur Diagnostik und Verlaufskontrolle des intestinalen



Proteinaseinhibitoren als Stabilisatoren. Tab. 1. Mechanismen der Proteinaseinhibition

Zusatz	gehemmte Proteinase(n)	stabilisierte Messgrößen
Aprotinin 500–2000 KIU/mL	Kallikreine	ANP, Osteocalcin, VIP, Gastrin, Glukagon, Kortikotropin, Renin, Sekretin, Calcitonin
Serin 5 mmol/L + Borat 2 mmol/L	γ-Glutamyltransferase	Ammoniak
Navomostat-Mesylat	Serinproteinasen (Konvertase)	Komplementfaktoren
Leupeptin + Pepstatin (Je 2,5 mg/mL) mit Aprotinin/EDTA	Trypsin, Kallikrein Metalloproteinase	PTH Parathyrin-bezogenes Protein (PTH-RP)
EDTA	Metalloproteinasen	Vasopressin Somatotropin Kortikotropin Proinsulin
Hirudin	Thrombin	alle, die durch Gerinnung verändert werden

Proteinverlustes bei exsudativer Enteropathie eingesetzte, keine exogene (radioaktive) Markersubstanz benötigende Kenngröße, die die mittlere tägliche α_1 -PI-Ausscheidungsmenge im Stuhl in Bezug auf die α_1 -Proteinaseinhibitor(α_1 -PI)-Konzentration im Serum ermittelt.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Der bereits physiologisch in geringen Mengen in das Darmlumen abgegebene und im Stuhl nachweisbare α_1 -Proteinaseinhibitor (α_1 -PI) wird im Magensaft (pH < 3) rasch, von den proteolytischen Enzymen des Pankreas jedoch nur geringfügig abgebaut und ist daher im Fäzes nachweisbar (< 0,32 mg/g Feuchtgewicht).

Funktion und Pathophysiologie. Ein Proteinverlust im Rahmen einer exsudativen Enteropathie (Mucosaulcerationen, Parasitosen, Lymphgefäßerkrankungen) geht daher mit einer Zunahme der fäkalen α_1 -Proteinaseinhibitor-Ausscheidungsmenge einher. Eine Konzentration von > 0,32 mg/g Nativstuhl gilt als pathologisch, wobei sowohl freier als auch mit Proteinasen (z. B. Elastase, Trypsin) komplexierter α_1 -PI im Stuhl vorkommt. Die Sensitivität dieser Messgröße für enteralen Proteinverlust ist jedoch gering und kann gesteigert werden durch die Bestimmung der α_1 -PI-Clearance. Der Normbereich ist methodenabhängig, liegt im Allgemeinen unter 10 mL/24 h.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum und Stuhl von drei aufeinanderfolgenden Tagen

Präanalytik. Lagerung der Stuhlproben bei –20 °C

Analytik. Die enterale Clearance stellt dasjenige Serumvolumen dar, aus dem das Protein täglich durch Ausscheidung in den Magen-Darm-Trakt vollständig eliminiert wird. Dazu wird der Mittelwert der an drei aufeinander folgenden Tagen bestimmten α_1 -PI-Konzentration im Serum berechnet und die während dieser Zeit erfolgte tägliche α_1 -PI-Ausscheidung im Faeces gemessen. Die Clearanceberechnung erfolgt nach der Formel:

$$\alpha_1\text{-PI-Clearance (1/24 h)} = \frac{\text{mittlere tägliche } \alpha_1\text{-PI-Ausscheidungsmenge im Stuhl (g)}}{\text{mittlere } \alpha_1\text{-PI-Konzentration im Serum (g/L)}}$$

Die Bestimmung der α_1 -PI-Konzentration im Stuhl erfolgt mittels Immun-Nephelometrie, Immun-Turbidimetrie oder radialer Im-

mundiffusion in einem exakt abgewogenen, homogenisierten mit 0,9 %iger NaCl-Lösung extrahierten Zentrifugationsüberstand.

Referenzbereich — Frauen. Methodenabhängig: Richtwert für Clearance < 10 mL/24 h;

α_1 -PI i. Faeces: < 0,315 mg/g Feuchtgewicht

Indikation. Diagnose und Verlaufskontrolle des intestinalen Proteinverlustes bei exsudativer Enteropathie.

Interpretation. Bei intestinalem Proteinverlust kann die Clearance um mehr als das 20-Fache erhöht sein. Zu den nuklearmedizinischen Untersuchungsmethoden der exsudativen Enteropathie (z. B. ^{51}Cr -Albumin-clearance) besteht eine sehr gute Korrelation.

Erkrankungen mit enteralem Proteinverlust

- Mukosa-Ulzerationen
 - Magenkarzinom, -lymphom
 - Multiple Magenzulera
 - Kolonkarzinom
 - Granulomatöse Enteritis (M. Crohn)
 - Strahlenenteropathie
- Mukosaerkrankungen ohne Ulzerationen
 - M. Ménétrier
 - M. Whipple
 - Einheimische und tropische Sprue
 - Parasitosen
 - Amyloidose
- Lymphgefäßerkrankungen
 - Intestinale Lymphangiectasie
 - Lymphgefäßobstruktionen (Tumoren u. a.)
 - Lymphenterische Fisteln

Diagnostische Wertigkeit. Diagnostische Sensitivitäten (► Sensitivität, diagnostische) und Spezifitäten (► Spezifität, diagnostische) von 93 und 88 % werden angegeben. Der positive und negative prädiktive Wert liegt bei 97 bzw. 75 %.

Literatur. Perrault J, Markowitz H (1984) Protein-losing gastroenteropathy and the intestinal clearance of serum alpha-1-antitrypsin. Mayo Clin Proc 59:278–279

Boege F, Deubel M, Schwarte B et al (1989) Eine schnelle und einfache Methode zur nephelometrischen Bestimmung des fäkalen Alpha-1-Antitrypsins. Lab med 13:254–258

Proteinbindungsanalyse, -assay

► Liganden-Bindungsassay

Protein-Blot

► Western Blot

Proteinchip

► Mikroarray

Proteine, fibrilläre

H. FIEDLER

Synonym(e). Faserproteine; Skleroproteine

Englischer Begriff. fibrous proteins; scleroproteins

Definition. Fibrilläre Proteine haben eine faserähnliche Struktur (Achsenverhältnis > 10 : 1), sind in Wasser und verdünnten Säuren unlöslich und liegen überwiegend als β -Faltblatt- und geringer als α -Helixstrukturen vor. Die ► Polypeptidketten sind meistens nur entlang einer Dimension, oft in parallelen Bündeln angeordnet.

! Nach ihren Identitätsperioden werden fibrilläre Proteine in drei Gruppen eingeteilt

- Seidenfibroin- β -Keratin (0,65–0,70 nm): Faltblattstruktur
- α -Keratin-Myosin-Fibrinogen (0,51–0,54 nm): α -Helix

► **Kollagen** (0,28–2,29 nm): Tripelhelix (ein Teil der Minoritäten-Kollagene haben auch globuläre Domänen).

Fibrilläre Proteine sind wichtige Bestandteile des Binde- und Stützgewebes, der Muskelfasern sowie des Ektoderms. Für die Laboranalyse sind nur die N- und C-terminalen Fragmente der Vorläufermoleküle des Kollagens und die Abbauprodukte wie ► **Hydroxyprolin** oder ► **Pyridinoline** zugänglich.

Proteine, globuläre

H. FIEDLER

Englischer Begriff. globular proteins

Definition. Globuläre Proteine haben in gelöstem Zustand eine kugelhähnliche Gestalt, meist sind es Rotationsellipsoide mit unterschiedlichen Achsenverhältnissen (meist < 4 : 1).

i Die kompakte Faltung der globulären Proteine lässt im Inneren kaum Raum für Wassermoleküle. Die hydrophilen Gruppen sind nach außen (Löslichkeit in Wasser), die hydrophoben Gruppen zum Inneren gerichtet. Viele globuläre Moleküle sind leicht durch Temperatur- oder pH-Änderungen denaturierbar und verlieren dabei ihre biologische Aktivität und Löslichkeit. Die meisten für die Klinische Chemie bisher interessanten Proteine gehören zu den globulären Proteinen (Plasmaproteine, Enzyme, Antikörper, Hämoglobin) (► **Proteine, gesamt im Urin**).

Durch Viskositätsmessungen (► **Viskosimetrie**) kann das Achsenverhältnis annähernd ermittelt werden. Die Methoden zur genauen Strukturanalyse sind unter ► **Proteinstruktur** beschrieben.

Proteine im Urin

W.G. GÜDER

Synonym(e). Urineiweiß; Gesamteiweiß im Urin

Englischer Begriff. urine proteins; proteinuria; single proteins in urine; proteomics in urine

Definition. Summe aller Proteine im Urin (► **Protein, gesamt im Urin**)

i Die Proteinurie stellt eines der Leitsymptome von Nierenerkrankungen dar. Neben der Bestimmung des Gesamtproteins werden zunehmend differenzierte Bestimmungen verschiedener Proteine diagnostisch bedeutend, um differentialdiagnostische, prognostische und therapeutische Aussagen und Entscheidungen zu unterstützen. Die ► **Proteinuriediagnostik** stellt die Leitlinie der modernen Proteinanalytik in der laboratoriumsmedizinischen Diagnostik dar.

Literatur. Hofmann W, Schmolke M (2009) Niere und ableitende Harnwege. In: Renz H (Hrsg) Praktische Labordiagnostik. W de Gruyter, Berlin, S 245–278

Proteine, induziert durch Vitamin-K-Mangel

P. KIEFER, T. STIEF

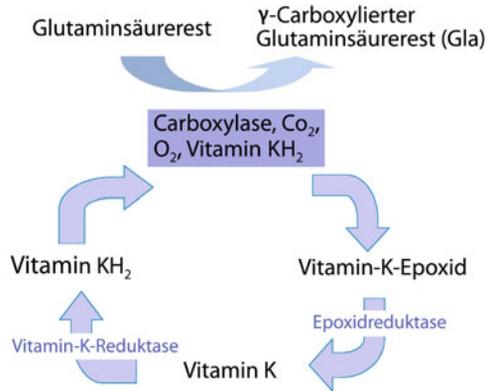
Synonym(e). PIVKA II; Acarboxyproteine

Englischer Begriff. proteins induced by vitamin K absence (= PIVKA)

Definition. Bei Vitamin-K-Mangel oder unter Cumarintherapie werden von der Leber die gerinnungsinaktiven Vorstufen (PIVKA) der Faktoren II, VII, IX und X (Prothrombinkomplex, PPSB), denen die γ -Carboxylierung ihrer N-terminalen Glutaminsäurereste fehlen, ins Blut abgegeben.

i Die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (► **Protein C**, ► **Protein S**, ► **Protein Z**, FII, FVII, FIX, FX) werden in der Leber synthetisiert und in einem Vitamin-K-abhängigen Schritt posttranslational modifiziert. Modifizierung N-ständiger Glutaminsäurereste durch γ -Carboxylierung zu Carboxyglutaminsäureresten (Gla) ist erforderlich, damit Calciumionen an die Gerinnungsfaktoren binden, eine

wesentliche Voraussetzung, um mit koagulatorischen Phospholipidoberflächen zu interagieren. In Abwesenheit von genügend Vitamin K werden von der Leber die nichtmodifizierten, gerinnungsinaktiven Vorstufen (PIVKA) in das Blut abgegeben. Die inaktiven Vorstufen lassen sich immunologisch nur mit spezifischen monoklonalen Antikörpern von den gerinnungsaktiven Faktoren unterscheiden. Die γ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren wird von einer Carboxylase katalysiert, die Vitamin K in reduzierter Form (Vitamin KH_2), molekularen Sauerstoff und Kohlendioxid benötigt. Im Verlauf der Reaktion wird VKH_2 zu VK-Epoxid oxidiert. VK-Epoxid wird durch die VK-Epoxidreduktase zu VK recycled, das wiederum durch die VK-Reduktase zu VKH_2 reduziert wird. Beide Reduktasen können durch Cumarine inhibiert werden.



Proteine, induziert durch Vitamin-K-Mangel. Abb. 1. Vitamin-K-Zyklus

Literatur. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR et al (2001) Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. Chest 119:8S–21S

Proteine, metallhaltige

► Metalloproteine

Proteine im Liquor (CSF)

► Liquor-spezifische Proteine

Protein-Engineering

R. WEISKIRCHEN

Definition. Zweig der ► **Molekularbiologie**, der sich mit der gezielten Veränderung natürlich vorkommender Proteine zwecks Erhöhung der biologischen Aktivität oder Spezifität beschäftigt

i Dieser Forschungszweig macht sich verschiedene moderne molekularbiologische Verfahrenstechniken zunutze (z. B. ► **In-vitro-Mutagenese**). Ein Beispiel sind die Manipulationen am aktiven Zentrum des α_1 -Proteinaseinhibitors (► **α_1 -Antitrypsin**). Dieses Serumprotein ist ein natürlich vorkommender Serin-Proteinaseinhibitor und hemmt das Enzym Elastase. α_1 -Antitrypsin kann durch Oxidation eines Methionins im aktiven Zentrum seine inhibitorische Eigenschaft weitgehend verlieren. Der Austausch dieses Restes durch Valin führt unter Erhaltung der natürlichen Spezifität zu einer oxidationsresistenten Antiprotease.

Literatur. Ibelgaufs H (1993) Gentechnologie von A bis Z. VCH, Weinheim

Proteinfällung

W.G. GÜDER

Synonym(e). Enteiweißung; Deproteinisierung



Englischer Begriff. deproteinization; protein precipitation

Definition. Entfernung von Protein aus einer Lösung durch Ausfällung

Die Enteiweißung durch Proteinfällung ist ein bewährtes Verfahren zur Abtrennung von Proteinen aus einer Probe, sei es um Protein als störenden Faktor der Analyse zu entfernen oder die Proteine von störenden Substanzen aus der Matrix zu befreien. Auch diagnostisch wurden Proteinfällungen als Nachweisverfahren für Protein verwendet. Sie wird mit verschiedenen Verfahren des Ansäuerns mit anschließendem Zentrifugieren durchgeführt. Mit Hilfe von Antikörpern oder Rezeptoren für spezifische Proteine, frei oder an Träger gebunden, kann eine spezifische Fällung erreicht werden. Bewährte Säure-Fällungsmethoden basieren auf Trichloressigsäure, Sulfosalizylsäure, Essigsäure mit Erhitzen. Spezielle Proteinfällung stellen die Apolipoprotein-B-Fällung (LDL) mit Dextransulfat/MgCl₂ oder Heparin/MgCl₂ dar, die zur Messung von High-Density-Lipoprotein im Überstand verwendet werden.

Literatur. Leybold K, Grabener E (1976) Praxis-Laboratorium. 7. Aufl. Thieme Stuttgart
 Keller H (1986) Klinisch-chemische Labordiagnostik für die Praxis. Thieme Stuttgart

Proteinidentifizierung

▶ Peptid-Fingerprint

Proteinkonformation

▶ Proteinstruktur

Proteinstruktur

H. FIEDLER

Synonym(e). Proteinkonformation

Englischer Begriff. protein structure; protein conformation

Definition. Die Proteinstruktur gliedert sich in drei bzw. vier hierarchische Ebenen, die die räumliche Anordnung beschreiben.

Die Gensequenz codiert die Aminosäuresequenz als Primärstruktur. Die für jedes Protein spezifische Sequenz baut sich aus Ketten der 20 natürlichen Aminosäuren auf. Wenn die Übereinstimmung in den Sequenzen von Proteinen größer als 50 % ist, spricht man von Proteinfamilien, unterhalb von 50 % von Proteinsuperfamilien. Proteine mit lebenswichtigen biologischen Funktionen, wie Cytochrom C, haben während der Evolution nur wenige Aminosäureaustausche toleriert, sie werden als konservative Proteine bezeichnet. Die Analyse der Aminosäuresequenz (Sequenzierung) erfolgt nach (oder ohne) Spaltung zu Peptiden mittels chemischer Abbaureaktionen (z. B. Edman-Abbau) in Kombination mit der MALDI- oder ESI-Massenspektrometrie, Datenbank-Recherchen oder mit molekularbiologischen Methoden.

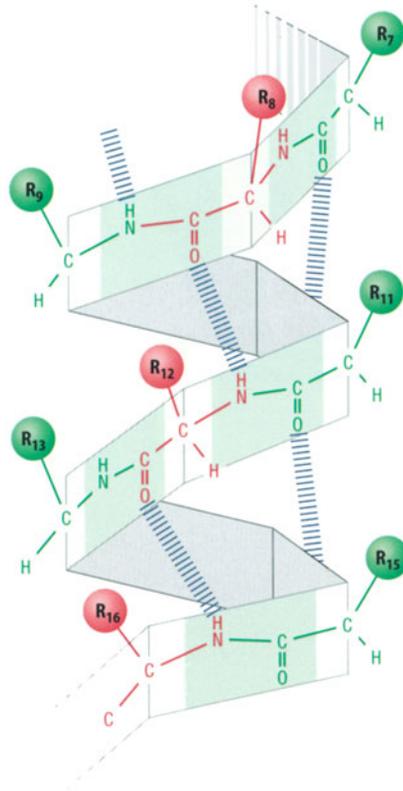
Die Sekundärstruktur umfasst begrenzte Bereiche (Domänen und Motife) der Polypeptidkette, die durch Zirkulardichroismus, Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie oder Raman-Spektroskopie quantifiziert werden. Die vollständige Aufklärung erfolgt mittels Röntgenkristallstrukturanalyse oder NMR-Spektrometrie. Die wichtigsten Strukturelemente sind:

- α-Helix, rechtsgängig mit 3,6 Aminosäuren pro Umgang, die Seitengruppen zeigen nach außen. Prolin und Hydroxyprolin unterbrechen eine α-Helix (Abb. 1)
- β-Faltblattstruktur mit Wasserstoffbrücken zwischen den einzelnen Ketten. Die Seitengruppen liegen oberhalb oder unterhalb der Zick-Zack-Ebene. Die Ketten können parallel, verbunden durch lange Haarnadelbiegungen, oder antiparallel mit kurzer Schleife verlaufen (Abb. 2).

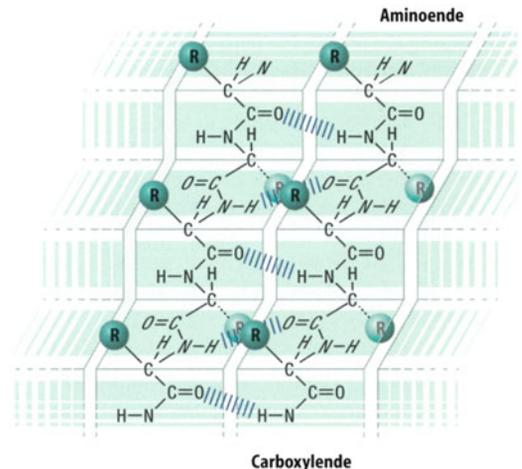
Die Tertiärstruktur wird durch die Art und die Anzahl der Sekundärstrukturelemente und durch die Struktur der diese verbindenden Schlaufen (loops), Biegungen (turns), Doppelwendel (coiled-coil) und

andere bestimmt. Eine mathematische Modellierung der Tertiärstruktur aus der Aminosäuresequenz ist wegen der Vielzahl von Wechselwirkungen heute nur teilweise gelöst (s. Human Proteome Folding Project). Zur Stabilisierung der Tertiärstruktur tragen kooperativ bei:

- Wasserstoffbrücken zwischen Peptidgruppen
- Wasserstoffbrücken zwischen den Seitengruppen
- hydrophobe Interaktionen (im Innern liegend)
- Ionenbindungen, van-der-Waals-Bindungen



Proteinstruktur. Abb. 1. α-Helix [aus Löffler (1998), S. 59]



Proteinstruktur. Abb. 2. β-Faltblattstruktur [aus Löffler (1998), S. 61]

Wenn die Proteine aus mehreren **▶ Untereinheiten** (bzw. Protomeren) zusammengesetzt sind, spricht man von **Quartärstruktur**.

Ungefaltete Zufallsstrukturen (random coil) von schonend denaturierten Proteinen gehen oft nach Aufhebung der denaturierenden Bedingungen wieder in die native Konformation und biologische Aktivität zurück (Experimente von C.B. Anfinsen mit Ribonuklease). Die sequenzielle Faltung verläuft über lokale Strukturen (α -Helix, β -Faltblatt) und individuell gefaltete Domänen, die sich zu einem „molten globule“ (60–90 % der nativen Sekundärstruktur) aggregieren und sich anschließend reorganisieren.

Die Faltung von Proteinen im endoplasmatischen Retikulum (ER) im Verlauf der Biosynthese wird durch Faltungshelfer und Enzyme beschleunigt bzw. ermöglicht: Chaperone (Hitzeschockproteine), Co-Chaperone, Disulfid-Isomerase und Peptidyl-Propyl-*cis-trans*-Isomerase. Eine mehrfach wiederholte Fehlfaltung eines Proteins (ER-Stress) führt entweder zu Rücktransport und Ubiquitinierung des ungefalteten Proteins im Zytosol und dessen Abbau im **▶ Proteasom** (unfolded protein response) oder zur Apoptose der Zelle. Der Ausfall der spezifischen Funktion des Proteins kann zu Fehlfaltungskrankheiten (konformationellen) Krankheiten führen. Beispiele: α -Prokollagen I \rightarrow Osteogenesis imperfecta („Prokollagen-Suizid“), **▶ Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator** \rightarrow zystische Fibrose und Fibrillin \rightarrow Marfan-Syndrom.

Das physiologische Prion-Protein PrP^c (c cellular or common form) hat 43 % α -Helix- und 3 % β -Faltblatt-Struktur. Durch Konformationsänderungen (sporadisch, genetisch oder infektiös) entsteht das unlösliche, Protease-resistente zelltoxische PrP^{sc} (sc Scrapie bei Schafen) mit 30 % α -Helices und 43 % β -Faltblattstrukturen. Beim Menschen können dadurch folgende Krankheiten ausgelöst werden: Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und neue Varianten (durch BSE oder Kuru), Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom und fatale familiäre Insomnie.

Literatur. Chaudhuri TK, Paul S (2006) Protein-misfolding diseases and chaperone-based therapeutic approaches. FEBS J 273:1331–1349
Fiedler H (2010) Proteopathien – Proteinfehlfaltungskrankheiten. MTA Dialog 9:766–769
Löffler G, Petrides PE (1998) Biochemie und Pathobiochemie. 6. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Proteinuriediagnostik

W.G. GUDER

Synonym(e). Urineiweißdiagnostik, Urineiweißdifferenzierung

Englischer Begriff. diagnostics of proteinuria; single protein diagnostics in urine

Definition. Diagnostische und differenzialdiagnostische Analyse der **▶ Proteine, gesamt im Urin**.

Die Proteinuriediagnostik hat durch neue Erkenntnisse über die Entstehung der verschiedenen Arten der Proteinurie und methodische Möglichkeiten eine hohe diagnostische Aussagekraft gewonnen. Dazu wurden Empfehlungen zur Anwendung verschiedener Verfahren gegeben, die derzeit im Fluss sind.

Die Messung definierter Proteine anstatt oder zusätzlich zur Messung des Gesamtproteins wird bereits zum Ausschluss einer Nierenstörung empfohlen. Dazu haben sich die sensitive Bestimmung von Albumin und **▶ α_1 -Mikroglobulin** bewährt. Eine Diagnostik sollte die Möglichkeit nutzen, prärenale von glomerulären und tubulären sowie postrenalen Ursachen der Proteinurie zu unterscheiden. Hierzu ist die SDS-Polyacrylamid-Elektrophorese (**▶ SDS-Elektrophorese**), die Messung von Proteinen verschiedener Molmassen oder die Messung aller Proteine mit 2D-**▶ Elektrophorese** und **▶ Massenspektrometrie** (Proteomics) geeignet.

Pathophysiologie. **▶ Protein, gesamt im Urin**

Untersuchungsmaterial. Erster Morgenurin, zweiter Morgen- oder Sammelurin

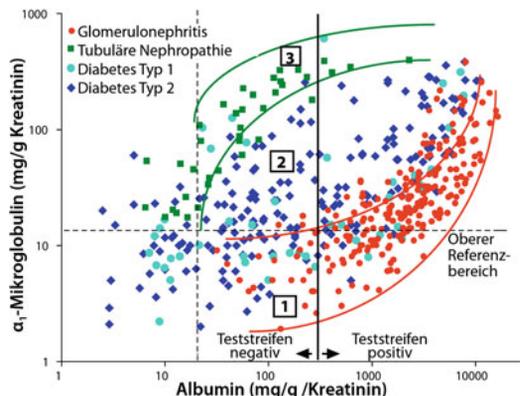
Analytik. Säurefällungsmethode oder Farbbindungsmethode für Gesamtprotein, pH-Verschiebung eines Indikators für Teststreifenmethode, Immunchemische turbidimetrische oder nephelometrische Verfahren für Einzelproteine, SDS-Elektrophorese oder

Immunfixationselektrophorese für den Nachweis spezifischer Proteinmuster oder Immunglobulinleichtketten (**▶ Bence-Jones-Protein**; **▶ Leichtketten, Serum und Urin**; **▶ Immunglobulin- κ -Leichtketten**; **▶ Immunglobulin- λ -Leichtketten**).

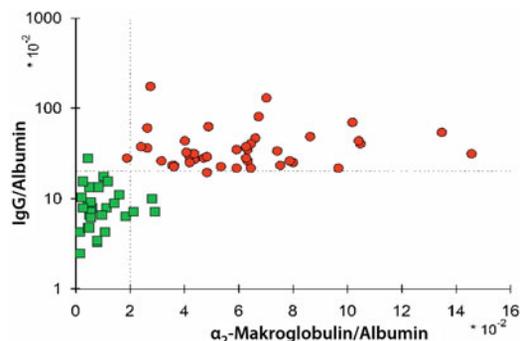
Indikation. Screening: Teststreifen Gesamtprotein mit höherer Empfindlichkeit [z. B. Multistix Pro (Siemens-Diagnostics)], besser zusätzlich Albumin, α_1 -Mikroglobulin mit einer Nachweisgrenze von ~ 20 mg/L (Albumin) und 10 mg/L (α_1 -Mikroglobulin).

Differenzierung einer positiven Proteinurie: Quantitative Messung von Albumin, α_1 -Mikroglobulin, IgG im zweiten Morgenurin, wenn auf Kreatininkonzentration geachtet wird. Bei positivem Teststreifen auf Hämaturie ist zusätzlich α_2 -Makroglobulin geeignet, um zwischen renalen und postrenalen Ursachen zu unterscheiden. Eine Bence-Jones-Proteinurie sollte ausgeschlossen werden, wenn Albumin weniger als 40 % des Gesamtproteins ausmacht. In diesen Fällen kann mit Immunfixation oder Bestimmung freier Leichtketten die Bence-Jones-Proteinurie charakterisiert, bzw. bestätigt werden (**▶ Leichtketten, Serum und Urin**; **▶ Immunglobulin- κ -Leichtketten**; **▶ Immunglobulin- λ -Leichtketten**).

Interpretation. Bei negativen Ergebnissen im empfohlenen Screeningprogramm ist eine klinisch relevante Proteinurie ausgeschlossen. Graphische oder rechnerische Gegenüberstellung von Albumin und α_1 -Mikroglobulin erlaubt die Differenzierung primär glomerulärer (1) z. B. IgA-Nephropathie), von sekundär renalen (2) z. B. diabetische Nephropathie, Nephrosklerose) und primär tubulointerstitiellen Ursachen (3) der Proteinurie (**▶ Abb. 1**). Bei gleichzeitiger Hämaturie kann durch die Quotienten von α_2 -Makroglobulin/Albumin zu IgG/Albumin renale von postrenalen Ursachen der Proteinurie und Hämaturie unterschieden werden (**▶ Abb. 2**). Darüber hinaus erlaubt die Höhe der α_1 -Mikroglobulin-Ausscheidung zu der von Albumin



Proteinuriediagnostik. Abb. 1. Differenzialdiagnose bei Veränderung von Albumin und α_1 -Mikroglobulin im Urin



Proteinuriediagnostik. Abb. 2. Differenzierung renaler (grün) von postrenalen (rot) Ursachen der Proteinurie bei gleichzeitiger Hämaturie

eine prognostische Aussage zur möglichen Gefahr einer zukünftigen Niereninsuffizienz. Auch der Erfolg therapeutischer und protektiver Maßnahmen wie die Verordnungen von ACE-Hemmern kann über den Rückgang der tubulären und glomerulären Marker verfolgt werden.

Diagnostische Wertigkeit:

Mit Hilfe der differenzierten Proteinuriediagnostik ist es möglich, mittels Spontanurin Aussagen über Ursache und Verlauf einer Proteinurie zu machen. Damit wird die Aussagekraft gegenüber traditioneller Diagnostik (Gesamteiweiß und Sediment) wesentlich erweitert.

Literatur. Hofmann W, Ehrich JHH, Guder WG, Keller F, Scherberich J (2011) Diagnostische Pfade bei Nierenerkrankungen. J Lab Med 35:127–146

Guder WG, Hofmann W (2008) Clinical role of urinary low molecular weight proteins: their diagnostic and prognostic implications. Scand J Clin Lab Invest 68; Suppl 241:95–98

Hofmann W, Garbrecht M, Bradwell AR, Guder WG (2004) A new concept for detection of Bence Jones Proteinuria in patients with monoclonal gammopathy. Clin Lab 50:181–185

Proteoglykan des Knorpels, großes aggregierendes

► Aggrecan

Proteoglykane

H.-D. HAUBECK

Englischer Begriff. proteoglycans

Definition. Proteoglykane, eine große heterogene Familie von komplexen Makromolekülen, bilden zusammen mit den Kollagenen die wichtigsten Bestandteile der Extrazellulärmatrix.

i Proteoglykane bilden eine große heterogene Familie von komplexen Makromolekülen, deren Grundstruktur aus einem Core-Protein besteht, an das kovalent eine oder mehrere ► **Glykosaminoglykan**(GAG)-Ketten gebunden sind. Im Gegensatz zu den Glykoproteinen bestimmen bei den Proteoglykanen die GAG-Ketten ganz wesentlich die biochemischen Eigenschaften. Außerdem gibt es eine Reihe von Proteinen, z. B. den Transferrin-Rezeptor, die mit aber auch ohne solche GAG-Ketten vorliegen können und damit teilweise Eigenschaften von Proteoglykanen besitzen.

Proteoglykane bilden neben den ► **Kollagenen** den Hauptbestandteil der Extrazellulärmatrix. Daneben werden insbesondere Heparansulfat-Proteoglykane auch auf fast allen Zelloberflächen exprimiert.

Entsprechend der Bedeutung der GAG-Ketten für die biochemischen Eigenschaften der Proteoglykane erfolgte die Einteilung der Proteoglykane zunächst in die Unterfamilien der Heparansulfat-, Chondroitin-/Dermatansulfat- und Keratansulfat-Proteoglykane. Nach der Klonierung der Coreproteine der meisten Proteoglykane (aktuell ~50) erfolgt eine weitere Einteilung entsprechend der Core-Proteine, z. B. der ► **Syndecan-** und ► **Glypican-**Genfamilien, bzw. ihrer strukturellen Eigenschaften, z. B. der kleinen Leucin-reichen Proteoglykane (SLRP), zu denen neben den Chondroitin-/Dermatansulfat-Proteoglykanen Decorin und Biglycan auch eine Reihe kleiner Keratansulfat-Proteoglykane, z. B. Fibromodulin, Lumican und Keratocan gehören.

Chondroitinsulfat-/Dermatansulfat-Proteoglykane, wie das ► **Aggrecan** (das zusätzlich noch Keratansulfat-Ketten trägt), sind wichtige Strukturbestandteile der Extrazellulär-Matrix und prägen über zahlreiche Interaktionen mit den verschiedenen Kollagenen und einer Reihe weiterer Glykoproteine, die spezifischen Eigenschaften so heterogener Gewebe wie Knochen, Knorpel und Sehnen. Sie sind darüber hinaus aber auch für die Eigenschaften und Funktionen zahlreicher Gewebe und Organe verantwortlich, z. B. der Festigkeit der Gefäßwand von Blutgefäßen, aber auch ihrer gerinnungshemmenden inneren Oberfläche. Ein weiteres Beispiel bildet ► **Agrin** als essenzieller Bestandteil der neuromuskulären Endplatte. Kleine Keratansulfat-Proteoglykane, wie Lumican und Keratocan, die bevorzugt in der Cornea exprimiert werden, sind über die Interaktion mit Kollagenen für die Transparenz bzw. die Durchsichtigkeit der Cornea verantwortlich.

Heparansulfat-Proteoglykane, die auf der Zelloberfläche der meisten

Zellen in hoher Dichte exprimiert werden, besitzen u. a. Aufgaben bei der Kontrolle der Zellproliferation und Differenzierung (z. B. als Korezeptoren von zahlreichen Zytokinen und Wachstumsfaktoren). Darüber hinaus sind Heparansulfat-Proteoglykane auch wichtige Bestandteile der Basalmembranen und kontrollieren nicht nur den Stoffaustausch (z. B. in der glomerulären Basalmembran die ladungs- und gröbenselektive Filtration) sondern auch die Zellmigration z. B. im Rahmen von Entzündungs- und Immunreaktionen oder bei der Metastasierung von Tumoren.

Störungen im Abbau der GAG-Ketten führen zu den Mukopolysaccharidosen (► **Mukopolysaccharide**).

Literatur. Fosang AJ, Hardingham TE (1996) Matrix Proteoglycans. In: Comper WD (ed) Extracellular Matrix. Vol 2: Molecular compounds and interactions. Harwood Publishers, Amsterdam

Park PW, Reizes O, Bernfield M (2000) Cell surface heparan sulfate proteoglycans: selective regulators of ligand receptor encounters. J Biol Chem 275:29923–29926

Forsberg E, Kjellen L (2001) Heparan sulfate: lessons from knockout mice. J Clin Invest 108:175–180

Proteohormone

► Peptidhormone

Proteolytischer Enzymtest

► Enzymtest

Proteomik

R. WEISKIRCHEN

Englischer Begriff. proteomics; proteome

Definition. Die Proteomik umfasst die Erforschung des Proteoms (Protein und Genom), d. h. der Gesamtheit aller in einer Zelle oder einem Lebewesen exprimierten Proteine. Proteomik beinhaltet ebenso die Analyse posttranslativaler Modifizierungen im Organismus oder in einer Zelle zu einem bestimmten Zeitpunkt und erfasst das *dynamische* Geschehen der Zellen, während die Genomanalyse eine statische Zelldeterminante darstellt.

i Wesentliche Teilgebiete sind die Aufklärung von Protein-Protein Interaktionen, die vor allem von Tertiärstrukturen der Proteine und der Wechselwirkungen ihrer Domänen abhängen. Weiterhin gehört auch die quantitative Analyse der Proteinexpression in den Bereich der Proteomik. Sie ergänzt somit die Daten, die in der ► **Genexpressionsanalyse** gewonnen werden und gibt Aufschluss über die Komponenten von Stoffwechselwegen und molekularen Regelkreisen. Der Begriff Proteom wurde im Jahr 1996 von Marc R. Wilkins geprägt. Proteomik ist damit der nächste Schritt nach der Genomik und Transkriptomik. Die Expression von Zellproteinen lassen sich wegen möglichen alternativen Spleißens (► **RNA-Spleißens**) und durch eine Reihe posttranslativaler Modifikationen aus den Genomdaten nicht vorhersagen. Auf der Suche nach Arzneimitteltargets und biochemischen Zyklen ist die Darstellung und Untersuchung möglichst aller Proteine in einer Zelle oder in Zellorganellen von äußerster Wichtigkeit. Für die klassische Expressionsproteomik trennt man alle Proteine mit der Zweidimensional-Elektrophorese, sucht mit Hilfe eines Imageanalyse-Programms nach Veränderungen im Proteinmuster, scheidet die veränderten Proteinflecken aus, verdaut diese Proteine zu ► **Peptiden** und untersucht diese mit Massenspektrometrie. Da nicht alle Proteine mit Zweidimensionalelektrophorese-Gelen erfasst werden können, kommen komplementäre Techniken zum Einsatz, z. B. multidimensionale Chromatographie/Massenspektrometrie der Peptide des tryptischen Verdauungs eines gesamten Proteingemisches. Eine besondere Herausforderung ist die Proteom-Analyse von Humanplasma, weil sich die darin enthaltenen Proteinkonzentrationen über 10 Größenordnungen erstrecken. Die interessantesten Proteine, wie Krankheitsmarker, Gewebeabscheidungsproteine oder Interleukine sind nur in sehr niedrigen Konzentrationen enthalten. Wichtig für die Identifizierung von Proteinen und ihre weiteren Analysen sind Datenbanken und Bioinformatik-Werkzeuge.

Ketten des Thrombins (der 36 Reste langen A- und der 259 Reste langen B-Kette, kovalent über eine Disulfidbrücke verbunden) gebildet. Durch Spaltung des Prothrombins am Arg 15 durch FXa oder Ecarin (► **Ecarin-Zeit**) entsteht Meizothrombin.

Prothrombin wird in Hepatozyten synthetisiert und als inaktive Vorstufe gespeichert, die sich mit polyklonalen Antikörpern nicht von der gerinnungsaktiven Form unterscheiden lässt. Das für Prothrombin kodierende Gen ist auf Chromosom 11p11 lokalisiert. Die für die Gerinnung nötige Bindungsfähigkeit von Calcium wird erst durch posttranslationale Modifizierung des Proteins durch eine Vitamin-K-abhängige γ -Carboxylierung von Glutaminresten des N-Terminus (Gla-Domäne) des Proenzym erreicht. Unter physiologischen Bedingungen bindet Prothrombin in Gegenwart von Calciumionen an negativ geladene Phospholipidmembranen und bildet mit den Gerinnungsfaktoren FXa und FVa den membranständigen Prothrombinasekomplex. Erst durch die Bindung von Calcium gewinnt die Gla-Domäne eine Struktur, die die Bindung an Phospholipidmembranen ermöglicht. Der aktive Prothrombinase-Komplex, dessen katalytische Aktivität der FXa darstellt, aktiviert Prothrombin zu aktivem α -Thrombin durch limitierte Proteolyse. Die Bildung des Komplexes an prokoagulatorische Membranen führt zu einer lokalen Begrenzung des aktiven α -Thrombins. Die mittlere Halbwertszeit von Prothrombin in der Zirkulation wird mit 57 h angegeben und damit hat Prothrombin die längste Halbwertszeit der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren.

Funktion und Pathophysiologie. Unter ► **Vitamin-K-Mangel** werden auch die in der Leber gespeicherten Vorstufen des Prothrombin-Komplexes (PPBS, Gerinnungsfaktor II, ► **Gerinnungsfaktor VII**, ► **Gerinnungsfaktor IX**, Gerinnungsfaktor X) in inaktiver Form in die Zirkulation abgegeben. Diese Vorstufen (PIVKA, „proteins induced by vitamin K absence“) werden auch *Acarboxyproteine* genannt. Da die Acarboxyform des Thrombins chromogene Substrate prozessieren kann, lässt sich hierdurch nicht die aktive von der nicht aktiven Form unterscheiden. Eine Differenzierung kann mit monoklonalen Antikörpern erfolgen. Hypoprothrombinämien können erworben oder angeboren sein. Angeborener Faktor-II-Mangel ist sehr selten und wird wahrscheinlich autosomal rezessiv vererbt. Neben zu geringen Mengen an Faktor II kommen auch strukturell defekte Faktoren (Dysprothrombinämien) vor, die mit einer eingeschränkten Aktivität bezüglich ► **Fibrinogen** als Substrat einhergehen oder eine reduzierte Bildung der aktiven Serinprotease aufweisen. Erniedrigte Plasmapkonzentrationen können zusammen mit anderen Vitamin-K-abhängigen Faktoren auch Folge einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten, Leberfunktionsstörungen oder eines alimentären Vitamin-K-Mangels sein. Synthesestörung des Faktors II treten auch bei Asparaginasetherapie auf. Inhibitoren gegen Prothrombin mit Verminderung des Faktors treten bei einem Lupus-Antikoagulans (Komplexbildung?) auf. Eine Punktmutation (G20210A), bei der es zu einer Transition von Guanin (G) zu Adenin (A) kommt, korreliert mit erhöhten Prothrombinspiegeln im Plasma und mit einem 2- bis 5-fach erhöhten Thromboserisiko bei Individuen, die heterozygot für diese Mutation sind, im Vergleich zu Kontrollgruppen ohne Mutation.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Citratplasma

Präanalytik. Untersuchungsmaterial: Citrat-Plasma, Nach Inkubation in Normals Serum bei 37 °C findet sich weniger als 4 % der Ausgangsaktivitäten. Maximale Standzeit der Plasmen 6 h bei Raumtemperatur.

Analytik. Einstufen-Tests zur Aktivitätsbestimmung, Varianten des Quicktests.

Immunologische Bestimmung des Faktor-II-Antigens mittels monoklonaler oder polyklonaler Antikörper. Polyklonale Antikörper erfassen gegebenenfalls auch die gerinnungs-inaktiven Acarboxy-FII-Formen. Bestimmung des Acarboxyfaktor II mit einem kommerziellen ELISA-Test.

Referenzbereich — Frauen. Citratplasma. Die normale, individuelle Plasmapkonzentration wird mit 70–120 % der Norm angegeben. Unter Ovulationshemmern und während der frühen Schwangerschaftswochen finden sich leichte Anstiege des Faktors im Plasma. Im Alter nimmt die Plasmapkonzentration von Prothrombin nicht zu.

Referenzbereich — Männer. s. Frauen

Referenzbereich — Kinder. Die gemessenen Spiegel des reifen Neugeborenen erreichen im Mittel nur 44 % der Norm. (24–64 %).

Indikation. Abklärung eines unerklärlichen Quickwertes, V. a. einen singulären oder kombinierten Faktorenmangel bei Blutungsleiden. Zum Nachweis eines Hemmkörpers gegen Prothrombin (Lupus-Antikoagulans) und zur Feststellung erhöhter Prothrombinkonzentrationen.

Interpretation. Erst bei Aktivitäten unter 25 % muss von einer erhöhten Blutungsneigung ausgegangen werden, die bei Verletzungen oder bei Operationen zu Blutungskomplikationen führen können. Aktivitäten von 15–25 % liegen im therapeutischen Bereich der Cumarintherapie. Aktivitäten unter 10 % können zu lebensbedrohlichen Spontanblutungen führen. Faktor-II-Spiegel zwischen 25 und 50 % finden sich in der Anfangsphase einer Behandlung mit Cumarinen oder sprechen für eine ausgeprägte Einschränkung der Leberfunktion.

Literatur. Jenny NS, Mann KG (2001) Thrombin. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ et al (eds) Hemostasis and Thrombosis. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 171–189
Barthels M, von Depka M (2003) Das Gerinnungskompodium. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York
Mann KG (2003) Thrombin formation. Chest 124:45–105

Prothrombin-Antikörper

► Autoantikörper gegen Prothrombin

Prothrombinase-induzierter Clotting-Test

P. KIEFER, T. STIEF

Synonym(e). PiCT

Englischer Begriff. prothrombinase-induced clotting test

Definition. Ein neue Methode zur therapeutischen Überwachung von Antikoagulanzen, die direkt oder indirekt Faktor Xa und/oder ► **Thrombin** hemmen (unfraktioniertes Heparin, niedermolekulares Heparin, Pentasacchariden, Danaparoid, Hirudin, Argatroban, Melagatran).

i Das Testprinzip beruht auf der direkten Aktivierung von ► **Faktor V** durch eine Protease des Gifts der Russellviper (RVV-V). In Gegenwart von gerinnungsaktiven Phospholipiden, Calcium und Zugabe von FXa entsteht ein aktiver Prothrombinase-Komplex. ► **Prothrombin** wird dadurch zu Thrombin aktiviert. Das durch Thrombinwirkung gebildete Fibringerinnsel kann anschließend optisch oder mechanisch erfasst werden. Enthält das Patientenplasma Antikoagulanzen wird ein Teil der Faktoren IIa und/oder FXa inhibiert. Nach einer kurzen Inkubationszeit werden Calciumionen zugegeben, wodurch die Bildung des Prothrombinase-Komplexes und damit die Spaltung von Prothrombin zu Thrombin getriggert wird. Die Restaktivität des Faktors Xa bzw. des Thrombins im Ansatz verhält sich in einem weiten Messbereich linear zur gemessenen Gerinnungszeit und damit zur Konzentration der Antikoagulanzen.

Literatur. Calatzis A, Spannagl M, Gempeler-Messina P et al (2000) The Prothrombinase Induced Clotting Test: New Technique for Monitoring of Anticoagulants Haemostasis 30:172–174

Prothrombinfragmente 1+2

P. KIEFER, T. STIEF

Synonym(e). F1+2

Englischer Begriff. prothrombin fragment F1+2

Definition. Im Prozess der Aktivierung von ► **Prothrombin** zu ► **Thrombin** spaltet Faktor Xa vom Prothrombin die N-terminalen Fragmente 1+2 ab. F1+2 repräsentieren damit die In-vivo-Aktivität des Prothrombinase-Komplexes.

i Faktor Xa katalysiert die Spaltung des Prothrombins an den Positionen 271 und 320, wodurch von Prothrombin das aktive Enzym α -Thrombin (Molmasse 30 kDa) und der das Fragment 1 und Fragment 2 umfassende N-terminale Teil des Prothrombins (Molmasse 35 kDa) abgespalten werden. Das durch die Spaltung entstandene Neoantigen F1+2 kann durch Antikörper spezifisch erfasst werden und erlaubt damit eine exakte Quantifizierung des gebildeten Thrombins. Die Plasmakonzentration beträgt im Mittel zwischen 0,4–1,1 nmol/L und die Halbwertszeit von F1+2 wird mit 90 min angegeben. Zahlreiche Studien belegen eine Erhöhung des F1+2 in klinischen Situationen, die mit einer gesteigerten Thrombinbildung einhergehen. Die Bestimmung der F1+2 mit Hilfe eines Sandwich-ELISA kann eingesetzt werden, um die intravasale Thrombinbildung bei der Verbrauchskoagulopathie zu monitoren. Erhöhte Aktivierungsmarker (**► D-Dimere** oder F1+2) vor einer Hüftgelenkersatz-Operation, scheinen mit einem erhöhten Thromboserisiko belastet zu sein.

Prothrombingenmutation

P. KIEFER, T. STIEF

Englischer Begriff. prothrombin gene mutation G20210A

Definition. G- zu A-Substitution im 3' nichttranslatierten Bereich des **► Prothrombins** führt zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Prothrombin, die mit einem erhöhten thromboembolischen Risiko einhergeht.

i Im Jahr 1996 beschreiben Poort et al. erstmals eine Punktmutation (G- gegen A-Basenaustausch an Position 20210) des Prothrombins an einer Position, die 3' von der kodierenden Sequenz des Gens lokalisiert ist und damit nicht zu einer Veränderung des exprimierten Proteins führt, jedoch zu einer erhöhten Expression des Gens. Als mögliche Erklärung könnte eine erhöhte Stabilität der mRNA durch die mutationbedingte Veränderung der Polyadenylierung der RNA dienen. In der Regel findet man bei Trägern der Mutation eine Prothrombinkonzentration von um 120 %. In der europäischen Normalbevölkerung findet sich eine Prävalenz für die Prothrombinmutation von ~1–7 % (im Mittel um 2 %). In Patientenkollektiven mit einer möglichen familiären Neigung zu thromboembolischen Erkrankungen liegt die Prävalenz der Prothrombinmutation bei 16 %. Heterozygote Carrier der Mutation haben ein 2- bis 6-fach höheres Thromboserisiko als Non-Carrier. Ein wesentlicher Teil der Prothrombinmutations-Carrier haben zusätzliche genetische Risikofaktoren für Thrombosen. Diese Patienten weisen nicht nur ein überadditives Thromboserisiko auf, sie erleiden Thrombosen früher und sie haben eine höhere Rezidivrate als Patienten mit einem isolierten genetischen Defekt. Frauen mit einer heterozygoten Prothrombingenmutation, unter Ovulationshemmereinnahme ist das Thromboserisiko 16-fach höher. Ebenso steigt bei Frauen mit einer Prothrombingenmutation das Thromboserisiko durch eine Schwangerschaft deutlich an.

Neben der Genotypisierung zur Bestimmung der Prothrombingenmutation sollte immer auch die Messung der Plasmaprothrombinkonzentration erfolgen. Die am weitesten verbreitete Methode zum Nachweis der Prothrombingenmutation ist die PCR-Amplifikation (**► Polymerase-Kettenreaktion**) der entsprechenden Genregion mit anschließender Restriktionsenzymanalyse (Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus, RFLP). Andere Methoden basieren auf der allel-spezifischen PCR, Oligonukleotidhybridisierung oder Single Strand Conformation Polymorphism (SSCP)-Analyse. Kommerziell verfügbare Kits für die Genotypisierung Thrombophilie-assoziiierter Mutationen stehen für den LightCycler® zur halbautomatisierten Analyse zur Verfügung.

Literatur. Seligsohn U, Lubetsky A (2001) Genetic Susceptibility to Venous Thrombosis. *N Engl J Med* 344:1222–1231
Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE (2003) Inherited Thrombophilia and Gestational Venous Thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 16:243–259

Prothrombinzeit

► Thromboplastinzeit

Prothrombinzeit-Ratio

► International Normalized Ratio

Protohäm-Ferrolase

► Ferrochelatase

Protomer

► Untereinheit

Protoporphyrin

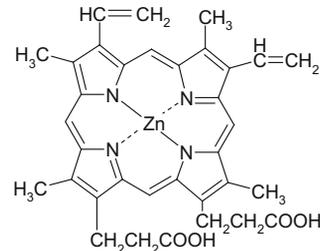
J. FRANK

Synonym(e). Protoporphyrin IX; PP

Englischer Begriff. protoporphyrin

Definition. Als vorletzter Intermediärmetabolit im Rahmen der Häm-Biosynthese synthetisiertes Tetrapyrrolmolekül

Struktur. Struktur des Zink(II)Protoporphyrins ($C_{34}H_{32}N_4O_4Zn$) (**► Abb. 1**)



Protoporphyrin. **Abb. 1.** Struktur des Zink(II)Protoporphyrins ($C_{34}H_{32}N_4O_4Zn$)

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Protoporphyrin wird im Mitochondrium durch Oxidation von Protoporphyrinogen IX gebildet, eine Reaktion, die durch die Protoporphyrinogenoxidase katalysiert wird. Nach Einbau zweiwertigen Eisens wird unter Einfluss des Enzyms **► Ferrochelatase** Häm gebildet. Neben dem physiologischen, mit Eisen chelatiertem **► Protoporphyrin**, wird im Rahmen der Häm-Biosynthese auch physiologischerweise in sehr geringen Mengen das mit Zink chelatierte Zink-Protoporphyrin gebildet (**► Zink-Protoporphyrin, in Erythrozyten**).

Funktion und Pathophysiologie. Metallfreies Protoporphyrin steht als Substrat für die Chelatierung mit verschiedenen Metallen zur Verfügung. Eine Erhöhung des Protoporphyrins in den Erythrozyten und im Stuhl findet sich bei verschiedenen Porphyrie-Erkrankungen, vorrangig jedoch bei der erythropoetischen Protoporphyrurie.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Mit EDTA antikoaguliertes Vollblut; bei spezifischen Fragestellungen kann auch die Untersuchung einer frischen Stuhlprobe erforderlich sein. Untersuchung des freien (Erythrozyten) Protoporphyrins und des Zink-Protoporphyrins möglich.

Analytik. Gewöhnlich fluorometrischer Assay. Daneben sind auch technisch aufwendigere HPLC- und spektrometrische Assays beschrieben worden.

Konventionelle Einheit. $\mu\text{g}/\text{dL}$

Internationale Einheit. $\mu\text{g}/\text{dL}$

Referenzbereich — Frauen. Freies (Erythrozyten) Protoporphyrin: 0–34 $\mu\text{g}/\text{dL}$ Erythrozyten
Zink-Protoporphyrin: 0–38 $\mu\text{g}/\text{dL}$ Erythrozyten

Referenzbereich — Männer. Freies (Erythrozyten) Protoporphyrin: 0–34 µg/dL Erythrozyten
Zink-Protoporphyrin: 0–38 µg/dL

Indikation.

- Erythropoetische Protoporphyrin
- Rezessive Varianten der Porphyria variegata und Hereditären Koproporphyrin
- Bleiintoxikation.

Interpretation. Eine sehr starke Erhöhung des freien Protoporphyrins in den Erythrozyten findet sich bei der Erythropoetischen Protoporphyrin und bei den seltenen rezessiven Formen der üblicherweise autosomal dominant vererbten akuten Porphyrien Porphyria variegata und Hereditären Koproporphyrin.

Eine Erhöhung von Zink-Protoporphyrin findet sich u. a. bei der Bleiintoxikation und bei verschiedenen Formen schwerer Eiseninsuffizienzsyndrome.

Diagnostische Wertigkeit. Eine Erhöhung des freien (Erythrozyten) Porphyrins ist diagnostisch wegweisend für eine erythropoetische Protoporphyrin.

Literatur. Goetz G, Link-Mannhardt A, Bolsen K et al (1995) Porphyrin Concentrations in Various Human Tissues. *Exp Dermatol* 4:218–220

Labbe RF (1977) History and Background of Protoporphyrin Testing. *Clin Chem* 23:256–259

Protoporphyrin IX

► Protoporphyrin

Prourokinase

► Urokinase

Provitamin A

► β-Carotin

Provokationstest

► Mobilisationstest

Prozessierte Gene

► Gene

Prozoneneffekt

G. TÖPPER

Englischer Begriff. prozone phenomenon

Definition. Prozone-Phänomen bezeichnet eine Abschwächung von ► Agglutination bzw. Präzipitation infolge eines Antikörperüberschusses.

Das Phänomen tritt bei einigen Seren auf, die nur dann zur Agglutination bzw. Präzipitation von ► Antigenen führen, wenn sie stark verdünnt werden. Häufig ist die Ursache nicht nur der ► Antikörperüberschuss, der durch Umhüllung der Antigene eine Quervernetzung der ► Immunkomplexe verhindert, sondern einige Antikörper (blockierende oder inkomplette Antikörper) reagieren mit den korrespondierenden Antigenen so, dass eine Agglutination (Präzipitation) unterbleibt. Unter Veränderung der Reaktionsbedingungen (u. a. Absenkung der Ionenstärke oder Vergrößerung des Proteingehaltes) kann die Quervernetzung ausgelöst werden.

Literatur. Bray D, Lay S (1997) Computer-based analysis of the binding steps in protein complex formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:13493–13498, *Biochemistry*

Prüfgröße

R.-D. HILGERS, N. HEUSSEN, S. STANZEL

Synonym(e). Teststatistik

Englischer Begriff. test statistic

Definition. Die Prüfgröße ist eine Rechenvorschrift, die die Daten einer ► Stichprobe zu einem Wert zusammenfasst, der geeignet ist, eine Entscheidung über die Gültigkeit bzw. Nichtgültigkeit der ► Nullhypothese eines statistischen Tests (► Test, statistischer) zu treffen.

Mit Hilfe der Prüfgröße und der damit verbundenen Wahrscheinlichkeitsverteilung (► Verteilung, statistische) wird zu einer vorgegebenen ► Irrtumswahrscheinlichkeit eine Testentscheidung hinsichtlich der Gültigkeit einer Nullhypothese herbeigeführt. Die Entscheidung für bzw. gegen das Verwerfen der Nullhypothese wird anhand des Vergleichs des beobachteten Wertes der Prüfgröße mit einem Schwellenwert getroffen. Falls der beobachtete Wert der Prüfgröße größer oder gleich dem Schwellenwert ist, wird die Nullhypothese abgelehnt; ist der beobachtete Wert der Prüfgröße hingegen kleiner als der Schwellenwert, wird die Nullhypothese nicht abgelehnt.

Literatur. Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

PSA

► Prostataspezifisches Antigen

PSA-ACT

► Prostataspezifisches Antigen, komplexiertes

P-Selectin

P. KIEFER, T. STIEF

Synonym(e). P-sel

Englischer Begriff. P-selectin

Definition. Selectine sind Kohlenhydrat-bindende Proteine (Lektine) an der Zelloberfläche. Drei Typen von Selectinen lassen sich unterscheiden: L-Selectin auf Leukozyten, E-Selectin auf Endothelzellen und P-Selectin auf Plättchen. Selectine sind transmembrane Oberflächenproteine mit hochkonservierten Lectin-Domänen, die an spezifischen Oligosacchariden auf anderen Zellen binden. Selectine sind essenziell für die Interaktion von Plättchen, Leukozyten und Endothelzellen.

P-sel scheint ein wesentliches Verbindungsglied zwischen Hämostase und Entzündungsprozessen darzustellen. Lange ist bekannt, dass P-sel das Rolling von Leukozyten begünstigt und damit wichtig für das Einwandern der Leukozyten in ein Entzündungsgebiet ist. Neuere Ergebnisse lassen vermuten, dass P-sel durch die Signalwirkung seines Rezeptors (P-selectin glycoprotein ligand 1, PSGL-1) auf Leukozyten die Entstehung von Tissue Factor (TF) tragenden (bloodborne TF), gerinnungsaktiven Mikropartikeln (MP) induziert, die das Thrombenwachstum fördern. Durch die Anwesenheit von P-sel auf der Oberfläche von aktivierten Plättchen hilft P-sel bei der Bindung der MP an Thromben. P-sel lagert in den α-Granula der Plättchen und in den Weibel-Palade Körperchen der Endothelzellen. Durch Aktivierung der Plättchen wird P-sel zusammen mit der Membran der α-Granula an die Oberfläche der Blutplättchen transportiert.

Eine lösliche Form des P-sel (sP-sel) ohne transmembrane Domäne findet sich beim Menschen und bei der Maus. Die lösliche Form ist teils das Ergebnis eines alternativen Spleißens und teils bedingt durch ein proteolytisches Shedding der extrazellulären Domäne. Erhöhte Spiegel an sP-sel finden sich bei:

- thrombotischen Erkrankungen wie der Verbrauchskoagulopathie
- thrombotisch-thrombopenischen Purpura (TTP)
- Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) Typ II.

Erhöhte sP-sel-Werte scheinen auch prädiktiv für das Risiko zukünf-

tiger kardiovaskulärer Ereignisse wie Apoplex oder Myokardinfarkt zu sein.

Literatur. Polgar J, Matuskova J, Wagner DD (2005) The P-selectin, tissue factor, coagulation triad. *J Thromb Haemost* 3:1590–1596

Pseudocholinesterase

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Synonym(e). Cholinesterase II; Benzoylcholinesterase; S-Typ-Cholinesterasen; Serumcholinesterasen; EC 3.1.1.8; PCHE

Englischer Begriff. pseudocholinesterase; butyrylcholinesterase; RBC (red blood cell)-cholinesterase

Definition. PCHE umfasst eine Gruppe von substratunspezifischen, mit zahlreichen genetischen Varianten vorkommenden, funktionell noch weitgehend ungeklärten Acylcholin-Acylhydrolasen, die als Sekretionsenzyme der Leber diagnostisch als Kenngröße der Lebersynthese-funktion Bedeutung haben.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Es werden zwei funktionell verwandte Enzyme in Geweben und Serum unterschieden:

- Acetylcholinesterase (EC 3.1.1.7), auch als echte Cholinesterase oder Cholinesterase I bezeichnet, hydrolysiert als Acetylcholin-Acetylhydrolase hochspezifisch dieses Substrat an den Nervenendigungen (Synapsen), wo es für die Depolarisation notwendig ist. Dieses Enzym findet sich außer in Erythrozyten und Lungengewebe auch in Milz und Hirn.
- Pseudocholinesterasen (EC 3.1.1.8), auch als s-Typ-Cholinesterasen, Serumcholinesterasen und Cholinesterase II bezeichnet, gehören in eine Gruppe von substratunspezifischen, tetrameren (vier identische Untereinheiten) Acylcholin-Acylhydrolasen (Glykoproteine der α 2-Globulinfraktion, Molmasse ~300 kDa) mit Vorkommen in Leber, Pankreas, Herz, Hirn und Serum. Ihre biologische Rolle ist noch unklar, vermutet wird eine Funktion im Lipid (VLDL)- und Pharmakastoffwechsel. Als Substrate kommen neben Butyryl(thio)cholin, Propionylcholin, Benzoylcholin, Succinylcholin sowie Ester niederer und höherer Fettsäuren in Frage. Das die Pseudocholinesterasen kodierende Gen auf Chromosom 3 kann in mehreren allelen Formen auftreten, sodass etwa 29 genetische Varianten existieren. Die Halbwertszeit der PCHE in der Zirkulation beträgt etwa 10 Tage.

Funktion und Pathophysiologie. Atypische PCHE haben eine, teilweise hochgradig verminderte Aktivität und sind gegenüber Inhibitoren wie ► **Dibucain** und Fluorid in unterschiedlicher Ausprägung resistent (► **Tab. 1**). Das Vorhandensein des silent gene ist verbunden mit der Abwesenheit messbarer PCHE-Aktivität. Klinisch relevante atypische Enzymvarianten finden sich bei ~4 % aller Individuen.

Pseudocholinesterase. Tab. 1. Atypische Gen-Allele des PCHE-Genotyps (normales Allel: Eu)

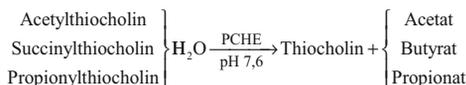
Allel	Eigenschaft	Molekularer Defekt	Dibucain-Zahl und PCHE-Aktivität
Ea	Dibucain-resistente Variante	Punkt-Mutation	35 für EaEa > 36–75 für EuEa
Ef	Fluorid-resistente Variante	Punkt-Mutation	36 für EfEf > 36 für EuEf
Es	Silent-Variante	Frameshift-Mutation, Stop-codon-Mutation	Keine PCHE-Aktivität bei EsEs Prävalenz: 1:10 ⁵

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Heparin-, EDTA-Plasma

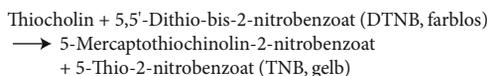
Probenstabilität. Die Aktivität ist bis zu 1 Jahr bei –20 °C, 7 Tage bei 4–8 °C und etwa 6 h bei Raumtemperatur stabil

Analytik. Eine IFCC-Standardmethode ist nicht verfügbar. Gängige Methoden basieren auf der Hydrolyse synthetischer Thiocholinester, wobei in einer zweiten Reaktion das gebildete Thiocholin durch Reaktion mit dem chromogenen Disulfidreagenz DTNB (Elmans Reagenz) zum gelbgefärbten TNB umgesetzt wird. Die Umsetzungsreaktion wird bei 405 nm kinetisch gemessen. Es handelt sich um eine sensitive, präzise (VK etwa 1,4 %) und gut mechanisierbare Methode. Bei Verwendung von Acetylthiocholin als Substrat werden Aktivitäten sowohl der Pseudocholinesterase als auch der echten Acetylcholinesterase gemessen, bei Gebrauch anderer Cholinester wird nur die PCHE erfasst. Demzufolge führt Hämolyse nur bei Verwendung von Acetylthiocholin als Substrat zu erhöhten PCHE-Aktivitäten.

Messreaktion:



Indikatorreaktion:



Referenzbereich — Frauen. Mit Butyrylthiocholiniodid als Substrat, 37 °C: 4260–11250 U/L (71–187 μ kat/L); Frauen in der Schwangerschaft: 3650–9120 U/L (61–152 μ kat/L)

Referenzbereich — Männer. Mit Butyrylthiocholiniodid als Substrat, 37 °C: 5320–12920 U/L (89–215 μ kat/L)

Referenzbereich — Kinder. s. Männer

Indikation.

- Verdacht auf Vergiftung mit Insektiziden vom Typ organischer Phosphorsäuren, wie Parathion, Sarin und Tetraethylpyrophosphat,
- Verlaufskontrolle der metabolischen Leistungsfähigkeit (Synthesekapazität) der Leber
- Diagnose atypischer PCHE-Varianten (unter Anwendung der Dibucain- und/oder Fluoridzahl).

Interpretation. Bei den genannten Intoxikationen kommt es zu einer kompetitiven Inhibition, wobei neuromuskuläre Effekte bei einer Abnahme der Enzymaktivität um etwa 80 % zu erwarten sind. Nicht messbare PCHE-Aktivitäten verlangen Notfalltherapie mit Enzymreaktivatoren. Die Formen der PCHE sind durch deutlich reduzierte Aktivitäten, deren Ausmaß sehr unterschiedlich ist, gekennzeichnet und werden durch die erhöhte Resistenz gegenüber Inhibitoren wie Dibucain und Fluorid nachgewiesen (► **Dibucain-Zahl**, ► **Fluorid-Zahl**). Ihre Erkennung ist präoperativ dann wichtig, wenn Muskelrelaxanzien vom Typ des Succinylcholins (Suxamethonium), welches durch PCHE abgebaut wird, Verwendung finden. Atypische PCHE verursachen stark verlängerte Apnoephasen, die durch Substitution humaner PCHE therapierbar sind. In Abwesenheit atypischer PCHE-Varianten oder bekannter Enzyminhibitoren (z. B. Morphin, Phenothiazine) ist die PCHE-Aktivität ein sensibler Indikator der Synthesekapazität der Leber, insbesondere dann, wenn bei der starken interindividuellen Streuung ein individualspezifischer Aktivitätsbereich bekannt ist. Verminderungen um 50 % und mehr treten z. B. bei schweren akuten und fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankungen (Zirrhose, Tumoren) auf (► **Tab. 2**). Erhöhungen der PCHE-Aktivität sind klinisch von untergeordneter Bedeutung, treten bei vermehrter Proteinsynthese in der Leber und bei reiner Fettleber (Steatosis) auf (z. B. gesteigerte Synthese in der Leber infolge eines Proteinverlustes durch Niere und Darm). Da Albumin- und PCHE-Synthese in den Hepatozyten gekoppelt sind, kommt es bei Albuminverlust (z. B. nephrotisches Syndrom, exsudative Enteropathie) zu einer kompensatorisch erhöhten Albumin- und PCHE-Synthese, wobei angesichts der sehr hohen Molmasse PCHE im Gegensatz zu Albumin renal retiniert wird und im Blut akkumuliert.

Pseudocholinesterase. Tab. 2. Aktivitätsveränderungen der Pseudocholinesterase im Serum	
Hypocholinesterasämie	Hypercholinesterasämie
Hepatopathien – Chronische Hepatitis – Leberzirrhose – Lebermalignome – Stauungsleber – Leberabszess Dystrophie/Malnutrition – Kwashiorkor – Malabsorption Cholinesteraseinhibitoren – Physostigmin, Neostigmin, Cyclophosphamid, organ. Phosphorsäureester Atypische Cholinesterasen – Niedrige Dibucanzahl (< 76) Gravidität (2. Trimenon bis 6 Wochen post partum) Verschiedene Zustände – Dermatomyositis, Polymyositis – Hypothyreose – Myokardinfarkt – Schwere Anämien – Malignome – Chronische Infekte, Entzündungen (z. B. Darm) – Septikämie, Urämie – Tetanus – Verbrennungen – Diabetische Azidose – Post operationem – Antikonzeptiva, Monoaminooxidaseinhibitoren, Glukokortikoide, Cyclophosphamid u. a.	Proteinverlustsyndrom – nephrotisches Syndrom – exsudative Enteropathie Unkomplizierte (alkoholische) Fettleber Funktionelle Hyperbilirubinämie Hypertriglyzeridämie Adipositas Diabetes mellitus

Diagnostische Wertigkeit. Auf Grund der starken interindividuellen Variationen der PCHE-Aktivität ist eine einmalige PCHE-Bestimmung ohne Aussage für Syntheseleistung der Leber. In der Verlaufskontrolle reagiert das Enzym wegen seiner Halbwertszeit empfindlicher als ▶ **Albumin** aber unempfindlicher als hepatogene ▶ **Gerinnungsfaktoren**, z. B. ▶ **Thromboplastinzeit** (Quick-Test) und ▶ **Colombi-Index**.

Literatur. Working group on enzymes (1992) Proposal of standard methods for the determination of enzyme catalytic concentrations in serum and plasma at 37 °C II. Cholinesterase (acylcholine acylhydro-lase, EC 3.1.1.8). Eur J Clin Chem Clin Biochem 30:163–170

Pseudo-Gaucher-Zelle

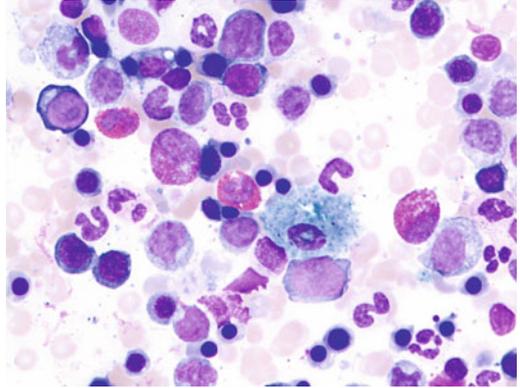
H. BAUM

Englischer Begriff. pseudo Gaucher cell

Definition. Glukozerebrosid-speichernder Histiozyt bei Leukosen (▶ **Abb. 1**)

Die Pseudo-Gaucher-Zelle ist ein Glukozerebrosid speichernder Histiozyt (▶ **Makrophagen**) mit einem kleinen Kern, der vor allem bei der CML aber auch anderen Leukämien im Knochenmark nachweisbar ist. Bei dem Glukozerebrosid handelt es sich um die phagozytierten Überreste der leukämischen Zellpopulation. Die Speicherung erfolgt dabei in den Mitochondrien der Pseudo-Gaucher-Zelle, die der Zelle ein streifiges Aussehen wie zerknittertes Seidenpapier gibt.

Literatur. Boll I (1991) Knochenmark-Zytologie. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzell Diagnostik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 294



Pseudo-Gaucher-Zelle. Abb. 1. Pseudo-Gaucher-Zelle mit typischen hellblau erscheinenden Einschlüssen im Knochenmark bei einer CML (630 × May-Giemsa-Grünwald-Färbung)

Pseudogen

R. WEISKIRCHEN

Englischer Begriff. pseudogene; dead sequence

Definition. Eine DNA-Sequenz mit signifikanter Homologie zu einem anderen, biologisch aktiven ▶ **Gen**

Ein Pseudogen trägt jedoch ▶ **Mutationen**, die seine Expression verhindern. Sie entstehen meist dadurch, dass bestimmte Genbereiche in der Zelle amplifiziert und Kopien des amplifizierten Gens durch Mutationsereignisse inaktiviert werden.

Pseudokreatinine

R. DRIESCH

Synonym(e). Nicht-Kreatinin-Chromogene

Englischer Begriff. non creatinine Jaffe-reacting chromogens

Definition. Etwa 50 Substanzen, die als Störgrößen der chemischen Bestimmung von ▶ **Kreatinin** in der ▶ **Jaffe-Reaktion** mit alkalischem Pikrat eine positive Reaktion ergeben und damit die analytische Spezifität dieser Bestimmungsmethode reduzieren.

Wichtige Pseudokreatinine sind Glukose, Fruktose, Harnsäure, Bilirubin, Proteine, Pyruvat, Ketonkörper wie Acetessigsäure und Aceton (daher u. a. falsch erhöhte Kreatininkonzentrationen bei Hungerzuständen und diabetischer Stoffwechsellage), Ascorbinsäure (wichtig bei Kreatininbestimmung im Urin), eine Reihe von Cephalosporinen (Cefoxitin, Cephalotin, Cefatril, Cefazolin), Methyl dopa und Nitrofurantoin.

Maßnahmen zur Erhöhung der Spezifität der chemischen Reaktion sind u. a. Proteinfällung oder Dialyse sowie Extraktion mit ▶ **Fullererde** (Lloyd's-Reagenz = Aluminium-Magnesium-Silikat), die jedoch arbeitsintensiv und nicht mechanisierbar sind. Häufigste Variante, weil mechanisierbar, ist die kinetische Jaffe-Reaktion. In der frühen Reaktionsphase (~20 s) reagieren vorwiegend die „schnellen“ Pseudokreatinine, in der mittleren Phase (~25–60 s) nahezu ausschließlich das Kreatinin und in der späten Phase die „langsamen“ Pseudokreatinine. Die Überwachung der Temperatur- und pH-Konstanz ist wichtig für diese Methode, jedoch ist auch sie nicht störungsfrei, da erhöhend α-Ketosäuren und erniedrigend Bilirubin und seine Derivate Einfluss nehmen. Spezifischer (aber auch kostenintensiver) als die Jaffe-Methoden(-Varianten) sind enzymatische Verfahren der Kreatininbestimmung. Jedoch werden auch diese u. a. durch hohe Konzentration von Bilirubin, Glukose, Aminosäuren, Ammoniak und Ascorbinsäure und einige Medikamente gestört. Referenzmethoden sind die isokratische HPLC (▶ **Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie**) und ▶ **GC/MS** (Gaschromatographie, Massenspektrometrie).

Das Ausmaß der Störung der Jaffe-Reaktionen durch Pseudokreatinine ist stark von der gewählten Methodenmodifikation abhängig. Im Bereich von 18–88 $\mu\text{mol/L}$ (0,2–1,0 mg/dL) wird Kreatinin im Median um 20 % zu hoch, mit ansteigenden Kreatininwerten nur noch um etwa 5 % zu hoch gemessen. Die geringste Störanfälligkeit zeigt neben den enzymatischen Methoden und den Referenzmethoden die Fullerde-Methode.

Literatur. Lawson N, Lang T, Broughton A et al (2002) Creatinine assays: time for action? *Ann Clin Biochem* 39:599–602

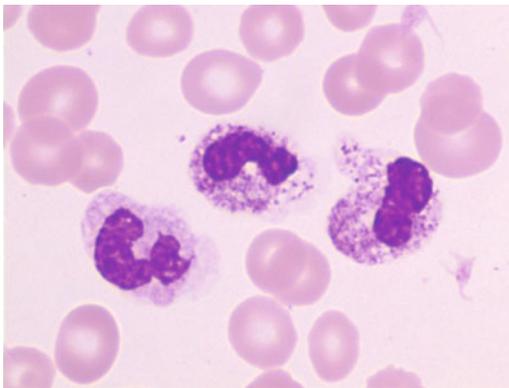
Pseudo-Pelger-Zelle

H. BAUM

Synonym(e). Pelgroider Granulozyt

Englischer Begriff. pseudo Pelger cell

Definition. Neutrophiler Granulozyt mit plumpem mono- bis bilobulärem Kern bei einem erworbenem Granulozytendefekt (► Abb. 1)



Pseudo-Pelger-Zellen. Abb. 1. Pseudo-Pelger-Zellen (1000 \times May-Giemsa-Grünwald-Färbung)

Die Pseudo-Pelger-Zelle ist ein reif erscheinender ► **Granulozyt** mit einem plumpen, sehr dichten, kondensierten Kernchromatin. Die Zelle erinnert morphologisch an die Pelger-Zelle bei der hereditären Huet-Pelger-Zellanomalie, ist aber insgesamt größer und hat einen etwas lockereren Kern. Pseudo-Pelger-Zellen sind ein Begleitphänomen bei verschiedenen Erkrankungen, wobei sie ein Hinweis auf toxisch-infektiöse Prozesse oder auf ein beginnendes myelodysplastisches Syndrom sind. Auch bei Leukosen können Pseudo-Pelger-Zellen nachgewiesen werden.

Literatur. Theml H, Diem H, Haferlach T (2002) Taschenatlas der Hämatologie. 5. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 40–41

Pseudothrombozytopenie

► Antikoagulanzen

Pseudozylinder

► Zylinder im Urin

Psilocin

► Psilocybin

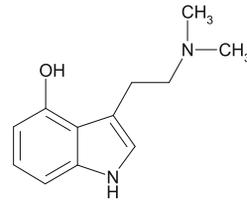
Psilocybin

W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

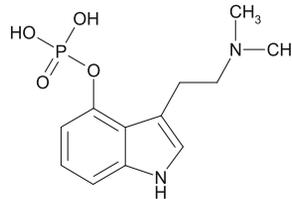
Englischer Begriff. psilocybin

Definition. Halluzinogen

Molmasse. 204,37 g (Psilocin, ► Abb. 1); 284,25 g (Psilocybin, ► Abb. 2)



Psilocybin. Abb. 1. Strukturformel Psilocin



Psilocybin. Abb. 2. Strukturformel Psilocybin

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Psilocybin und Psilocin sind in einigen Pilzen (*Psilocybe mexicana*; Deutschland: *Panaeolus subbalteatus*, *Stropharia coronilla*) enthalten, die als sogenannte Rauschpilze (► **Pilze als Rauschmittel**) konsumiert werden. Im Organismus wird Psilocybin rasch zu Psilocin dephosphoryliert, das anschließend zu 65 % glukuronidiert wird. Im Urin findet sich zu 80 % Psilocin in konjugierter Form.

Funktion und Pathophysiologie. Unter Psilocin treten neben Halluzinationen, Euphorie, aber auch Angst und Panik auf.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Plasma, Urin

Analytik. HPLC, GC-MS, LC-MS/MS

Indikation. Drogenscreening, Verdacht auf Einnahme von Psilocybin oder Psilocin bzw. Verzehr von sog. Rauschpilzen. Deren Zucht, Besitz und Verbreitung ist lt. ► **Betäubungsmittelgesetz** verboten.

Interpretation. Im regulären Drogenscreening wird nicht auf die Anwesenheit von Psilocybin/Psilocin getestet. Dies geschieht derzeit lediglich bei konkretem Verdacht. Wegen der raschen Metabolisierung lässt sich im Organismus nur Psilocin nachweisen.

Literatur. Sticht G, Käferstein H (2009) Psilocybin/Psilocin. In: Külpmann WR (ed) *Clinical toxicological analysis*. Wiley-VCH, Weinheim, pp 503–507

Psychogene Pilze

► Pilze als Rauschmittel

PTA

► Gerinnungsfaktor XI

Pteridin (Pterine)

► Folsäure; ► Biotpterin

Pteroylmonoglutaminsäure

► Folsäure

PTH; PTH-intakt

► Parathormon

PTH rapid, PTH-Schnelltest

► Parathormon, intraoperatives

PTHrP

▶ Parathormon-related Peptide

PTT

▶ Thromboplastinzeit, partielle aktivierte

PTWI-Wert

D. MEISSNER

Englischer Begriff. provisional tolerable weekly intake**Definition.** Der PTWI-Wert gibt diejenige Menge eines Schadstoffs an, die vom Menschen pro Woche lebenslang ohne gesundheitliche Risiken aufgenommen werden kann.

i In Ermangelung von direkt am Menschen gewonnenen Erkenntnissen wird aus Tierversuchen die duldbare tägliche Aufnahmemenge (DTA, engl. acceptable daily intake ADI) ermittelt. Für Stoffe mit lang-samer Pharmakokinetik und Neigung zur Akkumulation im Körper, wie Schwermetalle, wird die Aufnahmemenge über einen Zeitraum von einer Woche gemittelt. Die PTWI-Werte werden von der WHO festgelegt.

Literatur. Hapke H-J (1999) Ableitung von Grenzwerten (Umweltstandards) – Lebensmittel. In: Wichmann HE, Schlipkötter HW, Füllgraff G (Hrsg) Handbuch der Umweltmedizin. ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg/Lech, III-1.3.6

PTZ

▶ Thrombinzeit

Public antigens

▶ Häufige Antigene, erythrozytäre

Pufferkapazität

O. MÜLLER-PLATHE

Englischer Begriff. buffer value**Definition.** Die Pufferkapazität bewertet quantitativ die Fähigkeit eines Puffers, pH-Änderungen bei Zugabe von Säure oder Base möglichst klein zu halten.

i Die Pufferkapazität β ist die Menge an Base oder Säure in mmol, die nötig ist, um den pH-Wert in einer Lösung um eine Einheit zu ändern. Sie ist abhängig von

- der Gesamtkonzentration des Puffersystems
- dem pH der Lösung.

Der höchste Wert wird erreicht, wenn $\text{pH} = \text{pK}$ ist, wenn also die Konzentrationen von Basen- und Säurekomponente gleich groß sind. Mit steigender Entfernung von pK nimmt β schnell ab. Eine exakte Bestimmung erfordert Titration in kleinen Schritten. Dem entsprechend wird β als Differenzialquotient ausgedrückt:

$$\beta = \frac{d \text{ Base}}{d \text{ pH}}$$

Puffersystem

▶ Säure-Basen-Stoffwechsel

Pulsfeld-Gelelektrophorese

R. WEISKIRCHEN

Synonym(e). Wechselfeld-Gelelektrophorese**Englischer Begriff.** pulsed field gradient electrophoresis**Definition.** Gelelektrophoretische Analysemethode zur Auftrennung größerer DNA-Fragmente in einem sich in der Richtung wechselnden elektrischen Feld.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Die konventionelle ▶ **Elektrophorese** von DNA (▶ **Agarose-Gelelektrophorese**) basiert auf einem Molekularsiebeckeffekt und ermöglicht daher nur eine Separation mit geringer Trennschärfe in großen Molekulargewichtsbereichen ($> 30 \text{ kbp}$). Dadurch werden Gemische hochmolekularer DNA-Lösungen nur unzureichend aufgetrennt. Bei der Pulsfeld-Gelelektrophorese, die erstmals im Jahr 1984 beschrieben wurde, wird nicht ein konstantes elektrisches Feld angelegt, sondern die Richtung des elektrischen Feldes wechselt (pulsiert) periodisch während der Elektrophorese in zwei verschiedenen orthogonal zueinander stehenden Richtungen. Sind die DNA-Moleküle bei der konventionellen Gelelektrophorese entlang des elektrischen Feldes ausgerichtet, so wird bei der PFGE ausgenutzt, dass die Moleküle beim Wechseln der Feldrichtung ihre globuläre (relaxierte) Form einnehmen können und sich anschließend in Richtung des neuen Feldes ausrichten. Dabei ist die Relaxation und erneute Orientierung abhängig von der Molekülgröße. Größere Moleküle benötigen proportional mehr Zeit und die Zeit, die ihnen zur Wanderung im Feld zur Verfügung steht, ist dementsprechend geringer als die für kleinere Moleküle.

Einsatzgebiet. Mit dieser Methode ist es möglich, DNA-Fragmente bis zu einer Länge von 2000 kbp aufzutrennen. Hauptsächliches Einsatzgebiet ist die Analyse von großen DNA-Fragmenten, wie sie z. B. bei der ▶ **Restriktionsfragment-Längenpolymorphismus-Analyse** auftreten können.

Untersuchungsmaterial. Meist genomische DNA, die durch ▶ **Restriktionsenzyme** vorbehandelt wurde

Instrumentierung. ▶ Gelelektrophorese**Spezifität.** ▶ Gelelektrophorese**Sensitivität.** ▶ Gelelektrophorese**Fehlermöglichkeit.** ▶ Gelelektrophorese**Praktikabilität/Automatisierung/Kosten.** ▶ Gelelektrophorese**Bewertung/Methodenhierarchie (allg.).** ▶ Gelelektrophorese

Literatur. Lottspeich F, Zorbas H (1998) Bioanalytik. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin
Schwartz DC, Cantor CR (1984) Separation of Yeast Chromosomal-Sized DNAs by Pulsed Field Gradient Gel Electrophoresis. Cell 37:67–75

Punkt, stöchiometrischer

▶ Titration

Punktion von Liquor (CSF)

▶ Liquor-Gewinnung

Punktmutation

R. WEISKIRCHEN

Definition. Bezeichnung für eine Änderung der Erbinformation als Ergebnis einer Substitution, Addition, Deletion oder ▶ **Inversion** eines einzigen DNA-Basenpaares.

i Durch Hinzufügen oder Entfernen eines ▶ **Nukleotids** entsteht eine Leserastermutation. Als Folge eines Nukleotidaustausches kann entweder eine Missense-▶ **Mutation** (Austausch einer Aminosäure), Nonsense-Mutation (verkürztes ▶ **Genprodukt**) oder aufgrund der Degeneration des ▶ **genetischen Codes** eine Gleichsinn-Mutation (konservative Mutation, Austausch führt zu keiner Aminosäureveränderung) entstehen.

Punktschätzer, Punktschätzung

► Schätzer

Punktvolke

R.-D. HILGERS, N. HEUSSEN, S. STANZEL

Englischer Begriff. scatter plot

Definition. Die Punktvolke ist eine grafische Darstellung von Wertepaaren in einem Koordinatensystem

i Trägt man Beobachtungspaare von $1 \leq i \leq n$ Beobachtungseinheiten (► **Beobachtungseinheit**) einer Variable X auf der Abszisse und einer anderen Variable Y auf der Ordinate eines (x,y)-Koordinatensystems ab so zeigt sich eine Punktvolke aus den Punkten (x_i, y_i) . Es ist zweckmäßig, vor Durchführung einer Korrelations- bzw. ► **Regressionsanalyse** die entsprechende Punktvolke zu zeichnen, um zu entscheiden, ob und in welcher Art eine Beziehung der Variablen zueinander besteht. Insbesondere kann auf Grundlage der Punktvolke auf den Typ der zu schätzenden ► **Regressionsfunktion** geschlossen werden.

Literatur. Rasch D (1988) Biometrisches Wörterbuch. Verlag Harri Deutsch, Frankfurt am Main

Purin

R. WEISKIRCHEN

Englischer Begriff. purine

Definition. Heterozyklische, stickstoffhaltige Ringverbindung, die das Grundgerüst der, in der DNA und RNA vorkommenden, ► **Basen** Adenin und Guanin darstellt

Purine

A.C. SEWELL

Englischer Begriff. purines; purine bases

Definition. Stickstoffhaltige Basen, die zusammen mit Pentosen und einer Phosphat-Gruppe Nukleotide bilden (Inosin, Adenosin, und Guanosin). Nukleotide sind das Skelett der Nukleinsäuren.

i Purin-Nukleotide sind essenzielle zelluläre Bestandteile und spielen eine große Rolle bei dem Energie-Transfer, der Stoffwechselregulation und in der DNA- und RNA-Synthese. Der Purin-Stoffwechsel kann als ein Drei-Wege-System betrachtet werden:

- Biosynthese (De-novo-Weg): Bildung von Phosphoribosylpyrophosphat als Ausgangsverbindung für die Synthese von Inosin, Guanosin und Adenosin.
- Abbauweg zur Bildung von Harnsäure als Endprodukt.
- „Salvage Pathway“ bei dem die mit der Nahrung aufgenommenen oder als Abbauprodukte entstehende Basen (Guanin, Hypoxanthin und Adenin) wieder zu Nukleotidphosphat-Verbindungen umgewandelt werden.

Die Analyse von Purinen in Körperflüssigkeiten erfolgt mit Hilfe der HPLC unter Diodenarray-Detektion. Diese Analyse dient in erster Linie der Diagnose von angeborenen Purinstoffwechselerkrankungen. Diese sehr seltenen Stoffwechselstörungen kommen in allen drei o.g. Stoffwechselwegen vor: z. B. Adenylosuccinase-Mangel (im de novo Weg); Muskel Myoadenylat-Deaminase-Mangel (Abbauweg) und M. Lesch-Nyhan, Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase-Mangel (im „Salvage Pathway“).

Literatur. Lesch M, Nyhan WL (1964) A Familial Disorder of Uric Acid Metabolism and Central Nervous System Dysfunction. *Am J Med* 36:561–570
 Simmonds HA, Duley JA, Davies PM (1991) Analysis of purines and pyrimidines in blood, urine and other physiological fluids. In: Hommes FA (ed) *Techniques in Diagnostic Human Biochemical Genetics: A Laboratory Manual*. Wiley-Liss, New York, pp 397–424

Van den Berghe G, Vincent MF, Jaeken J (1997) Inborn Errors of the Purine Nucleotide Cycle: Adenylosuccinase Deficiency. *J Inher Metab Dis* 20:193–202

Purinnukleosid-phosphorylase

► Inosin

Purkinjezellen-Autoantikörper 2

► Autoantikörper gegen PCA-2

Purple Haze

T. ARNDT

Definition. Straßename/Deckname für LSD (► **Straßennamen von Drogen**: LSD).

¹³¹I-PVP-Test

► Gordon-Test

p-Wert

R.-D. HILGERS, N. HEUSSEN, S. STANZEL

Definition Der p-Wert gibt die Wahrscheinlichkeit an, unter der Gültigkeit der ► **Nullhypothese** Werte der ► **Prüfgröße** zu beobachten, die gleich groß oder größer sind als der in der untersuchten ► **Stichprobe** beobachtete Wert dieser Größe.

i Häufig wird die Entscheidung bei einem statistischen Test (► **Test, statistischer**) anhand des p-Werts und nicht des Werts der Prüfgröße getroffen. Ist der p-Wert kleiner oder gleich der vorgegebenen ► **Irrtumswahrscheinlichkeit**, so wird die Nullhypothese abgelehnt und man trifft eine signifikante Testentscheidung. Ist der p-Wert größer als die vorgegebene Irrtumswahrscheinlichkeit, so wird die Nullhypothese nicht abgelehnt und man trifft eine nichtsignifikante Testentscheidung.

PYD

► Desoxypridinolin

Pyknometer

T. ARNDT

Synonym(e). Kapillarpyknometer

Englischer Begriff. pycnometer

Definition. Gefäß mit exakt definiertem Volumen zur Dichtebestimmung von (zumeist) Flüssigkeiten (► **Abb. 1**)

i Es handelt sich um sehr genau kalibrierte Volumenmessgefäße unterschiedlicher Form mit einem eine Kapillare enthaltenden Schliffstopfen, die bei einer gegebenen Temperatur mit einem sehr genau definierten Volumen einer Flüssigkeit gefüllt werden können. Pyknometer werden gewöhnlich zur ► **Dichtebestimmung** von Flüssigkeiten eingesetzt. Dies erfolgt in folgenden Schritten:

- Temperierung des Pyknometers auf die auf dem Gefäß angegebene Temperatur (z. B. 20 °C).
- Massebestimmung des Pyknometers (Hauptgefäß + Kapillarstopfen) durch Wägen auf einer Präzisionswaage.
- Befüllung des Pyknometers mit entsprechend temperierter Flüssigkeit und zwar so, dass Hauptgefäß und bei dem folgenden Aufsätzen des Schliffstopfens dessen Kapillare ohne Luftblasen und vollständig gefüllt sind.
- Entfernen evtl. aus der Schliffstopfenkapillare ausgetretener Flüssigkeit mit einem Fließpapier. Je vorsichtiger bei der Befüllung gearbeitet wird, d. h. je weniger die Außenwände des Pyknometers mit Flüssigkeit benetzt werden, umso genauer ist das Analyseergebnis.



Pyknometer. Abb. 1. Pyknometer mit Kapillarstopfen

- Erneute Massebestimmung des (jetzt gefüllten) Pyknometers durch Wägen.
- Massedifferenzberechnung und unter Hinzuziehung des Flüssigkeitsvolumens Berechnung der Dichte der Flüssigkeit (z. B. g/mL).

Die Dichtebestimmung mit einem Pyknometer ist, bei richtiger Durchführung, äußerst genau und kann als Referenzmethode bezeichnet werden.

Pyknometer werden im klinisch-chemischen Labor eher selten und dann für Spezialuntersuchungen, z. B. Bestimmung der Dichte von Punktaten eingesetzt. Zähle Punktate können jedoch zu Volumen- und dadurch Bestimmungsfehlern führen, wenn z. B. die Kapillare nicht vollständig gefüllt werden kann. Urindichtebestimmungen erfolgen heute zumeist mit Hilfe von ▶ **Teststreifen**.

Literatur. Hallmann L (1980) Klinische Chemie und Mikroskopie. 11. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Pyrimidon-Probe

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Englischer Begriff. pyrimidon-test

Definition. Heute nicht mehr gebräuchliches Nachweisverfahren von Hämoglobin (und Myoglobin) im Urin.

i Die Anwesenheit von ▶ **Hämoglobin** und ▶ **Myoglobin** im Urin führt nach Zugabe von Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und einer ethanolischen Pyrimidonlösung (Aminophenazon) zu einer sofortigen Blau-Violettfrärbung. Verzögerte Farbentwicklung spricht für schwach-positive Reaktion. Wie Hämoglobin so reagiert auch Myoglobin als Pseudoperoxidase positiv.

Literatur. Hallmann L (1980) Klinische Chemie und Mikroskopie. 11. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Pyrene

▶ 1-Hydroxypyren

Pyrethroide

W.-R. KÜLPMANN

Englischer Begriff. pyrethroids

Definition. Aliphatische Esterverbindungen, die sich von Pyrethrum ableiten. Insektizide

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Pyrethroide werden über die Haut oder Schleimhaut aufgenommen oder auch inhalativ über Schwebestaub. Im Organismus werden sie durch Hydrolyse und Hydroxylierung in 3-Phenoxibenzoensäure (3-PBA) und Cyclopropan-carbonsäure überführt. Die Konjugate der Metabolite erscheinen im Urin.

Halbwertszeit. 2,5–12 h (Plasma)

Pathophysiologie. Bei Vergiftung treten Sensibilitätsstörungen auf, aber auch Erbrechen und evtl. Krämpfe. Schwere Vergiftungen wurden in Deutschland nicht beobachtet. Gelegentlich treten Mischintoxikationen von Organophosphaten und Pyrethroiden auf.

Untersuchungsmaterial. Urin

Analytik. GC-MS oder LC-MS/MS

Indikation. Verdacht auf Intoxikation

Interpretation. Bei nicht exponierten Personen soll die 3-PBA-Konzentration $< 0,7 \mu\text{g/L}$ Urin liegen. Angaben über toxische oder letale Konzentrationen fehlen.

Literatur. Geldmacher-von Mallinckrodt M (2009) Pyrethroids. In: Külpmann WR (ed) Clinical toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, pp 599–603

Pyridinolin-(Crosslinks)

▶ Desoxypridinolin

Pyridoxalphosphat

▶ Vitamin B6

Pyridoxamin

▶ Vitamin B6

Pyridoxin

▶ Vitamin B6

Pyrimidin

R. WEISKIRCHEN

Englischer Begriff. pyrimidine

Definition. Heterozyklische, stickstoffhaltige Ringverbindung, die das Grundgerüst der, in der DNA und RNA vorkommenden, ▶ **Basen** Cytosin, Thymin und Uracil darstellt

Pyrimidine

A.C. SEWELL

Englischer Begriff. pyrimidines; pyrimidine bases

Definition. Stickstoffhaltige Basen, die zusammen mit Pentosen und einer Phosphat-Gruppe Nukleotide bilden (Uridin, Cytidin, und Thymin). Nukleotide sind das Skelett der Nucleinsäuren.

i Ähnlich wie ▶ **Purine**, kann der Stoffwechsel von Pyrimidinen als ein Drei-Wege-System betrachtet werden:

- Biosynthese (De-novo-Weg): Bildung von Carbamoylphosphat als Ausgangsverbindung für die Synthese von Uridin, Cytidin und Thyminid.
- Abbauweg mit Bildung von β -Alanin und β -Aminoisobuttersäure und schließlich den Komponenten des Zitronensäure-Zyklus.
- „Salvage Pathway“ für die Rückbildung von Nucleotiden durch entsprechende Kinasen.

Die Analyse von Pyrimidinen in Körperflüssigkeiten erfolgt mit Hilfe der HPLC unter Diodenarray-Detektion. Diese Analyse dient in erster Linie zur Diagnose von angeborenen Pyrimidinstoffwechselerkrankungen. Zur endgültigen Diagnose sind allerdings die Bestimmung der organischen Säuren mittels GC-MS und die In-vitro-Protonen-Kernspinspektroskopie erforderlich. Diese sehr seltenen Stoffwechselstörungen kommen bisher nur in zwei der drei oben beschriebenen Stoffwechselwege vor: z. B. Hereditäre Orotacidurie (im De-novo-Weg); Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel (Abbauweg) und in dem vor kurzem beschriebenen β -Ureidopropionase-Mangel (Abbauweg).

Viele Medikamente enthalten Pyrimidin-ähnliche Verbindungen.

Dies führt zu Artefakten bei der Analyse der Pyrimidine (und Purine). Bspielhaft ist der Einsatz von Zidovudin als prophylaktische Behandlung neugeborener Kinder HIV-positiver Mütter.

Literatur. Löffler M, Fairbanks LD, Zameitat E, Marinaki AM, Simmonda HA (2005) Pyrimidine pathways in health and disease. *Trend Molec Med* 11:430–437

Van den Berghe G, Vincent MF, Marie S (2000) Disorders of Purine and Pyrimidine Metabolism. In: Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G (eds) *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. 3rd edn. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, pp 354–368

Pyroglutaminsäure

► 5-Oxoprolin

Pyrolyse

R. WEISKIRCHEN

Synonym(e). Thermische Zersetzung

Englischer Begriff. pyrolysis

Definition. Bezeichnung für die thermische Umwandlung komplizierter Verbindungen bei hoher Temperatur.

i Die thermische Umwandlung von Stoffen (griech.: pyr = Feuer; lyein = lösen) bei hohen Temperaturen geht mit dem Bruch chemischer Bindungen einher, wobei aus komplizierten Verbindungen kleinere und eventuell einfacher gebaute Moleküle entstehen. Oftmals ist das entstehende Verteilungsmuster der Zersetzungsprodukte für den Ausgangsstoff charakteristisch. Im analytischen Bereich kann die Pyrolyse in Verbindung mit anderen Verfahrenstechniken (z. B. ► **Massenspektrometrie**, ► **Gaschromatographie**) zur Identifizierung einer Substanz ausgenutzt werden. Pyrolytische Reaktionen treten auch beim Backen, Grillen und Frittieren auf. Ebenso enthält der Tabakrauch zahlreiche Produkte, die durch Pyrolyse hervorgegangen sind.

Literatur. Falbe J, Regitz M (1992) *Römpp Chemie Lexikon*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Pyrophosphat-Kristalle

► Calciumpyrophosphat-Dihydrat-Kristalle

Pyrophosphat-Sequenzierung

► Pyrosequenzierung

Pyrosequenzierung

R. WEISKIRCHEN

Synonym(e). Pyrophosphat-Sequenzierung; PPi-Sequenzierung

Englischer Begriff. pyrosequencing

Definition. Enzymatische Methode zur Bestimmung der Basenabfolge eines DNA-Stranges, bei der das freierwerdende Pyrophosphat über eine Lichtreaktion gemessen wird.

i Von dem zu sequenzierenden DNA-Strang wird zunächst mittels ► **Polymerase-Kettenreaktion** (PCR) und Einsatz eines Biotin-markierten Oligonukleotids als ► **Primer** ein DNA-Doppelstrang erzeugt. Nach ► **Denaturierung** wird dieser durch Bindung an Streptavidin isoliert und dient nach Zugabe eines Sequenzier-Primers als Template in der eigentlichen Sequenzier-Reaktion. Zur Bestimmung der ► **Basen-Abfolge** werden nacheinander die vier Desoxynukleotid-Triphosphate zugesetzt. Ist das Desoxynukleotid komplementär zu dem Template-Strang wird es eingebaut. Es entsteht Pyrophosphat (PPi), das durch eine zugesetzte ATP-Sulfurylase quantitativ zu ATP umgesetzt wird. Dieses wiederum dient dem Enzym ► **Luciferase** als Energiequelle zur Umsetzung von Luciferin zu Oxiluciferin. Bei dieser Reaktion wird proportional zur gebildeten Menge ATP sichtbares Licht freigesetzt, das mit einer Photodiode oder einer Kamera registriert wird.

Nicht verbrauchte Desoxynukleotide werden durch die Apyrase abgebaut, ein weiterer Sequenzierzyklus kann erfolgen. Automatisiert kann diese Sequenziermethode im sog. Pyro-Sequenzier durchgeführt werden.

Literatur. Ronaghi M, Karamohamed S, Pettersson B, Uhlen M, Nyren P (1996) Real-time DNA sequencing using detection of pyrophosphate release. *Anal Biochem* 242:84–89

Ronaghi M, Uhlen M, Nyren P (1998) A sequencing method based on real-time pyrophosphate. *Science* 281:363–365.

2-Pyrrolidon-5-Carbonsäure

► 5-Oxoprolin

Pyruvat

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Synonym(e). Anion der Brenztraubensäure; Acetylameisensäure

Englischer Begriff. pyruvate; pyruvic acid

Definition. Die Vollblutkonzentration des überwiegend als Endprodukt der Glykolyse anfallenden Pyruvats wird meistens in Verbindung mit ► **Laktat** zur Kalkulation der Laktat-Pyruvat-Ratio bestimmt, um den Gewebeeroxidationsstatus abzuschätzen.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Pyruvat ist ein zentraler Metabolit des Intermediärstoffwechsels, der auf drei Wegen gebildet wird:

- Hauptanteil entsteht als Endprodukt der Glykolyse (Embden-Meyerhof-Stoffwechselweg), bei dem unter Energiegewinnung (ATP) Glukose über 10 Schritte zu Pyruvat abgebaut wird
- durch Oxidation von Laktat in der Laktatdehydrogenase-katalysierten Reaktion
- aus den Aminosäuren Alanin, Glyzin, Serin, Cystein und Threonin durch Dehydrogenierungs- und Transaminierungsreaktionen.

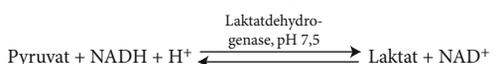
Pyruvat wird nach oxidativer Decarboxylierung durch den multifunktionellen Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex zu Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA) umgewandelt, welches in den Zitronensäurezyklus (Tricarbonsäurezyklus, Krebs-Zyklus) eingeschleust wird, der einen wesentlichen Teil des Energiebedarfs der Zelle deckt. Weiterhin kann Pyruvat zu Oxalacetat unter Verbrauch von CO₂ und ATP durch die Pyruvat-Carboxylase umgewandelt werden, eine Reaktion, die die erste Stufe der Glukoneogenese darstellt.

Funktion und Pathophysiologie. Der zentralen Position von Pyruvat im Intermediärstoffwechsel entsprechend ist die Pyruvatkonzentration im Vollblut für die Beurteilung des intermediären Stoffwechselsatzes von Bedeutung, wobei prinzipiell Pyruvat zur Kalkulation der Laktat/Pyruvat-Ratio bestimmt wird. Damit ist durch diese Kenngröße eine globale Beurteilung des Gewebeeroxidationsstatus (Redox-Status) möglich. Wenn Glykogenolyse und Glykolyse die mitochondriale Pyruvattoxikation zum Acetyl-Coenzym A übersteigen, kann es zu einer erheblichen Laktatakkumulation mit Ausbildung einer Laktatazidose kommen (► **Laktat**).

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Arteriell oder venöses Vollblut. Bevorzugt ist arterielles Vollblut, Liquor.

Präanalytik. Probengewinnung aus der Arterie oder ungestauten Vene des nüchternen und ruhenden Patienten. Sofortige Enteiweißung durch eiskalte Perchlorsäure oder Verwendung von ► **Glykolysehemmern** ohne Enteiweißung. Bereits 5 min nach Blutentnahme ohne Enteiweißung und ► **Glykolyseinhibitoren** ist ein Anstieg der Laktatkonzentration von 20–30 % festzustellen. Nach Abzentrifugation kann der Überstand bei 4 °C 24 h aufbewahrt werden.

Analytik. Enzymatisch optischer Test gemäß folgender Reaktion:



Bei pH 7,5 liegt das Gleichgewicht der Reaktion auf der Seite des Laktats. Der NADH-Verbrauch ist der eingesetzten Pyruvatkonzentration proportional und kann photometrisch bei 334, 340 oder 365 nm bestimmt werden. Die Reaktion ist sehr spezifisch und einfach durchzuführen.

Konventionelle Einheit. mg/dL

Internationale Einheit. mmol/L

Referenzbereich — Erwachsene. Pyruvat. Tab. 1. Referenzbereich Kinder

Untersuchungsmaterial	Pyruvatkonzentration	
	mmol/L	mg/dL
Venöses Blut	0,03–0,10	0,3–0,9
Arteriell Blut	0,02–0,08	0,2–0,7
Liquor	0,06–0,19	0,5–1,7

Referenzbereich — Kinder. s. Erwachsene

Indikation. Es gibt nur wenige klinische Indikationen für die selektive Bestimmung von Pyruvat. Seine Bestimmung erfolgt überwiegend in Verbindung mit Laktat zur Kalkulation der Laktat-Pyruvat-Ratio.

- Bestimmung des Gewebeoxidationszustandes (Redox-Status)
- Differenzialdiagnose hereditärer organischer Acidurien (Pyruvatdehydrogenasemangel)
- Ätiologische Abklärung einer Laktatazidose.

Interpretation. Ursachen für erhöhte Konzentrationen sind:

- akute fortgeschrittene Beriberi-Krankheit
- Diabetes mellitus
- fortgeschrittene Lebererkrankungen
- maligne Hyperthermie
- Urämie
- schwere Herzinsuffizienz
- Schwermetallvergiftung (Arsen, Antimon, Gold, Quecksilber)
- Muskeldystrophie/Mitochondriopathien
- von Gierke's Krankheit.

Diagnostische Wertigkeit. Pyruvat kann ein wertvoller, ergänzender Parameter der Laktatbestimmung sein.

Pyruvatkinase

S. HOLDENRIEDER, P. STIEBER

Synonym(e). PK

Englischer Begriff. pyruvate kinase

Definition. Die Pyruvatkinase ist ein glykolytisches Enzym, welches die Umwandlung von Phosphoenolpyruvat zu Pyruvat katalysiert.

Struktur. Es existieren mehrere gewebespezifische Isoformen der Pyruvatkinase wie die M1-PK in Muskel- und Hirngewebe, L-PK in Leber- und Nierengewebe sowie R-PK in Erythrozyten. Während der Entwicklung von malignen Prozessen wurde die Expression einer tumorspezifischen M2-PK (► **Tumor-M2-Pyruvatkinase**) beschrieben. Die Pyruvatkinase kann in tetramerer oder dimerer Form vorkommen.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Die Pyruvatkinase ist ein

ubiquitär vorkommendes Enzym der Glykolyse. Bei Hämolyse wird es vermehrt aus Erythrozyten freigesetzt.

Funktion und Pathophysiologie. Die Pyruvatkinase ist im Serum erhöht bei verschiedenen malignen Karzinomen insbesondere im fortgeschrittenen Stadium, außerdem bei Herzinfarkt, Infekten und Polytraumata.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Analytik. Enzymatischer Test, Enzymimmunoassay (EIA)

Konventionelle Einheit. U/mL (KU/L)

Indikation. Allgemeiner Aktivitätsmarker bei malignen Tumoren

Interpretation. Stark erhöhte Werte der Pyruvatkinase finden sich im Serum bei metastasierten Karzinomen verschiedener Lokalisation, außerdem bei Herzinfarkt, Infekten und Polytraumata. Bei letzterem wird die Pyruvatkinase aus aktivierten Granulozyten freigesetzt. Gegenüber heute standardisiert eingesetzten Tumormarkern bietet die Pyruvatkinase keinen Vorteil für die Diagnostik von Tumorerkrankungen.

Diagnostische Wertigkeit. Allgemeiner Aktivitätsmarker bei malignen Tumoren

Literatur. Diamandis E, Fritsche HA, Lilja H et al (2002) Tumor markers. Physiology, pathobiology, technology, and clinical applications. 1st edn. AACCC Press, Washington DC

Pyruvatkinase, in Erythrozyten

H. BAUM

Englischer Begriff. pyruvate kinase; erythrocytes

Definition. Enzym, das die Konversion von Phosphoenolpyruvat zu Pyruvat katalysiert.

Die Pyruvatkinase ist ein Enzym der anaeroben Glykolyse und katalysiert die Reaktion von 2-Phosphoenolpyruvat zu Pyruvat unter Übertragung der Phosphatgruppe auf ein ADP und Bildung von ATP. Das Enzym existiert in insgesamt vier Isoformen, wobei die Isoform PK-R in Erythrozyten vorkommt. Mutationen im PK-R-Gen, die mit einer verminderten Aktivität des Enzyms in den Erythrozyten einhergehen, führen zu hereditären nichtsphärozytischen hämolytischen Anämien. Es sind bis heute mehr als 100 verschiedene Mutationen im PK-Gen gefunden worden, wobei nur doppelt heterozygote oder homozygote Merkmalsträger klinische Symptome zeigen. Dabei ist der genaue Mechanismus, der schließlich zur Hämolyse führt, noch nicht aufgeklärt.

Die Diagnose führt über die Bestimmung der Enzymaktivität in den Erythrozyten, wobei meist Aktivitäten zwischen 5–40 % der normalen Enzymaktivität gefunden werden. Die normale PK-R-Aktivität beträgt $20,2 \pm 2,2$ μmol Substratumsatz/g Hb/min. Im antikoagulierten Blut ist der Parameter bei +4 °C 1 Woche stabil, nach Präparation des Hämolysates muss dieses jedoch sofort analysiert werden.

Literatur. Zanella A (2000) Red cell pyruvate kinase deficiency: from genetics to clinical manifestation. *Baillière's Clinical Haematology* 13:57–81

PYY

► Peptid YY

PZ

► Cholecystokinin; ► Pankreozymin; ► Protein Z