

A

A

Definition. Straßenname/Deckname für Amphetamin (► Straßennamen, von Drogen: Amphetamine).

Aβ42

► β-Amyloidpeptid

A posteriori odds

Synonym(e). Nachtest odds

Englischer Begriff. a posteriori odds

Definition. Das a posteriori odds gibt das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit an, dass eine Person mit positivem Testergebnis auch tatsächlich erkrankt ist, zur Wahrscheinlichkeit, dass eine Person mit positivem Testergebnis tatsächlich nicht erkrankt ist.

i Das a posteriori odds wird üblicherweise geschätzt durch den Quotienten $[a/(a+b)]/[1 - a/(a+b)]$ (Bezeichnungen siehe ► Vierfeldertafel, Tabelle 2).

Literatur. Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

a posteriori Wahrscheinlichkeit

► Vorhersagewert, positiver

A priori odds

Synonym(e). Vortest odds

Englischer Begriff. prior odds, a priori odds

Definition. Das a priori odds gibt das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit dafür an, dass eine zufällig ausgewählte Person erkrankt ist, zur Wahrscheinlichkeit dafür, dass eine zufällig ausgewählte Person nicht erkrankt ist.

i Der Begriff a priori odds wird häufig im Zusammenhang mit ► diagnostischen Tests verwendet. Das a priori odds wird üblicherweise geschätzt durch den Quotienten $((a+c)/n)/(1-(a+c)/n)$ (Bezeichnungen siehe ► Vierfeldertafel, Tabelle 2).

Literatur. Zweig MH, Campbell G (1993) Receiver-operating characteristic (ROC) Plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine. Clin Chem 39:561-577

a priori Wahrscheinlichkeit

► Prävalenz

AAk gegen Schilddrüsen-spezifische Peroxidase

► Thyreoperoxidase-Antikörper

β-A4-Amyloid-Protein

► β-Amyloidpeptid

AAS

► Atomabsorptionsspektrometrie

AAT

► Aminopyrinatetest

Abbau

► Degradation

Abbaustörungen, genetische

► Aminosäuren, hereditäre Abbaustörungen

Abblocken

► Blockieren

Abbruchcodon

► Stop-Codon

ABC-Transporter

Synonym(e). ATP-binding-cassette Transporter

Englischer Begriff. ATP-binding-cassette transporter

Definition. ABC-Transporter sind eine Familie von Transmembranproteinen, die verschiedenste Substanzen einschließlich Medikamenten über zelluläre Membranen transportieren können.

i Alle ABC-Transporter besitzen eine Nukleotidbindungstasche (NBF) mit sog. Walker A und B Motiven. Funktionelle Transporter enthalten zwei NBFs und zwei Transmembrandomänen mit je 6 bis 11 transmembranen alpha-Helices.

Die ABC-Transporter Superfamilie hat derzeit ca. 50 Mitglieder in sieben Unterfamilien (A bis G). Die Funktion und das transportierte Substrat einiger ABC-Transporter konnten inzwischen geklärt werden. Genetische Defekte von ABC-Transportern führen zu verschiedenen Erkrankungen.

Daneben sind zahlreiche ABC-Transporter in den Efflux von Medikamenten und anderen Xenobiotika involviert. Dazu gehören der Multidrug Resistance (MDR) Transporter (ABCB1) sowie die MDR-Related Proteins (MRP) 1-3 (ABCC1-3). Sie haben deshalb in der Pharmakogenetik eine Bedeutung.

ABC-Transporter · Tab. 1

Transporter	Substrat	Genetische Erkrankung
ABCA1	Cholesterin	Tangier Erkrankung
ABCA3	?	Surfactant-Mangel
ABCA4	N-Retinylidene-PE	Stargardt Maculadystrophie
ABCC7 (CFTR)	Chloride ion channel	Cystische Fibrose

Literatur. Dean M (2002) The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. NCBBI publications <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bokkres.fcgi>

Abdampfen

► Eindampfen

Abdampfrückstand

Synonym(e). Trockenrückstand; Eindampfrückstand

Englischer Begriff. evaporation residue

Definition. Jene Bestandteile einer Analysenprobe, die unter den Bedingungen des Eindampfens durch Wärme und/oder Druckerniedrigung nicht verdampfbar sind.

❶ In der klinisch-chemischen Analytik ist es gewöhnlich der analytische Rückstand, der nach einer Flüssig-Flüssig-Extraktion und Eindampfen der nicht mit Wasser mischbaren organischen Phase zurückbleibt, anschließend durch ein geeignetes, mit Wasser mischbares, Lösungsmittel aufgelöst und schließlich der Analyse zugeführt wird.

Literatur. Falbe J, Regitz M (Hrsg) (1989) Römpp Chemie Lexikon. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Abell-Kendall-Verfahren

Englischer Begriff. Abell-Kendall-Procedure

Definition. Referenzmethode der quantitativen Cholesterinbestimmung

❶ Diese Modifikation der von Sperry und Brand beschriebenen Cholesterinbestimmung gilt als Referenzmethode. Sie basiert auf der Hydrolyse der Cholesterinester in der Probe mit nachfolgender Extraktion. ► **Cholesterin** wird dann mit einem Liebermann-Burchard Reagenz quantifiziert.

Literatur. Abell LL, Levy BB, Brodie BB et al (1951) Simplified methods for the estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity. J Biol Chem 195:3573–66

Abfrage

Synonym(e). Befundabfrage; Auftragsquery

Englischer Begriff. query

Definition. Selektion beliebiger Daten der Labor-EDV aus definierbaren Zeiträumen

❶ Eine Abfrage ermöglicht die Darstellung selektierter Daten, welche im Labor-EDV-System abgespeichert sind, aus einem definierten Zeitraum. Hierfür stehen unterschiedliche Auswahlbedingungen zur Verfügung, welche sich z.B. auf Einsender, Patienten, Materialien, Ergebnisse, Laborbereiche oder/und Auftrags Eigenschaften beziehen können. Angezeigt werden je nach Wunsch der gesamte Auftrag, auf den die definierten Bedingungen zutreffen, oder nur die gewünschten Analysen.

Abfragerterminal

Synonym(e). Terminal

Englischer Begriff. terminal

Definition. Datenstation mit Zugriff auf den Labor-EDV-Server

❶ Ein Terminal ist eine Station zur Eingabe (Tastatur) und Ausgabe (Bildschirm) von Daten an und vom Labor-EDV-Server. Ein reines Terminal verfügt weder über Speicher noch Prozessor und ist nicht in der Lage, Daten selbst zu verarbeiten. Moderne Labor-EDV-Systeme werden nicht mehr von Terminals aus bedient, sondern von Personal Computern mit einer graphischen Programmoberfläche (► **Client-Software**)

ABL Gen

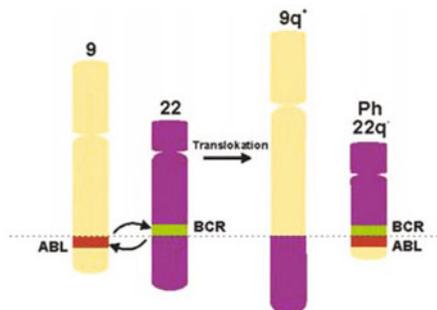
Englischer Begriff. ABL gene

Definition. Gen auf Chromosom 9; kodiert für ein Protein mit Tyrosin-Kinaseaktivität und sequenzspezifischer DNA-Bindungsaktivität.

❶ In spezifisch veränderter Form ist das ABL ► **Gen** an der Entstehung von Tumoren beteiligt. In über 90 % aller chronisch-myeloischer Leukämie-Fälle (CML) bzw. 5 % der Kinder und 20–25 % der Erwachsenen mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) besteht eine reziproke Translokation zwischen den langen Armen von ► **Chromosom 22** (22q11) und Chromosom 9 (9q34), die dazu führt, dass das ABL Gen in eine sogenannte „breakpoint cluster region“ (BCR) des Chromosoms 22 übertragen wird (Abb.). Das resultierende hybride Chromosom 22 wird als ► **Philadelphia-Chromosom** (oder Ph1) bezeichnet. Auf DNA-Ebene sind die Bruchpunkte innerhalb von ABL über einen weiten Bereich verstreut. Es entstehen in Abhängigkeit von der Integrationsstelle bei der Mehrheit der Ph1-positiven CML-Patienten bzw. bei 70 % der Ph1-positiven ALL-Fälle drei verschiedene Chimären: entweder Fusionen zwischen ► **Exon b2** von BCR und Exon a2 von ABL (b2a2), Exon b3 von BCR und Exon a2 von ABL (b3a2) oder Exon e1 von BCR und Exon a2 von ABL (e1a2). Die verschiedenen Fusionstranskripte können mittels RT-PCR (► **Polymerase-Kettenreaktion**) nachgewiesen werden und können als molekulare Marker (► **Tumormarker**) verwendet werden.

Literatur. Rowley JD (1973) Letter: A New Consistent Chromosomal Abnormality in Chronic Myelogenous Leukaemia Identified by Quinacrine Fluorescence and Giemsa Staining. Nature 243:290–293

Bartram CR, de Klein A, Hagemeijer A et al (1983) Translocation of *c-abl* Oncogene Correlates with the Presence of a Philadelphia Chromosome in Chronic Myelocytic Leukaemia. Nature 306:277–280



ABL Gen · Abb. 1

Ablehnbereich

Synonym(e). Bereich, kritischer; Verwerfungsbereich

Englischer Begriff. rejection region

Definition. Als Ablehnbereich eines statistischen Tests wird der Bereich für die beobachteten Werte der Prüfgröße bezeichnet, für den unter der Gültigkeit der ▶ Nullhypothese die ▶ Alternativhypothese angenommen wird.

i Fällt die Realisation der Prüfgröße in den Ablehnbereich, so ist ein Ereignis eingetreten, dem bei Zutreffen der Nullhypothese nur eine geringe Wahrscheinlichkeit zukommt. In diesem Fall wird man sich dafür entscheiden, die Nullhypothese zu verwerfen und die Alternativhypothese anzunehmen.

Komplementär zum Ablehnbereich ist der ▶ Annahmehbereich. Realisiert sich die Prüfgröße im Annahmehbereich, ist ein Ereignis eingetreten, dem bei Zutreffen der Nullhypothese eine hohe Wahrscheinlichkeit zukommt. Somit hat das Experiment keine gewichtigen statistischen Gründe geliefert, die Nullhypothese anzuzweifeln und die Nullhypothese wird nicht verworfen.

Literatur. Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Abnahmezeitpunkt

Englischer Begriff. sampling time

Definition. Zeitpunkt der Gewinnung eines Spezimens bzw. einer ▶ Probe.

i Der Abnahmezeitpunkt bezeichnet Datum und Uhrzeit der Gewinnung einer Probe bzw. eines Spezimens des Patienten in der Labor-EDV. Diese sind nur dem entnehmenden Arzt bekannt und werden von ihm auf dem Laborauftrag vermerkt. Idealerweise bietet der Markierungsbogen des Laboratoriums für die Auftragsanforderung entsprechende Ankreuzfelder. Die angegebenen Daten werden bei der Auftrags erfassung in der Labor-EDV für den Auftrag eingelsen.

Abrechnung

Synonym(e). Rechnungsstellung

Englischer Begriff. accounting

Definition. Gesamtheit aller Funktionen zur Rechnungsstellung in der Labor-EDV: Erfassung der Kostenträger für Patientenaufträge, Zuordnung eines Laborauftrags zu einer Gebührenordnung oder krankenhausinternen Leistungsverrechnung, Erstellung entsprechender Rechnungen für den Patienten oder Verrechnungsaufstellungen für krankenhausinterne Einsender, Zusammenfassung aller Laboraufträge eines oder mehrerer Aufenthalte zu einer Rechnung, Kontrolle der Vollständigkeit und Abrechnungsrelevanz, Regelwerke zur Rechnungsstellung, Rechnungsdruck, Buchung, Mahnwesen, Stornierung.

i

Abrechnung für den Patienten/Kostenträger

Die Abrechnung erfolgt zusammengefasst für den gesamten Aufenthalt oder bis zu einem definierten Stichtag an den Patienten. Hierfür müssen das entsprechende aktuelle Tarifwerk (Gebührenordnung) mit evtl. spezifisch ausgehandelten Faktoren im System hinterlegt und alle Analysenstammdaten der Labor-EDV mit der korrespondierenden Abrechnungsziffer versehen sein. Weiterhin muss im

entsprechenden Abrechnungsmodul des Labor-EDV-Systems ein Regelwerk mit sämtlichen gültigen Höchstwerten und Pauschalen (etwa der Intensivpauschale) hinterlegt sein. Die Rechnungsstellung kann als Einzelrechnung für einen Patienten oder Sammelrechnung für einen Einsender oder Kostenträger für spezifizierte Zeiträume ausgeführt werden. Der Ausdruck erfolgt mit Aufführung des Aufenthaltszeitraums, Angabe von Datum und Material der einzelnen Aufträge, Aufführung der Leistungsziffern nebst Beschreibung der durchgeführten Analysen. Berücksichtigung von Faktoren und vorgeschriebener Abschläge für den Rechnungsbetrag (z.B. 25% Abschlag für stationäre Laborleistungen). Wegen der Komplexität der Rechnungsstellung hat es sich als äußerst vorteilhaft erwiesen, Rechnungen auf Wunsch zunächst testweise außerhalb der offiziellen Rechnungsnummern erstellen und bei Fehlern dann problemlos löschen zu können. Benötigt werden leistungsfähige Funktionen für die Übersicht bezahlter Rechnungen und das Mahnwesen. Bei der Stornierung einer Rechnung wird diese gelöscht und aus dem Mahnwesen entfernt.

Krankenhausinterne Leistungsverrechnung

Sämtliche Analysenstammdaten können für die krankenhausinterne Leistungsverrechnung zusätzlich zur GOÄ/EBM-Abrechnung mit hausinternen Leistungsziffern hinterlegt werden, um die angeforderten Leistungen mit den spezifizierten Einsendern (Station, Abteilung, Klinik, Ambulanz) zu verrechnen.

Abrechnungstest

Synonym(e). Probe-Rechnungsstellung

Definition. Testweise Erstellung der Abrechnung eines bestimmten Auftrags im Labor-EDV-System.

i Nach Änderungen in der Stammdatenhinterlegung oder Abrechnungslogik ist eine Funktion im Labor-EDV-System zur testweisen Abrechnung eines einzelnen Auftrags, welche alle Regelungen (z.B. Höchstwerte und Pauschalen der Gebührenordnung für Ärzte [GOÄ]) berücksichtigt, essentiell. Die verwendete Gebührenordnung wird im Auftrag vorgegeben oder kann beim Testen manuell überschrieben werden.

Abschlussbericht

Synonym(e). Schlussbericht

Englischer Begriff. final report

Definition. Druck eines vollständigen Berichts aller durchgeführten Laboruntersuchungen eines Patienten zu einem spezifizierten Aufenthalt im Labor-EDV-System.

i Für den Abschlussbericht werden die Ergebnisse aller Bereiche des Labors (etwa Klinische Chemie, Hämatologie, Gerinnung, Serologie, Bakteriologie, Immunhämatologie, extern durchgeführte Analytik) für den aktuellen - oder spezifizierten vorherigen - Aufenthalt eines Patienten aufgezeigt. Der Bericht soll auch auf bestimmte Bereiche einschränkt sein oder - bei Verwendung einer Lebensnummer (PID) für den Patienten - auf Wunsch die Befunde vorhergehender Aufenthalte einschließen.

Abschwächer

▶ Attenuator

Absinth

Synonym(e). Grüne Fee

Englischer Begriff. absinth

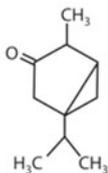
Definition. Alkoholisches Getränk (50–75 Vol% Ethanol), zu dessen Herstellung u.a. ein Extrakt aus Wermutkraut (*Artemisia absinthum*) verwendet wird.



Absinth · Abb. 1. "Der Absinthtrinker" Victor Oliva (1905), Cafe Slavia, Prag (Foto: C. u. T. Arndt)

1 Aufgrund des hohen Ethanolgehalts wird Absinth gewöhnlich verdünnt und mit Zuckerbeimengung (auch flambiert) konsumiert. Bei Verdünnung mit Wasser wechselt die smaragd-grüne Farbe zu einer opaleszierenden Weißfärbung (Dispersion der ätherischen Öle in Wasser).

Hauptwirkstoff des Absinths ist neben dem Alkohol das Thujon. Es wirkt erregend. Sein Wirkmechanismus ist jedoch noch unklar. Ein Großteil der (toxischen) Wirkungen wird dem hohen Alkoholgehalt des Absinths zugeschrieben. Dieser führt, wie auch der Wirkstoff Thujon, bei Dauerkonsum von Absinth zu Sucht, Übererregbarkeit und Halluzinationen (Grüne Fee, Abb. 1). Der Konsum von Absinth und Wermutöl (stark toxisch) war deshalb lange Zeit verboten. Seit 1991 ist ein Thujon-Anteil von 5 bis 35 mg/kg Spirituose in Abhängigkeit von deren Alkoholgehalt wieder zugelassen.



Absinth · Abb.2. Strukturformel von Thujon.

Literatur. Giebelmann R (2001) Kulturgeschichtliches zum Thujon. Toxichem + Krimtech 48:43–46

Absolutglied

► Achsenabschnitt

Absorbanz

► Lambert-Beer Gesetz

Absorptionskoeffizient

Englischer Begriff. absorption coefficient

Definition. Bezeichnung für den Bruchteil, um den die Intensität einer Strahlung (z.B. Lichtstrahlung, Röntgenstrahlung) beim Durchgang durch Materie (Messküvette eines Photometers oder Gewebe) abnimmt.

1 Je größer der Absorptionskoeffizient, desto stärker ist die Strahlungsabsorption. Details ► Lambert-Beer-Gesetz.

Literatur. Kortüm G (1962) Kolorimetrie, Photometrie und Spektrometrie. Eine Anleitung zur Ausführung von Absorptions-, Emissions-, Fluoreszenz-, Streuungs-, Trübungs- und Reflexionsmessungen. Springer-Verlag, Berlin Göttingen Heidelberg

Absorptionskoeffizient, molarer

► Lambert-Beer Gesetz

Absorptionsmaß, spektrales

► Lambert-Beer Gesetz

Absorptionsspektrometrie

► Spektrometrie/Spektroskopie

Absorptionsspektroskopie

► Spektrometrie/Spektroskopie

Abstrich

Englischer Begriff. smear

Definition. Entnahme von Untersuchungsmaterial von Schleimhäuten, Wunden oder anderen Oberflächen des Körpers mit dem Ziel der mikrobiologischen, zytologischen und/oder mikroskopischen Untersuchung.

1 Bei Verdacht auf Infektion mit Bakterien, Parasiten oder Pilzen kann durch Gewinnung eines Abstrichs die Lokalisation und Art des Erregers festgestellt werden. Je nach Symptomatik und Fragestellung unterscheidet man folgende Abstriche: **Rachen-** und **Tonsillenabstrich** (bei Verdacht auf eitrige Angina, Angina Plaut-Vincent, Diphtherie, Syphilis u.a.), **Urethralabstrich** und/oder **Vaginalabstrich** bei Verdacht auf Gonorrhoe, Chlamydieninfektion, Mykoplasmen- oder Trichomonadeninfektion sowie genitaler Herpes-Simplex -Infektion, **Wundabstrich** zur mikrobiologischen Abklärung nichtheilender Wunden sowie **Hautabstriche** bei allen Formen der Hautinfektion. Durchführung: Ohne vorherige Desinfektion der Abstrichfläche wird mit einem kräftigen Abstrich mit Hilfe des sterilen Abstrichtupfers der Inhalt auf den Tupfer übertragen und anschließend in ein Universaltransportmedium eingebracht und innerhalb von 6 Std. ins Labor weitergeleitet.

Spezielle Abstrich- und Transportbehälter und -medien ermöglichen Stabilität und Anzuchtung bestimmter Erreger für Anaerobier, Mykoplasmen oder Chlamydien.

Abundanz

Englischer Begriff. abundance

1 In der Genetik ist die Abundanz eine Bezeichnung für die durchschnittliche Anzahl von Molekülen einer spezifischen mRNA-Spezies pro Zelle. Typischerweise werden drei Häufigkeitsklassen unterschieden: mehr als 3500 Kopien pro Zelle (Klasse I); zwischen 20 und 3500 Kopien pro Zelle (Klasse II), bis zu 20 Kopien pro Zelle (Klasse III). Experimentell kann die Abundanz einer mRNA-Spezies mit Hilfe der Reassoziationskinetik-Analyse bestimmt werden, bei der die Rückbildung eines Doppelstranges aus zwei einzelsträngigen Nu-

kleinsäuremolekülen in Abhängigkeit von der Hybridisierungszeit verfolgt wird.

- In der Evolutionsbiologie bezeichnet die Abundanz die Gesamtzahl der Individuen einer Art bezogen auf eine bestimmte Fläche oder einen bestimmten Raum (Populationsdichte). Sie wird begrenzt durch dichteabhängige Faktoren (z.B. Konkurrenz zwischen den Individuen einer Art, Parasiten, Infektionskrankheiten) und dichteunabhängige Faktoren (z.B. Konkurrenz zwischen den Arten, Feinde, Klimaeinflüsse).

Abusus

Englischer Begriff. abuse

Definition. Die Zufuhr von Stoffen mit einer Zielsetzung, in einer Dosis oder einer Bezugsweise, die nach allgemeiner Meinung nicht akzeptiert werden kann.

① Abusus findet sich häufig bei Stoffen, die eine Abhängigkeit erzeugen. D.h. bei Entzug der betreffenden, regelmäßig verwendeten Substanz ergeben sich psychische und häufig auch physische Funktionsstörungen, die sich bei erneuter Zufuhr der Substanz zurückbilden. Die psychische Abhängigkeit ist gekennzeichnet durch ein zwanghaftes, auf Beschaffung und Zufuhr des Pharmakons gerichtetes Verhalten.

Abweichung

Synonym(e). Deviation

Definition. Wert minus Bezugswert (Referenzwert).

Literatur. (1994) Internationales Wörterbuch der Metrologie. 2. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Abweichungskomponente von Messungen, systematische

Englischer Begriff. bias of measurements

Definition. Differenz zwischen dem ▶ Erwartungswert der Messergebnisse und einem ▶ wahren Wert der Messgröße.

① Die an einer Stichprobe ermittelte systematische Abweichungskomponente der Messungen, die sich aus dem Mittelwert minus Bezugswert ergibt, stellt eine Schätzfunktion dafür dar.

Literatur. EN ISO 17511, 2003

ACA

▶ Anti-Centromer-Antikörper

ACA (vergleiche aber: Anti-Centromere-Antikörper)

▶ Cardiolipin-Antikörper

Acapulco Gold

Definition. Straßename/Deckname für Haschisch (▶ Straßennamen, von Drogen: Cannabinoide).

Acarboxyproteine

▶ Proteine, induziert durch Vitamin K-Mangel

ACAT

▶ Acyl-CoA-Cholesterin Acyltransferase

Accuracy, diagnostische

Synonym(e). Richtigkeit, diagnostische

Englischer Begriff. accuracy of a diagnostic test

Definition. Beschreibt die Fähigkeit eines diagnostischen Testverfahrens, zwischen zwei alternativen Gesundheitszuständen zu unterscheiden.

① Diagnostische Accuracy ist die grundlegende Eigenschaft eines diagnostischen Tests. Zweig (1993) definiert „diagnostische Accuracy“ als die Fähigkeit, zwischen zwei Subklassen von Individuen unterscheiden zu können, wenn dies klinisch notwendig erscheint. Diese Definition zielt auf die Qualität der Information ab und ist zu unterscheiden vom Aspekt des praktischen Nutzens der Information (Usefulness). Beides sind Aspekte zur Bewertung der Leistungsfähigkeit des Tests, wobei am Anfang die Bewertung der diagnostischen Accuracy steht. Vielfach wird die diagnostische Accuracy (Richtigkeit) durch den relativen Anteil korrekter Testentscheidungen beschrieben. Die diagnostische Accuracy wird üblicherweise geschätzt durch den Quotienten $(a+d)/(a+b+c+d)$ (Bezeichnungen siehe ▶ Vierfeldertafel; Tabelle 2).

Literatur. Zweig MH, Campbell G (1993) Receiver-operating characteristic (ROC) Plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine. Clin Chem 39:561–577

ACD A, B

▶ ACD-Mischungen

ACD-Lösung

▶ ACD-Mischungen

ACD-Mischungen

Synonym(e). ACD-Lösung; ACD A, B

Englischer Begriff. acid-citrate-dextrose solution, ACD-solution

Definition. Stabilisierende Lösung aus Natriumcitrat, Citronensäure und Glukose (acid citrate dextrose, ACD) zur Konservierung von Blutzellen, die in zwei Formen, A und B angewendet wird.

① Die 1963 von Bowman beschriebene Mischung aus Citratpuffer und Glukose (Dextrose) zur Stabilisierung von Blut (Erythrozyten) wird in zwei Formen A und B beschrieben, die sich in ihrer Zusammensetzung und ihrem Verhältnis zum Blut unterscheiden. Bei der ACD A-Formel beträgt das Verhältnis von Zusatz zu Blut 1:5,67, bei

ACD-Mischungen - Tab. 1

	A	B
Natriumcitrat	2,2 g	1,32 g
Citronensäure, wasserfrei	0,73 g	0,44 g
Glukose	2,45 g	1,47 g
H ₂ O ad	100 mL	100 mL
pH	5,05	5,1
Volumenanteil am Blutgemisch	15 %	25 %

der Formel B 1:3. Damit werden Erythrozyten über mindestens 21 Tage bei 1–6°C Lagerung konserviert. Bei der Blutspende weitgehend ersetzt durch die zusätzlich Adenin enthaltende Lösung SAGM. Siehe auch CPD-Stabilisator.

Literatur. Bowman HS (1963) Red Cell Preservation in Citrate-Phosphate-Dextrose and Acid-Citrate Dextrose. Transfusion 3:364–367

Ace

Definition. Straßenname/Deckname für LSD (► Straßennamen, von Drogen: LSD).

ACE

► Angiotensin-konvertierendes Enzym

ACE-Gen

► Angiotensin-konvertierendes Enzym Gen-Mutation

Acetacetat

► Acetoacetat

Acetaldehyd

Synonym(e). Ethanal; Ethylaldehyd; Essigsäurealdehyd

Englischer Begriff. acetaldehyde

Definition. Hochreaktiver Metabolit des oxidativen Ethanolabbaus, dessen ausgeprägte und längerzeitige Konzentrationserhöhung in Gewebe und Serum bei chronischer Alkoholbelastung zu alkoholbedingten Organschäden führen kann.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Alle bekannten oxidativen Abbauewege des ► Ethanols erzeugen Acetaldehyd (AAD) (Molmasse 44,04 g) (CH₃-CHO), der physiologischerweise durch NAD⁺-abhängige mitochondriale ► Acetaldehyddehydrogenase (ALDH-2) sehr effektiv oxidativ in ► Acetat überführt wird. Die stationären AAD-Konzentrationen in der Leber sind deshalb sehr gering. Im peripheren Blut nicht alkoholisierter Probanden sind nur sehr geringe bis nicht messbare AAD-Konzentrationen vorhanden. Am AAD-Abbau beteiligen sich außer der Leber in geringem Umfang auch periphere Gewebe, wie Mukosazellen des Magen-Darm-Traktes sowie Blut- und Knochenmarkszellen.

Funktion und Pathophysiologie. Erhöhte AAD-Konzentrationen im peripheren Blut treten bei chronischen Alkoholikern auf. Pathobiochemisch ist AAD auf Grund seiner hohen chemischen Reaktivität bedeutsam durch Stimulation der Bindegewebsynthese in den hepatischen Sternzellen (Ito-Zellen, Vitamin A-Speicherzellen) der Leber (Fibrose), Membranschädigung von Zellen und Mitochondrien (Nekrose), Verminderung protektiver Mechanismen (► Glutathion-Erniedrigung) und Bildung stabiler (kovalenter) intra- und extrazellulärer Proteinaddukte, z.B. mit Tubulin, ► Hämoglobin, ► Albumin, ► Kollagen. Diese Addukte können als Neoantigene zur Autoantikörperinduktion führen, die pathogenetische Relevanz für alkoholbedingte Lebererkrankungen haben (s.a. Ethanol, Abb. 4).

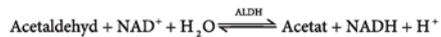
Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, heparinisertes Plasma, Enteiweißung mit eiskalter Percollsäure im Verhältnis 1:1, Zentrifugation und Neutralisation des Überstandes mit KOH.

Probenstabilität. Acetaldehyd ist flüchtig, deshalb ist die Bestimmung innerhalb von 3 h durchzuführen. In abgeschlossenen Röhrchen bei 4 °C ist der Analyt 2 Tage stabil.

Analytik. Für die quantitative Bestimmung stehen grundsätzlich zwei Verfahren zur Verfügung:

Enzymatische Methoden:

- Reduktion von Acetaldehyd durch Alkoholdehydrogenase in Anwesenheit von NADH zu Ethanol. Der NADH-Verbrauch ist der Menge an umgesetzten Acetaldehyd proportional und kann durch Absorptionsabnahme bei 334 oder 366 nm photometrisch gemessen werden.
- Konversion von Acetaldehyd zu Acetat in Anwesenheit von NAD⁺ und Aldehyddehydrogenase (aus Leber) gemäß folgender Reaktion:



Gebildetes NADH wird durch Zunahme der Absorption bei 334 nm oder 366 nm gemessen und ist der Menge des umgesetzten Acetaldehyds proportional. Die Nachweisgrenze beträgt ca. 3,2 µmol/L, die Präzision hat einen VK von ca. 3 %. Neben Acetaldehyd werden auch manche andere Aldehyde (z.B. Benzaldehyd, Glykonaldehyd), jedoch mit wesentlich geringerer Reaktionsgeschwindigkeit, umgesetzt.

Head-Space-Gaschromatographie

Sie stellt ein spezifisches Verfahren zur quantitativen AAD-Bestimmung in Blutproben dar.

Referenzbereich — Erwachsene. <2 µmol/L (Serum)

Indikation. Diagnose des Flush-Syndroms bei Verdacht auf Acetaldehyddehydrogenase-2-Defizienz.

Interpretation. Im Blut Gesunder ist die AAD-Konzentration im nüchternen Zustand sehr gering (an der Nachweisgrenze). Auch nach Alkoholzufuhr bleibt die Konzentration sehr niedrig (0 bis 2 µmol/L). Signifikante Konzentrationsanstiege werden beobachtet bei Probanden mit einem Acetaldehyddehydrogenase-2-defizienten Phänotyp (ALDH-22), der nach Alkoholzufuhr zum Flush-Syndrom führt und bei etwa 50 % der Japaner und Chinesen auftritt. Diesem Phänotyp liegt eine Punktmutation des ALDH-2 Gens zugrunde, die zu einem Austausch von Glutamat durch Lysin in Position 487 führt. AAD-Konzentrationen von 10 bis 50 µmol/L werden auf Grund dieses katalytisch inaktiven mitochondrialen ALDH-2-Isoenzym gemessen.

Diagnostische Wertigkeit. Eine Bestimmung von Acetaldehyd im Blut des ALDH-defizienten Personenkreises nach Alkoholbelastung kann die Diagnose sichern, die durch Mutationsanalyse der Aldehyddehydrogenase-2 zu bestätigen ist (Haarwurzelanalyse).

Literatur. Ferguson RA, Goldberg DM (1997) Genetic markers of alcohol abuse. Clin Chim Acta 257:199–250

Acetaldehyd, im Serum bei Alkoholmissbrauch

► Alkoholmissbrauchs-Kenngrößen

Acetaldehyd-Amin-Addukte

► Alkoholmissbrauchs-Kenngrößen

Acetaldehyddehydrogenase

Synonym(e). ALDH

Englischer Begriff. aldehyde dehydrogenases

Acetaldehyddehydrogenase · Tab. 1. Hauptformen der menschlichen Acetaldehyddehydrogenasen (ALDH)

ALDH-Typ	subzelluläre Lokalisation	K_m	Beteiligung am Ethanolabbau
ALDH1	Zytosol	30 μM	(+)
ALDH2	Mitochondrien	< 3 μM	++
ALDH22	Mitochondrien	-	Katalytisch inaktive, mutierte Form, führt zu Flush-Syndrom

Definition. ALDH gehören zu einer im Körper weit verbreiteten, mit höchster Aktivität in der Leber vorkommenden Gruppe von Aldehyddehydrogenasen, die breite Substratspezifität aufweisen und NAD^+ als Koenzym benötigen.

Die in zahlreichen Geweben vorkommenden ALDH oxidieren Aldehyde endo- und exogener Herkunft unter Verwendung von NAD^+ als Koenzym. In der Leber werden zwei Formen (ALDH1, ALDH2) des tetrameren, aus Untereinheiten der Molmassen 54,8 und 54,2 kD bestehenden Enzyms nach subzellulärer Lokalisation, K_m -Wert und katalytischen Eigenschaften unterschieden (Tabelle 1). Die mitochondrial lokalisierte ALDH2 übernimmt den Abbau des aus dem Ethanolstoffwechsel (► Ethanol) entstehenden ► Acetaldehyds, von dem über 90 % zu ► Acetat abgebaut werden. Polymorphismus der ALDH2 kann mit dem Verlust der katalytischen Aktivität einhergehen (ALDH2-defizienter Phänotyp), der das Ergebnis einer Punktmutation mit einem Austausch von Glutamat in Position 487 durch Lysin ist (ALDH22) und bei etwa 50 % der Japaner und Chinesen auftritt. Bei diesem Phänotyp kommt es nach ► Ethanolzufuhr zum „Flush-Syndrom“ als Ausdruck einer durch Acetaldehydakkumulation vermittelten Freisetzung von ► Katecholaminen und von vasoaktiven Substanzen aus Mastzellen (Symptome: akute Gesichtsrötung, Schwindel, Tachykardie, Kopfschmerzen, Übelkeit). Die ALDH2-Mutation kann z.B. durch Haarwurzelanalyse diagnostiziert werden.

Literatur. Ferguson RA, Goldberg DM (1997) Genetic markers of alcohol abuse. Clin Chim Acta 257:199–250

Acetaminophen

► Paracetamol

Acetat

Synonym(e). Essigsäuresalz; Ethansäuresalz

Englischer Begriff. acetate, ethanoic acid

Definition. Salz der Essigsäure (CH_3COOH)

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Der beim oxidativen Abbau des ► Ethanols entstehende ► Acetaldehyd wird von der Aldehyddehydrogenase NAD^+ -abhängig in den Mitochondrien zu Acetat oxidiert, das teilweise in den Intermediärstoffwechsel der Hepatozyten eingeschleust und letztlich zu CO_2 und Wasser oxidiert wird. Der größere Anteil dieses Stoffwechsels erfolgt im peripheren Gewebe (z.B. Muskel), sodass während der Ethanoloxidation erhöhte Blut-Acetat-Konzentrationen feststellbar sind. Die periphere Aufnahme von Acetat in das Gewebe ist konzentrationsabhängig.

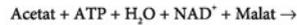
Funktion und Pathophysiologie. Es besteht eine hochsignifikante positive Korrelation zwischen der Blut-Acetat-Konzentration und der Rate der Ethanolelimination bei chronischen Alkoholikern. Bedingt durch einen beschleunigten Ethanolabbau durch Induktion des ► mikrosomalen Ethanol-oxidierenden Systems (MEOS) bei chronischem Alkoholabusus treten im Blut bei diesen Probanden nach Alkoholfuhr signifikant erhöhte Konzentrationen auf.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, heparinisiertes Plasma.

Probenstabilität. Acetat ist stabil und kann längere Zeit bei -20°C aufbewahrt werden.

Präanalytik. Enteiweißung mit Perchlorsäure und Entfernung von NAD^+ , NADH und Pyruvat im KOH-neutralisierten Überstand.

Analytik. Für die Bestimmung von Acetat steht ein zusammengesetzter enzymatisch-optischer Test über Acetyl-Coenzym A und Oxalacetat mit Bildung von $\text{NADH} + \text{H}^+$ gemäß folgender Bilanzreaktion zur Verfügung:



Es besteht eine lineare Proportionalität zwischen der Menge des umgesetzten Acetats und dem Anstieg der Absorption bei 334 nm oder 366 nm, die auf die Bildung von NADH zurückzuführen ist.

Die enzymatische Methode ist spezifisch für Acetat, weist eine Nachweisgrenze von ca. 0,005 mmol/L und einen VK von ca. 2 % auf. Gaschromatographische Methoden sind sehr aufwendig, haben jedoch eine höhere Sensitivität.

Referenzbereich — Erwachsene. Sehr variabel, ca. 0,03 bis 0,1 mmol/L Serum

Indikation. Diagnose des chronischen Alkoholabusus

Interpretation. Die im Vergleich zu alkoholabstinenten Personen bei chronischen Alkoholikern nach Alkoholbelastung deutlich erhöhten Acetatkonzentrationen im Blut werden als frühe Kenngröße des Alkoholismus bzw. der metabolischen Toleranz gegenüber Alkohol mit einer Sensitivität von 65 %, Spezifität von 92 % und einem Vorhersagewert von 84 % empfohlen.

Literatur. Korri UM, Nuutinen H, Salaspuro M (1985) Increased Blood Acetate: A New Laboratory Marker of Alcoholism and Heavy Drinking. Alcoholism: Clin Exp Res 9:468–471

Acetat, im Serum bei Alkoholmissbrauch

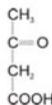
► Alkoholmissbrauchs-Kenngrößen

Acetessigsäure

► Acetoacetat

Acetoacetat

Synonym(e). Acetacetat; Acetessigsäure; β -Ketonbuttersäure



Acetoacetat · Abb. 1 Struktur von Acetoacetat

Englischer Begriff. acetoacetate

Definition. Keton (C-Atom 3) der Buttersäure.

i Acetoacetat wird zu den Ketonkörpern gerechnet. Diagnostisch wird es gemeinsam mit Aceton semiquantitativ im Urin als ▶ **Ketonkörper** erfasst.
Molmasse: 101,09 g

Aceton

Synonym(e). 2-Propanon; Dimethylketon; Azeton

Englischer Begriff. acetone, 2-propanone, dimethylketone



Aceton - Abb. 1 Struktur von Aceton

Definition. Einfachstes Keton mit 3 Kohlenstoffatomen ($\text{CH}_3\text{-CO-CH}_3$).

i Entsteht im Stoffwechsel aus Acetyl-CoA. Gehört mit Acetoacetat und β -Hydroxybuttersäure zu den sog. Ketonkörpern, die im Urin z.B. bei einer diabetischen Stoffwechsellaage auftreten.

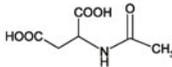
Literatur. Kruse-Jarres JD, Reinauer H, Witt I (1995) Kohlenhydratstoffwechsel. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg.) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart New York
Löffler G, Petrides PE (1997) Biochemie und Pathobiochemie. 5. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

N-Acetylasparaginsäure

Synonym(e). N-Acetylaspartat (NAA)

Englischer Begriff. N-acetylaspartic acid

Definition. Kommt im Zentralnervensystem (ZNS) in erster Linie in den Neuronen vor. Sie dient in der klinischen NMR-Spektroskopie als nichtinvasiver Indikator



N-Acetylasparaginsäure - Abb. 1

für neuronale Funktionsfähigkeit.

Struktur. $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_5$

Molmasse. 175,14 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. N-Acetylasparaginsäure wird aus Acetyl-CoA und Asparaginsäure durch die NAA Synthase (AcetylCoA/L-Aspartat N-Acetyltransferase) gebildet. Die NAA Synthase kommt vor allem in den Neuronen vor. Die Aspartoacylase (N-Acetylasparagin-Amidohydrolase), ein hydrolytisches Enzym, das die Acetyl-Einheit wieder abspaltet, kommt dagegen im Myelin und Glia vor.

N-Acetylasparaginsäure verteilt sich in allen Körperflüssigkeiten und wird renal ausgeschieden.

Funktion und Pathophysiologie. Ein Defekt der Aspartoacylase (N-Acetylasparagin-Amidohydrolase) resultiert in einer übermäßigen Anhäufung von N-Acetylaspa-

raginsäure im ZNS. Dadurch wird die normale Myelinisierung behindert und es kommt zu einer fortschreitenden spongiös-schwammigen Degeneration der weißen Hirnsubstanz.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Urin, in Ausnahmefällen Liquor oder Plasma

Analytik.

- durch Flüssig-flüssig-Extraktion im sauren Medium mittels Ethylacetat oder Diethylether
- mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie als Di- und Tri-Trimethylsilylester.

Als Di-Trimethylsilylester

Retentionsindex RI:1672

M^+ (m/z): 319

Quant Ion (m/z): 158

Conf. Ion (m/z): 202

Als Tri-Trimethylsilylester

Retentionsindex RI:1689

M^+ (m/z): 391

Quant Ion (m/z): 274

Conf. Ion (m/z): 184

Internationale Einheit. mmol/mol Kreatinin (Urin)

$\mu\text{mol/L}$ (Plasma, Liquor)

Referenzbereich — Kinder. <2 mmol/mol Kreatinin
Pathologischer Bereich: 1000 bis 7000 mmol/mol Kreatinin

Indikation. Leukodystrophie, progrediente psychomotorische Retardierung

Interpretation. Eine erhöhte Ausscheidung von N-Acetylasparaginsäure im Urin weist auf einen Morbus Canavan, eine leukodystopische Erkrankung des ZNS infolge einer Defizienz der Aspartoacylase hin.

Diagnostische Wertigkeit. Die diagnostische Wertigkeit einer erhöhten Urinausscheidung von N-Acetylasparaginsäure für einen Morbus Canavan ist sehr hoch. Eine enzymatische oder molekularbiologische Bestätigungsdiagnostik ist möglich.

Literatur. Blau N, Duran M, Blaskovics ME et al (eds) Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases. 2nd edn. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

N-Acetylaspartat (NAA)

▶ N-Acetylasparaginsäure

Acetylcarnitin

Englischer Begriff. acetylcarnitine

Definition. Produkt der enzymatisch-katalysierten Reaktion von L-Carnitin und Acetyl-CoA mittels Carnitin-Acetyltransferase.

i Das nach der reversiblen Übertragung von aktivierten Acetylgruppen zwischen Carnitin und CoA mittels Carnitin-Acetyltransferase entstandene Produkt wurde 1955 von Friedman und Fraenkel beschrieben.

$\text{L-Carnitin} + \text{Acetyl-CoA} \rightleftharpoons \text{L-Acetylcarnitin} + \text{CoA}$
L-Carnitin ist ein essentieller und integrierter Bestandteil der Prozesse des Fettsäurenabbaus in den Mitochondrien und steht in enger Beziehung zum Acetyl-CoA. Acetylcarnitin kann als Acetylpuffer oder als Speicher von Acetylgruppen betrachtet werden.

Acetylcarnitin als Produkt oben beschriebener Reaktion wird in beinahe allen Körperflüssigkeiten gefunden und

wird über die Niere ausgeschieden. Im Hungerzustand ist Acetylcarnitin der Hauptbestandteil aller Plasma-Acylcarnitine.

In der Frühphase der Ischämie kommt es zur Erhöhung des Acetylcarnitingehaltes im Herzmuskel und mittels *in vitro* Untersuchungen konnte eine protektive Wirkung auf die Ischämie nachgewiesen werden. Diese wurde allerdings von Propionylcarnitin deutlich übertroffen. Aus diesem Grunde fand Acetylcarnitin keinen Einsatz in der Therapie.

Literatur. Friedman S, Fraenkel G (1955) Reversible Enzymatic Acetylation of Carnitine. Arch Biochem Biophys 51:491–501

Gürtler AK, Löster H (1996) Carnitin und seine Bedeutung bei der Pathogenese und Therapie von Herz- und Kreislaufkrankungen. Ponte Press, Bochum

Acetylcholinesterase

► Pseudocholinesterase (PCHE)

Acetylcholinrezeptor-Antikörper

Synonym(e). AChR-Antikörper

Englischer Begriff. acetylcholine receptor antibodies

Definition. Autoantikörper gegen Acetylcholin-Rezeptoren.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Das korrespondierende Antigen ist auf der motorischen Endplatte der Skelettmuskelfasern lokalisiert. Der Acetylcholinrezeptor der Skelettmuskulatur ist aus zwei α - sowie je einer β -, δ - und γ - bzw. ϵ -Einheit zusammengesetzt. Gegen alle Untereinheiten können Autoantikörper gebildet werden, die meisten sind jedoch gegen eine Region des extrazellulären Teils der α -Ketten gerichtet. Die α -Ketten enthalten auch die Bindungsstellen für den Neurotransmitter Acetylcholin bzw. seine Agonisten wie Nikotin oder Toxine wie α -Bungarotoxin.

Funktion und Pathophysiologie. Die korrespondierenden Autoantikörper binden sich an die Acetylcholinrezeptoren der motorischen Endplatte und behindern die neuromuskuläre Reizübertragung. Die Antikörper-beladenen Rezeptoren werden darüber hinaus in die Zellen aufgenommen und abgebaut, wodurch sich ihre Anzahl reduziert. Es stehen nicht mehr ausreichend viele Acetylcholinrezeptoren für die neurogene Muskelaktivierung und damit die Muskelkontraktion zur Verfügung. Wiederholte Nervenimpulse verschlimmern die Situation, da die verbliebenen Acetylcholinrezeptoren hierdurch noch desensitiviert werden. Das Resultat sind Muskelschwäche und extreme Ermüdbarkeit der Skelettmuskeln. Die ausgeprägte Schwäche lebenswichtiger Muskeln kann zum Tode führen. Das entsprechende Krankheitsbild wird als Myasthenia gravis (MG) bezeichnet.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Probenstabilität. Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

Analytik. Acetylcholinrezeptor-Antikörper werden derzeit mittels Radiorezeptorassays bestimmt: Nach Inkubation des Patientenserums mit ¹²⁵I-Bungarotoxin-markierten, gereinigten Acetylcholinrezeptoren wird durch einen Sekundäranantikörper präzipitiert und die Radioaktivität im Präzipitat gemessen. Zuverlässige ELISA-Systeme gibt es

noch nicht, durch indirekte Immunfluoreszenz an Gewebeschnitten sind diese Antikörper nicht darstellbar.

Referenzbereich — Erwachsene. negativ: <0,25 nmol/L; grenzwertig: 0,25 bis 0,40 nmol/L; positiv: ab 0,40 nmol/L

Referenzbereich — Kinder. siehe Erwachsene

Indikation. Myasthenia gravis

Interpretation. Anti-Acetylcholinrezeptor-Antikörper gelten als pathognomonisch für die MG. Bei 75 bis 90 % der Patienten mit aktiver und generalisierter MG und bei 45 bis 70 % der Personen mit okulärer Myasthenie sind die Autoantikörper nachweisbar. Bei Patienten mit erblichen Formen der MG (etwa 5 bis 10 % aller Fälle) werden keine Autoantikörper gefunden. Die diagnostische Spezifität der ACHRAb für die MG ist nahezu 100 %, auch gegenüber anderen muskulären Erkrankungen. Die Bestimmung eignet sich gut zur Überwachung des individuellen Krankheitsverlaufs, da ihre Serumkonzentration mit der Intensität der Muskelschwäche korreliert.

Literatur. McConville J, Vincent A (2002) Diseases of the neuromuscular junction. Curr Opin Pharmacol 2:296–301
Lindstrom JM (2000) Acetylcholine receptors and myasthenia. Muscle Nerve 23:453–477

Acetyl-CoA

► Pantothersäure

Acetyl-CoA: α -Glukosaminid-N-Acetyltransferase

► Mukopolysaccharide

Acetyl-Coenzym A

► Pantothersäure

N-Acetyl-Galaktosamin-4-sulfat-sulfatase

► Mukopolysaccharide

N-Acetyl-Galaktosamin-6-sulfat-sulfatase

► Mukopolysaccharide

N-Acetyl- α -D-glukosaminidase

► Mukopolysaccharide

N-Acetyl- β -D-Glukosaminidase

Synonym(e). β -Hexosaminidase; EC 3.2.1.30; β -NAG

Englischer Begriff. N-acetyl- β -D-glucosaminidase, N-acetyl- β -D-hexosaminidase

Definition. β -NAG ist eine weit verbreitete, lysosomale Glykosidase des Glykosaminoglykan-, Glykoprotein- und Glykolipidabbaus, deren Aktivitätsanstieg im Serum zur Diagnostik und Verlaufskontrolle fibroproliferativer chronisch-aktiver Lebererkrankungen eingesetzt wurde.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Das nahezu ubiquitär vorkommende, hochmolekulare (Molmasse 130 kD), lysosomale Enzym tritt mit hohen Aktivitäten in Thymus, Nebennieren, Hoden, Leber, Milz, Niere und Pankreas auf und spaltet die β -glykosidische Bindung von N-Acetyl-Glukosaminiden und N-Acetyl-Galaktosaminiden im Katabolismus der Glykokonjugate.

Funktion und Pathophysiologie. Aktivitätserhöhungen im Serum des vorwiegend in Hepatozyten, aber auch in Kupferzellen und Gallengangsepithelzellen vorkommenden Enzyms treten u.a. bei fibrotischen chronisch-aktiven und cholestatischen Lebererkrankungen auf.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Heparin-Plasma

Probenstabilität. Analyt ist für 15 Tage bei 4 °C stabil.

Analytik. Das Substrat *p*-Nitrophenyl-N-Acetyl- β -D-Glukosaminid wird bei pH 4,3 gespalten. Die Reaktion wird mit einem Glycin-NaOH-Puffer, pH 10,5 terminiert. Freigesetztes *p*-Nitrophenol im Überstand wird photometrisch bei 405 nm gemessen.

Referenzbereich — Erwachsene. 10 bis 32 U/L, Messtemperatur 37 °C

Indikation. Diagnostik und Verlaufskontrolle fibroproliferativer Lebererkrankungen.

Interpretation. Das Enzym wurde im Serum zur Diagnose und Verlaufskontrolle fibroproliferativer Lebererkrankungen gemessen, ist jedoch heute kaum noch von diagnostischem Interesse. Chronisch-aktive Lebererkrankungen und akute Hepatitis führen zu stark erhöhten β -NAG-Aktivitäten, die mit dem Grad der Fibrogenese und mit Nekroseparametern korrelieren sollen.

Diagnostische Wertigkeit. Untersuchungen weisen auf diagnostisch unzureichende Vorhersagewerte, mangelnde Organspezifität und Krankheitsspezifität hin. Eine Verbesserung der diagnostischen Kriterien lässt sich durch Kombination mit der Bestimmung der β -Monoaminoxidase im Serum erreichen. β -NAG ist heute durch andere β -Fibrose-Kenngrößen ersetzt.

Literatur. Gressner AM, Roebuck P (1982) Predictive values of serum N-acetyl- β -D-glucosaminidase for fibrotic liver disorders – correlation with monoamine oxidase activity. Clin Chim Acta 124:315–326

N-Acetyl-Glukosamin-6-sulfat-sulfatase

▶ Mukopolysaccharide

N-Acetylglucosaminyltransferase-Mangel

▶ HEMPAS-Antigen

Acetylmorphin

▶ Opiate

N-Acetylneuraminsäure, lipidgebundene

▶ Sialinsäure, lipidgebundene

Acetylsalicylsäure

▶ Salicylate

AChE in Liquor (CSF)

▶ Liquor-Acetylcholinesterase

AChR-Antikörper

▶ Acetylcholinrezeptor-Antikörper

Achsenabschnitt

Synonym(e). Absolutglied; Intercept

Englischer Begriff. intercept

Definition. Der Achsenabschnitt beschreibt den Schnittpunkt der \blacktriangleright Regressionsgeraden einer \blacktriangleright linearen Regression mit der Y-Achse.

① Die Schätzer für den Achsenabschnitt und den \blacktriangleright Regressionskoeffizienten einer linearen Regression sollen so bestimmt werden, dass die resultierende Regressionsgerade möglichst gute Schätzungen für die möglichen Ausprägungen des Y-Merkmals liefert. Als Kriterium zur Beurteilung der Güte dieser Schätzung eignet sich die \blacktriangleright Residualquadratsumme. Die \blacktriangleright Schätzer für den Achsenabschnitt und die Regressionskoeffizienten werden dann so bestimmt, dass die Summe der quadrierten vertikalen Abweichungen der beobachteten Messwerte von den durch die Regressionsgerade vorhergesagten Werten minimal wird (Methode der kleinsten Quadrate).

Literatur. Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Acid

Definition. Straßenname/Deckname für LSD (\blacktriangleright Straßennamen, von Drogen: LSD).

Acidose, metabolische

Englischer Begriff. metabolic acidosis

Definition. Die metabolische Acidose ist die durch Zunahme von fixen (nicht-flüchtigen) Säuren oder Verlust von Bicarbonat entstehende Störung des Säure-Basen-Gleichgewichts.

① Allen metabolischen Acidosen gemeinsam ist eine negativ tendierende Basenabweichung, eine Verminderung von cHCO_3^- sowie eine pH-Senkung, deren Ausmaß vom Grad der Kompensation abhängt.

Die Kompensation erfolgt durch Hyperventilation zur Senkung von pCO_2 . Sie ist bereits nach wenigen Stunden feststellbar, wenn nämlich die pH-Senkung die Strukturen des Atemzentrums erreicht hat. Die Entscheidung, ob die Störung in normaler Weise kompensiert ist oder nicht, kann mit Hilfe des Diagramms in Abb. 2 (Säure-Basen-Stoffwechsel) getroffen werden.

Es können drei Gruppen der metabolischen Acidose unterschieden werden.

Additionsacidosen durch eine gesteigerte Säureproduktion, die die Eliminationsrate übertrifft:

■ **Ketoacidose:** Diabetes mellitus, Hunger, Thyreotoxikose

■ **Laktatacidose Typ A** durch Hypoxie infolge Schock, Herzversagen, respiratorischer Insuffizienz, schwere Anämie, Ischämie und extreme muskuläre Aktivität (z.B. Krampfanfälle)

■ **Laktatacidose Typ B** durch folgende Ursachen: Stoffwechselstörungen: Glykogenose Typ I, Fructose-1,6-bisphosphatase-mangel, Fructoseintoleranz, Thiaminmangel, dekompensierter Diabetes mellitus, Leberversagen
Gewebsuntergang: Malignome, Leukämie, Verbrennungskrankheit, Massentransfusion

Vergiftungen: Cyanid, Methämoglobinämie, CO, Ethanol
Iatrogen: Biguanide (Metformin), Isoniazid, Fructose-, Sorbit- und Xylitinfusionen, D-Laktatresorption nach ausgedehnter Darmresektion.

■ **Hyperchlorämische Acidose:** Ureteroenterostomie, sigmoidale Neoblase, KCl-Substitution, Medikation mit NH_4Cl und Arginin- oder Lysinhydrochlorid

Acidose, metabolische · Tab. 1.

	Proximale RTA (Typ II)	Distale RTA (Typ I)	Hyperkaliäm. RTA (Typ IV)
Hypercalciurie, Nephrolithiasis, Nephrokalzinose, Osteomalazie	selten	oft	selten
Diabetes renalis, Phosphatdiabetes und andere tubuläre Störungen	oft	selten	selten
Anionenlücke i. Plasma	normal	normal	normal
cCl ⁻ i. Plasma	↑	↑	meistens ↑
cK ⁺ i. Plasma	↓ oder normal	↓	↑
cHCO ₃ ⁻ i. Plasma	> 15 mmol/l	< 15 mmol/l	> 15 mmol/l
Minimaler Urin-pH während Acidämie	< 5,5	> 5,5	> 5,5
Urin-pH im Säurebelastungstest	< 5,5	> 5,5	< 5,5
Einfluss von Bicarbonatgabe	unwirksam	wirksam	wirksam

- **Weitere Intoxikationen:** Salizylate, Methanol (Formiatzidose), Paraldehyd, Ethylenglykol.

Subtraktionsacidosen durch Verlust bicarbonatreicher Sekrete:

- Verlust von Duodensaft durch Drainage, Diarrhoe, Pankreasfistel.

Retentionsazidosen durch Beeinträchtigung der Nierenfunktion:

- **Global-renale Acidose** bei akutem Nierenversagen, Niereninsuffizienz, Schrumpfniere (Kreatinin, Kalium, und Phosphat im Plasma erhöht, Chlorid meistens normal)
- **Proximale renal-tubuläre Acidose (RTA Typ II)** durch Störung der HCO₃⁻-Reabsorption
- **Distale renal-tubuläre Acidose (RTA Typ I)** durch Störung der H⁺-Ausscheidung und der HCO₃⁻-Bildung
- **RTA Typ III** wird von einigen Autoren die gemischt proximal-distale RTA genannt.

Die RTA Typen I–III sind immer hyperchlorämisch und kommen vor bei:

Hereditären Erkrankungen, z.B. M. Wilson, Zystinose, Marfan-Syndrom, Lowe-Syndrom, Sichelzellanämie
Proteinstoffwechselstörungen, z.B. Myelom, Amyloidose, Nephrotisches Syndrom

Immunologische Erkrankungen, z.B. Lupus erythematoses, Sjögren-Syndrom, chronisch-aktive Hepatitis, Nierentransplantation

Spezielle Nierenkrankheiten, z.B. interstitielle Nephritis, obstruktive Uropathie, Markschwammnieren

Kalziumstoffwechselstörungen, z.B. Nephrokalzinose, Vit.D-Intoxikation, Hyperparathyreoidismus

Vergiftungen mit Blei, Cadmium, Quecksilber, Toluol
 Unerwünschte Wirkungen durch Therapie mit Acetazolamid, einigen Antibiotika, Chemotherapeutika Analgetika, Narkotika (Methoxyfluran), Antikonvulsiva (Topiramat), Lithium u.a.

- Hyperkaliämische renal-tubuläre Acidose (RTA Typ IV):

- Hyperkaliämische Acidose (RTA Typ IV)

Mangelnde Aldosteronwirkung: Primärer Aldosteronmangel, z.B. bei M. Addison, 21-Hydroxylasemangel. Sekundärer Aldosteronmangel durch Hyporeninämie bei diabetischer Nephropathie, obstruktiver und interstitieller Nephropathie, Nephrosklerose und extrazellulärer Volumenzunahme. Aldosteronresistenz

Medikamentös: Spironolacton, Amilorid, Triamteren, Daclofenac, Tacrolimus, Propofol.

Befunde bei renal-tubulären Acidosen

siehe Tabelle

Auswirkungen

Bei akuten metabolischen Acidosen werden die Auswirkungen im wesentlichen vom auslösenden Grundleiden bestimmt. Bei längerem Bestehen kann es zu negativer Kalzium- und Phosphatbilanz mit Osteoporose kommen.

Literatur. Kurtzman NA (2000) Renal Tubular Acidosis Syndromes. Southern Medical J 93:1042–1052

Swenson ER (2001) Metabolic Acidosis. Respiratory Care 46:342–353

Acidose, renale tubuläre

► Säureausscheidung, renale; Acidose, metabolische

Acidose, respiratorische

Englischer Begriff. respiratory acidosis

Definition. Die respiratorische Acidose ist die durch Anreicherung von Kohlendioxid (Hyperkapnie) infolge alveolärer Hypoventilation entstehende Störung des Säure-Basen-Gleichgewichts.

Allen respiratorischen Acidosen gemeinsam ist die Zunahme von pCO₂ und die Tendenz zur pH-Senkung, die je nach Grad der Kompensation unterschiedlich stark ausgeprägt ist.

Im Falle der **akuten** respiratorischen Azidose steht lediglich die Pufferung durch die Nicht-Bicarbonatpuffer zur Verfügung, bei der Bicarbonat im wesentlichen auf Kosten von Hb⁻ gebildet wird.

Laborkonstellation:

- pCO₂ mäßig bis stark erhöht, cHCO₃⁻ mäßig erhöht (bis ca. 32 mmol/L)
- Basenabweichung normal, pH relativ stark gesenkt (bis 7,1).

Bei der **chronischen** respiratorischen Acidose tritt im Verlauf mehrerer Tage die renale Bicarbonatbildung als Kompensationsvorgang hinzu (► **Säureausscheidung, renale**).

Laborkonstellation:

- pCO₂ mäßig bis stark erhöht, cHCO₃⁻ stark erhöht (bis ca. 50 mmol/L)
- Basenabweichung deutlich erhöht (bis ca. 15 mmol/L), pH nur mäßig gesenkt (bis ca. 7,25).

Die Entscheidung, ob die Störung in normaler Weise kompensiert ist oder nicht, kann mit Hilfe des Diagramms in Abb. 2 (► **Säure-Basen-Stoffwechsel**) getroffen werden. Vorkommen bei folgenden Störungen:

- Atemzentrum: Tumor, Hirnblutung, Enzephalitis, Ischämie, Narkotika, Pickwick-Syndrom
- Peripheres Nervensystem: Hohe Querschnittsläsion, doppelseitige Phrenicusparese, Polyneuropathie
- Muskulatur: Myasthenie, Botulismus, Myositis, Muskeldystrophie, Hypokaliämische Lähmung, Muskelrelaxantien, Operationstrauma
- Thorax: Deformitäten, Rippenserienfraktur, Pneumothorax
- Atemwege: Fremdkörper, Aspiration, Verschleimung, Tumor, bronchostenotisches Emphysem, Status asthmaticus im Ermüdungsstadium
- Lunge: Pneumonie, Lungenödem, Zystenlunge, Schocklunge, ARDS
- Mechanische Beatmung: Hypoventilation, zu hoher Totraumanteil.

Auswirkungen

Die respiratorische Acidose, die in der akuten Form mit heftiger Dyspnoe verbunden ist, stellt durch den gleichzeitig bestehenden Sauerstoffmangel stets einen lebensbedrohenden Zustand dar, der sofortiges Handeln erfordert. Es kann zu Tachykardie, Herzrhythmusstörungen und Blutdrucksteigerungen kommen. Weitere Auswirkungen sind Verwirrtheit, Tremor und Steigerung des Liquordrucks, Tendenz zur Hyperkaliämie und Hypochlorämie.

Literatur. Epstein SK, Singh N (2001) Respiratory Acidosis. Respiratory Care 46 (4):366–383

ACLA
 ▶ Cardiolipin-Antikörper

Acrosomal serine protease inhibitor
 ▶ Protein-C-Inhibitor, PCI

ACT
 ▶ α1-Antichymotrypsin ▶ Gerinnungszeit, aktivierte

ACTH
 ▶ Adrenokortikotropes Hormon

ACTH-/Kortisol-Stimulation
 ▶ Insulin-Hypoglykämie-Test

ACTH-Stimulation
 ▶ Metopiron-Test

ACTH-Test

Synonym(e). Synacthen-Test

Englischer Begriff. ACTH stimulation test

Definition. Mit einer ACTH-Applikation wird die Stimulierbarkeit der Nebennierenrinde über einen Kortisolanstieg spezifisch getestet.

Durchführung.

- 1. Blutentnahme: 6–10 Uhr für die Bestimmung von Kortisol bzw. 17-Hydroxyprogesteron
- 1 Ampulle 250 µg ACTH 1-24 (Synacthen) i.v. als Bolus (Kinder 250 µg/m² Körperoberfläche)
- 2. Blutabnahme nach 60 Min. zur Bestimmung von Kortisol bzw. 17-Hydroxyprogesteron

Funktion und Pathophysiologie. Bei einer primären Nebennierenrinden(NNR)-Insuffizienz werden die restlichen noch funktionstüchtigen Zellen bereits maximal durch ACTH stimuliert, sodass die Applikation von exo-

gen zugeführtem ACTH keine weitere Steigerung der Kortisolsekretion mit sich bringt. Bei einer Atrophie der NNR infolge einer sekundären bzw. hypophysären NNR-Insuffizienz kann der Kortisolanstieg ebenfalls vermindert oder ganz aufgehoben sein.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Probenstabilität. ▶ Kortisol, ▶ 17-Hydroxyprogesteron.

Präanalytik. Vermeidung von Stress-Situationen, keine Östrogen- bzw. Glukokortikoid-Applikation.

Analytik. ▶ Immunoassay für ▶ Kortisol und ▶ 17-Hydroxyprogesteron

Indikation.

- Verdacht auf Nebennierenrinden-Insuffizienz
- Differentialdiagnostik des adrenogenitalen Syndroms (AGS):
 - homozygotes, klassisches AGS
 - heterozygote Form des AGS
 - nicht-klassische Form des adrenogenitalen Syndroms (late onset AGS)

Kontraindikation(en). Überempfindlichkeit gegenüber ACTH

Nebenwirkung(en). Seltene allergische Reaktionen

Interpretation.

1. Verdacht auf Nebennierenrinden-Insuffizienz:
 - Ein Kortisolanstieg auf über 550 nmol/L 60 min nach ACTH-Injektion schließt eine Nebennierenrinden(NNR)-Insuffizienz aus.
 - Ein geringerer Anstieg des Kortisols deutet auf eine NNR-Insuffizienz hin.
2. Verdacht auf adrenogenitales Syndrom (AGS) infolge eines 21-Hydroxylasemangels (CYP21-Gendefekt):
 - Beim homozygoten, klassischen AGS ist der Basalwert des 17-Hydroxyprogesterons bereits deutlich erhöht (über 30 nmol/L) und das Kortisol steigt nach ACTH-Gabe nicht oder nur geringfügig (unter 200 % bzw. auf weniger als 550 nmol/L) an.
 - Bei der heterozygoten Form des adrenogenitalen Syndroms (AGS) steigt das 17-Hydroxyprogesteron auf 7–30 nmol an.
 - Bei der nicht-klassischen Form des adrenogenitalen Syndroms (late onset AGS) steigt das 17-Hydroxyprogesteron auf über 30 nmol/L an.

ACTH-Test - Tab. 1

Kortisol	Anstieg auf > 200 % des Basalwertes bzw. auf über 550 nmol/L
17-Hydroxyprogesteron	Anstieg auf maximal 7,0 nmol/L

Literatur. Oelkers W (1996) Dose-Response Aspects in the Clinical Assessment of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis, and the Low-Dose Adrenocorticotropin Test. Eur J Endocrin 135:27–33

Activated Protein C binding protein
 ▶ Apolipoprotein H

ACT-PSA
 ▶ Prostataspezifisches Antigen, komplexiertes

Acylcarnitinprofil mit ESI-MS/MS aus Trockenblut

Englischer Begriff. acylcarnitine profiling in dried blood spot specimen

Definition. Simultane quantitative Bestimmung zahlreicher Acylcarnitine (=Carnitineester von Acyl-CoA Verbindungen, die aus dem Fettsäurestoffwechsel, dem Stoffwechsel organischer Säuren oder verzweigt-kettiger Aminosäuren stammen) mittels ESI-MS/MS im Trockenblut zur Früherkennung angeborener Stoffwechselkrankheiten im Neugeborenen-Screening und zur selektiven Stoffwechseldiagnostik und Therapieverlaufskontrolle.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Aus der Trockenblutprobe werden die Analyte mit Methanol extrahiert, zu Butylestern derivatisiert und in Gasform durch ein Elektrospray ionisiert. Die Ionen gelangen über elektrische Linsensysteme in das Tandemmassenspektrometer. Die Quantifizierung erfolgt über interne stabile Isotopenstandards und externe Kalibration.

Bei der Quadropol-Technologie erfolgt die Massenselektion durch Hochfrequenzfelder. Zur Fragmentierung wird eine mit Stickstoff gefüllte Kollisionseinheit verwendet. Durch spezifische Eltern- und Tochterionen-Experimente können die einzelnen Analyte identifiziert werden. (Siehe auch 17-Hydroxyprogesteron-Bestimmung aus Trockenblut, Abb. 2).

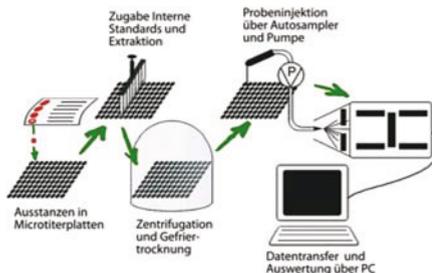
Acylcarnitine bilden bei der Fragmentierung ein geladenes Fragment der Masse $m/z = 85$. Für die Messung der Acylcarnitine wird deshalb die MS/MS im Precursor-Ionen-Scan-Modus ($m/z 85$) durchgeführt (MS 1 scannt 200 bis 500 D - MS 2 bleibt fix auf $m/z 85$). Das resultierende Acylcarnitinprofil umfasst freies Carnitin und Acylcarnitine der Kettenlänge C2 bis C18, deren β -Kohlenstoffatom des Acylrestes gesättigt, ein- oder zweifach ungesättigt, mono- oder dicarboxyliert und hydroxyliert sein kann.

Einsatzgebiet. Neugeborenen-Screening, Stoffwechseldiagnostik

Untersuchungsmaterial. Vollblut getrocknet auf Filterpapier (=Trockenblut)

Instrumentierung. Elektrospray-Tandemmassenspektrometer, Autosampler, HPLC-Pumpe, Mikrotiterfilterplatten, Mikrotiterplatten, Umlufttrockenschrank, Abblasstationen, Pipetten, Computer

Spezifität. Diagnostische Spezifität im Screening ca. 99 % Analytische Spezifität: unterschiedlich für die einzelnen Acylcarnitin-Species



Acylcarnitinprofil mit ESI-MS/MS aus Trockenblut · Abb. 1

Sensitivität. Diagnostische Sensitivität im Screening für die meisten Zielkrankheiten >99 % Analytische Sensitivität: 0,05 bis 2 $\mu\text{mol/L}$

Fehlermöglichkeit. Freies Carnitin wird durch Butylierung und Erhitzen falsch zu hoch bestimmt. Carnitinmangel führt zu falsch-niedrigen Werten der Acylcarnitine.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Praktikabilität: sehr gut Automatisierung: insbesondere bezüglich der Interpretation der Ergebnisse nur bedingt möglich Kosten: ca. 0,60 bis 3,50 €/Test (Chemikalien und Verbrauchsmaterialien), Gesamtkosten hängen von der Probenzahl ab.

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Die Bestimmung der Acylcarnitine mittels ESI-MS/MS stellt ein zuverlässiges, äußerst spezifisches und sensitives Verfahren zur Früherkennung einer ganzen Reihe angeborener Stoffwechselkrankheiten im Neugeborenen-Screening dar. Die Bestimmung ist außerdem von Wert für die selektive Stoffwechseldiagnostik und zur Therapieverlaufskontrolle von Stoffwechselkrankheiten.

Literatur. Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D et al (2003) Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. Pediatrics 111:1399-1406

Acyl-CoA-Cholesterin Acyltransferase

Synonym(e). ACAT

Englischer Begriff. acyl-CoA-cholesteryl acyltransferase

Definition. Intrazelluläres Enzym der Cholesterinveresterung

ⓘ Zwei Enzyme sind für die Veresterung von Cholesterin mit langkettigen Fettsäuren in der Zelle verantwortlich: ACAT1 und ACAT2. Die beiden zeigen Sequenzhomologien am Carboxylende. Das Gen für ACAT1 ist auf Chromosom 1 sowie ein hoch-homologes Gen auf Chromosom 7 lokalisiert. Die Veresterung von Cholesterin trägt zur zellulären Cholesterinhomöostase bei, indem überschüssiges freies Cholesterin als Fettsäureester gespeichert wird. Dieser Prozess ist vor allem in Makrophagen von Bedeutung, die große Mengen Cholesterin aufnehmen müssen. ACAT gilt als therapeutisches Target in der Atheroskleroseprävention.

Acyl-CoA-synthetase

► Fettsäuren-Thiokinase

N-Acylsphingosin

► Ceramid

ADA

► Adenosin-desaminase

ADAM

► Disintegrin-Metalloproteasen

Adam

Definition. Straßename/Deckname für MDMA (► Straßennamen, von Drogen: Amphetamine).

ADAMTS

▶ Disintegrin-Metalloproteasen

ADAMTS-4 (Aggrecanase-1)

▶ Aggrecanase

ADAMTS-5 (Aggrecanase-2)

▶ Aggrecanase

ADAMTS-13

▶ VWF-Cleaving Protease

Adaptation

▶ Adaption

Adaption**Synonym(e).** Anpassung; Adaptation**Englischer Begriff.** adaptation

①

- In der Evolution beschreibt die Adaption einen durch Selektion erworbenen Funktionswechsel einer Zelle, eines Gewebeverbandes oder eines Organs.
- In der Zellbiologie beschreibt die Adaption eine durch Amplitudenverringern des Rezeptorpotentials ausgelöste Verminderung der Empfindlichkeit einer Sinneszelle, auf die ein Reiz über längere Zeit und mit gleich bleibender Intensität einwirkt.
- In der Ophthalmologie (Augenheilkunde) bezeichnet Adaption eine durch Lidverengung, Pupillenreflex oder durch Auf- und Abbau des Sehfärbstoffes erwirkte Anpassung von Lichtsinneszellen an unterschiedliche Lichtstärken.

Adaptor**Synonym(e).** Schnittstellenwandler**Englischer Begriff.** adaptor, linker

Definition. Ein durch chemische DNA-Synthese erhaltener kurzer DNA-Doppelstrang (▶ **Oligonukleotid**) mit welchen die Enden zweier DNA-Moleküle miteinander verknüpft werden können.

①

Ein Adaptor wird so konstruiert, dass er z.B. das betreffende DNA-Ende zu einem Ende mit einem überstehenden DNA-Einzelstrang (▶ **sticky end**) ergänzt, der sich mit dem zu verknüpfenden anderen DNA-Ende zu einer stabilen Verbindung zusammenschließt.

Adaptor

▶ Linker

Addis-Count**Synonym(e).** Ausscheidungsrate von Leukozyten und Erythrozyten im Urin**Englischer Begriff.** Addis-Count

Definition. Methode zur Quantifizierung von Blutzellen im Urin. Dabei werden Aliquots von Sammelurin in der Zählkammer quantifiziert und die Anzahl der ausgeschiedenen Zellen pro Stunde angegeben.

① Bei der von Thomas Addis (1881–1926) 1926 beschriebene Methode wird der Sammelurin nach Mischen ohne Zentrifugation in eine Zählkammer gegeben und die Erythrozyten und Leukozyten durch Zählung quantifiziert. Durch Definition der Zählkammervolumina und des Sammelvolumens wird die Ausscheidungsrate pro Stunde berechnet (Addis-Count). Addis fand eine normale Ausscheidungsrate von 0–35500 Erythrozyten pro Stunde und 2700–152917 Leukozyten pro Stunde als Normalbereiche. Darüberhinaus schätzte er mit dieser Methode die Ausscheidungsrate von Zylindern mit 0–355 pro Stunde ab. Die Methode wurde im nephrologischen, insbesondere im pädiatrischen Bereich weltweit als Standardmethode gepflegt, ist aber wegen des Aufwands und der großen biologischen und methodischen Streuung als halbquantitative Methode anzusehen. Sie ist heute weitgehend verdrängt durch Teststreifenergebnisse und Quantifizierungen mit der ▶ **Durchflusszytometrie** und/oder digitalen Bilderfassung.

Literatur. Addis T (1926) The Number of Formed Elements in the Urinary Sediment of Normal Individuals. J Clin Invest 2:409–421

Addison, Sir Thomas

Lebensdaten. Englischer Arzt, geboren im Oktober 1795 bei Newcastle; gestorben am 19.6.1860 in Wellington Villas, Brighton.

Verdienste. 1812 begann er an der Universität von Edinburgh als medizinischer Kursteilnehmer.

Er graduierte 1815 und publizierte am ersten August als Doktor der Medizin mit der "Dissertatio medica inauguralis quaedam de syphillide et hydrargyro complexens" über die Therapie der Syphilis mit Quecksilber. Seit 1815 arbeitete er in der eigenen Praxis in London, gleichzeitig war er Arzt an einer öffentlichen Ambulanz. Sein besonderes Interesse betraf Hautkrankheiten und führte zur Erstbeschreibung der Hautpigmentveränderungen, die typisch für die nach ihm benannte Addison's Krankheit sind.

Ab Januar 1824 arbeitet Addison als Assistenzarzt am Guy's Hospital in London, ab 1837 als "full physician".

Die Geschichte des Morbus Addison begann mit Addison's erster Beschreibung in Form einer kurzen Anmerkung in der Londoner "Medical Gazette".

Weiterhin berichtete er seit 1843 in kleineren Vorträgen und 1849 bei der South London Medical Society über die perniziöse Anämie, genannt Addisons Anämie, publizierte über diese Erkrankung nicht selbst.

Addison litt seit vielen Jahren an Episoden schwerer Depressionen. Anfang 1860 zog er sich wegen dieser Depressionen zurück und unterrichtete auch nicht mehr.

Drei Monate später, am 19. Juni 1860, beging er Selbstmord.

Literatur. Sutherland FM (1960) Nova et Vetera. Thomas Addison 1793–1860. Br Med J 5194:304–305

Additiv**Englischer Begriff.** additive

Definition. Sammelbezeichnung für alle Stoffe, die in geringen Mengen anderen Stoffen zugesetzt werden, um deren Eigenschaften in gewünschter Art und Weise zu verändern.

①

Beispiele für Additive in der Klinischen Chemie sind ▶ **Antikoagulantien** (z.B. EDTA, Citrat, Heparin), Pro-

benstabilisatoren (z.B. EGTA, Glutathion, HCl_{dat} , NaF) und Reagenzienstabilisatoren (z.B. NaN_3).

Literatur. Falbe J, Regitz M (Hrsg) (1989) Römpp Chemie Lexikon. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Additive Eigenschaften

► Kolligative Eigenschaften

Adenin-phosphoribosyl-transferase

Synonym(e). APRT

Englischer Begriff. adenine phosphoribosyltransferase

Definition. Adenin-Phosphoribosyltransferase (APRT) ist ein wichtiges Enzym des Purin-Metabolismus, das die Wiederverwertung von Purinbasen aus dem Abbau von DNA und RNA ermöglicht (salvage pathway).

① Adenin-Phosphoribosyltransferase (APRT, EC 2.4.2.7) katalysiert die Bildung von Adenylat (AMP) aus Adenin und 5-Phosphoribosyl-1-Pyrophosphat (PRPP). Dadurch wird die Wiederverwertung von Adenin, das beim Abbau von DNA und RNA entsteht, ermöglicht. Beim sehr seltenen angeborenen Fehlen des Enzyms APRT wird Adenin durch die Xanthin-Oxidase zu 2,8-Dihydroxyadenin abgebaut und renal ausgeschieden. Da 2,8-Dihydroxyadenin schlecht wasserlöslich ist, kommt es schon früh zur Bildung von Nierensteinen und in der Folge zu Harnwegsinfekten und Niereninsuffizienz. Die Identifizierung der Steine erfolgt infrarotspektroskopisch. Der Nachweis des Enzymdefekts kann im Erythrozytenlysat mit radiochemischen Methoden oder über HPLC erfolgen. Darüberhinaus wurde ein Neugeborenen-Screening im Urin über Isotopenverdünnung und Gaschromatographie/Massenspektrometrie beschrieben.

Literatur. Kuhara T (2002) Diagnosis and monitoring of inborn errors of metabolism using urease-pretreatment of urine, isotope dilution, and gas chromatography mass spectrometry. J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci 781:497–517

Adenosin-desaminase

Synonym(e). ADA

Englischer Begriff. adenosine deaminase

Definition. Adenosin-desaminase (ADA) ist ein Enzym des Purinmetabolismus, durch das Adenosin zu Inosin und weiter zu Harnstoff abgebaut wird. Der angeborene ADA-Mangel ist eine wichtige Ursache der schweren kombinierten Immunmangelkrankheit (SCID, severe combined immunodeficiency disease).

① Adenosin-desaminase (ADA, EC 3.5.4.4) ist ein wichtiges Enzym des Purinmetabolismus. Durch ADA wird Adenosin zu Inosin desaminiert und über Hypoxanthin und Xanthin weiter zu Harnsäure abgebaut. Bei einem angeborenen ADA-Mangel kommt es zur Anhäufung von Adenosin und Desoxyadenosin und durch Phosphorylierung zu ca. 50-fach erhöhten dATP-Konzentrationen. Der schwere kombinierte Immundefekt (SCID), der bei ca 20 % der Patienten durch einen angeborenen ADA-Mangel ausgelöst wird, betrifft neben den T-Lymphozyten auch B-Lymphozyten und NK-Zellen. Ohne eine geeignete Therapie (z.B. intramuskuläre ADA-Injektionen, Knochenmarks-Transplantation oder Gentherapie) versterben die Patienten in den ersten Lebensmonaten an schweren, nicht beherrschbaren opportunistischen Infektionen. Der molekulare Mechanismus, durch

den ein ADA-Mangel zu dem Immundefekt führt, konnte bisher nur teilweise aufgeklärt werden. Beschrieben wurde die Hemmung der Ribonucleotid-Reduktase, die zur Synthese-Hemmung der anderen dNTPs und dadurch der DNA-Synthese und Zellproliferation führt. Daneben wurde ein Einfluss von Adenosin auf die Signaltransduktion über Adenosinrezeptoren auf den betroffenen Zellen und eine Apoptose-Induktion im Thymus beschrieben.

Der Nachweis des Enzymdefekts kann im Erythrozytenlysat mit radiochemischen Methoden oder über HPLC erfolgen. Darüberhinaus wurde eine Kapillarelektrophorese-Methode zum Nachweis der Metabolite und der Enzymaktivität im Urin und Erythrozyten beschrieben.

Literatur. Apasov SG, Blackburn MR, Kellems RE et al (2001) Adenosine deaminase deficiency increases thymic apoptosis and causes defective T cell receptor signalling. J Clin Invest 108:131–141

Hershfield MS, Mitchell BS (1995) Immunodeficiency diseases caused by adenosine deaminase deficiency and purine phosphorylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al (eds) The molecular and metabolic basis of inherited disease. McGraw-Hill, NewYork, pp 1725–1768

Carlucci F, Tabucchi A, Aiuti A et al (2003) Capillary electrophoresis in diagnosis and monitoring of adenosine deaminase deficiency. Clin Chem 49:1830–1838

5'-Adenosylcobalamin

► Vitamin B_{12}

Adenoviren

Englischer Begriff. adenovirus

Definition. Adenoviren sind ikosaedrische doppelsträngige DNA-Viren.

① Adenoviren wurden ursprünglich als cytopathogenes (lytisch wirkendes) Agens aus Zellkulturen menschlicher adenoider Tonsillenwucherungen isoliert und später auch bei vielen anderen Säugern (Mastadenoviren) und Vögeln (Aviadenoviren) gefunden. Die lineare DNA besteht aus ca. 38.000 Basenpaaren, das unbehüllte Capsid (Durchmesser ca. 80 nm) trägt 12 antennenartige Fortsätze. Mittlerweile sind in Vetebraten mehr als 80 verschiedene (Subgenera A-F), durch typenspezifische Antigene serologisch unterscheidbare Serotypen, beschrieben. Diese werden durch zusätzliche Zahlenbezeichnungen spezifiziert, z.B. Ad12 = Adenovirus vom Serotyp 12. Adenoviren verursachen Infektionen des Auges und des Respirationstraktes, einige Subgruppen haben onkogenes Potential. Heute werden in vielen Laboratorien besonders Derivate von Ad2 und Ad5 als Gentransfervektoren eingesetzt. Diese Viren zeigen einen charakteristischen Tropismus für Epithelzellen der Atemwege, des Verdauungstraktes und der Leber.

Adermin

► Vitamin B_6

ADH

► Alkoholdehydrogenase · ► Antidiuretisches Hormon

Adhäsionsmoleküle

Synonym(e). Zell-Adhäsionsmoleküle

Englischer Begriff. (cell) adhesion molecules (CAM)

Definition. Moleküle auf der Zelloberfläche, die sich an Adhäsionsmoleküle anderer Zellen oder an Proteine der extrazellulären Matrix binden können. Adhäsionsmoleküle lassen sich in verschiedene Gruppen einteilen:

- Integrine, z.B. LFA-1 (Leukozyten-Funktionsantigen 1), Mac-1 (CD11b/CD18), CR4 (Komplement-Rezeptor 4)
- Selektine, z.B. P-Selektin, E-Selektin
- Mitglieder der Ig-Superfamilie, z. B. ICAM-1 (Interzelluläres Adhäsionsmolekül 1), ICAM-2, VCAM-1 (Vaskuläres Zelladhäsionsmolekül 1), N-CAM (Neuronaes Zelladhäsionsmolekül), CD31.

Man unterscheidet zwischen heterotypischen Adhäsionsmolekülen (Bindungspartner sind verschiedene Moleküle, z.B. ICAM-1 und LFA-1) und homotypischen Adhäsionsmolekülen (Bindungspartner sind identische Moleküle, z.B. N-CAM).

Struktur. Integrine sind heterodimere Zelloberflächenrezeptoren, die durch eine nicht-kovalente Bindung einer von 20 Alpha-Ketten mit einer von 9 Beta-Ketten gebildet werden. Somit ist eine Vielzahl unterschiedlicher Integrine möglich. Darunter befinden sich u.a. Laminin, Vitronectin, Fibronectin und das endotheliale Zelladhäsionsmolekül VCAM-1. Integrine vermitteln eine Kationen-abhängige Adhäsion an Moleküle der extrazellulären Matrix und an Zelloberflächenliganden.

Cadherine konstituieren eine große Familie Calcium-abhängiger Adhäsionsmoleküle, die vorwiegend Interaktionen mit ähnlichen oder identischen Liganden auf anderen Zellen vermitteln. Die klassischen Cadherine, so z.B. das E- (= epitheliale), P- (= plazentare) und N- (= neurale) Cadherin, bestehen aus fünf extrazellulären Cadherin-Domänen und einer konservierten cytoplasmatischen Region, die im Aktin-Cytoskelett verankert ist.

Immunglobuline vermitteln eine Kationen-unabhängige Adhäsion mit denselben oder anderen Mitgliedern der Immunglobulinfamilie; außerdem können sie als Rezeptor für Integrine und extrazelluläre Matrixproteine dienen. Zur Immunglobulinfamilie zählen u.a. neurale Zelladhäsionsmoleküle wie NCAM und ALCAM, das endotheliale Zelladhäsionsmolekül MUC18/MCAM und Adhäsionsmoleküle wie LFA-3 und ICAM-1, die eine Interaktion mit Leukozyten vermitteln.

Pathophysiologie. Adhäsionsmoleküle spielen eine wichtige Rolle bei Entzündungen: Endothelzellen in entzündetem Gewebe exprimieren verstärkt Adhäsionsmoleküle, wie z.B. P-Selektin, E-Selektin, VCAM-1 oder ICAM-1. Darüber hinaus sezernieren aktivierte Endothelzellen geringe Mengen ICAM-1, das als serologischer Marker für Entzündungsprozesse dienen kann. Leukozyten tragen auf ihrer Oberfläche die Adhäsionsmoleküle LFA-1, Mac-1 oder CR4, mit denen sie sich an die entsprechenden Adhäsionsmoleküle auf den Endothelzellen binden. Anschließend treten die Leukozyten durch das Endothel hindurch und wandern in das umliegende Gewebe aus ("Leukozyten-Migration").

Adhäsionsmoleküle sind auch für die Organogenese, das Remodelling und die Organisation von Geweben sowie für die Migration von Leukozyten im Körper von Bedeutung. Außerdem spielen sie bei der Progression von malignen Tumoren sowie der Intra- und Extravasation und der Metastasierung von Tumorzellen eine wesentliche Rolle.

Untersuchungsmaterial. Serum

Analytik. ELISA

Bewertung. Erhöhte Serumspiegel von ICAM-1 deuten auf verschiedene entzündliche Prozesse hin, z.B. einen SLE. Auch bei Präeklampsie finden sich oft erhöhte Se-

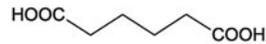
rumkonzentrationen verschiedener Adhäsionsmoleküle, ebenso bei Malignomen.

Literatur. Johnson JP (1999) Cell adhesion molecules in the development and progression of malignant melanoma. *Cancer Metast Rev* 18:345–357

Adipinsäure

Englischer Begriff. Adipic acid

Definition. Die mittelkettige Dicarbonsäure entsteht als pathologischer Metabolit bei einer Reihe von Fettsäureoxidations-Störungen.



Adipinsäure - Abb. 1

Struktur. C₆H₁₀O₄

Molmasse. 146,14 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Die im Verlauf der mitochondrialen β -Oxidation aus dem trifunktionellen Protein freigesetzten mittelkettigen Fettsäuren werden durch die mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD) weiter verkürzt und im weiteren Verlauf zu Acetyl-CoA (geradzählige Fettsäuren) bzw. zu Propionyl-CoA (ungeradzählige Fettsäuren) abgebaut, welche schließlich in den Citratzyklus einfließen.

Bei Defekten der mittelkettigen Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD) und in geringerem Ausmaß der überlangkettigen Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD) werden die mittelkettigen Fettsäuren alternativ durch ω -Oxidation zu mittelkettigen Dicarbonsäuren (Adipinsäure, Suberinsäure, Sebacinsäure) abgebaut. Diese werden im Urin ausgeschieden.

Funktion und Pathophysiologie. Adipinsäure hat keine bekannte Funktion im Intermediärstoffwechsel. Untersuchungen zur individuellen Toxizität der durch ω -Oxidation entstandenen Dicarbonsäuren (Adipinsäure, Suberinsäure, Sebacinsäure) liegen erst in Ansätzen vor. In der Summe hemmen diese pathologischen Metabolite und/oder ihre Konjugate den mitochondrialen Energiestoffwechsel.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Urin

Analytik.

- Durch Flüssig-flüssig-Extraktion im sauren Medium mittels Ethylacetat oder Diethylether
- mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie als Di-Trimethylsilylester.

Retentionsindex RI: 1510

M⁺ (m/z): 290

Quant Ion (m/z): 111

Conf. Ion (m/z): 275

Internationale Einheit. mmol/mol Kreatinin (Urin)

Referenzbereich — Kinder. 0 bis 12 mmol/mol Kreatinin

Pathologischer Bereich:

- 5 bis 5200 mmol/mol Kreatinin (MCAD)
- 0 bis 2000 mmol/mol Kreatinin (VLCAD)
- 0 bis 1600 mmol/mol Kreatinin (Glutaracidurie Typ II)
- 20 bis 320 mmol/mol Kreatinin (MCT angereicherte Ernährung)

Indikation. Hypoketotische Hypoglykämien, rezidivierende Hepatopathien und Enzephalopathien, insbesondere Reye-Syndrom, Myopathien, Rhabdomyolyse

Interpretation. Erhöhte Urinausscheidungen von Adipinsäure werden bei zahlreichen genetischen wie auch sekundären Störungen der Fettsäureoxidation beobachtet. Entscheidend für die Beurteilung ist zuerst die Kenntnis des aktuellen Ernährungsstatus und -modus sowie des Abstandes von der letzten Nahrungsaufnahme. Die Differenzierung erfordert ferner Kenntnisse über die Konzentrationen anderer Fettsäureoxidationsprodukte. Die Adipinsäure findet sich zusammen mit der Suberinsäure als führender Metabolit beim mittelkettigen Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD) Mangel. Bei Ketosen und Ernährung mit Formula-Nahrung auf der Basis von mittelkettigen Triglyceriden (Alfaré) tritt vermehrt Adipinsäure auch bei Normalpersonen auf.

Diagnostische Wertigkeit. Stark erhöhte Adipinsäure-Ausscheidungen im Urin werden bei einem mittelkettigen Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel, beim überlangkettigen Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD)-Mangel und bei einem multiplen Acyl-CoA-Dehydrogenase Defekt (Glutaracidurie Typ II) beobachtet. Desweiteren tritt Adipinsäure bei Normalpatienten auf, wenn diese mit Formula-Nahrung auf der Basis von mittelkettigen Triglyceriden (Alfaré) ernährt wurden oder eine schwere Ketose haben.

Literatur. Blau N, Duran M, Blaskovics ME et al (eds) Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases. 2nd edn. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Adipokine

Synonym(e). Adipozytokine

Englischer Begriff. adipokines

Definition. Vom Fettgewebe sezernierte, endokrin aktive Proteine mit komplexen regulatorischen Funktionen auf Insulinempfindlichkeit und Glukosehomöostase, Energiestoffwechsel und Gewichtshomöostase.

i Zu den Adipokinen gehören die ▶ **Zytokine** und **Hormone**:

- Tumornekrosefaktor α (TNF α)
- Interleukin-6 (IL-6)
- Leptin
- Adiponectin
- Resistin.

IL-6, TNF- α und Resistin erzeugen Insulinresistenz (▶ **Insulin**). Adiponectin ist ein endogener Insulinsensitizer. Leptin ist bedeutsam für die Appetitregulation und Gewichtshomöostase. Adipokine haben darüber hinaus weitere, vielfältige Wirkungen auf das Immunsystem, Entzündung, Bindegewebsstoffwechsel, Angiogenese, Knochenstoffwechsel, Reproduktionsfunktion u.a. Adipokine sind pathogenetisch wichtig für das metabolische Syndrom, Diabetes mellitus und Adipositas und erlangen zunehmende diagnostische Bedeutung.

Literatur. Meier U, Gressner AM (2004) Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. Clin Chem 50:1511–1525

Adiponectin

Englischer Begriff. adiponectin

Definition. Adiponectin stellt ein Gewebshormon dar und beeinflusst den Lipid- und Glukosestoffwechsel. Pathologische Adiponectinkonzentrationen korrelieren mit der Adipositas, der koronaren Herzkrankheit, Typ 2-Diabetes und dem metabolischen Syndrom.

i Adiponectin wird als Gewebshormon in den Fettzellen, den Adipozyten, produziert. Es besteht aus 247 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 28 kD und wird vom Gen APM1 auf dem Chromosom 3q27 kodiert. Die Adipozyten werden in zunehmenden Ausmaß als endokrin aktives Organ erkannt, z.B. mit einem kompletten Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, mit der Sekretion von ▶ **Leptin**, ▶ **Resistin** etc.

Adiponectin steht im Zusammenhang mit der Entwicklung des Typ 2 Diabetes. Personen mit höheren Adiponectinwerten zeigen ein geringeres Risiko an Typ 2 Diabetes zu erkranken. In klinischen Studien wurde nachgewiesen, dass Adiponectin der Insulinresistenz entgegenwirkt, indem es den Triglyzeridgehalt in den Muskel- und Leberzellen reduziert. Adiponectinspiegel stehen auch in inverser Beziehung zum Insulinspiegel. Möglicherweise stellt Adiponectin zukünftig einen Marker zur Einschätzung des Diabetesrisikos dar (EPIC-Studie, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition).

Bei der koronaren Herzerkrankung zeichnet sich Adiponectin als ein Prädiktor des kardiovaskulären Risikos ab. Bei Patienten mit neuen kardiovaskulären Ereignissen werden niedrigere Adiponectinspiegel beobachtet als bei Patienten ohne kardiovaskuläre Ereignisse. In diesem Zusammenhang korrelieren die Adiponectinspiegel auch mit der HDL-Cholesterinkonzentration. Eine pathophysiologische Erklärung liegt in der abschwächenden Wirkung des Adiponectins auf die entzündliche Aktivierung der Endothelzellen. Erhöhte Adiponectinkonzentrationen sind mit einem niedrigeren Herzinfarktisiko bei Männern assoziiert (EPIC-Studie).

Die Adiponectin-Sekretion steht in inverser Beziehung zum Bodymass-Index.

Analytik

Enzym- oder Radioimmunoassay

Literatur. Meier U, Gressner M (2004) Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. Clin Chem 50:1511–1525

Adipozytokine

▶ **Adipokine**

Adiuretin

▶ **Antidiuretisches Hormon**

ADMA

▶ **Asymmetrisches Dimethylarginin**

Administrator

Englischer Begriff. administrator

Definition. Verwalter eines Computersystems, etwa eines Labor-EDV-Systems.

i Der Administrator hat uneingeschränkten Zugriff auf alle Komponenten und Rechner des Labor-EDV-Systems. Seine Aufgaben liegen in der Einrichtung und Pflege von Hard- und Software, Vergabe von Zugriffsrechten und Verwaltung der Systemressourcen.

Adrenalin

► Katecholamine

Adrenokortikotropes Hormon

Synonym(e). ACTH; Kortikotropin

Englischer Begriff. adrenocorticotrophic hormone, adrenocorticotropin, corticotropin

Definition. Hypophysenvorderlappenhormon zur Aufrechterhaltung der Nebennierenrindenfunktion

Struktur. ACTH ist ein Polypeptid mit 39 Aminosäuren, wobei die ersten 24 für die biologische Aktivität verantwortlich zeichnen.

Molmasse. ca. 4,5 kD

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. ACTH wird aus einem Glykoprotein-Prohormon (Proopiomelanocortin, POMC) in den kortikotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens durch Aufspaltung in ACTH und β -Lipoprotein gebildet.

Die Inaktivierung erfolgt durch Proteasen im Zielgewebe.

Halbwertszeit. 3–7 min.

Funktion und Pathophysiologie. Das Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH) aus dem Hypothalamus stimuliert den Hypophysenvorderlappen zur ACTH-Sekretion, in deren Folge es zur Stimulation der Kortisolbiosynthese in der Nebennierenrinde kommt. Erhöhte Kortisolkonzentrationen hemmen im Rahmen eines physiologischen Regelkreises (negativer Feedback-Mechanismus) die ACTH-Sekretion.

Bei Patienten mit einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz kann es zum Ausfall der ACTH-Produktion kommen.

Hypophysenadenome können zum Morbus Cushing führen mit einer erhöhten ACTH-Sekretion. Ein aggressiv ACTH-sezernierender Tumor entwickelt sich beim Nelson-Syndrom.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. EDTA-Plasma, Heparinplasma

Die Stabilität von ACTH ist im EDTA-Plasma deutlich größer als im Serum. Deshalb sollte generell EDTA-Plasma (bzw. Heparinplasma) verwendet werden. An Glasoberflächen wird ACTH adsorbiert, deshalb sind Plastikgefäße zu verwenden.

Nach der Blutentnahme sollte EDTA-Blut umgehend zentrifugiert werden oder gekühlt (nicht einfrieren!) transportiert werden.

Probenstabilität.

- Blut und Serum: instabil
- EDTA-Plasma bei + 20 °C: instabil
- EDTA-Plasma bei + 4 °C: 8 Std.
- EDTA-Plasma bei -20 °C: > 3 Monate

Präanalytik. Ausgeprägte Tagesrhythmik mit signifikant höheren ACTH-Werten am Morgen im Vergleich zu Abend und zur Nacht.

Erhöhte Werte bei Stress.

Analytik. ► Immunoassays: Chemilumineszenz-Immunoassays (CLIA, RIA IRMA)

Beim CLIA und IRMA wird das intakte ACTH erfasst, wobei 2 monoklonale Antikörper verwendet werden, einer gegen das aminotermale Ende (z.B. 1–17) und ein anderer gegen das Carboxy-terminale Ende (z.B. 34–39). Bei ektope ACTH-Synthese werden auch ACTH-Frag-

mente und "big"-ACTH gebildet, die bei diesen Immunoassays nicht erfasst werden. Deshalb sind bei grenzwertigen Befunden Funktionsteste mit Dexamethason bzw. CRH empfehlenswert.

Nachweisgrenze: 0,2–0,9 pmol/L

Konventionelle Einheit. ng/L

Internationale Einheit. pmol/L

Umrechnungsfaktor zw. conv. u. int. Einheit.

ng/L \times 0,2202 = pmol/L

Referenzbereich — Frauen.

Adrenokortikotropes Hormon · Tab. 1

Plasma	pmol/L	ng/L
6–10 Uhr	2,20–13,2	10–60
20–22 Uhr	1,32–6,60	6–30

Referenzbereich — Männer.

Adrenokortikotropes Hormon · Tab. 2

Plasma	pmol/L	ng/L
6–10 Uhr	2,20–13,2	10–60
20–22 Uhr	1,32–6,60	6–30

Referenzbereich — Kinder.

Adrenokortikotropes Hormon · Tab. 3

EDTA-Plasma	pmol/L
1. Lebenstag	10,4–15,8
2.–5. Lebenstag	8,1–14,1
6.–7. Lebenstag	6,3–9,1
8. Lebenstag–5. Lebensjahr	3,5–4,9
6.–10. Lebensjahr	3,2–3,8
11.–15. Lebensjahr	4,6–6,4

Indikation. Differentialdiagnose (nach Diagnosestellung):

- Hyperkortisolismus, Cushing-Syndrom
- Nebennierenrindeninsuffizienz
- Ektope ACTH-Sekretion

Interpretation.

1) Erniedrigtes ACTH:

- beim primären Cushing-Syndrom
- bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz
- Nebennierenrindentumor
- Glukokortikoidbehandlung

2) Erhöhtes ACTH:

- bei primärer Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison)
- beim sekundären (hypophysären bzw. hypothalamischen) Cushing-Syndrom
- bei ektope ACTH-Produktion

Diagnostische Wertigkeit. Die ACTH-Bestimmung dient nicht zur Diagnose, sondern zur Differentialdiagnose von Nebennierenrinden (NNR) – Über- und Unterfunktionen:

- Hypothalamisch-hypophysäres Cushing-Syndrom
- Autonome NNR-Tumor
- Ektopisches ACTH-Syndrom (bei malignen Tumoren, kleinzelligem Bronchialkarzinom)

- Primäre NNR-Insuffizienz
- Sekundäre (hypophysäre) bzw. tertiäre (hypothalamische) NNR-Insuffizienz.

Literatur. Talbot JA, Kane JW, White A (2003) Analytical and clinical aspects of adrenocorticotropin determinations. *Ann Clin Biochem* 40:453–471

Adrenomedullin

Englischer Begriff. adrenomedullin

Definition. Adrenomedullin ist ein Peptid aus 52 Aminosäuren mit zahlreichen Wirkungen auf Herz-Kreislauf-System, Hormonsysteme, Atmung, Salz- und Wasser-Haushalt und auf das autonome Nervensystem. Das kodierende Gen für das Präadrenomedullin ist auf einem einzigen Locus des Chromosoms 11 lokalisiert.

i Adrenomedullin wurde 1993 erstmalig aus einem Phäochromozytom im Nebennierenmark extrahiert. Nach der "adrenal medulla" wurde diese Substanz Adrenomedullin benannt.

Es ist ein Peptid mit 52 Aminosäuren (Molmasse ca. 6 kD) und zeigt Ähnlichkeiten zum Calcitonin gene-related peptide (CGRP). Das Adrenomedullin wird aus dem Präadrenomedullin (185 Aminosäuren) über das Proadrenomedullin (164 Aminosäuren) durch enzymatische Abspaltung von Aminosäuren gebildet. Als weiteres Spaltprodukt entsteht das N-terminale Proadrenomedullin aus 20 Peptiden (PAMP), das ebenfalls eine biologische Aktivität besitzt.

Die Halbwertszeit von Adrenomedullin beträgt ca. 22 Minuten.

Als wichtigste Syntheseorte für das Adrenomedullin kommen neben dem Nebennierenmark die Gefäßendothelzellen in Betracht.

Adrenomedullin beeinflusst folgende Systeme:

- Hormonsekretion – negativer Feedbackmechanismus bei Kreislaufbelastung: Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, ACTH, Vasopressin
- Herz – positiv chronotroper Effekt, verringerter Gefäßwiderstand
- Atmung – Bronchodilatation
- Diurese und Natriurese
- Steigerung des Sympathikotonus
- Vasodilatation und Salzverlust
- Senkung des peripheren Widerstandes und des Blutdruckes.

Analytik: ▶ Immunoassays

Referenzbereich: Blutplasma 2–3,5 pmol/L (Plasma).

Erhöhte Werte bei folgenden Erkrankungen:

- Sepsis
- Herzkreislaufkrankheiten
- Essentielle Hypertonie
- Akuter Myokardinfarkt
- Herzinsuffizienz
- Präeklampsie
- Respiratorische Erkrankungen
- Endokrine Erkrankungen
- Primärer Hyperaldosteronismus
- IgA-Nephropathie
- Glomerulonephritis
- Leberzirrhose
- ACTH-produzierendes Adenom
- Wegener's Granulomatose

Literatur. Hinson JP, Kapas S, Smith DM (2000) Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocrine Reviews* 21:138–167

Cuttitta F, Martinez A (1997) Adrenomedullin. IOS Press, The Netherlands

β1-Adrenoreceptor, Autoantikörper

Englischer Begriff. β1-adrenergic receptor, autoantibodies

Definition. Autoantikörper gegen den β1-Subtyp der Adrenorezeptoren (AR)

Funktion und Pathophysiologie. Die transmembranösen β-Adrenorezeptoren, von denen drei Subtypen (β1, β2 und β3) unterschieden werden, gehören zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Bei Stimulation durch Katecholamine erfolgt eine Signaltransduktion über die β-Adrenorezeptor-Adenylylcyclase-Proteinkinase A-Kaskade in die Zelle. Als „Second Messenger“ aktiviert zyklisches AMP intrazellulär Proteinkinase A, die verschiedene Zellproteine und auch die β-Adrenorezeptoren phosphoryliert, was zu einer Desensibilisierung und Downregulation der β-Adrenorezeptoren führt.

Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie weisen eine reduzierte Ansprechbarkeit der β1-Adrenorezeptoren auf. Pathogenetisch lässt sich diese auf einen verstärkten Sympathotonus oder auf agonistische Autoantikörper gegen β1-Adrenorezeptoren (β1-AR-Ak) zurückführen.

β1-AR-Ak wurden erstmals bei Patienten mit Chagas-Krankheit beschrieben, die weltweit zu einer der häufigsten Ursachen der dilatativen Kardiomyopathie (DKM) gehört. β1-AR-Ak werden jedoch auch bei Patienten mit idiopathischer DKM sowie bei ischämischer Kardiomyopathie gefunden. Aktuelle Tierexperimente konnten einen direkten pathogenetischen Zusammenhang zwischen den β1-AR-Ak und dem Auftreten einer DKM nachweisen.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum

Indikation. Kardiomyopathie

Interpretation. β1-AR-Ak scheinen wie zum Beispiel Autoantikörper gegen Acetylcholin-Rezeptoren bei Myasthenia gravis oder TSH-Rezeptor-Autoantikörper beim Morbus Basedow pathogenetisch für bestimmte Kardiomyopathie-Formen zu sein. Evidenzbasierte Daten in humanen Studien stehen jedoch noch aus.

Diagnostische Wertigkeit. Zukünftig bietet die Bestimmung von β1-AR-Ak das Potential, Patienten mit DKM zu identifizieren, die von einer spezifischen Therapie mit β1-AR-Antagonisten oder β1-AR-Ak-Immunabsorption profitieren könnten.

Literatur. Wallukat K (2002) The β-adrenergic receptors. *Herz* 27:683–690

Jahns R, Boivin V, Hein L et al (2004) Direct evidence for a β1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 113:1419–1429

Adsorbat

▶ Adsorption

Adsorbens

▶ Adsorption

Adsorption

Englischer Begriff. adsorption

Definition. Physiko-chemische Anreicherung einer Substanz (Adsorbat) an der Oberfläche (Phasengrenze) zu einem anderen Stoff (Adsorbens) zumeist durch ▶ Van-

der-Waals-Kräfte, also ohne dass dabei eine chemische (kovalente) Bindung eingegangen wird.

i Die Phasengrenze kann der Übergang zwischen flüssiger und fester, gasförmiger und fester oder gasförmiger und flüssiger Phase sein.

Im klinisch-chemischen Labor werden Adsorptionseffekte u.a. im Rahmen von Arbeitsschutzmaßnahmen zur Luftfilterung (z.B. an Aktivkohle), aber auch bei allen chromatographischen Analysemethoden genutzt.

Eine weitere wichtige Nutzung von Adsorptionseffekten ist die Beschichtung von Latexpartikeln und von Kavitäten der ▶ Mikrotiterplatte mit Antikörpern (▶ coating) im Rahmen immunologischer Analysemethoden. Die hier auftretenden Adsorptionskräfte sind so stark, dass selbst durch Waschen mit Detergenzien die Antikörper gewöhnlich nicht mehr entfernt werden können.

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

Adsorptionschromatographie

Englischer Begriff. adsorption chromatography

Definition. Eine Form der ▶ Chromatographie.

i Die Trennung der Probenbestandteile erfolgt durch deren unterschiedlich starke Adsorption an der stationären Phase, wobei eine starke Adsorption eine lange Elutionszeit des Analyten bewirkt.

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

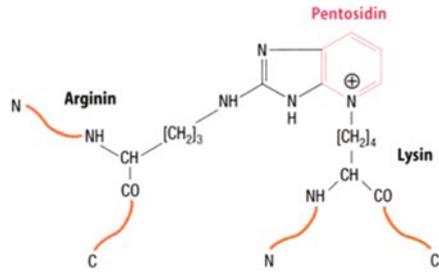
Advanced glycation end products

Synonym(e). AGE-Proteine; AGE

Englischer Begriff. advanced glycosylation (glycation) end products

Definition. Endprodukte der nicht-enzymatischen Reaktion von reduzierenden Zuckern mit Aminogruppen von Peptiden, Lipiden oder Nucleinsäuren.

i Bereits 1912 von Maillard beobachtete Reaktion von Aminosäuren mit Zuckern. Über eine Serie von Zwischenprodukten (Schiffsche Basen, Amadori-Produkte) können Zucker mit Aminogruppen reagieren. Im Ergebnis kommt es zur Bildung von stabilen, kovalenten Addukten, die sich in ihrer Funktion und Struktur z.T. signifikant von ihren nativen Vorläufern unterscheiden. Da der Prozess Tage bis Wochen in Anspruch nimmt, sind vor allem langlebige Moleküle (z.B. Kollagen oder andere Matrixproteine) betroffen. Eine Reihe von immer wieder auftretenden und strukturell aufgeklärten Verbindungen entstehen dabei. Bei Proteinen gehören dazu Pentosidin, N^ε-Carboxymethyl-Lysin, die unter oxidativen Bedingungen aus glykierten Proteinen entstehen. Dabei treten intra- und intermolekulare Crosslinks auf. Weitere reaktive Verbindungen bei der Entstehung von AGEs sind Glyoxal, Methylglyoxal und 3-Deoxyglukose, die Dimere mit modifizierten Lysinen bilden können. Man hat spezifische Rezeptoren für AGEs bzw. glykierte Proteine gefunden (RAGE), die relevante Einflüsse auf zelluläre Funktionen haben. Den AGEs wird große Bedeutung in der Pathogenese zahlreicher chronischer Erkrankungen wie der Atherosklerose, neurodegenerativer Erkrankungen, den Komplikationen der Niereninsuffizienz etc. beigemessen. Diagnostisch spielen vor allem glykiertes Hämoglobin und Albumin eine Rolle.



Advanced glycation end products - Abb. 1 Bei der Bildung von advanced glycosylation endproducts (AGEs) durch Maillard-Reaktionen erfahren die als Ketoamine gebundenen Zuckerreste auf Proteinen komplizierte Umlagerungen, die zu den dargestellten Endprodukten führen und teilweise mit Quervernetzungen einhergehen, z.B. durch Pentosidin (rot hervorgehoben).

Literatur. Brownlee M (1995) Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev Med* 46:223–234
Singh R, Barden A, Mori T et al (2001) Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 44:129–146

A/D-Wandler

Synonym(e). Analog-Digital-Wandler

Englischer Begriff. A/D converter

Definition. Bauelement, welches analoge Signale (mit fließenden Übergängen) in digitale Signale, also in solche mit nicht kontinuierlich veränderbaren Werten, umwandelt.

i Meist in Form von Chips ausgeführt. Verbreiteter Einsatz z.B. im Modem.

AES

▶ Atomemissionsspektrometrie

Afamin

Englischer Begriff. afamin

Definition. Zur Albumin-Genfamilie gehörendes Plasma-Glykoprotein mit der Funktion eines Vitamin-E-Transportproteins.

i Das Glykoprotein Afamin (das humane unglykosilierte Precursor-Protein besteht aus 599 Aminosäuren mit einer rechnerischen Molmasse von 69,069 kD) ist kürzlich als erstes spezifisches Bindungs- und Transportprotein für Vitamin E (α -Tocopherol) beschrieben worden. Es wird gemeinsam mit Albumin, α_1 -Fetoprotein und Gc-Globulin (Vitamin D-Bindungsprotein) als viertes Mitglied der Albumin-Genfamilie zugeordnet, deren Gene auf Chromosom 4 lokalisiert sind. Da Afamin vier mögliche Bindungsstellen für die N-Glykosylierung aufweist, sind in der Literatur Molmassen zwischen 65 kD für das unglykosylierte Protein, bis 87 kD für das glykosylierte Protein angegeben. Afamin ist teilweise (13%) an Plasmaproteine gebunden. Nachgewiesen wurde Afamin in Plasma ($59,8 \pm 13,3$ mg/L), in Follikelflüssigkeit ($34,4 \pm 12,7$ mg/L) und in Cerebrospinalflüssigkeit ($0,28 \pm 0,16$ mg/L). Sein Vorkommen in den beiden letztgenannten Flüssigkeiten lässt auf eine wichtige Rolle im Rahmen der Fertilität und

als Schutzprotein vor neurodegenerativen Erkrankungen vermuten. Therapeutische und diagnostische Verwendungsmöglichkeiten von Afamin aufgrund seiner Transportfunktion für Vitamin E und seines Vorkommens in den genannten Extrazellulärlösungen werden zurzeit untersucht.

Affinität

Englischer Begriff. affinity

Definition. Bezeichnet diejenige "chemische Triebkraft", mit der sich die chemischen Elemente und Verbindungen zu neuen Stoffen verbinden.

Bei isotherm-isobarer Reaktionsführung (Temperatur und Druck konstant) ist die Affinität zweier Reaktionspartner zueinander umso größer, je stärker negativ die Reaktionsenthalpie ist (d.h. je mehr Wärme freigesetzt wird) und je stärker positiv die Reaktionsentropie ist (d.h. je mehr Unordnung entsteht).

Im klinisch-chemischen Labor wird der Begriff Affinität am häufigsten im Zusammenhang mit der Bindung von Antigenen an Antikörper unter Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen angewandt. Beispiele finden sich in der Blutgruppenserologie sowie bei allen immunologischen Bestimmungs- und Nachweisverfahren. Eine spezielle Anwendung ist die Ausnutzung der Affinität von (Makro)Molekülen zu ihren Liganden oder zu Antikörpern (die auf der analytischen Säule immobilisiert sind) bei der **Affinitätschromatographie**.

Bei der Bindung von multivalenten Antigenen mit Antikörpern kommt es zu Mehrfachbindungen, die in die Gesamtbindungskonstante im Produkt eingehen. Die resultierenden Bindungen sind deshalb, trotz schwacher Wechselwirkungskräfte der Einzelbindung, sehr stabil. Wegen Platzmangels und Überlappung der Bindungsstellen (**Epitope**) kann es zu sterischen Behinderungen kommen, die die Affinität der Bindungspartner zueinander (scheinbar) vermindern kann. Man definiert deshalb auch eine scheinbare Affinität bzw. **Avidität**.

Affinitätschromatographie

Englischer Begriff. affinity chromatography

Definition. Eine Variante der **Adsorptionschromatographie**, die wiederum eine Form der **Chromatographie** ist.

Dieses Verfahren nutzt die reversiblen Wechselwirkungen zwischen einem, für das jeweilige analytische Problem spezifischen, am Trägermaterial der stationären Phase immobilisierten, Liganden und einem dazu komplementären Analyten aus.

Die chromatographische Trennung erfolgt durch eine (möglichst) vollständige Bindung des Analyten an den Liganden (an die stationäre Phase) und Desorption (Elution) des Analyten mit einer modifizierten mobilen Phase. Dabei sollte die Bindung möglichst spezifisch, aber auch nicht zu stark und keinesfalls irreversibel sein.

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

Affinitätselektrophorese

Englischer Begriff. affinity electrophoresis

Definition. Eine Zonenelektrophorese von Proteingemischen in einer Agarose- oder Polyacrylamidgelschicht,

welche spezifische Makromoleküle enthält, die mit bestimmten Proteinen aus der Probe in Wechselwirkung treten. Dabei entstehen unlösliche Komplexe, welche als spezifische Präzipitatbanden angefärbt werden können.

Alle in Immunelektrophoresen verwendeten Techniken können prinzipiell auch in der Affinitätselektrophorese angewendet werden. Dabei werden die Antikörper durch Liganden verschiedener Art ersetzt: z.B. Enzymsubstrate, Enzyminhibitoren, Nukleinsäuren, Kohlenhydrate, Lektine. Zuweilen wird die Bezeichnung „Affinitätselektrophorese“ als Oberbegriff, auch über Immunelektrophoresen, verwendet: in diesem Fall werden Antikörper als Liganden verwendet.

Die häufigsten Anwendungen von Affinitätselektrophorese sind Analysen von Wechselwirkungen zwischen Glykoproteinen und Lektinen; z.B. die organspezifische Differenzierung zwischen alkalischer Phosphatase aus Leber und Knochen in Humanserum. Knochen-Isoenzyme bleiben an dem im Gel befindlichem Weizenkeim-Agglutinin gebunden und bilden charakteristische Präzipitatbanden, Leber-Isoenzyme wandern ungehindert als normale Bande weiter.

Literatur. Takeo K (1987) Affinity electrophoresis. In: Chrambach A, Dunn MJ, Radola BJ (eds) Advances in Electrophoresis. Vol. 1. VCH, Weinheim

AFP

► α_1 -Fetoprotein

AFS

► Atomfluoreszenzspektrometrie · ► Fluoreszenzspektrometrie/-spektroskopie

Ag

► Silber

AG/AK-Reaktion

► Äquivalenzbereich

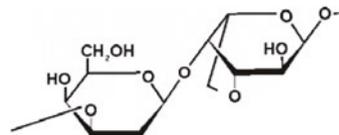
Agargelelektrophorese, im Liquor

► Liquor-Agarosegelelektrophorese

Agarose

Definition. Gelierfähiges Gemisch aus sauren, linearen Polysacchariden.

Die abwechselnden Untereinheiten aus β -1,3-verknüpfter D-Galaktopyranose und α -1,4-verknüpfter 3,6-Anhydro-L-galaktopyranose sind mit Sulfat-, in unterschiedlichem Ausmaß mit Methoxy-, Pyruvat-, Carboxy-Gruppen substituiert (Abb.). Die aus den Zellwand-Schleimstoffen verschiedener Rotalgenarten gewonnene Agarose wird für analytische und präparative Zwecke zur Trennung von Proteinen und Nukleinsäuren in der Agarose-**Gelelektrophorese**, der Immun-**Elektrophorese**,



Agarose - Abb. 1 Struktur von Agarose

der Immundiffusion, der ► **isoelektrischen Fokussierung** und der Gelchromatographie eingesetzt.

Literatur. Shimura K, Kasai K (1987) Affinophoresis in two-dimensional agarose gel electrophoresis: specific separation of biomolecules by a moving affinity ligand. *Anal Biochem* 116:200–206

Ogden RC, Adams DA (1987) Electrophoresis in agarose and acrylamide gels. *Meth Enzymol* 152:61–87

Agarosegelelektrophorese

Englischer Begriff. agarose gel electrophoresis; agarose-electrophoresis

Definition. Verfahren zur Auftrennung von geladenen Substanzen, z.B. Proteinen oder Nukleinsäuren, im elektrischen Feld. Dabei verwendet man Agarosegel als stabilisierendes Medium. Wegen der unterschiedlichen Ladungen und/oder Molekülgrößen ergeben sich unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeiten der Probenbestandteile; es bilden sich Zonen der Einzelsubstanzen aus.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Das Polysaccharid Agarose wird aus roten Meeresalgen gewonnen, wobei geladene Agaropektinanteile so weit wie möglich entfernt werden. Mit abnehmendem Anteil an Sulfat- und Carboxylgruppen steigt die Trennqualität. Die Porengrößen der Gele werden durch den prozentualen Anteil an Agarose in der Gießlösung definiert. Die entsprechende Menge an Agarosepulver (je nachdem 0,5 bis 1 %) wird mit dem meist basischen - Elektrophoresepuffer aufgekocht und vermischt. Das heiße Sol wird in eine Glaskassette pipettiert oder auf einer Glasplatte ausgegossen. Beim Abkühlen entsteht eine Gelschicht mit guter mechanischer Stabilität.

Normalerweise wird ein basischer Puffer um pH 8 verwendet, die Moleküle sind dann negativ geladen und wandern zur Anode. Proteine deren ► **isoelektrische Punkte** höher sind als der pH-Wert des Puffers, wandern in Richtung Kathode. Zur Beobachtung der ► **Elektrophorese** werden geladene Farbmarker zur Probe hinzugemischt: Bromphenolblau für Proteine, Xylencyanol für Nukleinsäuren.

Agarosegele üben auf Proteine fast keine, auf Nukleinsäurefragmente aber hohe Siebwirkung aus. Bei der elektrophoretischen Wanderung von Proteinen ist die Mobilität daher abhängig vom Ladungszustand, bei der Trennung von Nukleinsäuren von der Molekülgröße.

Im allgemeinen werden Agarosegele in Horizontalapparaturen verwendet. Fertige Agarosegele für Proteine sind meist auf eine Trägerfolie aufpolymerisiert und lassen sich auf einfache Weise in die Trennkammer einlegen (Abb. 1). Die Proteinproben werden entweder über Lochmasken appliziert, oder man erzeugt beim Gießen der Gele Probenschlitz mit Hilfe eines „Kammes“. Nukleinsäuren werden über Probenschlitz aufgetragen.

Die Trennzeiten für Proteine sind aufgrund der nichtrestriktiven Wanderung relativ kurz, meist weniger als eine Stunde. Bei Nukleinsäuren hingegen ergeben sich häufig Trennzeiten von mehreren Stunden. Weil Agarosegele stets noch Reste von geladenen Sulfat- und Carboxylgruppen enthalten, werden Agarosegele für Nukleinsäurentrennungen mit einer Pufferschicht bedeckt (Abb. 1). Dies verhindert das partielle Austrocknen des Gels wegen ► **Elektroendosmose**.

Der Nachweis von Proteinzonen erfolgt über Amidoschwarz-, Coomassieblau- oder Silberfärbung. Für Lipoproteine gibt es spezielle Farbstoffe wie Sudanschwarz. Nukleinsäuren werden mit Ethidiumbromid oder SYBRGreen nachgewiesen.

Die gefärbten Proteinzonen werden mit einem ► **Densitometer** optisch vermessen. Damit kann man die Zonen quantifizieren und Rückschlüsse auf bestimmte Erkrankungen ziehen.

Einsatzgebiet. ► **Serumproteinelektrophorese** (Abb. 2)

Mit der differentiellen Elektrophorese von Liquor und Serumproteinen werden oligoklonale IgGs detektiert (s. ► **Liquor-Agarosegelelektrophorese**).

Mit der Hämoglobinelektrophorese werden abnorme Hämoglobinvarianten detektiert.

Bei der Urinproteinelektrophorese werden aufgrund der Proteinmuster ► **Proteinurien** in tubuläre, glomeruläre und gemischte klassifiziert (Abb. 3).

Die Isoenzyme der ► **Kreatinkinase**, ► **Lactatdehydrogenase** und der alkalischen Phosphatase (► **Phosphatase, alkalische**) aus Serum werden in Agarosegelen aufgetrennt und mit spezifischen aktiven Färbungen detektiert.

Die Nukleinsäurelektrophorese wird weniger im Routinelabor, aber vermehrt in Zentrallaboratorien von Kliniken zur DNA Fragmentanalyse, z.B. zur Typisierung von Mikroorganismen, Genetik, Forensik, durchgeführt.

Untersuchungsmaterial. Seren, konzentrierte Liquores und konzentrierte Sammelurine.

Für Agarosegelelektrophoresen von Nukleinsäuren werden mit PCR amplifizierte DNA Fragmente appliziert.

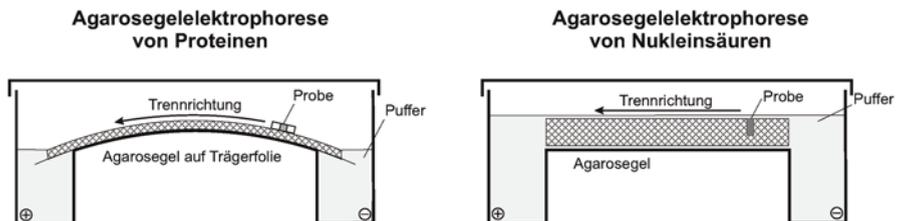
Instrumentierung. Proteinelektrophorese:

- Elektrophoresekammer
- Stromversorger
- Färbeschalen
- Densitometer

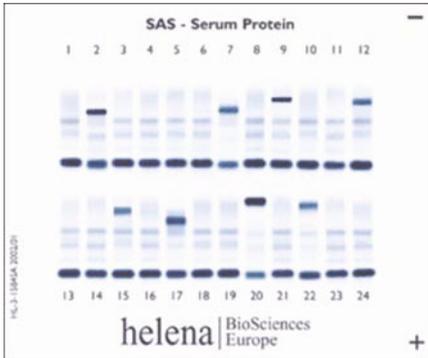
Nukleinsäurelektrophorese:

- Elektrophoresekammer
- Stromversorger
- Färbeschalen
- UV Leuchttisch
- Polaroid, Digitalkamera, oder Videomager

Spezifität. Die mit allgemeinen Proteinfärbetechniken detektierten Banden werden durch ihre Position im typischen Elektrophoresemuster im ► **Elektropherogramm**



Agarosegelelektrophorese - Abb. 1 Schematische Darstellung von Elektrophoresekammern für Agarosegelelektrophoresen von Proteinen und Nukleinsäuren.



Agarosegelelektrophorese · Abb. 2 Serumproteinelektrophorese in Agarosegel. Von Helena Laboratories, Beaumont, Texas, USA.

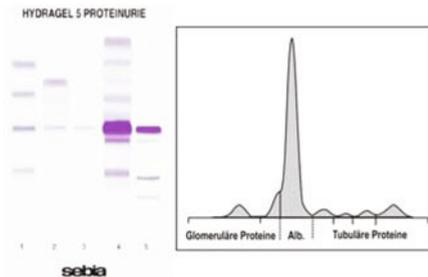
und ▶ **Densitogramm** identifiziert. Dies basiert auf Erfahrungswerten. Höhere Spezifität erreicht man durch immunologische Nachweise oder Enzymnachweise mit Substratlösungen im Gel.

Sensitivität. Im Agarosegel liegt die Empfindlichkeit der Amidoschwarzfärbung bei ca. 1 µg, der Coomassieblaufärbung bei ca. 100 ng und der Silberfärbung bei ca. 1 ng pro Bande.

Mit Ethidiumbromid kann man ca. 5 ng DNA nachweisen, SYBRGreen hat ca. die zehnfache Empfindlichkeit.

Fehlermöglichkeit. Bei der Selbsterstellung von Agarosegelen bestehen viele Fehlerquellen wie z.B. falsches Einwiegen von Agarosepulver, Verwenden von Agarose mit falscher Elektroendosmose oder zu hohem Wasseranteil, zu kurzes Aufkochen, mechanische Belastung der Agarosemoleküle durch Mischer, ungleichmäßige Gelschicht, falsche Pufferzusammensetzung. Die Elektrophoreseergebnisse können dadurch erheblich in ihrer Qualität eingeschränkt bzw. sogar völlig unbrauchbar sein. Dies kann weitestgehend durch Verwendung von kommerziellen Systemen aus Fertiggelelen und Pufferlösungen vermieden werden.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Fertiggele, Färbekits und automatisierte Elektrophoresesysteme für die klinisch-chemischen Anwendungen erleichtern den Aufwand bei der Durchführung von Elektrophoresen erheblich. Auch die Densitometer-Steuerungs- und Auswertung



Agarosegelelektrophorese · Abb. 3 Beispiel einer Proteinurieanalyse: Elektropherogramm und Densitogramm einer Trennspur. Von SEBIA, Issy-les-Moulineaux, Frankreich.

tungsprogramme führen zu einer höheren Qualität und Arbeitsentlastung bei der Gelauswertung.

Literatur. Le Carrer D (1994) Elektrophorese & Immunfixation von Proteinen. Die Interpretation von Versuchsergebnissen mit zahlreichen Trennbeispielen. SA Sebia, Paris

Martin R (1996) Elektrophorese von Nucleinsäuren. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

AGE

▶ Advanced glycation end products

AGE-Proteine

▶ Advanced glycation end products

Agglutination

Englischer Begriff. agglutination

Definition. Bezeichnet die Verklebung (lat. agglutinare = anleben) oder Zusammenballung von antigentragenden Teilchen (Erythrozyten, Bakterien, Polystyrolpartikel) durch entsprechende ▶ **Agglutinine**.

i Führt die Reaktion zwischen antigentragenden Zellen und Antikörpern (▶ **Agglutininen**) in physiologischer Kochsalzlösung ohne weitere Hilfsmittel zu einer makroskopisch sichtbaren Agglutination, spricht man von kompletter Agglutination. Müssen dagegen zusätzliche Reaktionsbedingungen angewandt werden, um die Agglutination sichtbar zu machen, spricht man von einer inkompletten Agglutination.

In der Serodiagnostik ist die makroskopisch sichtbare Agglutination ein Kriterium zur Bestimmung von Blutgruppenantigenen.

In der Immunologie werden Agglutinations-Reaktionen in sog. Mikropartikel-verstärkten Immunoassays (z.B. Latexpartikel-verstärkter Immunoassay) zum Nachweis von Proteinen eingesetzt. Die aus der Verklebung der Mikropartikel resultierende Trübung der Reaktionslösung ist der Antikörperkonzentration proportional. Diese kann so durch nephelometrische oder turbidimetrische Messverfahren quantifiziert werden.

Literatur. Müller F (1992) Reaktionen zum Nachweis von Antikörpern und Antigenen. In: Burkhardt F (Hrsg) Mikrobiologische Diagnostik. Thieme Verlag, Stuttgart New York, S 563-568

Berzofsky JA, Epstein SL, Berkower IJ (1989) Antigen-antibody interactions and monoclonal antibodies. In: Paul WA (ed) Fundamental Immunology. 2nd edn. Raven Press, New York

Agglutinine

Synonym(e). Phytohämagglutinine

Englischer Begriff. agglutinins

Definition. Antikörper, die mit bestimmten Strukturen (z.B. Oberflächenantigenen, Membranrezeptoren) korpuskulärer Antigene (Bakterien, Viren, Zellen) reagieren und eine ▶ **Agglutination** hervorrufen.

i Den Agglutininen ähneln in Wirkung und Proteinaufbau die aus Tieren und Pflanzen gewonnenen Hämagglutinine und Phyttagglutinine, die man unter dem Oberbegriff ▶ **Lektine** (Phytohämagglutinine) zusammenfasst.

Literatur. Berzofsky JA, Epstein SL, Berkower IJ (1989) Antigen-antibody interactions and monoclonal antio-

dies. In: Paul WA (ed) *Fundamental Immunology*. 2nd edn. Raven Press, New York

Aggrecan

Synonym(e). Proteoglykan des Knorpels, großes aggregierendes

Englischer Begriff. aggrecan, large aggregating proteoglycan of cartilage (PG-LA)

Definition. Aggrecan ist das große Chondroitinsulfat-/Keratansulfat-Proteoglykan des Knorpels, das mit Hyaluronan umfangreiche Aggregate bildet.

i Aggrecan gibt einer Familie von großen modular aufgebauten Chondroitinsulfat-Proteoglykanen den Namen, zu der neben Aggrecan auch Versican, Neurocan und Brevican gehören. Aggrecan wird überwiegend im Knorpel exprimiert, Versican in zahlreichen Geweben (u.a. in der Wand von Blutgefäßen) und Neurocan sowie Brevican fast ausschließlich im Zentralnervensystem. Die Mitglieder der Aggrecan-Familie besitzen eine ähnliche Grundstruktur mit einer N-terminalen globulären Domäne (G1-Domäne), einer C-terminalen globulären Domäne (G3-Domäne) und einer zwischen der G1- und G3-Domäne gelegenen stabförmigen Domäne, die zahlreiche Chondroitinsulfat (CS)-Glycosaminoglykanketten (CS-Domäne) trägt. Aggrecan besitzt eine Molmasse von ca. 250 kD und unterscheidet sich strukturell von den anderen Proteoglykanen durch drei zusätzliche Domänen, die zwischen der G1- und CS-Domäne liegen. Neben der N-terminalen interglobulären Domäne (IGD) sind dies eine zweite globuläre Domäne (G2) und die C-terminale Keratansulfat (KS)-reiche Domäne, die bis zu 60 KS-Ketten tragen kann. Die G1-Domäne ist für die Bindung des Aggrecans an Hyaluronan verantwortlich. Diese Bindung wird durch das mit der G1-Domäne homologe Linkprotein stabilisiert. Damit wird die Ausbildung großer Hyaluronan-Aggrecan-Komplexe ermöglicht, die für die biomechanischen Eigenschaften des Knorpels verantwortlich sind. In der IGD liegen die Hauptangriffspunkte für die proteolytischen Enzyme aus der Familie der **Matrix-Metalloproteinasen (MMPs)** und vor allem der **Disintegrin-Metalloproteasen (ADAMTS bzw. Aggrecanasen)**. Die G2-Domäne und die KS-reiche Domäne sind u.a. an der Kontrolle der Prozessierung des Aggrecans beteiligt. Die CS-reiche Domäne, in der bis zu 100 CS-Ketten (je ca. 20 kDa) kovalent an das Core-Protein gebunden sind, prägt u.a. durch die hohe Wasserbindungsfähigkeit der CS-Ketten entscheidend die biochemischen und funktionellen Eigenschaften des Aggrecans. Die G3-Domäne ist für die Substitution des Core-Proteins mit den Glycosaminoglycan-Ketten verantwortlich. Mutationen in der G3-Domäne führen bei der Nanomelie zur Synthese von nicht-substituiertem Aggrecan-Core-Protein, das nicht sezerniert wird, sondern über den Ubiquitin-Weg intrazellulär wieder abgebaut wird. Dementsprechend kommt es bei der Nanomelie zu schweren skelettalen Fehlbildungen und Lungenfunktionsstörungen (Trachealknorpel).

Aggrecan und Kollagen-Typ II bilden die wichtigsten Bestandteile des Knorpels und machen zusammen etwa 90 % des Trockengewichts des Knorpels aus. Während das Kollagenetzwerk für die Zugfestigkeit des Knorpels notwendig ist, sind die in dieses Netzwerk eingelagerten Aggrecan-Hyaluronan-Komplexe über ihre extreme Wasserbindungsfähigkeit für die Druckfestigkeit und Elastizität des Knorpels verantwortlich.

Im Rahmen von entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen wird Aggrecan durch die Matrix-Metalloproteinasen, vor allem aber durch die Aggrecanasen abgebaut. Die entstehenden Aggrecan-Fragmente werden

in die Synovialflüssigkeit und z.T. auch ins Serum freigesetzt. Dementsprechend eignen sich Fragmente des Aggrecans als Marker für das Ausmaß der Knorpelschädigung bzw. der Gelenkdestruktion bei diesen Erkrankungen. Wichtig ist hierbei die Differenzierung gegenüber Fragmenten, die im Rahmen des normalen Turnover aus dem Knorpel entstehen, d.h. nicht aus den betroffenen Gelenken stammen, sondern z.B. aus Trachealknorpel, Rippenknorpel und dem Knorpel der Zwischenwirbelscheiben. Dementsprechend ist Chondroitinsulfat wegen seiner weiten Verbreitung (nicht nur im Knorpel) hierfür eher ungeeignet. Keratansulfat kommt fast ausschließlich im Knorpel vor und ist insbesondere beim Einsatz von Antikörpern gegen gelenkspezifische Keratansulfat-Epitope geeignet. In der Synovialflüssigkeit betroffener Gelenke und im Serum wurden dementsprechend erhöhte Konzentrationen von Keratansulfat nachgewiesen. Vielerorts sind außerdem neue Immunoassays mit Antikörpern gegen spezifische Neopeptide, die durch die Spaltung des Aggrecan-Coreproteins durch die Aggrecanasen entstehen. Diese Immunoassays sind zur Zeit noch nicht kommerziell verfügbar.

Literatur. Kiani C, Chen L, Wu YJ et al (2002) Structure and function of aggrecan. *Cell Res* 12:19–32

Lark MW, Bayne EK, Flanagan J et al (1997) Aggrecan degradation in human cartilage. Evidence for both matrix metalloproteinase and aggrecanase activity in normal, osteoarthrotic, and rheumatoid joints. *J Clin Invest* 100:93–106

Fischer DC, Kolbe-Busch S, Stöcker G et al (1994) Development of enzyme immuno assays for keratan sulphate and core-protein epitopes of the large aggregating proteoglycan from human articular cartilage. *Eur J Clin Clin Biochem* 32:285–291

Aggrecanase

Synonym(e). ADAMTS-4 (Aggrecanase-1); ADAMTS-5 (Aggrecanase-2)

Englischer Begriff. aggrecanase-1, aggrecanase-2

Definition. Aggrecanasen sind Metalloproteasen der ADAMTS Familie, die das Core-Protein des großen aggregierenden Proteoglykans des Knorpels (**Aggrecan**) spalten.

i Aggrecanasen sind Metalloproteasen der ADAMTS (a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif) Familie mit z.Zt. 19 Mitgliedern, die mit der Familie der ADAMs (**Disintegrin-Metalloproteasen**) verwandt ist. ADAMTS besitzen jedoch eine zusätzliche Thrombospondin-ähnliche Domäne, keine EGF-ähnliche und keine zytoplasmatische Domäne und sind daher in der Regel nicht Zellmembran-gebunden.

Als wichtigste Aggrecanasen, die das Core-Protein des großen aggregierenden Proteoglykans des Knorpels (Aggrecan) spalten, wurden ADAMTS-4 (Aggrecanase-1) und ADAMTS-5 (Aggrecanase-2) identifiziert, geringere Aggrecanase-Aktivität besitzen ADAMTS-1 und ADAMTS-9. Aggrecanasen spielen neben den **Matrix-Metalloproteasen (MMPs)** eine entscheidende Rolle bei der Zerstörung des Gelenkknorpels bei entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen. Aggrecan und **Kollagen-Typ II** bilden die wichtigsten Bestandteile des Knorpels und machen zusammen etwa 90 % des Trockengewichts des Knorpels aus. Während das Kollagenetzwerk für die Zugfestigkeit des Knorpels notwendig ist, sind die in dieses Netzwerk eingelagerten Aggrecan-Hyaluronan-Komplexe über ihre extreme Wasserbindungsfähigkeit für die Druckfestigkeit und Elastizität des Knorpels

verantwortlich. Im Rahmen von entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen wird durch die Aggrecanase zunächst Aggrecan abgebaut, das durch seine zahlreichen Chondroitinsulfat- und Keratansulfat-Ketten (wahrscheinlich durch räumliche bzw. sterische Inhibition) Kollagen-Typ II vor dem Angriff der MMPs schützt. Dementsprechend lässt sich in experimentellen Modellen die Knorpeldegradation durch spezifische Inhibitoren der ADAMTS hemmen. Dieser neue therapeutische Ansatz für die Osteoarthritis und wahrscheinlich auch für entzündliche Gelenkerkrankungen wird zur Zeit untersucht.

Neopeptide des Aggrecan-Core-Proteins, die an den spezifischen Aggrecanase-Schnittstellen erzeugt werden, lassen sich mit spezifischen Antikörpern nachweisen und eignen sich damit grundsätzlich als neue spezifische Marker der Knorpelschädigung bei entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen.

ADAMTS-1 und ADAMTS-4 sind an der Degradation von zwei weiteren Mitgliedern der Aggrecan-Genfamilie, d.h. Versican in den Blutgefäßen und Brevican im Zentralnervensystem, beteiligt.

Literatur. Malfait AM, Lui RQ, Ijiri K et al (2002) Inhibition of ADAM-TS4 and ADAM-TS5 prevents aggrecan degradation in osteoarthritic cartilage. *J Biol Chem* 277:2201–2208

Lark MW, Bayne EK, Flanagan J et al (1997) Aggrecan degradation in human cartilage. Evidence for both matrix metalloproteinase and aggrecanase activity in normal, osteoarthritic, and rheumatoid joints. *J Clin Invest* 100:93–106

Agrin

Englischer Begriff. agrin

Definition. Agrin, ein Basalmembran-assoziiertes Heparansulfat-Proteoglykan, spielt eine wichtige Rolle bei der Organisation und Funktion der neuromuskulären Endplatte und ist an der Pathogenese der Muskeldystrophien beteiligt.

i Agrin ist ein Heparansulfat-Proteoglykan, das eine entscheidende Rolle für die Ausbildung der neuromuskulären Endplatte spielt. Die von Neuronen und Muskelzellen gebildeten unterschiedlichen Splice-Formen des Agrins besitzen verschiedene Funktionen. Muskelspezifische Agrin-Isoformen führen nicht zur AChR-Aggregation, sondern tragen zur Differenzierung der Nervenendigung bei, während das neuronale Agrin eine Aggregation (clustering) der Acetylcholin-Rezeptoren (AChR) in der Muskelzellmembran bewirkt, an der eine Muskelzell-spezifische Kinase (MUSK) beteiligt ist. Dabei wird MUSK zusammen mit den AChR, Rapsyn, dem Dystrophin-assoziierten Glykoprotein-Komplex und weiteren Komponenten zu einem großen multimolekularen Komplex zusammengefügt. Agrin verankert diesen makromolekularen Komplex über die Interaktion mit Laminin-2 fest in der Basalmembran der Synapsen. Agrin bindet andererseits hochaffin α -Dystroglykan und damit über den Dystrophin-assoziierten Proteinkomplex an das Zytoskelett. Die verschiedenen Formen der angeborenen Muskeldystrophie werden durch Mutationen im Dystrophin-Gen oder in Genen der anderen Komponenten dieses makromolekularen Komplexes verursacht, z.B. im Laminin-2 Gen, das die wichtigste im Muskel exprimierte Laminin-Isoform kodiert.

Bei der Myasthenia gravis, einer Autoimmunerkrankung, führen Antikörper gegen die neuromuskuläre Endplatte zu deren Schädigung, einer Verminderung der Zahl der AChR und einer Beeinträchtigung ihrer Funktion und

letztlich zur Muskelschwäche. Bei ca. 80 % der Patienten sind die Autoantikörper gegen die AChR gerichtet, bei einem Teil der verbleibenden Patienten gegen MUSK und bei den restlichen Patienten möglicherweise gegen Agrin. Neben der Bedeutung von Agrin für die Bildung der neuromuskulären Endplatte spielt Agrin eine wichtige Rolle in weiteren Basalmembranen und wird u.a. auch in der Basalmembran von Blutgefäßen, der Niere und der Lunge exprimiert. In der glomerulären Basalmembran ist Agrin an der Kontrolle der großen- und ladungsabhängigen Filtrationsfunktion beteiligt. Die Schädigung von Agrin bei Nierenerkrankungen führt zur Proteinurie. Ob der Nachweis von Agrin-Fragmenten im Urin für die Differentialdiagnostik von Nierenerkrankungen Bedeutung besitzt, ist noch nicht geklärt.

Literatur. Moll J, Barzaghi P, Lin S, Bezakova G, Lochmuller H, Engvall E, Muller U, Ruegg MA (2001) An agrin minigene rescues dystrophic symptoms in a mouse model for congenital muscular dystrophy. *Nature* 413:302–307
Raats CJ, Bakker MA, Hoch W, Tamboer WP, Groffen AJ, van den Heuvel LP, Berden JH, van den Born J (1998) Differential expression of agrin in renal basement membranes as revealed by domain-specific antibodies. *J Biol Chem* 273:17832–17838

AGS (Adrenogenitales Syndrom)-Screening

▶ 17-Hydroxyprogesteron-Bestimmung aus Trockenblut

AH 50

▶ Komplementsystem, Globaltests

AH 100

▶ Komplementsystem, Globaltests

AHG-Test

▶ Coombs-Test

AHS

▶ Alpha2-HS-Glykoprotein

AZHS

▶ Alpha2-HS-Glykoprotein

AHSG

▶ Alpha2-HS-Glykoprotein

AIRE

▶ Autoimmun-Regulator

AK

▶ Antikörper

Akanthozyt

▶ Stechapfelzelle

Akanthozyten als Sonderform dysmorpher Erythrozyten

▶ Dysmorphie Erythrozyten im Urin

Akanthozyten, im Urin

Englischer Begriff. acanthocytes

Definition. Bezeichnung für eine Erythrozytenform mit zapfenförmigen Ausstülpungen (s. Stechapfelzelle, Abb. 1), die für glomeruläre Hämaturie typischste Form ist die des ▶ **dysmorphen Erythrozyten im Urin.**

Funktion und Pathophysiologie. Akanthozyten [von *akantha* (griechisch) = Dorn und *kythos* (griechisch) = Hohlung, Zelle] entstehen bei der tubulären Passage von Erythrozyten durch die Niere. Durch Auflagerung von Tamm-Horsfall-Protein in den dicken aufsteigenden Schenkeln der Henle'schen Schleife wird die Ladung und damit die Form der Erythrozytenmembran in Abhängigkeit von der Osmolalität verändert. So bilden sich bei der Passage durch das Sammelrohr während der Konzentrierung des Urins die typischen Formen mit einzelnen oder mehrfachen Ausstülpungen aus. Gegen die Vorstellung, dass diese Form der Dysmorphie während der Passage von Erythrozyten durch die Glomeruli entsteht, spricht die Beobachtung, dass die Dysmorphie bei der Anwendung von Schleifendiuretika verschwindet.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Spontanurin am Vormittag, der als Mittelstrahlurin gewonnen wird.

Probenstabilität. Akanthozyten sind entgegen allgemeiner Lehrmeinung bei hypertonen Urinen über 24 Std. bei Raumtemperatur und gekühlt, aber nicht eingefroren, stabil.

Präanalytik. 10 mL Mittelstrahlurin werden bei 400 g für 5 Min. zentrifugiert, 95 % des Überstandes dekantiert und der Rest nach Aufschütteln zur Untersuchung verwendet.

Analytik. Akanthozyten werden im Harnsediment mit Phasenkontrastmikroskopie bei 400-facher Vergrößerung gesucht und in % von 100 Erythrozyten (10–20 Gesichtsfelder) quantifiziert.

Die Analyse von dysmorphen Erythrozyten mit durchflusssystemischen (z.B. UF 100 der Fa Sysmex) und mechanisierter digitaler Bilderfassung (z.B. iQ200 der Fa Iris, vertrieben durch Instrumentation Laboratory, IL, Deutschland) sind noch nicht ausreichend erprobt, um eine zuverlässige Aussage zu erlauben.

Konventionelle Einheit. Die Zahl der im Harnsediment gefundenen Akanthozyten wird halbquantitativ oder in % der Erythrozyten angegeben.

Referenzbereich — Erwachsene. Auch bei Normaler Erythrozyturie werden bis zu 50 % dysmorphe Erythrozyten gefunden. Bei vermehrter Zahl von Erythrozyten spricht ein Anteil von > 10 % Akanthozyten für eine glomeruläre Ursache der Hämaturie.

Indikation. Abklärung der Ursache einer teststreifenpositiven Hämaturie, falls diese nicht durch andere Symptome oder Verfahren klärbar ist.

Interpretation. Ein Anteil über 10 % Akanthozyten spricht bei erhöhter Erythrozytenzahl im Urin für eine renale Ursache der Hämaturie.

Diagnostische Wertigkeit. Die diagnostische Wertigkeit wird von den Autoren verschiedener Studien unterschiedlich beurteilt. Während erfahrene nephrologische Anwender den Wert hoch schätzen (diagnostische Spezifität 99 %, Sensitivität 43 %), wird in urologischen Kreisen wegen des Überwiegens postrenaler Ursachen der Hämaturie von einer niedrigen Wertigkeit gesprochen. Dies mag mit der für die Diagnostik notwendigen Erfahrung und dem hohen Zeitaufwand für die mikroskopische Quantifizierung zusammenhängen, die mit einer hohen Streuung belastet ist.

Literatur. Schütz E, Schaefer RM, Heidbreder E et al (1985) Effect of diuresis on urinary erythrocyte morphology in glomerulonephritis. *Klin Wchschr* 63:575–577
Köhler H, Wandel E, Brunck B (1991) Acanthocyturia – A Characteristic Marker of Glomerular Bleeding. *Kidney Int* 40:115–120

AKBR

▶ Ketonkörper-Ratio, arterielle

Akkreditierung

Englischer Begriff. accreditation (of conformity assessment bodies)

Definition. Bestätigung durch eine dritte Stelle, dass eine Konformitätsbewertungsstelle festgelegte Anforderungen erfüllt und kompetent ist, bestimmte Konformitätsbewertungsaufgaben durchzuführen.

Die formale Anerkennung der Kompetenz der Konformitätsbewertungsstelle wird durch eine Akkreditierungsstelle erteilt.

Ein Beispiel ist die Akkreditierung von Laboratorien nach der DIN EN ISO/IEC 17025 oder DIN EN ISO 15189. Dabei steht die Anerkennung der technischen (fachlichen) Kompetenz im Mittelpunkt bezogen auf bestimmte Untersuchungen oder Untersuchungsarten.

Literatur. DIN EN ISO/IEC 17000:2005 „Konformitätsbewertung – Begriffe und allgemeine Grundlagen“

Akkreditierungsstelle

Englischer Begriff. accreditation body

Definition. Bevollmächtigte Stelle, die Akkreditierungen durchführt.

Akkreditierungsstellen bewerten die Kompetenz von Konformitätsbewertungsstellen. Sie können den Handel erleichtern durch Förderung der globalen Anerkennung akkreditierter Konformitätsbewertungsstellen auf der Basis gegenseitiger Anerkennungsvereinbarungen zwischen den Akkreditierungsstellen.

Die Anforderungen an Akkreditierungsstellen sind in der DIN EN ISO/IEC 17011 „Allgemeine Anforderungen an Stellen, die begutachten und akkreditieren“ festgelegt. Akkreditierungsstellen, die die gegenseitige Anerkennungsvereinbarung (Mutual Recognition Arrangement) mit ILAC (International Laboratory Accreditation Cooperation) unterzeichnet haben, erfüllen nachweislich die Anforderungen der DIN EN ISO/IEC 17011.

Literatur. DIN EN ISO/IEC 17000:2005 „Konformitätsbewertung – Begriffe und allgemeine Grundlagen“
DIN EN ISO/IEC 17011:2005 „Allgemeine Anforderungen an Akkreditierungsstellen, die Konformitätsbewertungsstellen akkreditieren“

Aktin-Antikörper

▶ SMA

Aktionen

Englischer Begriff. actions

Definition. Logische Operationen aufgrund manuell/online eingetragener oder berechneter Werte in der Labor-EDV.

i In der Labor-EDV können aufgrund der Eingabe eines Wertes bestimmte Kommentare erzeugt, zusätzliche Verfahren generiert oder gelöscht oder auch aufgrund der vorhandenen Ergebnisse Werte berechnet werden. Beispiele: Berechnung der Kreatinin-Clearance nach Erfassung der Werte für Körpergröße, Gewicht, Urinsammelmenge und -dauer sowie Kreatininkonzentration in Serum und Urin; Abrechnung des Höchstwerts für eine GOÄ-Ziffer, obwohl der Auftrag eine höhere Anzahl durchgeführter Analysen enthält.

Aktionsgrenze

► Kontrollgrenze

Aktivator

Synonym(e). Aktivatorprotein

Englischer Begriff. enhancer protein, activator

Definition. Allgemeine Bezeichnung für eine Verbindung, die biologische Prozesse (z.B. Enzymreaktion, Transportprozess, Proteinbiosynthese) beschleunigt.

i Aktivatoren spielen eine wichtige Rolle bei der Genregulation. Als Gegenspieler der ► **Repressoren** können sie an besondere DNA-Region binden (Aktivatorsequenzen) und die ► **Transkription** eines benachbarten ► **Gen**s ermöglichen bzw. verstärken.

Aktivatorprotein

► Aktivator

Aktivität, eines Enzyms

► Enzymaktivität

Aktivität, molale

► Elektrolyte

Aktivitätskoeffizient

► Elektrolyte

Aktuelles Bicarbonat

► Bicarbonat, aktuelles im Plasma

Akute-Phase-Antwort

► Akute-Phase-Reaktion

Akute-Phase-Proteine

Synonym(e). Akute-Phase-Reaktanten; APP

Englischer Begriff. acute-phase proteins, acute-phase reactants

Definition. APP sind eine Gruppe von in der Leber (Hepatozyten) synthetisierten Plasmaproteinen, deren Konzentrationen um mindestens 25 % ansteigen (positive APP) oder abfallen (negative APP) innerhalb der ersten 7 Tage nach Beginn einer Entzündung oder Gewebeschädigung.

i APP sind Ausdruck einer unspezifischen systemischen Reaktion (► **Akute-Phase-Reaktion**) des Körpers auf Störungen seiner Homöostase in Form von Entzün-

dungen durch Infektionen, Gewebeschädigungen, Neoplasien und Immunopathien. Die entzündungsauslösenden Ursachen können Infektionserreger (Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten etc.), physikalische Ursachen (Wärme, Kälte, energiereiche Strahlung), chemische Noxen, Ischämie, Traumen, Operationen, bakterielle Toxine (z.B. ► **Endotoxine**, LPS) oder Autoimmun- bzw. Immunkomplexprozesse sein. Die überwiegend durch Makrophagen-Aktivierung freigesetzten Mediatoren wie ► **Interleukin-6 (IL-6)**, ► **Tumornekrosefaktor- α (TNF- α)** und ► **Interleukin-1** induzieren in Gegenwart von Glukokortikoiden eine transkriptionelle Expressionssteigerung der positiven APP und eine Verminderung der negativen APP (Abb. 1). Expressionsstärke, Sekretions- und Eliminationskinetik, funktionelle Bedeutung und diagnostische Wertigkeit der einzelnen APP sind unterschiedlich.

Einteilung der APP in positive (Anstieg) und negative (Abfall) APP

Die Zahl positiver APP ist wesentlich höher als die der negativen APP, deren Konzentration bei Akuter-Phase-Reaktion vermindert ist (Tab. 1).

Expressionsstärke, Sekretions- und Eliminationskinetik der positiven APP

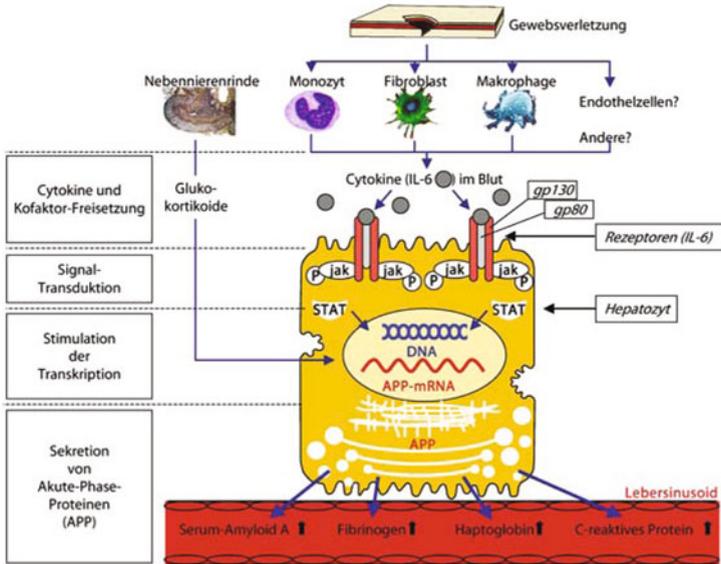
Hinsichtlich des Konzentrationsanstieges und der Reaktionszeit lassen sich 3 Gruppen von APP (Tab. 2) mit unterschiedlicher Kinetik ihres Konzentrationsverlaufes im Plasma unterscheiden (Abb. 2).

Funktionelle Bedeutung

Da die APP unterschiedlichen funktionellen Systemen zugehören, sind ihre spezifischen Aufgaben je nach Protein differiert. Allgemein dienen sie der Suppression und

Akute-Phase-Proteine · Tab. 1. Einteilung der APP in positive und negative Reaktanten

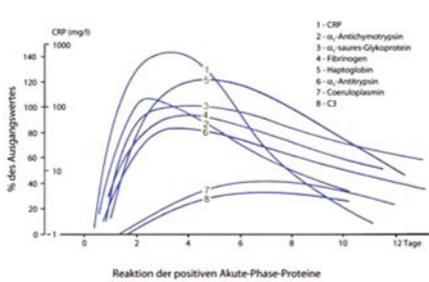
(+) positive APP	(-) negative APP
Komplementfaktoren <ul style="list-style-type: none"> ● C3 ● C4 ● C9 ● Faktor B ● C1 Inhibitor ● C4b Bindungsprotein Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren <ul style="list-style-type: none"> ● Fibrinogen ● Plasminogen ● tissue plasminogen Aktivator (TPA) ● Urokinase ● Protein S ● Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI) Antiproteinasen <ul style="list-style-type: none"> ● α1-Antitrypsin (α1-Proteinaseinhibitor) ● α1-Antichymotrypsin ● Inter-α-Trypsininhibitor Transportproteine <ul style="list-style-type: none"> ● Coeruloplasmin ● Haptoglobin ● Hemopexin Entzündungsfaktoren <ul style="list-style-type: none"> ● Phospholipase A2 ● Lipopolysaccharid-Bindungsprotein (LPB) ● Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist ● Granulozyten-colony-stimulating Faktor (GCSF) Verschiedene Proteine <ul style="list-style-type: none"> ● C-reaktives Protein (CRP) ● Serum-Amyloid A (SAA) ● α1-saures Glykoprotein (Orosomukoid) ● Fibronectin ● Angiotensinogen ● Hepcidin 	<ul style="list-style-type: none"> ● Albumin ● Transferrin ● Transthyretin (Präalbumin) ● α2-HS-Glykoprotein ● α1-Fetoprotein ● Thyroxin-Bindungsglobulin ● Insulin-like-Growth Faktor I ● Faktor XII



Akute-Phase-Proteine · Abb. 1

Akute-Phase-Proteine · Tab. 2. Einteilung der wichtigsten Proteine der positiven Akute-Phase-Reaktion

Gruppe (Reaktionsstärke)	Proteine	Konzentrationen (g/L) normal	Konzentrationen (g/L) akute Entzündung	Relativer Anstieg (x-fach)	Reaktionszeit (h)
I (sehr stark)	C-reaktives Protein	< 0,008	0,4	bis 2000	6 bis 10
	Serum Amyloid A-Protein	< 0,03	2,5		
II (mittel)	α_1 -Antichymotrypsin	0,3 bis 0,6	3		10
	α_1 -Antitrypsin	1,0 bis 2,0	7		24
	α_1 -saures Glykoprotein	0,5 bis 1,4	3	3 bis 6	24
	Haptoglobin	1,0 bis 3,0	6		24
	Fibrinogen	3,0 bis 4,5	10		24
III (schwach)	C3	0,5 bis 1,2	3		
	C4	0,2 bis 0,5	1	2 bis 3	
	Coeruloplasmin	0,15 bis 0,6	2		48 bis 72



Akute-Phase-Proteine · Abb. 2 Reaktion der positiven Akute-Phase-Proteine

Akute-Phase-Proteine · Tab. 3. Funktionen von Akute-Phase-Proteinen

Mediatoren	Modulatoren
C-reaktives Protein	C1-Esterase-Inhibitor
Komplementfaktoren	Antithrombin III
Plasminogen	α_1 -Antiplasmin
Gerinnungsfaktoren	α_1 -saures Glykoprotein
Inhibitoren	"Scavenger"
α_1 -Antitrypsin	Haptoglobin
α_1 -Antichymotrypsin	C-reaktives Protein
Plasminogen-Aktivator-Inhibitor	Serum-Amyloid A

Begrenzung des entzündlichen Geschehens durch ihre Wirkung als Mediatoren, Proteinaseinhibitoren, Modulatoren und Scavenger (Tab. 3).

Klinischer Einsatz/Diagnostische Bedeutung

Nur wenige APP werden klinisch zur Diagnostik, Aktivitätsbeurteilung und (therapeutischen) Verlaufskontrolle septischer und aseptischer Entzündungen eingesetzt. Kriterien der klinischen Wertigkeit eines APP sind schneller und starker Anstieg, eine Amplitude, die mit dem Schweregrad korreliert, relativ kurze Halbwertszeit und praktikable Bestimmungsmethoden. Prototyp eines diagnostisch wichtigen APP ist das C-reaktive Protein.

Literatur. Gabay C, Kushner I (1999) Acute-Phase Proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med 340:448-454

Akute-Phase-Reaktanten

▶ Akute-Phase-Proteine

Akute-Phase-Reaktion

Synonym(e). Akute-Phase-Antwort; Akutphase; APR

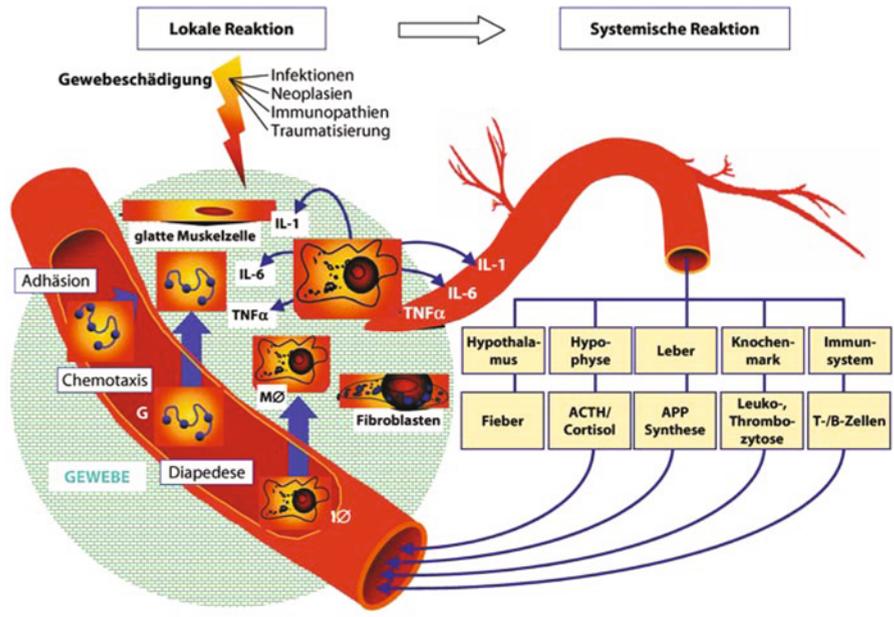
Englischer Begriff. acute-phase-reaction, acute-phase-response

Definition. APR stellt eine unspezifische, systemische Reaktion des Körpers auf Störungen der Homöostase durch Infektionen, Gewebeschädigungen, Neoplasien und Immunopathien dar, die sich in teilweise diagnostisch verwertbaren neuroendokrinen, hämatopoetischen, metabolischen, hepatischen und plasmaproteinämischen Veränderungen zeigt.

Pathogenetische Sequenz

Gewebetraumatisierungen durch Infektionserreger (Bakterien, bakterielle Toxine, Viren, Pilze, Parasiten u.a.), physikalische Insulte (Hitze, Kälte, energiereiche Strahlungen), chemische Noxen, Ischämie, Traumen und Operationen und Immunkomplex- bzw. Autoimmunprozesse führen in einer 1. Stufe zu einer lokalen Entzündungsreaktion mit den bekannten klinischen Symptomen Calor, Rubor, Tumor, Dolor, functio laesa mit Aktivierung gewebeständiger Makrophagen, Adhäsion, Chemotaxis und Diapedese zirkulierender neutrophiler Granulozyten und Monozyten in den Schädigungsbereich (Abb. 1). Aktivierete immigrierte und ortständige Monozyten/Makrophagen generieren Sauerstoffradikale (▶ oxidative burst), ▶ Stickstoffmonoxid, proteolytische Enzyme mit teilweise zytotoxischer lokaler Wirkung und ▶ Zytokine wie ▶ Interleukin-6 (IL-6), ▶ Interleukin-1 (IL-1β), ▶ Tumornekrosefaktor-α (TNF-α), ▶ Interleukin-8 (IL-8), ▶ Transforming Growth Factor-β (TGF-β), die neben der Erzeugung parakriner lokaler Effekte auch systemisch freigesetzt werden („Zytokinämie“). In Abhängigkeit von den Zielorganen zeigen sich die systemischen Reaktionen mit neuroendokrinen, hämatopoetischen, metabolischen, hepatischen und plasmaproteinämischen Veränderungen (2. Stufe). Die ▶ Akute-Phase-Proteine (APP) und andere Reaktanten gelangen über die systemische Zirkulation auch zu dem lokalen Entzündungsgebiet. Sie hemmen aufgrund ihrer immunmodulatorischen bzw. -suppressiven, proteinaseinhibitorischen und Scavenger-Funktionen sowohl die lokale als auch die systemische Entzündungsreaktion (Selbstbegrenzung). Glukokortikoide, deren Synthese und Sekretion in der Akute-Phase-Reaktion gesteigert sind, erhöhen die stimulierende Wirkung von Interleukin-6 auf die Transkription der Akute Phase Proteine.

Labordiagnostik der APR
Die systemische Phase (Phase 2) kann mit den folgenden Kenngrößen diagnostiziert und kontrolliert werden:
1. Integrale Kenngrößen
■ Erythrozytensedimentationsrate (ESR) [auch Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG, BKS) genannt]
■ Plasmaviskosität (Viskosität)
■ Celluloseacetatfolien-Elektrophorese
Über typische akut und chronisch entzündliche dysproteinämische Konstellationstypen informiert Tabelle 1.



Akute-Phase-Reaktion · Abb. 1 Pathogenese der Akute-Phase-Reaktion

Akute-Phase-Reaktion · Tab. 1. Typische elektrophoretische Konstellationen bei entzündlichen Dysproteinämien

	Albu- min	Globu- lin α_1	Globu- lin α_2	Globu- lin β	Globu- lin γ	Krankheitsgruppen
A	↓	↑	↑			<ul style="list-style-type: none"> akute Entzündungen (akuter Infekt, Sepsis, alle APR) nekrotische Prozesse (Myokardinfarkt, postoperativ, Verbrennungen, Traumatisierungen)
B	↓				↑	<ul style="list-style-type: none"> chronische Entzündungen (rheumatoide Arthritis, Kollagenosen, chron. aktive Hepatitis, Autoimmunerkrankungen) Plasmazelltumoren (Plasmozytome)
C	↓		↑		↑	<ul style="list-style-type: none"> Malignome (Karzinome, Sarkome), nekrotische Prozesse
D	↓↓		↑↑	↑		<ul style="list-style-type: none"> nephrotisches Syndrom (massive) exsudative Enteropathie

■ Lektin (Concanavalin A)-Reaktivität der Plasmaproteine

■ Freigesetzte Leukozytenenzyme

2. Akute-Phase-Proteine

■ C-reaktives Protein (CRP)

■ α_1 -saureres Glykoprotein u.a.

3. Zytokine

■ Interleukin-6 (IL-6)

■ Tumornekrosefaktor- α (TNF- α)

Die Auswahl ist abhängig von den medizinischen Erfordernissen und der Praktikabilität der Bestimmungsmethoden (z.B. Notfalltauglichkeit, Kosten, Mechanisierbarkeit) (Tab. 2).

Literatur. Bull BS et al (1988) Guidelines on selection of laboratory tests for monitoring the acute phase response. J Clin Pathol 41:1203–1212

Akutphase

▶ Akute-Phase-Reaktion

Akzelerin

▶ Faktor Va (Akzelerin)

(Pro) akzelerin

▶ Gerinnungsfaktor V

ALA

▶ δ -Aminolävulinsäure

Alanin

Synonym(e). Aminopropionsäure

Englischer Begriff. alanine

Struktur. 2-Amino-Propionsäure

Molmasse. 89,09 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Wichtigster Syntheseweg ist die Transaminierung von Pyruvat zu Alanin.

Die Synthese aus der α -Decarboxylierung von Asparaginsäure zu Alanin spielt eine untergeordnete Rolle

Funktion und Pathophysiologie. Neben der Funktion im NH_3 -Shift aus der Peripherie in die Leber spielt Alanin eine zentrale Rolle als Substrat der Glukoneogenese. Pathophysiologisch bedeutsam ist diese Funktion auch in quantitativer Sicht in den Stoffwechselsituationen des ▶ Glukose-Mangels in längeren Nahrungskarenzphasen und in den hormonell getriebenen Zuständen der postoperativen und posttraumatischen Glukoneogenese, bei der verstärkt durch den meist gleichzeitig vorliegenden Stop der Nahrungszufuhr erhebliche Mengen an Alanin in diesen Prozess fließen. Bei einem angenommenen obligaten Glukosebedarf von 150 g/Tag fließen bis zu 200 g Aminosäuren allein in diesen energieorientierten Prozess, was einen wesentlichen Teil der Katabolie ausmacht.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Lithium-Heparinat-Plasma, Urin, Liquor. Probenstabilität: wird bestimmt durch die Stabilität der Gesamt-▶ Amino-

Akute-Phase-Reaktion · Tab. 2. Vor- und Nachteile von Bestimmungen der Akute-Phase-Reaktion

	Spezifische Bestimmungen von Akute-Phase-Proteinen	Unspezifische Bestimmungen [Blutkörperchengeschwindigkeit (BKS), Viskosität]
Vorteile	<ul style="list-style-type: none"> hohe Sensitivität (CRP, SAA) <ul style="list-style-type: none"> – große Amplitude – schneller Anstieg (ca. 6 h) Messung in gelagerten Serumproben automatisierte Bestimmung geringeres Probenvolumen 	<ul style="list-style-type: none"> nützlich für chronische Erkrankungen billig, einfach schnelles Ergebnis
Nachteile	<ul style="list-style-type: none"> mehr als ein Protein notwendig zur Erfassung akuter (CRP) und chronischer (Fibrinogen, α_1-saureres Glykoprotein) Entzündungen relativ teuer (Antiseren) apparative Voraussetzungen 	<ul style="list-style-type: none"> insensitiv für akute (< 24 h) Änderungen der Krankheitsaktivität nicht spezifisch für APR frische Proben (< 2 h) notwendig für BKS

säuren. Bei 4 °C 24 Stunden stabil, bei -20 °C ca. 6 Monate stabil.

Präanalytik. Alanin erfordert keine besonderen präanalytischen Vorsichtsmaßnahmen.

Konventionelle Einheit. µmol/L

Referenzbereich — Erwachsene. 205 bis 555 µmol/L (10,80 bis 17,60 %)

Referenzbereich — Kinder. s. Aminosäuren

Indikation. Betsandteil der Gesamtaminosäurenbestimmung.

Alanin-Aminotransaminase

Synonym(e). Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT); L-Alanin-2-Oxoglutarat-Aminotransferase; EC 2.6.1.2; ALAT

Englischer Begriff. alanine aminotransferase, alanine aminotransaminase, glutamate-pyruvate-transaminase

Definition. ALT ist ein weit verbreitetes Enzym, welches die reversible Transaminierung zwischen L-Alanin und 2-Oxoglutarat zu Pyruvat und L-Glutamat katalysiert und dessen Aktivität im Serum diagnostisch als Kenngröße der Leberzellschädigung eingesetzt wird.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. ALT kommt mit den höchsten spezifischen Aktivitäten in Leber und Niere vor, in geringeren Konzentrationen in Herz, Skelettmuskel, Pankreas, Milz und Lunge. In Erythrozyten trägt die Aktivität etwa das 7fache der Serumaktivität. Intrazellulär ist ALT überwiegend zytosolisch (ca. 85 %), nur mit einer kleinen Fraktion (ca. 15 %) mitochondrial lokalisiert. Die Molmasse beträgt ca. 110 kD. Das Enzym katalysiert die reversible Transaminierung zwischen L-Alanin und 2-Oxoglutarat zu ▶ Pyruvat und L-Glutamat und be-

nötigt dazu als Koenzym Pyridoxal-5'-Phosphat. Die ALT im Blut ist eine sensitive Kenngröße gestörter Leberzellintegrität (Hepatozytennekrose) im Rahmen primärer (Hepatitis, toxische Leberschäden) und sekundärer (hämodynamisch, ischämisch) Lebererkrankungen. Das Enzym wird mit einer Halbwertszeit von 47 ± 10 h aus der Zirkulation, überwiegend über Magen-Darm-Trakt, Lunge und Niere, eliminiert. Extrazellulär ist ALT im Blut (Plasma, Serum), Gallenflüssigkeit, Liquor und Speichel aber nicht im Urin nachweisbar.

Funktion und Pathophysiologie. Auf Grund fehlender intrazellulärer Kompartimentierung und Strukturbindung führen Zellmembranpermeabilitätserhöhungen im Rahmen von Nekrosen relativ zur Aspartat-Aminotransaminase zu einem frühzeitigen Austritt des Enzyms, der bei Hepatozyten direkt in die Blutbahn (Sinusoide), in anderen Geweben zunächst in die Lymphbahn und dann in die Blutzirkulation erfolgt. Es folgt eine Verteilung in den intra- und extravasalen Flüssigkeitsraum.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Heparin-, EDTA- oder Oxalat-Plasma

Probenstabilität. Analytstabilität bei Raumtemperatur maximal 3 Tage (Aktivitätsverlust 40 %/Woche), bei 4 bis 8 °C 7 Tage (Aktivitätsverlust ca. 20 %/Woche). Hämolyse führt zu mäßigen Erhöhungen.

Analytik. Für die katalytische Aktivitätsbestimmung bei 37 °C liegt eine primäre Referenzmethode der ▶ IFCC vor, die folgendem Reaktionsprinzip folgt:

I) Messreaktion



II) Indikatorreaktion



Alanin-Aminotransaminase - Tab. 1. Erkrankungen, die zu Erhöhungen der Serumaktivitäten der Transaminasen und GLDH führen

Ausmaß der Erhöhung	Aspartat-Aminotransaminase (AST)	Alanin-Aminotransaminase (ALT)	Glutamatdehydrogenase (GLDH)
stark	Akute Hepatitis, akute toxische Leberschädigung (z.B. CCl ₄ - oder Halothan-Intoxikation)	Akute Hepatitis, akute toxische Leberschädigung	Akute Leberstauung (z.B. Rechtsherzinsuffizienz), akute toxische Leberschädigung, nekrotisierende Hepatitis, Verschlussikterus, biliäre Zirrhose, Lebermetastasen
mäßig	Myokardinfarkt, Traumata, post operationem, progressive Muskeldystrophie, neurogene Muskelatrophie, Stauungsleber, akute Pankreatitis, Lungenembolie, Nieren- und Hirninfarkt	Mononucleosis infectiosa, Leberzirrhose (abhängig vom Aktivitätsgrad), chronisch aktive Hepatitis, Stauungsleber (z.B. bei Rechtsherzinsuffizienz)	Chronisch aktive Hepatitis, Leberzirrhose, alkoholische Fettleber, schwere diabetische Azidose
gering	Leberzirrhose (abhängig vom Aktivitätsgrad), Myokarditis, Mononucleosis infectiosa, lokale Strahlenschäden, schwere Insektenstiche. Iatrogen: z.B. i.m.-Injektionen, externe Herzmassage, Defibrillation, hochdosierte Salicylat- und Heparintherapie	Myokardinfarkt, akute Pankreatitis, Lebertumoren, -metastasen, Iatrogen: z.B. hochdosierte Salicylat- und Heparintherapie	

Die Bestimmung erfolgt im zusammengesetzten optischen Test (► **Enzymaktivität**) mit Mess-(I) und Indikatorreaktion (II) mit ► **Laktatdehydrogenase** (LDH). Die in der Zeiteinheit gemessene Abnahme der Absorption bei 334, 340 oder 366 nm durch Oxidation von $\text{NADH} + \text{H}^+$ zu NAD^+ entspricht der Bildungsgeschwindigkeit von ► **Pyruvat** und somit der ALT-Aktivität. $\text{NADH} + \text{H}^+$ -verbrauchendes Serum-Pyruvat kann während einer Vorinkubationsperiode abreagieren. In den Testansatz ist das Koenzym Pyridoxal-5'-Phosphat (0,1 mmol/L) integriert, da im Serum nicht nur die Holoaminotransaminase sondern auch das Koenzym-defiziente ► **Apoenzym** vorhanden sind. Deshalb führt die Zugabe von Pyridoxalphosphat (► **Vitamin B**) zu einem interindividuell gegebenenfalls stark variierenden Anstieg der gemessenen ALT-Aktivität im Vergleich zu Ansätzen ohne Zugabe von Pyridoxalphosphat. Deshalb wird im IFCC-Test generell Pyridoxalphosphat zugesetzt. Die Methode ist spezifisch, sehr gut mechanisierbar und präzise (VK <3 %).

Referenzbereich — Frauen. IFCC-Standardmethode mit Pyridoxalphosphat, 37 °C: 10 bis 35 U/L (0,17 bis 0,60 $\mu\text{kat/L}$)

Referenzbereich — Männer. IFCC-Standardmethode mit Pyridoxalphosphat, 37 °C: 10 bis 50 U/L (0,17 bis 0,85 $\mu\text{kat/L}$)

Indikation.

- Diagnostik- und Verlaufskontrolle von Leberzellnekrosen im Rahmen akuter und chronischer Lebererkrankungen (Hepatitis, Zirrhose, toxische und medikamentöse Leberschädigungen)
- Differentialdiagnose erhöhter AST-Aktivitäten durch Myokard- und Leberschädigungen
- Differentialdiagnose zwischen hepatobiliären und pankreatischen Erkrankungen
- Verlaufskontrolle chronischer Hepatitiden.

Interpretation. Aktivitätserhöhungen der ALT werden selten und dann nur in geringem Ausmaß bei extrahepatischen Erkrankungen wie Myokardinfarkt (Rechtsherzinsuffizienz), akute Pankreatitis, gemessen, sodass ALT-Erhöhungen weitgehend leberspezifisch sind. Höchste Aktivitäten finden sich bei akuter fulminanter (toxischer, infektiöser) Leberdystrophie, akuten Hepatitiden, mäßige

Anstiege bei Mononucleosis infectiosa, Leberzirrhose (in Abhängigkeit vom Aktivitätsgrad), Stauungsleber (Rechtsherzinsuffizienz), schwerem Kreislaufchock, akuter Anoxie (z.B. Status asthmaticus) und Traumatisierungen (Tab. 1). In Verbindung mit der ► **Aspartat-Aminotransaminase (AST)**-Aktivität kann der Enzymquotient AST/ALT (► **De Ritis-Quotient**) zur Differenzialdiagnostik akuter und chronischer Lebererkrankungen eingesetzt werden. Dieser ist heute jedoch nur noch selten in Gebrauch. Klinisch relevante Isoenzyme der ALT sind nicht bekannt.

Literatur. Schumann G et al (2002) IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37 °C, Part 4: Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Concentration of Alanine Aminotransferase. Clin Chem Lab Med 40:718–724

L-Alanin-2-Oxoglutarat-Aminotransferase

► Alanin-Aminotransaminase

ALA-Synthase

► δ -Aminolävulinäure-Synthase

ALAT

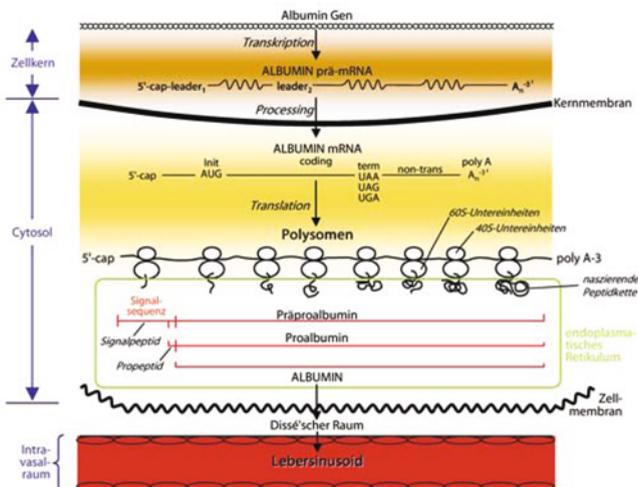
► Alanin-Aminotransaminase · ► Alanin-Aminotransaminase (ALT, ALAT)

Albumin

Englischer Begriff. albumin

Definition. Mit einem Anteil von ca. 60 % ist Albumin das quantitativ bedeutsamste Plasmaprotein hepatozellulären Ursprungs, dessen Hauptfunktion in der Aufrechterhaltung des onkotischen Druckes und im Transport einer Vielzahl nicht-polarer Komponenten wie Hormone, Elektrolyte und Xenobiotika liegt.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Albumin ist mit einer Konzentration von 40 bis 52 g/L das quantitativ wichtigste Plasmaprotein, das ca. 60 % der Plasmaproteinmenge ausmacht. Strukturell ist es ein unglykosyliertes



Albumin · Abb. 1 Biosynthese von Albumin in Hepatozyten

Polypeptid von ca. 600 Aminosäuren mit der Molmasse von 66,2 kD und einem isoelektrischen Punkt (pI) zwischen 4,0 und 5,8. Es ist ein „klassisches“ Sekretionsprotein der Leberzellen (Hepatozyten). Die Synthese läuft über die Vorstufen des Prä- und Proalbumins an membrangebundenen Polysomen mit einer täglichen Syntheserate von ca. 14 g bzw. 120 bis 200 mg/kg Körpergewicht/Tag (Abb. 1). Nach Sekretion in den Intra- und Extravasalraum erfolgt mit einer Äquilibrierungszeit von 1 bis 2 Tagen eine Verteilung in den interstitiellen Flüssigkeitsraum. Von dem Gesamtkörperalbuminpool mit 320 g befinden sich ca. 40 % (entspricht 140 g) im Intra- und Extravasalraum, 60 % (entspricht 180 g) im interstitiellen Kompartiment. Die Halbwertszeit in der Zirkulation beträgt ca. 20 Tage, der Katabolismus erfolgt mit einer konstanten prozentualen Abbaurate von ca. 10 % des Plasmaalbumingehaltes (ca. 14 g/Tag), was der täglichen Syntheserate entspricht. Somit wird bei Zuständen der Albuminerniedrigung absolut weniger Alb katabolisiert als im Normalzustand. Am Katabolismus sind vorwiegend Leber, Milz, Niere, Gastrointestinaltrakt und Muskel beteiligt.

Es sind mehr als 20 genetische Varianten des Albumins bekannt, die nicht mit Krankheitszuständen assoziiert sind. Albumin erfüllt zwei Hauptfunktionen:

- Aufrechterhaltung des onkotischen (kolloid-osmotischen) Druckes, der im Plasma zu 80 % vom Albumin bestimmt wird, was somit bedeutsam die Wasserverteilung zwischen Intra- und Extravasalraum reguliert. Gleichzeitig bestimmt der onkotische Druck die Albumin-Synthese der Leber: Ein Abfall erhöht die Albumin-Synthese.
- Transportfunktionen Beim Blut-pH von 7,4 liegt Albumin als Anion mit mehr als 200 negativen Ladungen/Molekül vor, was die Bindung und den Transport von Substanzen mit geringer Wasserlöslichkeit und nicht-polarer Struktur (z.B. freie Fettsäuren, Gallensäuren, Bilirubin), Elektrolyten (ca. 45 % des Plasmacalciums sind an Alb gebunden), Spurenelementen (Kupfer, Zink u.a.), Hormonen (Tri- und Tetraiodthyronin, Kortisol, Aldosteron u.a.), Medikamenten (Penicilline, Sulfonamide, Salizylate u.a.) und körpereigenen Abbauprodukten (z.B. Hämatin mit Bildung von Methämalbumin) ermöglicht.

Funktion und Pathophysiologie. Pathologische Verminderungen der Alb-Konzentration im Plasma haben folgende Auswirkungen:

- Erniedrigung des onkotischen Druckes mit Wasserverlust in den interstitiellen Raum, dadurch Ödembildung
- Veränderung der Transportfunktionen mit Einfluss auf den Verteilungsquotienten freier und gebundener Hormone (z.B. Triiodthyronin) und Elektrolyte (z.B. Calcium)
- Veränderte Pharmakokinetik von Medikamenten.

Ursachen der Albuminverminderung im Plasma:

- Hepatozelluläre Syntheseinsuffizienz Aufgrund einer Verminderung des funktionellen Leberparenchyms bei schwerer akuter Hepatitis, toxischen Schädigungen und Leberzirrhose oder reduziertem Angebot von Proteinen bzw. essenziellen Aminosäuren bei Malnutrition (Marasmus), Maldigestion, Malabsorption oder extremer Fehlernährung.
- Sekretionsstörung in den Intra- und Extravasalraum bei Verlegung physiologischer Sekretionswege, z.B. Ablagerung von Bindegewebe in der zirrhotischen Leber mit Ausbildung einer subendothelialen Basalmembran
- Verteilungsstörung zwischen Intra- und Extravasalraum bei (z.B. entzündlicher) Erhöhung der Kapillarpermeabilität, Abnahme des onkotischen Druckes oder erhöhter transkapillärer Filtrationsrate (z.B. bei venösen Stauungen)
- Generelle Proteinverlustsyndrome wie bei exsudativen Enteropathien, nephrotischem Syndrom, Verbrennun-

gen, großflächigen (Haut-) Entzündungen. Verluste führen zur Hypalbuminämie, wenn die große Reservekapazität der Leber (ca. das 5-fache der normalen Syntheserate) erschöpft ist

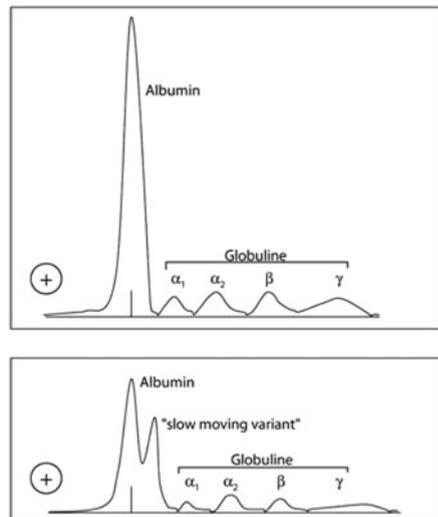
- Akute-Phase-Reaktion bei Entzündungen, da Alb ein negativer Reaktant der Akute-Phase-Reaktion ist und somit bei akuten Entzündungen und Stress-Reaktionen vermindert synthetisiert wird
- Hyperhydratation (Hydrämie) Überwässerung (z.B. bei Infusionstherapie) führt durch Volumenzunahme zur Verdünnung makromolekularer Serumkomponenten, so auch des Albumins
- Kongenitale Analbuminämie (idiopathische Hypalbuminämie)
- Sehr seltene, autosomal rezessiv vererbte komplette oder partielle Unfähigkeit zur Albumin-Synthese, von der bisher 35 Fälle berichtet sind. Es wurden bisher 7 verschiedene ursächliche Mutationen des Albumingens beschrieben. Albumin-Konzentration im Serum ist hochgradig erniedrigt (zwischen 0,01 und 1000 mg/L), wird teilweise kompensiert durch erhöhte Konzentrationen anderer Plasmaproteine (Gesamtproteinkonzentration 45 bis 57 g/L). Schwere klinische Symptome, wie z.B. ausgeprägte Ödeme und veränderte Pharmakokinetik, fehlen trotz Reduktion des onkotischen Druckes auf etwa 50 % (mäßige Ödembildung).

Alloalbumine

Genetische, durch Punktmutationen erzeugte Varianten des Albumin mit veränderter elektrophoretischer Mobilität, Stabilität und Transporteigenschaften gegenüber niedermolekularen Substanzen ohne klinische Wertigkeit. Nachweisbar durch ▶ **Elektrophorese** bei alkalischem pH und ▶ **isoelektrische Fokussierung**. Nicht-genetische (erworbene) Pseudoalloalbumine sind möglich durch exzessive Beladung des Albumin mit Metaboliten (z.B. Bilirubin) oder Medikamenten (z.B. Penicillin).

Bisalalbuminämie

Genetische oder erworbene Varianten des Albumins mit erhöhter oder verminderter anodischer Mobilität, die zur Doppelgipfligkeit des Alb in der ▶ **Cellulose-Acetatfolien-Elektrophorese** (pH 8,6) führt (Abb. 2). Keine Krankheitswertigkeit.



Albumin · Abb. 2 Albumin und Albuminvarianten

Unterschieden werden 2 Formen der Bisalbuminämie:

- **Kongenitale Bisalbuminämie** Autosomal-dominant vererbte, elektrophoretisch schnell wandernde Variante des Albumins
- **Transiente (erworbene) Pseudo-Bisalbuminämie** Durch exzessive Bindung von Penicillin (parenterale hochdosierte Penicillintherapie), Bilirubin (schwerer Ikterus) oder Harnstoff an Albumin auftretende, reversible Zunahme der anodischen Mobilität (schnell wandernde Variante) einer Fraktion des Albumin. Keine pathophysiologische Bedeutung. Weitere Ursachen mit Auftreten der langsam wandernden Variante: IgG-Alb-Komplex, extreme α 1-Antitrypsinämie, Bence-Jones-Paraproteinämie.

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

Probenstabilität. Analytstabilität: bei 4 °C bis zu 72 h, bei -20 °C für ca. 6 Monate, bei -70 °C unbeschränkt.

Präanalytik. Lipämiefreies Serum oder Plasma

Analytik.

- Immunologische Methoden - Immun-Nephelometrie - Immun-Turbidimetrie - radiale Immundiffusion
- Farbstoffbindungsmethoden (Bromkresolgrünmethode) Albumin ist bei pH 4,2 ausreichend kationisch, um den anionischen Farbstoff Bromkresolgrün schnell und spezifisch zu binden, wobei sich das Absorptionsmaximum des gebundenen gegenüber dem ungebundenen Farbstoff verschiebt. Nach Abzug des Probenleerwertes ist die 30 Sekunden nach Zugabe des Farbstoffes gemessene Absorption bei 632 nm der Albumin-Konzentration in einem Bereich zwischen 10 und 60 g/L linear proportional. Methode ist empfindlich, einfach, billig und relativ spezifisch für Alb, wenn innerhalb des kurzen Intervalls gemessen wird. Die Unpräzision liegt mit einem VK zwischen 3 und 4 %. Bilirubin und Hämoglobin interferieren nicht.
- Indirekte, semiquantitative Methode Ermittlung der gesamten Proteinkonzentration und des relativen Albuminanteils mittels Elektrophorese, daraus Kalkulation der absoluten Alb-Konzentration.

Referenzbereich — Erwachsene. Serum: 40 bis 52 g/L; bei Orthostase ca. 3 g/L höhere Konzentration als beim Liegenden infolge Hämokonzentration.

Urin: 10 bis 140 mg/L (<150 mg/Tag) (► **Albumin im Urin**)

Liquor: 0,11 bis 0,35 g/L (► **Liquor/Serum-Albumin-Quotient**)

Referenzbereich — Kinder. Neugeborene (0 bis 4 Tage): Serum: 28 bis 44 g/L

Indikation.

- Verlaufskontrolle schwerer akuter und chronischer Lebererkrankungen
- Verlaufskontrolle von Proteinverlust-Syndromen
- Verlaufskontrolle bei Mangel-, insbesondere Proteinmangelernährung
- Kontrolle des Hydratationszustandes bei parenteraler Flüssigkeitstherapie (Infusionen)
- Kontrolle einer parenteralen Albuminsubstitutionstherapie
- Abschätzung des kolloid-osmotischen (onkotischen) Druckes.

Interpretation. Erhöhungen der Alb-Konzentration im Serum sind relativ aufgrund von Dehydrationszuständen (Exsikkose) bedingt (Tab. 1), dabei gleichzeitiger Anstieg des ► **Hämatokrits**. Eine Hyperalbuminämie aufgrund einer Überproduktion wird nicht beobachtet. Erniedrigungen können relativ bedingt sein durch Hypervolämie (Hyperhydratation) oder absolut aufgrund von Albuminverlustsyndromen, Syntheseinsuffizienz, Malabsorption (sehr selten), Malnutrition, kongenitaler Analbuminämie (extrem selten). Die lange Halbwertszeit von 20 Tagen macht Albumin zu einem unempfindlichen, träge reagierenden Parameter der Leberzellsyntheseleistung und des (Protein-) Ernährungszustandes. Hierfür eignen sich das kurzlebige ► **Präalbumin** (Transthyretin) und das ► **Retinol-bindende Protein**.

Erhöhung der Albumin-Konzentration und Tagesausscheidung im Urin (Albuminurie) sind ein Zeichen einer glomerulär bedingten Proteinurie. Im Liquor treten erhöhte Konzentrationen bei Störung der Blut-Hirnschranke (Meningitis, Encephalitis), Hirn- und Rückenmarkstumoren, Polyradikulitis u.a. sowie bei Durchblu-

Albumin · Tab. 1. Klinische Bewertung erniedrigter und erhöhter Albuminkonzentrationen im Serum

Hypalbuminämie	Hyperalbuminämie
Hyperhydratation (Hydrämie)	Dehydrationszustände (Exsikkose)
<ul style="list-style-type: none"> ● Infusionstherapie ● Schwangerschaft 	<ul style="list-style-type: none"> ● Emesis ● Polyurie ● Diarrhoe
Proteinverlust-Syndrome	Rekonvaleszenz nach akuten Hepatitiden
<ul style="list-style-type: none"> ● nephrotisches Syndrom ● exsudative Enteropathie ● exsudative Hauterkrankungen (Verbrennungen, Dermatitis) ● starke Blutungen 	
Lebererkrankungen	
<ul style="list-style-type: none"> ● akute Hepatitiden ● toxische Leberschädigungen ● Zirrhose ● Amyloidose 	
Mangelernährung (Proteine, Aminosäuren)	
<ul style="list-style-type: none"> ● Kwashiorkor ● Marasmus 	
Malabsorption	
akute und chronische Entzündungen, Infektionen, Fieber	
ausgedehnte maligne Tumoren	
Analbuminämie (kongenital, extrem selten)	

tungsstörungen des Hirns auf. Zur Beurteilung der Schrankenfunktion eignet sich der Serum-Liquor-Quotient des Albumins besser als die alleinige Albuminbestimmung im Liquor. Bei o.g. Erkrankungen ist dieser Quotient erniedrigt.

Diagnostische Wertigkeit. Bei den genannten klinischen Fragestellungen ist Alb ein wichtiger, einfach bestimmbarer, aussagekräftiger Parameter.

Literatur. Doumas BT, Peters T Jr (1997) Serum and urine albumin: a progress report on their measurement and clinical significance. Clin Chim Acta 258:3–20
The Albumin Website: <http://www.albumin.org>

Albumin, ischämie-modifiziertes

► Kobaltbindungssassay, Albumin

Albumin im Urin

Englischer Begriff. albuminuria, albumin in urine

Definition. Vom Erstbeschreiber Cotugno (1736–1822) als „album massam tenerimo iam coacto ovi albumine persimilem“ („Dichte weiße Substanz wie das Eiweiß eines gekochten Eis“) im erhitzten Urin eines Patienten beschrieben, wurde der Name **Albuminurie** (Eiweiß) zum Leitsymptom von Nierenerkrankungen. Nach der Identifizierung des Hauptproteins im Urin als das Plasmaprotein Albumin gilt die Albuminurie als Marker gesteigerter glomerulärer Proteinfiltration. Liegt die Konzentration unterhalb der Nachweisgrenze konventioneller Teststreifen (ca. 200 mg/L) spricht man (sprachlich falsch) von „Mikroalbuminurie“.

Molmasse. 66 kD

Funktion und Pathophysiologie. ► Albumin wird bei einer Plasmakonzentration von ca. 50 g/L entsprechend seiner Molmasse glomerulär nur in Spuren filtriert, so dass im Primärfiltrat ca 10 mg/L erscheinen. Dies würde bei einer Filtrationsrate von 100 mL/Min. 1,44 g Albumin pro Tag bedeuten. Diese werden zu über 99 % im proximalen Tubulus resorbiert. Die verbleibenden 10 mg/24 Std. bilden nach Passage des distalen Nephrons und der ableitenden Harnwege gemeinsam mit geringen Beimengungen aus postrenaler Sekretion die normale Ausscheidungsrate von < 30 mg/d. Eine Erhöhung der Albuminausscheidung kann durch Steigerung der glomerulären Filtration (glomeruläre Proteinurie, bis > 5 g/d), der tubulären Rückresorption (tubuläre Proteinurie, bis ca. 1,5 g/d) und durch postrenale Blutung und Sekretion (postrenale Proteinurie mit Hämaturie) verursacht sein. Eine Differenzierung ist allein durch Bestimmung von Albumin im Urin nicht möglich. Siehe ► Proteinuriediagnostik.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Zum qualitativen Nachweis von Albumin im Urin dient erster oder zweiter Morgenurin, der als ► **Mittelstrahlurin** gewonnen wird. Zur Quantifizierung dient traditionell der 24 Std. Urin als Untersuchungsmaterial. Dies kann ohne Informationsverlust durch Spontanurin am Vormittag (zweiter Morgenurin) ersetzt werden, wenn die Albuminkonzentration auf ► **Kreatinin** als Maß der Harndichte bezogen wird.

Probenstabilität. Albumin ist im Urin bei Raumtemperatur über 7 Tage, im Kühlschrank (2–8 °C) über einen Monat und eingefroren 6 Monate stabil.

Präanalytik. Für die Probengewinnung ist dem Patienten ein breathsichtiges Gefäß auszuhändigen, aus dem eine Probe von 5–10 mL in ein Urinröhrchen umgegossen wer-

den kann, ohne dass der Urin kontaminiert wird. Beide Gefäße sind darauf zu prüfen, ob sie Albumin binden. Nach Eintreffen der Probe im Labor wird die Urinprobe wie bei der Vorbereitung des ► **Harnsediments** zentrifugiert und Albumin in dem Überstand quantifiziert.

Analytik. Albumin im Urin wird mit traditionellen Teststreifen, die auf dem Prinzip des Proteinfehlers eines Indikators beruhen. Mit Hilfe eines Puffers werden Schwankungen des Urin pHs weitgehend ausgeglichen. Dieses Prinzip wurde mit einer Nachweisgrenze von ca 90–300 mg/L Albumin eingestellt. Neuere ► **Teststreifen** für einen Nachweis von Albumin („Protein low“, Bayer Diagnostics) haben eine Nachweisgrenze von 150 mg/L. Daneben gibt es Teststreifen, die auf immunologischer Basis Albumin spezifisch nachweisen mit einer Nachweisgrenze von 20 mg/L.

Zur Quantifizierung von Albumin im Urin sind nephelometrische und turbidimetrische Verfahren auf der Basis des immunchemischen Verfahrens anzuwenden, die ab einer Konzentration von 10 mg/L die Qualitätsstandards erfüllen sollten. Die im Plasma verwendeten kolorimetrischen Verfahren mit Bromkresolgrün oder Biuret sind dafür nicht geeignet.

Neuerdings wurde mit HPLC eine immunologisch nicht erfassbare Subfraktion von Albumin im Urin nachgewiesen, die durch limitierte Proteolyse entsteht und deren Peptidfragmente durch nichtkovalente Peptidkettenbindungen und durch Disulfidbrücken verbunden sind.

Konventionelle Einheit. mg/L

mg/24 Std.

mg/g Kreatinin
mikro/Min.

Internationale Einheit. mg/L

mg/mmol Kreatinin

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit. mg/g Krea-

tinin $\times 0,11 =$ mg/mmol Kreatinin

mg/mmol Kreatinin $\times 8,85 =$ mg/g Kreatinin

Referenzbereich — Erwachsene. < 20 mg/L

< 20 mg/g Kreatinin, < 2,26 mg/mmol Kreatinin

< 30 mg/24 Std.

Referenzbereich — Kinder. < 20 mg/L

< 20 mg/g Kreatinin, < 2,26 mg/mmol Kreatinin

< 30 mg/24 Std.

Indikation. Teststreifenuntersuchung auf Albumin/Protein gehört zum allgemeinen Screening. Bei Risikopatienten (z.B. Diabetes mellitus, Hypertoniker) sollte zum Ausschluss einer Mikroalbuminurie ein sensibler Teststreifen verwendet werden, der Albuminurien ab 20 mg/L nachweisen kann.

Eine **Quantifizierung** ist bei jedem positiven Teststreifenergebnis indiziert. Zur Differenzierung eines positiven Proteinteststreifens gemeinsam mit einem tubulären Marker (► **Proteine im Urin**) und anderen Teststreifenuntersuchungen (Blut, Leukozyten, Nitrit) und ggf. Harnsediment.

Interpretation. Jede nachgewiesene Erhöhung von Albumin im Urin ist als Leitsymptom einer Nierenfunktionsstörung zu sehen und auf seine Ursache abzuklären.

Sog. „**Mikroalbuminurie**“ liegt vor, wenn Albumin im Urin 20–200 mg/L oder 20–300 mg/g Kreatinin (2,26–34 mg/mmol Kreatinin). Diese ist als frühes Leitsymptom einer diabetischen Nephropathie Stadium III, aber auch einer beginnenden Nephrosklerose und anderer glomerulärer Erkrankungen bekannt. Diese Ursachen sind zu un-

terscheiden von tubulären und postrenalen Formen der Mikroalbuminurie (siehe Proteine im Urin).

Eine Albuminurie > 300 mg/24 Std. oder mg/g Kreatinin wurde als **„Makroalbuminurie“** bezeichnet. Sie zeichnet das Stadium IV der diabetischen Nephropathie aus, ist aber auch Leitsymptom aller Glomerulonephritiden.

Ab einer Albuminurie von 3 g/24 Std. liegt eine **nephrotische Proteinurie** vor, die mit ihren Leitsymptomen Hypoalbuminämie, Hyperlipoproteinämie und Ödemen das Nephrotische Syndrom charakterisiert.

Bei postrenaler Blutung kommt es ebenfalls zur begleitenden Albuminurie im Rahmen der **postrenalen Proteinurie**, die im Bereich der Mikro- aber auch der Makroalbuminurie liegen kann. Dies ist durch Analyse der Ursache der Hämaturie zu unterscheiden.

Diagnostische Wertigkeit. Nachdem die Proteinurie als Leitsymptom und Ursache des Nierenversagens erkannt wurde, ist der Nachweis einer Albuminurie das wichtigste Frühsymptom vieler Nierenerkrankungen. Sie stellt neben ihrer diagnostischen Bedeutung auch eine Indikation für präventive Massnahmen zum Schutz der Niere dar (z.B. Behandlung mit ACE-Hemmern).

Die nicht-immunreaktive Albuminsubfraktion kann möglicherweise Bedeutung für die Frühdiagnose der diabetischen Nephropathie erlangen.

Literatur. Schena FP (1994) Domenico Cotugno and his Interest in Proteinuria. Am J Nephrol 14:325–329
Osicka TM, Comper WD (2004) Characterization of Immunochemically Nonreactive Urinary Albumin. Clin Chem 50:2286–2291

Albumin-Liquor/Serum-Quotient

▶ QAlbumin

Albuminometer nach Esbach

▶ Esbach'sche Probe

⁵¹Cr-Albumin-Test

Englischer Begriff. ⁵¹Cr albumin-test

Definition. Funktionstest zum Nachweis eines enteralen Albuminverlustes in den Darm, der wegen der mit seiner Durchführung verbundenen radioaktiven Belastung nur selten durchgeführt wird.

Durchführung. Zahlreiche Dünndarmerkrankungen führen zu einem Verlust von ▶ **Albumin** durch die Darmmukosa in das Darmlumen. Der quantitative Nachweis eines enteralen Albuminverlustes mittels des ⁵¹Cr Albumin-Tests beruht auf der Unfähigkeit der Enterozyten, Chromsalze zu resorbieren. Nach parenteraler Applikation von ⁵¹Cr-Albumin verbleibt ⁵¹Cr, das infolge des enteralen Verlusts von ⁵¹Cr Albumin in das Darmlumen gelangt, im Darminhalt und kann durch Aktivitätsmessung im Stuhl quantifiziert werden. Hierzu wird der Stuhl nach parenteraler Applikation einer Dosis von 25 µCi ⁵¹Cr-Albumin über 96 Std. gesammelt und die Aktivität in Prozent der applizierten Dosis gemessen.

Referenzbereich — Erwachsene. Normal ist eine Ausscheidung von weniger als 0,1–0,7 % der applizierten Dosis.

Indikation. Verdacht auf exsudative Enteropathie

Interpretation. Heute weitgehend ersetzt durch die α₁-Proteinaseinhibitor-Clearance, fäkale.

Literatur. Krejs GJ, Horica C, Benes I, Blum AL (1975) Modified ⁵¹Cr-Chromium-Albumin Test for the differential diagnosis of exudative gastropathies and enteropathies. Schweiz Med Wochenschr 105:1135–1137

Aldehyddehydrogenase, der Erythrozyten bei Alkoholmissbrauch

▶ Alkoholmissbrauchs-Kenngrößen

Aldehydreaktion, umgekehrte

▶ Hoesch-Test

Alder-Reilly-Granulationsanomalie

▶ Alder'sche Granulationsanomalie

Alder'sche Granulationsanomalie

Synonym(e). Alder-Reilly-Granulationsanomalie

Englischer Begriff. Alder's anomaly

Definition. Hereditäre Granulationsanomalie der Leukozyten in Folge einer enzymopathischen Polysaccharidspeicherung

i Die Alder'sche Granulationsanomalie beschreibt das Auftreten von plumpen, azurophilen Granula in den ▶ **Leukozyten**, wobei alle Zelllinien betroffen sind. In den Eosinophilen erscheinen die Granula dabei eher basophil, in den Lymphozyten sind es große, grobe Azurgranula. Sie sind Ausdruck einer Speicherung von ▶ **Mukopolysacchariden** und können bei bestimmten hereditären Mukopolysaccharidosen (Dysostosis multiplex, Pfäundler-Hurler-Syndrom, MPS Typ VI und VII) nachgewiesen werden. Funktionell handelt es sich um eine harmlose Anomalie. Benannt ist sie nach ihrem Erstbeschreiber, dem Schweizer Hämatologen Albert von Alder (1888 bis 1951).

Literatur. Alder A (1939) Über konstitutionell bedingte Granulationsveränderungen der Leukocyten. Dtsch Arch Klin Med 183:372–378

Löffler H, Rastetter J (1999) Atlas der klinischen Hämatologie. 5. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 44–46

ALDH

▶ Acetaldehyddehydrogenase

18-Aldokortikosteron

▶ Aldosteron

Aldolase A

Synonym(e). Fruktose-1,6-Diphosphat-Aldolase; Muskelaldolase; EC 4.1.2.13

Englischer Begriff. fructose-bisphosphate aldolase, aldolase A

Definition. Enzym der Glykolyse. Katalysiert die Reaktion D-Fruktose 1,6-bisphosphat → Glycerophosphat + D-Glyceraldehyd-3-phosphat. Aldolase A ist eine aus vier A-Untereinheiten bestehende Isoform der Aldolase, die vorwiegend in Muskelzellen (Skelett und Herz) sowie fetalen Geweben vorkommt. Das aktive Homotetramer hat eine Molmasse von ca. 159 kD.

i Neben Aldolase A gibt es noch Aldolase B (vorwiegend in der Leber) und Aldolase C (vorwiegend im Gehirn). Die Bestimmung von Aldolaseaktivität im Serum

oder Plasma spielt in der Diagnostik von Muskel- oder Lebererkrankungen wegen ihrer mäßigen Spezifität heute keine Rolle mehr. Genetische Defekte der Aldolase A führen zu einer hämolytischen Anämie.

Aldolase B

Synonym(e). Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase; Leberaldolase; Fruktaldolase; EC 4.1.2.13

Englischer Begriff. fructose-bisphosphate aldolase, aldolase B, liver-type aldolase

Definition. Spezifität wie Aldolase A. Homotetramer aus vier B-Untereinheiten, das vorwiegend in der Leber exprimiert wird. Molmasse des Tetramers ca. 159 kD.

i Genetische Defekte der Aldolase B liegen der autosomal rezessiven Fructoseintoleranz zugrunde. Diagnostisch spielt die enzymatische Bestimmung der Aldolase B keine Rolle. Die Diagnostik der Fructoseintoleranz ist ebenfalls nicht von der Bestimmung der Aldolase B Aktivität in der Leberbiopsie abhängig, da Symptomatik und Ansprechen auf Fruktoserestriktion die Diagnose praktisch sichern. Untersuchung des Aldolase B-Gens ist möglich.

Literatur. Ali M, Rellos P, Cox TM (1998) Hereditary fructose intolerance. J Med Genet 35:353–365

Aldosteron

Synonym(e). Reichstein X; 18-Aldokortikosteron; Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Englischer Begriff. aldosterone

Definition. Nebennierenrindenhormon mit Mineralokortikoidwirkung

Struktur. 4-Pregnen-18-al-11 β ,21-diol-3,20-dion-(11-18)-lactol, C₂₁H₂₈O₅

Molmasse. 360,5 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.

■ Synthese: Aldosteron wird in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde aus dem Cholesterin gebildet. Hierbei sind verschiedene spezifische Enzyme beteiligt: das Cholesterin-Seitenketten-abspaltende Enzym

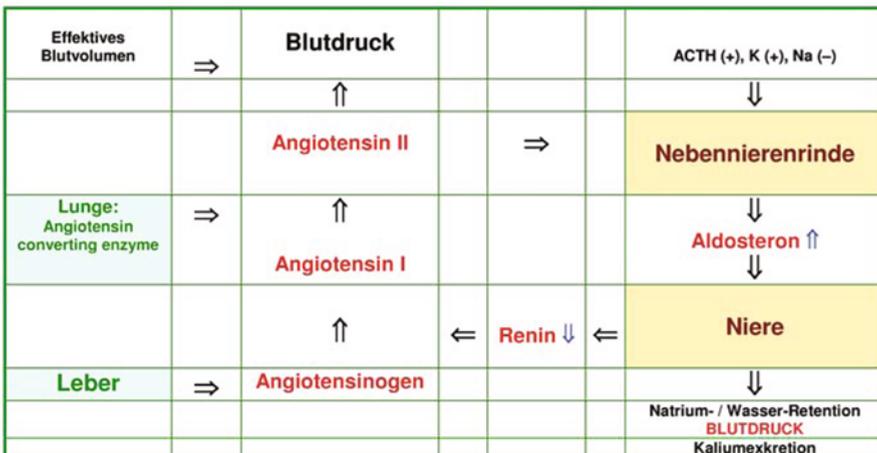
CYP11A1 (P450_{CC}) führt zum Pregnenolon, die 3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase 3 β -HSD bildet das Progesteron, mit Hilfe der C-21-Hydroxylase CYP21A2 (P450_{CC}) wird 11-Desoxykortikosteron gebildet und die C-11-Hydroxylase CYP11B1 (P450_{CC11B}) synthetisiert schließlich das Kortikosteron. Mit Hilfe der Aldosteronsynthetase CYP11B2 (P-450_{AS} Typ I: 18-Hydroxylase/Typ II: 18-OH-Dehydrogenase), die ausschließlich in der Zona glomerulosa vorkommt, wird das Endprodukt Aldosteron gebildet.

■ Transport: Im Blut ist Aldosteron zu 60 % mit geringer Affinität an Proteine (vorwiegend Albumin) gebunden. Ein relativ großer Anteil des Aldosterons liegt in freier, biologisch aktiver Form vor.

Halbwertszeit. 30 Min.

Funktion und Pathophysiologie.

- 1) **Hyperaldosteronismus**
 - 1.1) **Primärer Hyperaldosteronismus (PHA):** Aldosteron erhöht, Renin erniedrigt:
 - 1.11) **Conn-Syndrom** (60–80 % des PHA): Die Ursache liegt in einem Nebennierenrindenadenom, das autonom vermehrt Aldosteron produziert.
 - 1.12) **Idiopathischer Hyperaldosteronismus** (25 % des PHA): Es handelt sich um eine bilaterale Hyperplasie der Nebennierenrinde, die zur erhöhten Aldosteronproduktion führt.
 - 1.13) **Primäre makronoduläre Hyperplasie der Nebennierenrinden** (1–5 % des PHA).
 - 1.14) **Glukokortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus** (1–3 % des PHA): Autosomal dominant vererbte Form des Hyperaldosteronismus als Folge einer Mutation der Aldosteronsynthetase, bei der ein chimäres Gen aus CYP11B1 und CYP11B2 gebildet wird, in deren Folge das Mineralokortikoid 11-Desoxykortikosteron, neben 18-OH-Kortisol, vermehrt produziert wird. Das 11-Desoxykortikosteron unterliegt der ACTH-Kontrolle, sodass dieser Mineralokortikoidüberschuss mit Glukokortikoiden gehemmt und die Hypertonie geheilt werden kann.
 - 1.2) **Sekundärer Hyperaldosteronismus:** Aldosteron und Renin erhöht
 - 1.21) **Nierenarterienstenose (Renovaskuläre Hypertonie):** Hierbei liegt entweder eine fibromuskuläre Hyperplasie oder eine Atherosklerose der Nierenarterien vor.



Aldosteron · Abb. 1 Regulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Indikation.

- Hypertonie, Nebennierenrinden-Erkrankungen
- Primärer und sekundärer Hyperaldosteronismus
- Hypoaldosteronismus
- Adrenogenitales Syndrom

Interpretation.**Erhöhungen:**

- Sekundärer Hyperaldosteronismus
- Nierenarterienstenose
- Flüssigkeitsverluste, Diuretika
- Herzinsuffizienz, nephrotisches Syndrom, Leberzirrhose
- Bartter-Syndrom (ohne Hypertonie)
- Primärer Hyperaldosteronismus (PHA)
- Aldosteronproduzierendes Adenom, Conn-Syndrom (60–80 % des PHA)
- Idiopathischer primärer Hyperaldosteronismus (25 % des PHA)
- Primäre Makronoduläre Hyperplasie der Nebennieren (1–5 % des PHA)
- Glukokortikoid-Supprimierbarer Hyperaldosteronismus (1–3 % des PHA)
- Pseudohypoaldosteronismus

Erniedrigungen:

- Primäre Nebennierenrindensuffizienz, Morbus Addison
 - Isolierter Mineralokortikoidmangel:
 - 18-Hydroxylasemangel Typ II
 - Aldosteron-Synthetasedefekt, Methyl-Oxidase Typ II-Defekt
 - Sekundärer hyporeninämischer Hypoaldosteronismus
- Ergänzende Untersuchungen: Renin, Orthostase-Test, ACTH-Test bei Verdacht auf eine NNR-Insuffizienz, Aldosteron-Renin-Quotient.

Diagnostische Wertigkeit.

- Basisdiagnostik des Hyper- bzw. Hypoaldosteronismus
- Weiterführende Differentialdiagnostik mit Renin bzw. Funktionstesten

Aldosteron · Tab. 7

Primärer Hyperaldosteronismus gegenüber essentieller Hypertonie	Diagnostische Sensitivität	Diagnostische Spezifität
Aldosteron im Serum	89 %	91 %
Freies Aldosteron im Urin	87 %	85 %

Literatur. Hubl W, Thomas L (2005) Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1406–1424

Abdelhamid S, Blomer R, Hommel G et al (2003) Urinary tetrahydroaldosterone as a screening method for primary aldosteronism: a comparative study. *Am J Hypertens* 16:522–530

Aldosteron-18-Glukuronid

Englischer Begriff. aldosterone-18-glucuronide

Definition. Metabolit des Mineralokortikosteroids Aldosteron

Struktur. Aldosteron-18-Glukuronid

Molmasse. 536,6 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Das Aldosteron-18-Glukuronid entsteht durch den Abbau von Aldosteron in der Niere (10 %). Hierbei wird das Aldosteron

ohne vorherigen Abbau oder Reduktion direkt mit Glukuronsäure konjugiert und im Harn ausgeschieden.

Funktion und Pathophysiologie. ▶ Aldosteron

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. 24-Std.-Sammelurin

Probenstabilität. 24 Std. im Kühlschrank stabil.

Bei längerer Aufbewahrung: 1 g Borsäure pro 100 ml Urin zusetzen.

Präanalytik.

- Erhöhungen bei Einnahme von Diuretika, Spironolaktone, Natriumentzug, natriumreicher Kost, Gravidität
- Erniedrigungen bei Natriumzufuhr, natriumreicher Kost

Analytik. Hydrolyse und ▶ **Extraktion** des Aldosteron-18-Glukuronids und anschließend Bestimmung des freigesetzten Aldosterons mit ▶ **Immunoassay**.

Konventionelle Einheit. µg/24 Std.

Internationale Einheit. nmol/24 Std.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.

µg/24 Std. × 1,81 = nmol/24 Std.

Bei Messung des freien Aldosterons (nach Hydrolyse des C-18-Glukuronids):

µg/24 Std. × 2,77 = nmol/24 Std.

Referenzbereich — Erwachsene. *Freies Aldosteron plus Aldosteron-C-18-Glukuronid im Urin:*

Aldosteron-18-Glukuronid · Tab. 1

Bei normaler Nahrungsaufnahme	6,3–45 nmol/24 Std.
Bei salzreicher Diät	30–80 nmol/L
Bei salzreicher Diät	< 6 nmol/L

Indikation.

- Hypertonie, Nebennierenrinden-Erkrankungen
- Primärer und sekundärer Hyperaldosteronismus
- Hypoaldosteronismus
- Adrenogenitales Syndrom

Interpretation.

- Erhöht: Hyperaldosteronismus
- Erniedrigt: Hypoaldosteronismus, Nebennierenrinden-Insuffizienz, Adrenogenitales Syndrom mit Salzverlust
- Ergänzende Untersuchungen: Renin, Orthostase-Test, ACTH-Test bei Verdacht auf eine NNR-Insuffizienz, Aldosteron-Renin-Quotient

Diagnostische Wertigkeit.

- Basisdiagnostik des Hyper- bzw. Hypoaldosteronismus
- Abgrenzung des Hyperaldosteronismus von der essentiellen Hypertonie
- Weiterführende Differentialdiagnostik mit Renin bzw. Funktionstesten

Aldosteron-18-Glukuronid · Tab. 2

Aldosteron-18-Glukuronid	Diagnostische Sensitivität [%]	Diagnostische Spezifität [%]
Adenom	96,9	89,1
Idiopathischer Hyperaldosteronismus	89,3	87,3

Literatur. Hubl W, Thomas L (2005) Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1406–1424

Aldosteron-Renin-Quotient

Synonym(e). Aldosteron-Renin-Ratio; ARQ

Englischer Begriff. aldosterone-renin-ratio

Definition. Der Aldosteron-Renin-Quotient dient zur Diagnose des primären Hyperaldosteronismus, insbesondere bei Patienten mit Normokaliämie im Frühstadium der Erkrankung, wobei die Renin- bzw. Aldosteronwerte noch im Referenzbereich bzw. im leicht erhöhten Bereich liegen können.

Durchführung. Aldosteron- und Renin-Bestimmungen werden routinemäßig zur Diagnose des primären und sekundären Hyperaldosteronismus eingesetzt.

Der primäre Hyperaldosteronismus wird im fortgeschrittenen Stadium durch die charakteristische Laborkonstellation einer supprimierten Reninkonzentration bei erhöhtem Aldosteron – kombiniert mit einer Hypokaliämie und metabolischer Alkalose – angezeigt.

Schwieriger gestaltet sich die Labordiagnostik im Frühstadium der Erkrankung. Hier liegt häufig über Jahre noch eine Normokaliämie mit Hormonwerten im Referenzbereich vor.

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass der primäre Hyperaldosteronismus – unter Berücksichtigung dieser normokaliämischen, milden Form – wesentlich häufiger vorkommt als vermutet und 2,6–11 % der Hypertoniker einer Hypertonie-Spezialambulanz betreffen kann, 61 % davon normokaliämisch und 39 % hypokaliämisch.

Neben der getrennten Erfassung der Hormone wird nun eine Quotientenbildung aus Aldosteron und Renin als Screeninguntersuchung empfohlen mit dem Vorteil eines pathologischen Ergebnisses bereits im oberen Referenzbereich des Aldosterons bzw. im unteren Referenzbereich des Renins. Die diagnostische Sensitivität des Aldosteron-Renin-Quotienten wird von 66 und 89 % bei einer Spezifität von 67–100 % angegeben, die höheren Werte unter der Berücksichtigung einer Aldosteronkonzentration über 360 pmol/l (oberer Referenzbereich oder höher).

Methoden

- Aldosteron und Renin-Konzentration
- Chemilumineszenz-Immunoassays (CLIA), RIA

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. EDTA-Plasma.

Probenstabilität. Bei Raumtemperatur 4 Std. stabil. Nicht kühlen, da es zur Kryoaktivierung des Renins kommen kann! Tiefgefroren 12 Monate stabil. Blutentnahme nach mindestens 2 Std. aufrechter Körperhaltung (Gehen/Stehten) des Patienten, da die ARQ-Werte bei Untersuchungen nach liegender Körperhaltung signifikant niedriger liegen als nach aufrechter Körperhaltung.

Referenzbereich — Erwachsene. Aldosteron-Renin-Quotient: 0,1–71 (pmol/L/mIU/L). Der cutoff-Wert von 71 wurde für Screeningzwecke bei einer Sensitivität von 100% festgelegt. Die diagnostische Spezifität beträgt hierbei auch 100%.

Cutoff-Wert: Pathologisch (primärer Hyperaldosteronismus): ARQ über 71 mit einer Aldosteronkonzentration über 360 pmol/L

Zur Beachtung: Die Cutoff-Werte des ARQ sind abhängig von den angewandten Methoden (z.B. Renin-Aktivität oder -Konzentration) und den verwendeten Dimensio-

nen, deshalb schwanken die Cutoffs der Literaturangaben von 3–1000.

ARQ-Wert [pmol/L/mIU/L] bei Patienten mit essentieller Hypertonie 0,1–191; bei Primärem Hyperaldosteronismus 7–1000

Bei Primärem Hyperaldosteronismus beträgt die diagnostische Sensitivität 84% und die diagnostische Spezifität 100%.

Indikation.

- Hypertonie mit spontaner Hypokaliämie
- Hypertonie und durch Diuretika provozierbare Hypokaliämie
- Akzelerierte Verlaufsform der Hypertonie und therapieresistente Hypertonie (≥ 3 Antihypertensiva)
- Nebennierenzufallstumor und Hypertonie.

Literatur. Perschel FH, Schemer R, Seiler L et al (2004) Rapid Screening Test for Primary Hyperaldosteronism: Ratio of Plasma Aldosterone to Renin Concentration Determined by Fully Automated Chemiluminescence Immunoassays. Clin Chem 50:1650–1655

Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E et al (2002) Screening for primary aldosteronism: Implications of an increased plasma aldosterone/renin ratio. Clin Chem 48:1919–1923

Aldosteron-Renin-Ratio

► Aldosteron-Renin-Quotient

Aldosteron-Suppressionstest

► Kochsalz-Belastungstest

Alias

► Benutzer-Kennung

Alkalidenaturierung

Englischer Begriff. alkali denaturation

Definition. Bestimmung des Hämoglobin F durch Denaturierung des Hämoglobin A im alkalischen Milieu.

Physikalisch-chemisches Prinzip. ► Hämoglobin wird in Cyanhämoglobin überführt. Durch Zugabe von Natronlauge wird HbA denaturiert und anschließend mit Ammonsulfat gefällt. Das in Lösung gebliebene ► HbF wird im Überstand photometrisch gemessen.

Einsatzgebiet. Bestimmung von Hämoglobin F im Blut.

Untersuchungsmaterial. EDTA-Blut

Instrumentierung. Handmethode

Fehlermöglichkeit.

- Inkubationszeiten müssen strikt eingehalten werden
- Hämoglobin Barts wird nicht denaturiert und mitgemessen
- Ammonsulfatlösung muss gesättigt sein (40 % gesättigte Lösung)

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Aufwändige Handmethode, sie ist nicht automatisierbar.

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Klassische Methode zur Bestimmung des Hämoglobin F. Sie wird jedoch nur noch selten durchgeführt und ist durch andere Methoden (Elektrophorese, HPLC) ersetzt.

Literatur. Huber H, Pastner D, Gabl F (1972) Laboratoriumsdiagnose hämatologischer und immunologischer Er-

krankungen. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 216–218

Alkalireserve

Synonym(e). CO₂-Bindungskapazität

Englischer Begriff. CO₂-combining power

Definition. Gehalt des Plasmas an Gesamt-CO₂ (CO₂, H₂CO₃ und HCO₃⁻) nach Äquilibrierung auf pCO₂ = 40 mm Hg und bei Raumtemperatur.

i Die Alkalireserve war die erste, noch mangelhaft standardisierte Messgröße, mit der Hinweis auf einen Mangel oder einen Überschuss an Bicarbonat erhalten werden konnten. Dabei wurde die CO₂-Bestimmung volumetrisch nach CO₂-Absorption durchgeführt. Der Parameter ist obsolet. Er wurde 1957 durch ▶ **Standardbicarbonat** ersetzt.

Literatur. Peters JP, van Slyke DD (1932) Quantitative Clinical Chemistry. II. Methods. 1st edn. Williams and Wilkins, Baltimore

Alkalische Leukozytenphosphatase

▶ Leukozytenphosphatase, alkalische

Alkalische Neutrophilenphosphatase

▶ Leukozytenphosphatase, alkalische

Alkalische Phosphatase

▶ Phosphatase, alkalische

Alkalische Phosphatase-Isoenzyme

▶ Phosphatase, alkalische

Alkalose, metabolische

Synonym(e).

Englischer Begriff. metabolic alkalosis

Definition. Die metabolische Alkalose ist die durch Zunahme von Base oder Verlust von fixer (nicht-flüchtiger) Säure entstehende Störung des Säure-Basen-Gleichgewichts.

i Allen metabolischen Alkalosen gemeinsam ist eine positiv tendierende Basenabweichung, eine Zunahme von cHCO₃⁻ sowie eine pH-Zunahme, deren Ausmaß vom Grad der Kompensation abhängt. Die Kompensation erfolgt durch Hypoventilation zur Steigerung von pCO₂, jedoch nur soweit die Notwendigkeit der Sauerstoffversorgung es erlaubt. Die Entscheidung, ob die Störung in normaler Weise kompensiert ist oder nicht, kann mit Hilfe des Diagramms in Abb. 2 (▶ **Säure-Basen-Stoffwechsel**) getroffen werden.

Es werden zwei Gruppen der metabolischen Azidose unterschieden.

Additionsalkalosen durch erhöhte Basenzufuhr:

- Gabe von Bicarbonat ("Natron"), basischen Antacida, Citrat, Laktat, Acetat
- Milch-Alkalisyndrom (Burnett-Syndrom)
- Posthyperkapnie: vorübergehend weiterbestehende cHCO₃⁻-Erhöhung nach plötzlicher Normalisierung einer kompensierten chronischen Hyperkapnie durch Freimachung der Luftwege

Subtraktionsalkalosen durch Verlust von Säure:

- Gastrointestinaler Säureverlust: Gastrische Alkalose durch Erbrechen oder Magensaftdrainage, kongenitale Chlorid-Diarrhoe, villöses Adenom
- Renaler Säureverlust: Exzessive Mineralokortikoidwirkung bei primärem und sekundärem Aldosteronismus, Cushing-Syndrom, Kortikoidmedikation, Bartter-Syndrom, Pseudo-Conn-Syndrom (Glycyrrhizinsäure in Lakritzen), 11β-Hydroxylasemangel
- Diuretika, z.B. Thiazide, Etacrynsäure, Furosemid, Bumetanid
- Kaliummangel durch verminderte K-Zufuhr in der Nahrung, Laxantienabusus, Malabsorption

Auswirkungen

Leichte, symptomlose Formen von metabolischer Alkalose mit pH bis etwa 7,5 kommen wegen der Häufigkeit von Diuretika- und Kortikoidmedikation sowie Kaliummangelzuständen häufig vor. Schwere Fälle mit pH 7,55 oder darüber können gefährlich werden durch Herzrhythmusstörungen und tetanische Krämpfe (Auswirkung auf ionisiertes ▶ **Calcium**), Hypokaliämie und Zunahme der O₂-Affinität des Hb mit nachteiligen Folgen für den ▶ **Sauerstofftransport**.

Literatur. Khanna A, Kurtzman NA (2001) Metabolic Alkalosis. Respiratory Care 46:354–365
Palmer BF, Alpern RJ (1997) Metabolic Alkalosis. JASN 8:1462–1469

Alkalose, respiratorische

Englischer Begriff. respiratory alkalosis

Definition. Die respiratorische Alkalose ist die durch Verminderung von Kohlendioxid (Hypokapnie) infolge alveolärer Hyperventilation entstehende Störung des Säure-Basen-Gleichgewichts.

i Allen respiratorischen Alkalosen gemeinsam ist die Abnahme von pCO₂ und ein pH-Anstieg, der je nach dem Grad der Kompensation unterschiedlich stark ausgeprägt ist.

Bei der akuten respiratorischen Alkalose (z.B. Hyperventilationssyndrom) besteht ein starker pH-Anstieg, denn es findet lediglich Pufferung durch die Nicht-Bicarbonatpuffer statt, wobei Bicarbonat im wesentlichen auf Kosten von H-Hb zu H₂CO₃ umgewandelt wird. Es resultiert nur eine geringfügige Abnahme von cHCO₃⁻ bei zunächst unveränderter Basenabweichung. Nach einigen Minuten heftiger Hyperventilation kann die Basenabweichung durch vermehrte Laktatproduktion infolge gesteigerter Glykolyse geringfügig abfallen.

Bei der chronischen respiratorischen Alkalose (z.B. Höhenatmung) tritt als Kompensation eine vermehrte renale Bicarbonatausscheidung hinzu (▶ **Säureausscheidung, renale**). cHCO₃⁻ und Basenabweichung nehmen deutlich ab. pH ändert sich relativ wenig. Die Entscheidung, ob die Störung in normaler Weise kompensiert ist oder nicht, kann mit Hilfe des Diagramms in Abb. 2 (▶ **Säure-Basen-Stoffwechsel**) getroffen werden.

Vorkommen bei folgenden Störungen:

- Stimulation des Atemzentrums: Hyperventilationssyndrom durch Erregung. Störung des Atemzentrums durch Tumor, Subarachnoidalblutung, Meningitis, Enzephalitis, Hirntrauma. Hormonale Einflüsse (Progesteron, Schwangerschaft). Medikamente (Theophyllin, Salizylate, Katecholamine, Analetica). Leberzirrhose, septischer Schock (gramneg. Erreger)
- Reflektorische Stimulation: Höhenatmung, Lungenerkrankungen mit Hypoxämie, Lungenembolie, Atelektasen, Rechts-Links-Shunt bei angeborenen Herzfehlern
- Mechanische Beatmung: Artefizielle Hyperventilation.

Auswirkungen

Steigerung der neuromuskulären Erregbarkeit durch Abnahme der ionisierten Ca-Fraktion im Plasma (► **Calcium**), evtl. mit Krämpfen, Parästhesien, Bronchiolenspasmus, typischen EKG-Veränderungen und Rhythmusstörungen. Abnahme der Hirndurchblutung, ev. mit Schwindel und Bewußtseinsstörung, im Extremfall Enzephalomalazie. Zunahme der Sauerstoffaffinität des Hämoglobins mit Nachteilen für den ► **Sauerstofftransport**. Tendenz zur Hypokaliämie und Hyperchlorämie

Literatur. Foster GT, Vaziri ND, Sassoons CS (2001) Respiratory Alkalosis. *Respiratory Care* 46:384–391

Alkanthiole

► Mercaptane

Alkapton

Synonym(e). Homogentisinsäurederivate

Englischer Begriff. alkapton

Definition. Im Urin und im Körper durch Oxidation entstehendes schwarz-braunes Abbauprodukt der ► **Homogentisinsäure**, welches sich bei Aufbewahrung des Urins unter Luftzutritt bei Patienten mit Alkaptonurie charakteristischweise bildet.

① Das als Alkapton bezeichnete, schwarz-braune Pigment entsteht im Urin und im Körper bei erhöhter Ausscheidung bzw. Konzentration von Homogentisinsäure durch oxidative Umwandlung zum Benzochinon, wenn der Urin unter Luftzutritt aufbewahrt wird oder mit Alkali (Harn + 10%ige NaOH zu gleichen Teilen) versetzt wird. Bei saurem Harn und durch reduzierende Substanzen bleibt die Färbung aus. Durch Bindung der Homogentisinsäure an Bindegewebe und nachfolgende Oxidation zu einem chinoiden Polymer kommt es zu charakteristischen Braunfärbungen von Knorpel, Sehnen, Skleren, Herzklappen, Gefäßintima, Intervertebralscheiben, Nase, Ohren u.a. mit nachfolgender Degeneration (Ochronose). Eine enzymatische oder massenspektrometrische Bestimmung der Homogentisinsäurekonzentration im Urin ist bei Verdacht auf Alkaptonurie (Fehlen der Homogentisatdioxygenase) zwingend.

Literatur. Hallmann L (1980) *Klinische Chemie und Mikroskopie*. 11. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Alkohol

► Ethanol

Alkohol, als Einflussgröße

Synonym(e). Ethanol, als Einflussgröße

Englischer Begriff. effects of alcohol ingestion or administration, alcohol as influence factor

Definition. Ethanol kann die Konzentration vieler Analyte im Plasma oder Vollblut verändern. Wenn die Effekte durch physiologische Wirkungen des Alkohols die zu messenden Analyte in Ihrer Konzentration verändern, spricht man von Einflussgröße. Diese kann auch diagnostisch relevant sein, um Alkoholiker zu erkennen oder zu überwachen.

① Ethanol kann auf der Basis verschiedener Mechanismen andere Analyten im Blut verändern. Dabei ist zwischen akuten Effekten nach auch nur einmaliger Alkohol-

zufuhr und chronischen Effekten bei langfristiger Einnahme von Alkohol zu unterscheiden.

Akute Effekte:

- Senkung von Osteocalcin (–50 %), Prolaktin, Vasopressin, Kortisol, Atrialer Natriuretischer Faktor, Glukose
- Anstieg von Renin, Aldosteron, Triglyzeride, Laktat, pH und Bicarbonat.

Chronische Effekte:

- Verminderung von Osteocalcin, Phosphat, Glutathion, Glukose, Fibrinogen, LDL-Cholesterin, Retinol bindendem Protein, freiem Testosteron
- Anstieg der γ -Glutamyltransferase (Induktion), Alaninaminotransferase (Leberschaden), Cholesterin, Triglyzeride, Östradiol, Adrenalin, Noradrenalin, Cohlenhydratdefizientes Transferrin, Harnsäure, alkalische Phosphatase, MCV der Erythrozyten.

Literatur. Guder WG, Narayanan S, Wisser H et al (2000) *Proben zwischen Patient und Labor*. 2. Aufl. GIT Verlag, Darmstadt

Young DS (1997) *Effects of Preamalytical Variables on Clinical Laboratory Tests*. 2nd edn. AACC Press, Washington DC

Alkoholbestimmung nach Widmark

► Widmark-Verfahren der Alkoholbestimmung

Alkoholdehydrogenase

Synonym(e). ADH

Englischer Begriff. alcohol dehydrogenases

Definition. Eine Gruppe von relativ unspezifischen, in Leber und anderen Geweben vorkommenden alkoholabbauenden Enzymen mit breiter Substratspezifität, die auch dem oxidativen Abbau von ► **Ethanol** zu ► **Acetaldehyd** in Gegenwart von NAD⁺ als Koenzym dienen.

① ADH sind zytosolisch lokalisierte, aus 2 Untereinheiten der Molmassen von je ca. 40 kD bestehende, 4 Zinkatome pro Molekül enthaltende Enzyme (Molmassen zwischen 79 und 83 kD) des oxidativen Abbaus von Ethanol, die folgende reversible Reaktion katalysieren:



Die ADH-Aktivität in der Leber nimmt von der perivenösen Zone 3 zur periportal Zone 1 des Leberzinsus kontinuierlich zu. Neben Ethanol wird eine Vielzahl endo- und exogener Substrate oxidativ in Anwesenheit von NAD⁺ als Koenzym zu Aldehyden und Ketonen abgebaut, z.B. Glycerol zu Glycerolaldehyd, Retinol zu Retinal, Steroidalkohole zu Aldehyden und die Fettsäure-Omega-Oxidation katalysiert. Das pH-Optimum liegt bei 10,8, sodass beim physiologischen pH von 7,4 nur ca. 40 % der max. Reaktionsgeschwindigkeit erreicht wird. Gegenwärtig sind mehr als 20 Isoenzyme, die von sieben Genloci kodiert werden, bekannt. Sie werden hinsichtlich Untereinheitenzusammensetzung, Substratspezifität, Michaelis-Konstante (K_m), Inhibitorempfindlichkeit (Pyrrozol) und Organverteilung in 5 Klassen eingeteilt (Tab. 1). Klasse 1 der ADH-Enzyme haben die höchste Affinität für Ethanol und sind daher die für den Ethanolabbau wichtigste Enzymklasse. Zusätzlich vorhandener, ausgeprägter Enzym-polymorphismus wird in Zusammenhang gebracht mit individuellen Unterschieden des Ethanolstoffwechsels, Auftreten von Alkoholabhängigkeit und Manifestation alkoholischer Lebererkrankungen.

Literatur. Ferguson RA, Goldberg DM (1997) Genetic markers of alcohol abuse. *Clin Chim Acta* 257:199–250

Alkoholdehydrogenase - Tab. 1. Klassen der menschlichen Alkoholdehydrogenasen (ADH)

Klasse	Genlokus	Allele	Untereinheiten	K _m	Auftreten
I	ADH ₁ ADH ₂	ADH ₁	α ₁	0,1 bis 1,0 mM 1,0 bis 4,0 mM	Leber
		ADH ₂₊₁	β ₁		Leber, Lunge
		ADH ₂₊₂	β ₂		
		ADH ₂₊₃	β ₃		
I	ADH ₃	ADH ₃₊₁	γ ₁		Leber, Magen
I	ADH ₃	ADH ₃₊₂	γ ₂		Leber, Magen
II	ADH ₄	ADH ₄	Π	34 mM	Leber, Cornea, Niere, Lunge, alle Gewebe
III	ADH ₅	ADH ₅	X	> 1,0 M	Leber, Magen, Haut, Cornea
IV	ADH ₇	ADH _Δ	Δ	41,0 mM	
IV		ADH _μ	M		Leber, Magen
V	ADH ₆	ADH ₆	-	28,0 mM	-

Alkoholismusmarker

▶ Alkoholmissbrauchs-Kenngrößen

Alkoholmissbrauch, Kenngrößen des Alkoholabusus

▶ Alkoholmissbrauchs-Kenngrößen

Alkoholmissbrauchs-Kenngrößen**Synonym(e).** Alkoholismusmarker; Alkoholmissbrauch, Kenngrößen des Alkoholabusus**Englischer Begriff.** alcohol abuse marker; markers of alcohol abuse; parameters of alcohol abuse**Definition.** Klinische oder klinisch-chemische Kenngrößen, die in direktem oder indirektem Zusammenhang mit einem akuten oder chronischen Alkoholmissbrauch stehen und diesen anzeigen.

i Die hohe Prävalenz des Alkoholmissbrauchs (Alkoholabusus) in der Bevölkerung und die daraus erwachsenden sozialen und ökonomischen Belastungen des Patienten und der Volkswirtschaft begründen die anhaltende Suche nach sensitiven und spezifischen klinischen und klinisch-chemischen Kenngrößen des Alkoholmissbrauchs (Tab. 1; nächste Seiten).

Für den Nachweis eines akuten Alkoholmissbrauchs steht mit der Blutalkohol-Konzentration eine analytisch und diagnostisch valide Kenngröße zur Verfügung.

Für den Nachweis eines chronischen Alkoholmissbrauchs wurde in der Vergangenheit eine Reihe von Parametern vorgeschlagen, von denen sich allerdings nur die ▶ **γ-Glutamyltransferase-Aktivität** im Serum und das ▶ **Carbohydrate-deficient Transferrin (CDT)** als hinreichend aussagekräftig erwiesen.

Die Mehrzahl der Parameter zeigte eine zu geringe diagnostische Aussagekraft und/oder war analytisch schwer zugänglich und deshalb nicht hinreichend validiert.

Literatur. Arndt T, Gressner AM, Kropf J (1994) Labordiagnostik und Kontrolle des Alkoholabusus – ein Plädoyer für Carbohydrate-Deficient-Transferrin (CDT). medwelt 45:247–257

Alkylphosphate

▶ Organophosphate

Allel**Englischer Begriff.** allele**Definition.** Bezeichnung für eine von verschiedenen Zustandsformen eines ▶ **Gen**s, die eine alternative Realisation desselben Charakters oder ▶ **Phänotyps** erlaubt und die an einem definierten Ort eines ▶ **Chromosoms**, einer DNA- bzw. eines RNA-Genoms liegt.

i von griech.: allelon = zueinander gehörig; polymorphe (alternative) Ausprägung eines genetischen Merkmals; jede Person besitzt an einem Genort (▶ **Locus**) zwei Allele, je ein Allel stammt von der Mutter und eines vom Vater. Ein Allel kann durch Mutation in ein anderes umgewandelt werden. Bei identischen Allelen eines Gens ist der Organismus für dieses Gen reinerbig (homozygot), bei unterschiedlichen Allelen mischerbig (heterozygot). Allele gelten als kodominant, wenn sie zu gleichen Teilen zum Phänotyp beitragen.

Allel, rezessives**Englischer Begriff.** recessive allele**Definition.** Bezeichnung für die Eigenschaft eines ▶ **Allels**, das in seiner Wirkung im ▶ **Phänotyp** eines heterozygoten Organismus nicht in Erscheinung tritt und von dem dominanten Allel verdeckt wird.

i Ein Allel ist im einfachsten Fall deswegen rezessiv, weil es kein oder ein biologisch inaktives Genprodukt ausbildet.

Allel-Dropout**Englischer Begriff.** allele dropout**Definition.** Verlust eines allelischen DNA-Fragmentes nach PCR-Vermehrung eines ▶ **AMP-FLP-Systems**.

i Sequenzbereiche mit einer hypervariablen oder variablen Anzahl von Tandemwiederholungen (▶ **VNTR-Sequenzen**) dienen in der Gerichtsmedizin zur genetischen Personenidentifizierung. Diese Bereiche können mittels Restriktionsverdau und anschließender ▶ **Southern Blot** analysiert oder mittels AMP-FLP amplifiziert und in der ▶ **Gelelektrophorese** dargestellt werden. Bei dem Nachweis mittels AMP-FLP steigt die Wahrscheinlichkeit, dass lange Sequenzrepetitionen verloren gehen, wenn zu gerin-

Alkoholmissbrauchs-Kenngrößen · Tab. 1. Labordiagnostische Kenngrößen des Alkoholmissbrauchs, die sich aufgrund unzureichender analytischer Validierung und/oder mangelnder diagnostischer Aussagekraft im Allgemeinen nicht durchsetzen konnten

Kenngröße Veränderung bei Alkoholmissbrauch	Pathobiochemischer Mechanismus	Bewertung der diagnostischen Aussagekraft
Mittleres Erythrozytenvolumen (MCV) Anstieg	Anstieg durch Ethanoltoxizität und durch Vitaminmangel (Folsäure, B12)	wird oft zur Diagnose herangezogen, obwohl vielfältige Zustände zu falsch-positiven Diagnosen führen können, z.B. Vitaminmangel, Retikulozytosen und hämatologische Tumore, nicht-alkoholische Lebererkrankungen, Rauchen und Drogenmissbrauch, diagnostische Aussagekraft zusätzlich reduziert durch verzögerte Ansprechzeit aufgrund der Erythrozytenlebensdauer von ca. 120 Tagen, nicht mehr zur Diagnose eines chronischen Alkoholmissbrauchs empfohlen
Aspartataminotransaminase (AST)-/Alaninaminotransaminase (ALT)-Aktivitäten im Serum und AST/ALT-Quotient Anstieg	Schädigung der Hepatozyten durch Ethanol und seine Metabolite, Mangel an Pyridoxalphosphat als Coenzym von AST und ALT hemmt ALT stärker als AST, Abnahme der ALT-Aktivität im Ethanol-geschädigten Hepatozyten	Anstiege über den Referenzbereich für die einzelnen Enzyme und AST/ALT-Quotienten > 2, Einzelenzyme zu unempfindlich und unspezifisch, wenn überhaupt, sollte der Quotient betrachtet werden, dennoch zu viele Ursachen für falsch-positive Befunde, z.B. Skelett- und Myocardmuskelerkrankungen, nicht-alkoholische Lebererkrankungen,
Glutamatdehydrogenase (GLDH)-Aktivität im Serum Anstieg	bevorzugte Schädigung der GLDH-reichen Hepatozyten der perivenösen Zone	diagnostische Sensitivität und Spezifität zu gering, stark beeinflusst durch nicht-alkoholische Lebererkrankungen
Acetaldehydkonzentration in Serum oder Plasma Anstieg	Acetaldehyd ist Zwischenprodukt des Ethanolabbaus, Abnahme der Aldehyddehydrogenase-Aktivität durch Acetaldehyd-induzierte Mitochondrienschädigung und damit Akkumulation von Acetaldehyd im Blutkreislauf	geringe diagnostische Wertigkeit aufgrund der raschen Metabolisierung innerhalb weniger Stunden, verbessert bei Betrachtung der Acetaldehydkonzentration in den Erythrozyten
Acetaldehyd-Amin-Addukte Anstieg	Bildung von Kondensationsprodukten von Acetaldehyd mit Katecholaminen (Tetrahydroisochinoline) und Tryptamin/Serotonin (Tetrahydro- β -Carbolin)	geringe diagnostische Spezifität, Acetaldehyd-Amin-Addukte sind Bestandteil vieler Nahrungsmittel
Antikörper gegen Acetaldehyd-Addukte Anstieg	im Tiermodell wirken die Addukte antigen	unzureichend untersucht, erhöhte Titer bei alkoholischen und nicht-alkoholischen Lebererkrankungen
Acetatkonzentration in Serum oder Plasma Anstieg	verstärkter Anfall durch Ethanolabbau, Induktion der ethanolabbauenden Enzyme durch frequenten Alkoholkonsum mit schnellerem und stärkerem Anstieg des Acetats	nicht erhöht bei Normalkonsum, noch nicht hinreichend klinisch validiert
α -Amino-n-Buttersäure und α -Amino-n-Buttersäure/Leuzin-Quotient im Plasma Anstieg	nutritive und metabolische Einflüsse wirken gleichsinnig auf beide Aminosäuren, während chronischer Alkoholkonsum eher die α -Amino-n-Buttersäure-Konzentration beeinflusst	2-3fach erhöhte α -Amino-n-Buttersäure-Konzentration bei Alkoholikern, Anstieg des Quotienten unter Alkoholmissbrauch, falsch-positive Befunde bei Ketoazidose und nicht-alkoholischen Lebererkrankungen, reagiert schnell auf Abstinenz und Rückfall, deshalb für Verlaufskontrolle und nicht für Screening propagiert, analytisch aufwändig

Apolipoproteine AI und AII und HDL-Cholesterin im Serum Anstieg	Induktion mikrosomaler Enzyme mit gesteigerter AI-, AII- und HDL-Synthese, erhöhter VLDL-Umsatz durch stimulierte Lipoproteinlipase	können in Kombination mit anderen Kenngrößen diagnostisch wertvoll sein, insgesamt jedoch zu unempfindlich und unspezifisch, Anstieg auch schon bei normalem Alkoholkonsum
Mitochondriales Isoenzym der AST (mAST) Anstieg	weitgehend selektive Schädigung der Hepatozyten-Mitochondrien durch Ethanol mit Austritt der mAST	vor allem bei Alkoholikern, aber auch bei nicht-alkoholischen Lebererkrankungen erhöht
Aldehyddehydrogenase-Aktivität der Erythrozyten Aktivität	Ethanol-induzierte Enzymschädigung	schwache Überschneidung zwischen Alkoholikern und Gesunden, deshalb recht spezifisch, zu träge in Bezug auf Abstinenz- und Rückfalldiagnostik
β -Hexosaminidase-Aktivität im Serum Anstieg	unbekannt	erhöhte Aktivitäten auch bei Schwangerschaft und nicht-alkoholischen Lebererkrankungen, erhöhte Aktivität nach 10tägigem Ethanolkonsum von 60 g Ethanol/Tag
5-Hydroxytryptophol (5-HTOL) und 5-HTOL/5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES)-Quotient im Urin Anstieg	beides Metabolite des Serotonins, verstärkte Bildung von 5-HTOL durch Ethanol-bedingte Hemmung der Aldehyddehydrogenase bzw. Anstieg des NADH/NAD ⁺ -Quotienten	stark von Serotonin-Aufnahme beeinflusst (viele Südf Früchte sind serotoninreich), Spezifität des 5-HTOL/5-HIES-Quotienten relativ hoch, gute Ergänzung zum CDT, da kurzfristigerer Alkoholkonsum erkannt wird
Dolichole im Urin Anstieg	unbekannt	unzureichend
Methanol Anstieg	Begleitsubstanz vieler Spirituosen, verzögerter Abbau in Gegenwart von Ethanol	wichtig für die sog. Begleitstoffanalytik in forensischen Fragestellungen, wird schnell metabolisiert, für Routineanalytik kaum geeignet

ge Mengen an Spuren-DNA (template) eingesetzt werden oder wenn eine partielle Degradation der hochmolekularen DNA stattgefunden hat.

wahrscheinlichkeit und Fortpflanzungsfähigkeit (Fertilität) Einfluss haben können.

Allele, multiple

Synonym(e). Allelpolymorphie

Englischer Begriff. multiple alleles

Definition. Vorliegen eines **► Gens** in mehr als zwei allelen (verschiedenen) Zustandsformen. Multiple Allele stellen die Grundlage für die Ausprägung verschiedener **► Phänotypen** dar. Besteht multiple Allelie, so kann ein Individuum heterozygot und dabei Träger von zwei verschiedenen Allelen sein. Sind die beiden Allele gleich, so ist das Individuum homozygot für dieses Merkmal.

Allelfrequenz

Synonym(e). Allelverteilung; Allelhäufigkeiten

Englischer Begriff. allelic frequency, allele frequency

Definition. Die Häufigkeit eines bestimmten **► Allels** in einer Population.

i Nach dem **► Hardy-Weinberg-Gesetz** stehen die **► Genhäufigkeiten** in einer idealen Population in einem stabilen Gleichgewicht zueinander. Diese konstante Verteilung der Häufigkeiten wird immer dann Änderungen erfahren, wenn einzelne Bedingungen einer Idealpopulation nicht mehr erfüllt sind (z.B. Verwandtenehen). Weitere Faktoren, die die Allelfrequenz verändern können, sind Selektionen und **► Mutationen**, die auf die Überlebens-

Allelhäufigkeiten

► Allelfrequenz

Allelie

Synonym(e). Kodominanz

Englischer Begriff. codominance

Definition. Bezeichnung für einen Prozess, bei dem verschiedene **► Allele** die Ausprägung eines **► Gens** beeinflussen.

i Typisches Beispiel einer Allelie ist die **► Vererbung** des klassischen Blutgruppensystems (ABO-System). Die Ausbildung der Blutgruppenmerkmale wird durch die drei Gene A, B und 0 gesteuert, diese befinden sich auf demselben Genort (**► Genlocus**). Die Gene A und B sind dominant über 0. Im heterozygoten Zustand AB kommen beide Allele nebeneinander gleichwertig zur Ausprägung, sie sind kodominant.

Allel-Leiter

Definition. Längenstandard für die Elektrophorese von PCR-Fragmenten, der sich aus den Fragmenten einer Auswahl von Allelen eines AMP-FLP- oder STR-Systems zusammensetzt.

Allelpolymorphie

► Allele, multiple

Allel-spezifische PCR

▶ ARMS-PCR

Allel-spezifisches Oligonukleotid

▶ ASO-Sonde

Allelverteilung

▶ Allelfrequenz

Allergen-Quantifizierung

Definition. Identifizierung und Quantifizierung von Allergenen in Stäuben.

Funktion und Pathophysiologie. Um das Ausmaß einer allergenen Exposition (z.B. in Innenräumen) abschätzen zu können, werden Staubproben der betreffenden Räume gesammelt und auf Major-Allergene untersucht. Major-Allergene sind die Bestandteile eines ▶ **Antigens**, die am häufigsten allergieauslösend sind. Die wichtigsten Major-Allergene können der Referenzwerttabelle entnommen werden.

Hausstaubproben können mittels Staubsauger und einer jeweils neuen Tüte unter standardisierten Bedingungen gewonnen werden. Werden nach Extraktion der Allergene in Immunoassays hohe Konzentrationen gemessen, die über den sogenannten Risikoschwellenwerten liegen (z.B. für Hausstaubmilbe 10 mg Milbenmajorallergen pro Gramm Hausstaub), sind Karenzmaßnahmen in Erwägung zu ziehen, z.B. das Entfernen von Teppichen oder der Bezug von Matratzen mit milbenundurchlässigen Bezügen.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Staubproben, z.B. aus Matratzen, Polstermöbeln, Teppichböden

Konventionelle Einheit. Beispielhaft für Innenraum-Staubproben: ng/g Staub

Referenzbereich — Erwachsene. siehe Tabelle 1

Referenzbereich — Kinder. siehe Tabelle 1

Allergen-Quantifizierung · Tab. 1

Allergen	Major-Allergen (Antigen)	Bewertung
Hausstaubmilbe Mehlmilbe	Der p1 Der f1	< 400 ng/g Staub: geringe Belastung 400–2000 ng/g Staub: signifikante Belastung 2000–10000 ng/g Staub: hohe Belastung > 10000 ng/g Staub: sehr hohe Belastung
Katze	Fel d1	< 400 ng/g Staub: geringe Belastung 400–2000 ng/g Staub: signifikante Belastung 2000–8000 ng/g Staub: hohe Belastung > 8000 ng/g Staub: sehr hohe Belastung
Schaben	Bla g1	> 2 units/g Staub: Sensibilisierungsrisiko
Hund	Can f1	> 10 µg/g Staub: Sensibilisierungsrisiko

Indikation.

- Bestimmung der Allergenexposition wichtiger Innenraumallergene bei Personen mit ganzjähriger allergischer Rhinitis, Asthma bronchiale u. atopischem Ekzem
- Überprüfung von Maßnahmen nach Allergensanierung
- Qualitätskontrolle und Standardisierung von Allergenextrakten.

Interpretation. Die in der Tabelle angegebenen Werte sind als Richtwerte zu interpretieren, die zu einem bestimmten Zeitpunkt die Wahrscheinlichkeit für eine Sensibilisierung widerspiegeln. Zur Vergleichbarkeit verschiedener Untersuchungsergebnisse ist eine standardisierte Materialgewinnung erforderlich. Ausserdem ist vor der Extraktion der Allergene das Abwiegen des Untersuchungsmaterials für eine Konzentrationsangabe erforderlich.

Literatur. Thomas L (Hrsg) (2005) Labor und Diagnose. 6. Aufl. Frankfurt/Main, S 1120f

Allergenspezifisches IgG

▶ Antikörper, präzipitierende

Alloalbumine

Synonym(e). Paraalbumin; genetisches Bisalbumin

Englischer Begriff. allo-, para-, bisalbumin

Definition. Selten auftretende, durch Einzelpunktmutation bedingte genetische Albuminvarianten mit veränderter elektrophoretischer Mobilität ohne klinische Bedeutung.

① Seit der Erstbeschreibung 1955 durch P.G. Scheurlen [Klin. Wschr. 33 (1955) 198] sind weltweit mindestens 23 genetische Albuminvarianten beschrieben worden (z.B. ▶ **Albumin** Kashmir, Kartago, Kenitra, Torino u.v.a.), die auf Einzelpunktmutationen zurückzuführen sind. Etwa 25 % der bekannten Mutationen sind in einem Sequenzsegment zwischen Position 354 und 382 lokalisiert. Kumulative Häufigkeit in Europa und Japan liegt bei ca. 1:3000. Die heterozygote, autosomal co-dominant vererbte Alloalbuminämie wird bei Routineuntersuchungen zufällig entdeckt auf Grund unterschiedlicher elektrophoretischer Mobilität der leicht strukturvarianten Albumine, die höhere (fast variant) oder langsamere (slow variant) Wanderungsgeschwindigkeit haben können und als Bisalbumin(ämie) imponieren (Doppelgipflichkeit des Albumins). Klinische Bedeutung besitzen Alloalbumine nicht.

Literatur. Somos S (1996) Alloalbuminaemia as a curious laboratory finding. Clin Chim Acta 254:73–76

Alloantikörper gegen Spermatozoen (bei der Frau)

▶ Spermatozoen-Antikörper

Allopolyploidie

Englischer Begriff. allopolyploid, allopolloid

Definition. Genommutation, die auf die Vervielfachung des diploiden Genoms (▶ **Diploidie**) verschiedener Art- oder Gattungszugehörigkeit zurückgeht.

① In der ▶ **Gentechnik** entstehen allopolyploide in der Regel durch Kreuzung verschiedener Arten. So besitzen viele unserer heutigen Kulturpflanzen ein Vielfaches des normalen ▶ **Chromosomensatzes**. Solche Formen zeichnen sich oft durch Riesenwuchs, d.h. Vergrößerung der

Organe, aus. Natürlich entstandene Polypleide wurden vom Menschen ausgelesen. Heute versucht man mit verschiedenen Methoden Polypleide herzustellen. Eine chemische Methode ist die Anwendung des Colchicins. Die Ausschaltung des Spindelmechanismus bei der Zellteilung durch Colchicin führt zur Verdoppelung des Chromosomensatzes.

Literatur. Hafner L, Hoff P (1977) Genetik. Hermann Schroedel Verlag, Hannover Dortmund Darmstadt Berlin

ALS-D

▶ δ -Aminolävulinäure-Dehydratase

ALT

▶ Alanin-Aminotransaminase (ALT, ALAT)

Alternativhypothese

Synonym(e). H_1

Englischer Begriff. alternative hypothesis

Definition. Als Alternativhypothese wird die zur ▶ Nullhypothese komplementäre Aussage bezeichnet.

i Die Alternativhypothese steht der Nullhypothese entgegen. Üblicherweise entspricht sie dem logischen Gegenteil der Nullhypothese und beinhaltet die Aussage, dass ein Unterschied vorliegt.

Das Ziel eines statistischen Tests (▶ Test, statistischer) besteht darin die Alternativhypothese zu etablieren. Wird die Nullhypothese durch den statistischen Test abgelehnt und die Alternativhypothese damit angenommen, spricht man von einem statistisch signifikanten Ergebnis.

Hypothesen können einseitig oder auch zweiseitig formuliert werden. Zweiseitige Hypothesen spezifizieren keine Richtung des nachzuweisenden Unterschieds, während einseitige Hypothesen eine Richtung auf Grund inhaltlicher Überlegungen vorgeben. Durch die simultane Durchführung zweier geeignet gewählter, einseitiger Tests ergibt sich ein zweiseitiger Test. Darüber hinaus sei angemerkt, dass entsprechende Überlegungen auch zur Formulierung von Äquivalenzhypothesen führen. Dabei wird in der Nullhypothese angenommen, dass sich im Falle des Vergleiches zweier Mittelwerte, diese mindestens um einen vorgegebenen Wert voneinander unterscheiden.

Literatur. Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Altersabhängigkeit

▶ Einflussgrößen

Aluminium

Englischer Begriff. aluminium

Definition. Aluminium (chemisches Symbol: Al) ist ein ubiquitär vorkommendes Leichtmetall mit der Ordnungszahl 13. Es ist das drithäufigste Element der Erdkruste. Al gehört zu den für den Menschen nicht essentiellen ▶ Ultraspurenelementen.

Struktur. Aluminium liegt als dreiwertiges Kation vor. Im Plasma ist es zu 90 % an Proteine (vorwiegend Transferrin) gebunden; 10 % bilden einen citratgebundenen ultrafiltrierbaren Anteil.

Molmasse. Relative Atommasse: 26,9815

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Die Aufnahme von Al erfolgt hauptsächlich über Nahrungsmittel und Getränke. Die Resorptionsrate liegt unter 1 %. Die inhalative Aufnahme ist nur in der Arbeitsmedizin von Bedeutung. Im Blut verteilt sich Al zu je 50 % im Plasma und in den Erythrozyten.

Zu den Speichergeweben zählen Lunge, Knochen, Muskel und ZNS, bei hoher Belastung auch Milz und Leber. Die Ausscheidung erfolgt über den Urin.

Tolerierbare Aufnahme pro Tag: 1 mg/kg KG.

Halbwertszeit. 4 bis 12 h (Plasma)

Funktion und Pathophysiologie. Wegen des ubiquitären Vorkommens ist eine Exposition des Menschen unvermeidlich. Die Gefährdung beruht hauptsächlich auf der neurotoxischen Wirkung des Al.

Orale Belastung in erster Linie durch kontaminierte Brunnen, Al-haltige Zahnpasten, Antazida, Phosphatbinder. Parenterale Belastung durch Impfstoffe, allergene Extrakte, Infusionslösungen, Dialyselösungen. Berufliche Belastung durch Stäube und Dämpfe. Bei Aluminiumintoxikation wird eine niedrigdosierte ▶ Deferoxamin-Therapie empfohlen.

Im Alter und bei Nierenfunktionsstörungen steigt der Al-Gehalt des ZNS an.

Al beeinträchtigt die Hämoglobinsynthese (mikrozytäre, hypochrome Anämie), bei Dauerbelastung den Eisenstoffwechsel (normozytäre, normochrome Anämie), den Stoffwechsel des ▶ Parathormons und die Mineralisation des Knochens (Osteopathie) und die Wirkung von Neurotransmittern und Enzymen im Gehirn (Enzephalopathie). Bei beruflicher Belastung lungentoxische Wirkungen (Pneumonie, Metaldampffieber, Fibrose).

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Plasma, Vollblut, Urin, Knochen, Gehirn, Haare

Probenstabilität. Vollblut, 20 °C: 7 Tage. Plasma, 20 °C: 7 Tage, 4 bis 8 °C: 14 Tage, -20 °C: 1 Jahr
Urin, 20 °C: 3 Tage; 4 bis 8 °C: 7 Tage, -20 °C: 1 Jahr, Gewebe -20 °C: 1 Jahr

Präanalytik. Blutabnahme morgens nach 12-stündigem Fasten. Hohe Kontaminationsgefahr durch Wasser, Reagenzien (auch Heparin), Geräte und sonstige Gegenstände, mit Handschuhen arbeiten. Zur Blutabnahme Spurenelement-Röhrchen (Li-Heparin), zur Aufbewahrung und Bearbeitung speziell gereinigte Gefäße verwenden

Analytik. Elektrothermische (flammenlose) Atomabsorptionsspektrometrie, Neutronenaktivierungsanalyse, Inductively coupled plasma

Konventionelle Einheit. $\mu\text{g/L}$, $\mu\text{g/d}$, $\mu\text{g/g}$

Internationale Einheit. $\mu\text{mol/L}$, $\mu\text{mol/d}$, mmol/kg

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.

$\mu\text{mol/L(d,g)} = 0,03706 \times \mu\text{g/L(d,g)}$,
 $\mu\text{g/L(d,g)} = 26,982 \times \mu\text{mol/L(d,g)}$

Referenzbereich — Erwachsene. Vollblut: <5 $\mu\text{g/L}$, Plasma/Serum: <5 $\mu\text{g/L}$, Urin: <25 $\mu\text{g/L}$, Knochen: <13 $\mu\text{g/g}$, Gehirn: <3,5 mg/g TG, Haare: <10 $\mu\text{g/g}$

Referenzbereich — Kinder. siehe Erwachsene

Indikation. Dialysepatienten, beruflich exponierte Personen, Patienten mit unklaren toxikologischen Symptomen bei möglicherweise erhöhter Aluminiumaufnahme, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Der Wert der Al-Bestimmung bei M. Alzheimer ist umstritten.

Interpretation. Die Gefahr einer Al-Intoxikation bei Nierengendungen ist gering. Zum Nachweis einer Belastung oder Vergiftung eignen sich Plasma (aktuelle Zufuhr), Urin (kurze Zeit zurückliegende Exposition) oder der Nachweis und die Bestimmung von Al im Knochen (Gesamtkörperlast) sowie der ▶ **Deferoxamintest**. Werte im Plasma oder Serum bis 40 mg/L gelten als unbedenklich, bei darüber liegenden Werten ist den Ursachen nachzugehen. Werte über 100 mg/L sprechen für eine leichte, über 200 mg/L für eine schwere Intoxikation. Haare sind nur bei hoher Belastung mit Serumwerten über 50 µg/L als Indikator geeignet.

▶ **Deferoxamintest** (5 mg/kg Körpergewicht): Werte >150 µg Al/L Serum sind pathologisch
 MAK-Wert: 6 mg Al/m³, BAT-Wert (Urin): 200 µg Al/L bei Schichtende

Diagnostische Wertigkeit. Erkennung einer übermäßigen Al-Aufnahme über Lebensmittel, Gebrauchsgegenstände, Arzneimittel, Therapieverfahren oder aus der Arbeitsumwelt sowie Erkennung einer verminderten Al-Ausscheidung bei Niereninsuffizienz.

Literatur. Eelsenans B (2002) Aluminium. In: Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K (Hrsg) Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, S 227–231

Alu-Sequenzen

Englischer Begriff. alu sequences, alu repeats

Definition. Repetitive DNA-Sequenz im humanen ▶ Genom

i Bezeichnung für eine Familie von ca. 300 bp langen, sequenzverwandten repetitiven Elementen, die in einer Kopienzahl von bis zu 900000 über das menschliche Genom verteilt vorliegen und rund 55 % der humanen DNA ausmachen. Ihren Namen tragen die Alu-Sequenzen, weil sie etwa in der Mitte eine Schnittstelle für das ▶ **Restriktionsenzym AluI** (5'-AG↓CT-3') tragen. Alu-Sequenzen zeichnen sich durch lange poly(dA)-Folgen am 3'-Ende aus und sind meist von kurzen (7–20 bp) direkten Sequenzwiederholungen flankiert. Ihre genaue Funktion ist derzeit noch unbekannt, doch wird spekuliert, dass diese Elemente entscheidende Funktionen bei der Entstehung von evolutionärer Diversität besitzen. Alu-Sequenzen lassen sich experimentell dazu ausnutzen, um menschliche DNA (z.B. in der Gerichtsmedizin) nachzuweisen. Bei der Amplifikation mit Primern, die innerhalb dieser Alu-Sequenzen binden, entstehen charakteristische Bandenmuster, die man als genetischen Fingerabdruck (▶ **Fingerprint**) des untersuchten Individuums bezeichnen kann.

Literatur. Kazazian HH Jr (2004) Mobile Elements: Drivers of Genome Evolution. *Science* 303:1626–1632
 Iizuka M, Mashiyama S, Oshimura M et al (1992) Cloning and Polymerase Chain Reaction-Single-Strand Conformation Polymorphism Analysis of Anomalous Alu Repeats on Chromosome 11. *Genomics* 12:139–146

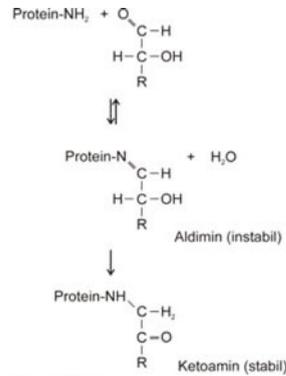
AMA

▶ Antimitochondriale Antikörper

Amadori-Reaktion

Synonym(e). Amadori-Umlagerung

Englischer Begriff. Amadori rearrangement



Amadori-Reaktion · Abb. 1

Definition. Umwandlung von Aldose N-Glykosiden zu Ketose N-Glykosiden unter saurer oder alkalischer Katalyse.

i Eine Amadori Reaktion ist der zweite, langsame Schritt in der nicht-enzymatischen Glykierung von Proteinen, bei dem ein stabiles Ketoamin entsteht, das nicht mehr spontan zerfällt oder abgebaut wird. Spielt eine Rolle bei der Bildung von HbA1c und Fruktosamin.

Literatur. Löffler G, Petrides PE (1997) Biochemie und Pathobiochemie. 5. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Amadori-Umlagerung

▶ Amadori-Reaktion

AMA-M2

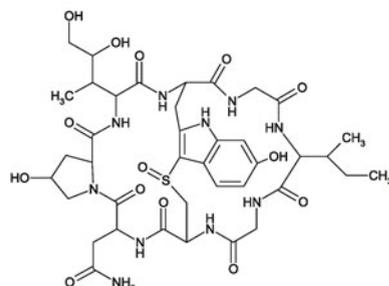
▶ Pyruvat-Dehydrogenase-Antikörper

Amanitine

Synonym(e). Amatoxine

Englischer Begriff. amanitine

Definition. Amanitine sind die toxikologisch bedeutsamsten Giftstoffe des Knollenblätterpilzes (*Amanita phalloides*).



Amanitine · Abb. 1 α-Amanitin

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Man unterscheidet α-, β- und γ-Amanitin. Das toxikologisch wichtigste γ-Amanitin ist ein bicyklisches Oktapeptid (Abb. 1). Das ebenfalls im Knollenblätterpilz enthaltene ▶ **Phalloi-**

din ist toxikologisch von geringerer Bedeutung. Die Amanitine werden in die Darmepithelzellen aufgenommen und langsam in das Blut abgegeben, in dem sie schon 48 h nach Ingestion nicht mehr nachweisbar sind. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend mit der Galle. Es besteht ein enterohepatischer Kreislauf. Im Urin sind Amanitine erst nach 6 bis 12 h nachweisbar.

Funktion und Pathophysiologie. Die Amanitine hemmen in Leber- und Nierenzellen die DNA-abhängige RNA-Polymerase B und damit die Transkription der Messenger-RNA. Dies führt mit einer Latenz von 48 h zum Untergang von Leber- und Nierenzellen.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Urin, Serum

Analytik. Vorproben:

■ **Zeitungspapierstest:** Rohes Pilzmaterial auf Zeitungspapier ausdrücken, trocknen und Salzsäure zufließen lassen.

■ **Sporendentifikation**

Quantitative Bestimmung mittels RIA oder ELISA, wegen der höheren Konzentration bevorzugt im Urin und nicht im Serum. Außerdem LC-MS oder weniger empfindlich HPLC.

Bei Intoxikation finden sich 24 h nach Ingestion >1,5 $\mu\text{g/L}$ Amatoxine im Urin, überwiegend zwischen 10 und 100 $\mu\text{g/L}$.

Indikation. Verdacht auf Knollenblätterpilzvergiftung: In Deutschland werden die meisten schweren Pilzvergiftungen durch Knollenblätterpilze verursacht. Die tödliche Amatoxindosis (0,1 mg/kg Körpergewicht) ist in ca. 40 g Knollenblätterpilz enthalten.

Diagnostische Wertigkeit. Die Bestimmung von Amanitinen mittels Immunoassay ist eine gute Methode zur Diagnose einer Knollenblätterpilzvergiftung. Zur Verlaufskontrolle werden außerdem ALT (GPT), Bilirubin und Gerinnungsfaktoren bestimmt.

Literatur. Degel F, Maurer HH (2002) Giftige Pilze. In: Kulpmann WR (Hrsg) Klinisch-toxikologische Analytik. Wiley-VCH, Weinheim, S 547-565

Amatoxine

► Amanitine

Amber-Mutation

Englischer Begriff. amber mutation

Definition. ► **Mutation**, bei der durch Basenaustausch das ► **Terminationssignal** UAG (Amber Codon) entsteht.

① Eine Amber-Mutation ist eine Punktmutation, die ein Aminosäure-codierendes Codon in ein ► **Stopcodon** (Unsinn-Mutation, Nonsense-Mutation) überführt. Dadurch kommt es während der ► **Translation** der mRNA zu einem Abbruch der Protein-Biosynthese. In der ► **Gentechnik** werden Amber-Mutationen gezielt in Klonierungs- ► **vektoren** eingebracht, da sich entsprechende Vektoren nur in speziellen Wirtszellen vermehren können und so zur biologischen Sicherheit beitragen.

Amidoschwarz-Färbung

Englischer Begriff. amido black staining

Definition. Die Amidoschwarz-Färbung dient dem Nachweis von elektrophoretisch getrennten Proteinen in Celluloseacetatfolien, Agarosegelelektrophoren oder auf Blotmembranen.

① Nach der ► **Agarosegelelektrophorese** werden die Proteine im Gel mit einer Säure oder mit Antikörpern (► **Immunfixation**) fixiert. Nach dem mehrmaligen Waschen des Gels wird es vollständig auf seinem Glas- oder Folienträger getrocknet. Anschließend erfolgt eine - wegen der dünnen Schicht - schnelle Färbung der Protein-zonen: 5 min in 0,5 % (g/v) Amidoschwarz in 90 % Methanol/10 % Essigsäure. Entfärbt wird mit 90 % Methanol/10 % Essigsäure. Die weitere Auswertung wird mit einem ► **Densitometer** durchgeführt.

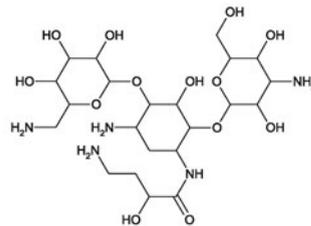
Literatur. Westermeier R (2004) Electrophoresis in Practice. Wiley-VCH, Weinheim

Amikacin

Englischer Begriff. amikacin

Definition. Aminoglykosid-Antibiotikum

Molmasse. 585,61 g



Amikacin - Abb. 1

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Amikacin wird parenteral appliziert und weitgehend unverändert renal eliminiert.

Halbwertszeit. 2 bis 3 h (Plasma)

Funktion und Pathophysiologie. Bei akuter Intoxikation finden sich Schwindel, Übelkeit, Nystagmus, zunehmende Schwerhörigkeit, Ertaubung, renale Funktionseinschränkung bis zur Anurie.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Plasma

Analytik. Immunoassay zur quantitativen Bestimmung

Amikacin - Tab. 1

Plasmakonzentration (mg/L)		
therapeutisch	toxisch (ab)	komatös-letal (ab)
15 bis 25 (Maximum)	30	?
< 5 (Minimum)	?	?

Indikation. Therapeutisches drug monitoring

Literatur. Ludewig R (1999) Akute Vergiftungen. Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S 100-102

Aminoacyl-tRNA-Synthetase-Antikörper

► tRNA-Synthetase-Antikörper

α -Aminobenzyl-Penicillin

► Ampicillin

Aminobernsteinsäure

► Asparaginsäure

γ -Aminobuttersäure, als Neurotransmitter

Synonym(e). Piperidinsäure; GABA

Englischer Begriff. gamma-aminobutyric acid, GABA

Definition. Eine nicht-proteinogene Aminosäure, die als Neurotransmitter mit inhibitorischen Eigenschaften im zentralen Nervensystem wirkt.

i γ -Aminobuttersäure (GABA) ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im zentralen Nervensystem. 1950 wurde die Synthese von GABA im Gehirn aus Glutamat mittels Glutamat-Decarboxylase von Roberts und Frankel nachgewiesen. Nach Freisetzung in den Synapsen, wird GABA in die benachbarten Gliazellen aufgenommen. Dort wird es durch die GABA-Transaminase zu Glutamin umgewandelt und bei Bedarf wieder in die präsynaptische Zelle gebracht und zu Glutamat umgewandelt (Glutaminzyklus). Danach kann es erneut in GABA umgewandelt werden. Zur Synthese von GABA wird Pyridoxalphosphat als Co-Faktor benötigt. Dies erklärt das Auftreten von Krampfanfällen beim Vitamin B₆-Mangel.

Eine verminderte Synthese von GABA führt zu epileptischen Anfällen. GABA-Analoga (wie z.B. Vigabatrin) werden zur Behandlung von Epilepsie und Bluthochdruck eingesetzt.

GABA wird mittels Aminosäurenanalyse in Plasma, Urin und Liquor bestimmt, allerdings ist GABA eine recht instabile Verbindung. Eine spezielle Probenaufbereitung ist daher erforderlich. Bei Verdacht auf eine angeborene Störung der GABA-Synthese, muss eine Therapie mit GABA-Analoga (z.B. Vigabatrin) ausgeschlossen sein.

Referenzbereiche: <1 Jahr: 20 bis 40 nmol/L; >1 Jahr 40 bis 150 nmol/L (Liquor)

Literatur. Jaeken J, Jakobs C, Wevers R (2000) Disorders of Neurotransmission. 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 301–311

Roberts E, Frankel S (1950) Gamma-Aminobutyric Acid in Brain: its Formation from Glutamic Acid. *J Biol Chem* 187:55–63

α -Amino-*n*-buttersäure/Leucin-Quotient

► Alkoholmissbrauchs-Kenngrößen

Aminocarbonsäuren

► Aminosäuren

p-Aminohippursäure-Clearance

Synonym(e). PAH-Clearance; Renaler Plasmafluss

Englischer Begriff. *p*-Aminohippurate clearance

Definition. Messung der Ausscheidungsrate von infundiertem PAH als Maß für den renalen Plasmafluss (bei normaler tubulärer Funktion) und durch Subtraktion der filtrierten Rate, der renalen fraktionellen Extraktion und damit der sekretorischen Leistung der Tubuli.
Renaler Plasmafluss = PAH-Clearance \times Hämatokrit

Durchführung. *p*-Aminohippursäure (PAH) wird infundiert, so dass eine Konzentration von ca. 10 mg/dL im Plasma erreicht wird. Die ausgeschiedene Menge wird

über die gesamte Infusionszeit gemessen und die PAH-Clearance nach dem Fick'schen Prinzip berechnet:
Clearance(mL/min) = (Urinkonzentration \times Urinvolumen)/Plasmakonzentration \times Min. Sammelzeit.

Funktion und Pathophysiologie. *p*-Aminohippurat wurde als Modellsubstanz für die tubuläre Sekretion in experimentellen und diagnostischen Studien eingeführt. Da die Summe aus glomerulärer Filtration und der Differenz von Rückresorption und Sekretion, die im Urin gemessen wird, bei normaler Nierenfunktion nahezu ausschließlich von der renalen Durchblutung abhängt, wurde die PAH-Clearance als Messgröße für den renalen Plasmafluss eingesetzt. PAH wird nahezu vollständig während einer Passage durch die Nieren ausgeschieden. Die normale Ausscheidungsrate von über 500 mL/Min. beinhaltet die glomeruläre Filtrationsrate von ca 120 mL/Min. und die proximal tubuläre Sekretionsrate von ca 380 mL/Min. Bei Reduktion der tubulären Funktion oder der renalen Durchblutung kommt es zu einer Reduktion der fraktionellen Extraktion von PAH.

Diagnostische Wertigkeit. Während die PAH-Clearance seit Ihrer Einführung in den vierziger Jahren des 20. Jahrhunderts eine wichtige Rolle zur Charakterisierung der Nierenfunktion einnahm und als Referenzmethode zur Erfassung der renalen Plasmaclearance und der tubulären Sekretionsfunktion eingesetzt wurde, hat sie heute aus verschiedenen Gründen keine klinische Bedeutung mehr. Die aufwändige Durchführung und die komplexe Interpretation haben gemeinsam mit nuklearmedizinischen Methoden und einfacheren Verfahren diese Methode verdrängt. Dazu trug auch die Tatsache bei, dass eine Fremdstanz infundiert werden musste.

Aminolävulinsäure

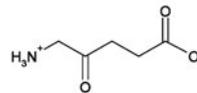
► δ -Aminolävulinsäure

δ -Aminolävulinsäure

Synonym(e). Aminolävulinsäure; 5-Aminolävulinsäure; DALA; ALA

Englischer Begriff. δ -aminolevulinic acid, δ -aminolevulinate, aminolevulinic acid

Definition. Erster spezifischer Metabolit der Häm-Biosynthese.



δ -Aminolävulinsäure · Abb. 1 Strukturformel der δ -Aminolävulinsäure.

Struktur. Summenformel C₅H₉NO₃

Molmasse. 131,1 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Wird im Mitochondrium durch die Aktivität des Enzyms ► δ -Aminolävulinsäure-Synthase aus Glycin und Succinyl-Coenzym A in Gegenwart von Pyridoxalphosphat gebildet.

Funktion und Pathophysiologie. Eine Konzentrationserhöhung im Urin findet sich bei akuten Porphyrinen.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. 24 Std.-Sammelurin, möglichst kühl gelagert (bei 4–8 °C). Unter akuter Symptomatik bevorzugt Spontanurin, der 2–3 Std. nach Einsetzen der Beschwerden aufgefangen wird.

Probenstabilität. Bei δ-Aminolävulinsäure handelt es sich um eine sehr stabile Substanz. Untersuchungen von Doss zeigten, dass dieser Metabolit im Urin bei pH 5,5–7 im Kühlschrank bei einer Temperatur von 4 °C ca. 10 Tage stabil bleibt, bei Temperaturen von –25 °C bis –30 °C sogar mehrere Monate.

Präanalytik. Unter akuter Symptomatik sollte Spontanurin, der 2–4 Std. nach Einsetzen der Beschwerden aufgefangan wird, sonst 24 Std.-Sammelurin analysiert werden.

Analytik. Ionenaustauschchromatographie nach Mauzerrall und Granick mittels einer Kombinations-Doppelsäule. Die obere Anionenaustauscher-Säule adsorbiert Porphobilinogen, die untere Kationenaustauscher-Säule δ-Aminolävulinsäure. Letzteres wird nach Elution mit Acetylaceton zu einem Monopyrrol umgesetzt, das nach Farbkomplexbildung mit Ehrlich-Reagenz bei 553 nm bestimmt wird.

Konventionelle Einheit. mg/24 Std.

Internationale Einheit. μmol/24 Std.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.

mg DALA × 7,626 = μmol DALA

Referenzbereich — Erwachsene. 0,25–6,40 mg/24 Std.

2–49 μmol/24 Std.

Referenzbereich — Kinder. Siehe Erwachsene.

Indikation.

- Akute Porphyrien (akute intermittierende Porphyrie; Porphyria variegata; Hereditäre Koproporphyrin (δ-Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defizienzporphyrie)
- Porphyria cutanea tarda
- Bleivergiftung und andere Schwermetallintoxikationen; chronische Bleiexposition
- Alkohol-induzierte Leberzirrhose.

Interpretation. Interpretation eines Anstiegs stets im Rahmen der Beurteilung eines ▶ **Porphyrin**-Profils (Porphyrinvorläufer und Porphyrine).

Eine diskrete bis geringgradige Erhöhung weist möglicherweise hin auf:

- alkoholinduzierte nicht-akute Porphyrie (Porphyria cutanea tarda)
- chronische Bleiintoxikation
- alkoholinduzierte Leberzirrhose.

Eine starke Erhöhung (≥ 300 μmol/24 Std.) weist möglicherweise hin auf:

- akute intermittierende Porphyrie
- Porphyria variegata
- Hereditäre Koproporphyrin
- δ-Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defizienzporphyrie
- akute Bleivergiftung.

Diagnostische Wertigkeit. Im Zusammenhang mit charakteristischen klinischen Symptomen wie abdominalen Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und ggf. auch Parästhesien, Para- und Tetraplegie ist ein Anstieg der δ-Aminolävulinsäure-Konzentration im Urin auf das 20–50fache der Norm beweisend für das Vorliegen einer akuten Porphyrie, zumeist der akuten intermittierenden Porphyrie.

Literatur. Mauzerrall D, Granick S (1956) The Occurrence and Determination of δ-Aminolevulinic Acid and Porphobilinogen in Urine. *J Biol Chem* 219:435–446
Doss MO (2000) Porphyrie. In: Thomas L (Hrsg) *Labor und Diagnose*. 5. Aufl. TH Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, S 458–474

5-Aminolävulinsäure

▶ δ-Aminolävulinsäure

δ-Aminolävulinsäure-Dehydratase

Synonym(e). PBG-Synthase

Englischer Begriff. δ-aminolevulinic dehydratase, δ-aminolevulinic acid dehydratase, porphobilinogen synthase

Definition. Zweites Enzym der Häm-Biosynthese

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Das Enzym ist im Mitochondrium lokalisiert.

Funktion und Pathophysiologie. Das Enzym katalysiert die Bildung von ▶ **Porphobilinogen** aus ▶ **δ-Aminolävulinsäure**.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Heparinisiertes Vollblut

Analytik. Zur Bestimmung der δ-Aminolävulinsäure-Dehydratase-Aktivität in den Erythrozyten wird ein Erythrozytenhämolyat eingesetzt. Da das Enzym die Bildung von Porphobilinogen aus δ-Aminolävulinsäure katalysiert, wird die Konzentration des Farbstoffes, das Porphobilinogen mit modifiziertem Ehrlich-Reagenz bildet, bei 555 nm photometrisch bestimmt.

Konventionelle Einheit. μmol/Std./l Erythrozyten

Internationale Einheit. Siehe konventionelle Einheit

Indikation. Verdacht auf δ-Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defizienzporphyrie (Synonym: Doss-Porphyrie); weiterhin bei Verdacht auf Bleiintoxikation und Alkohol-Leber-Porphyrie-Syndrom.

Interpretation. Eine hereditäre Reduktion der Enzymaktivität kann sich bei homozygoten oder verbunden heterozygoten Anlageträgern mit δ-Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defizienzporphyrie finden. Auch Personen mit einem heterozygoten Gen-Defekt weisen eine verminderte δ-Aminolävulinsäure-Dehydratase-Aktivität auf, erkranken aber in der Regel nicht manifest.

Diagnostische Wertigkeit. Eine Reduktion der δ-Aminolävulinsäure-Dehydratase-Aktivität auf Werte ≤ 15 % der normalen Aktivität lässt bei entsprechender klinischer Symptomatik einer akuten Porphyrie auf das Vorliegen einer δ-Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defizienzporphyrie schliessen.

Literatur. Bishop DF, Desnick RJ (eds) (1982) *Assays of the Heme Biosynthetic Enzymes*. Enzyme 28 (2–3):89–232
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*. 6th edn. McGraw Hill, New York, pp 1435–1466

δ-Aminolävulinsäure-Synthase

Synonym(e). DALA-Synthase; ALA-Synthase

Englischer Begriff. δ-aminolevulinic acid synthase, δ-aminolevulinic acid synthase

Definition. Erstes und geschwindigkeitslimitierendes Enzym der Häm-Biosynthese, das durch negative Rückkopplung der regulatorischen Kontrolle des Endproduktes Häm unterliegt.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Das Enzym ist im Mitochondrium lokalisiert.

Funktion und Pathophysiologie. Die δ -Aminolävulinäure-Synthase katalysiert die Kondensation von δ -Aminolävulinäure aus Glycin und Succinyl-Coenzym A.

Literatur. Bishop DF, Desnick RJ (eds) (1982) Assays of the Heme Biosynthetic Enzymes. Enzyme 28 (2-3):89-232
Doss MO (2000) Porphyrin. 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. 6th edn. McGraw Hill, New York, pp 1435-1466

Aminopeptidase N

► Cysteinyl-Glyzin-Dipeptidase

Aminopropionsäure

► Alanin

Aminopyrinatetest

Synonym(e). AAT; Aminopyrinatetest, ^{14}C oder ^{13}C --

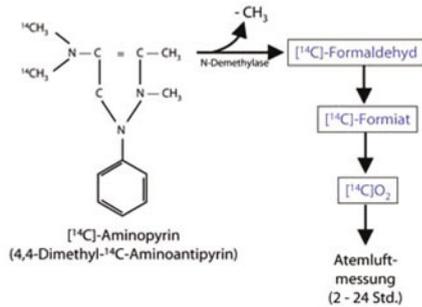
Englischer Begriff. aminopyrine breath test

Definition. Nicht-invasiver, quantitativer Leberfunktionstest zur Bestimmung der mikrosomalen Metabolisierungskapazität, die bei verschiedenen Lebererkrankungen frühzeitig vermindert ist, aber auch unter Einfluss induzierender Substrate bzw. Medikamente (z.B. Antikonvulsiva, Alkohol) erhöht sein kann.

Durchführung. Bisher gibt es keine standardisierte Testdurchführung. Üblicherweise wird dem nüchternen Patienten eine Spurendosis von ^{14}C -Aminopyrin (1 bis 2 μCi) oder 2 mg/kg Körpermasse ^{13}C -Aminopyrin in 200 mL Tee oral verabreicht und die Atemluft für 2 bis 24 h (üblicherweise 2 h) in ein mit Hyamin-Ethanol gefülltes, Indikatorfarbstoff enthaltendes Szintillationsgefäß geblasen, in dem die Radioaktivität bzw. $^{13}\text{CO}_2$ gemessen und die Menge des CO_2 zur Bestimmung der spezifischen $^{14}\text{CO}_2$ -Radioaktivität titriert wird. Die kumulative Exhalation während der 2 (-24) -Stunden-Periode wird berechnet durch Multiplikation der spezifischen Aktivität mit der endogenen CO_2 -Bildungsrate von 9 mmol/kg/h und angegeben in Prozent der applizierten Dosis. Die Strahlenbelastung (0,5 bis 2,5 mrem) und das Risiko einer Agranulozytose sind gering.

Halbwertszeit. ca. 11 \pm 3 h

Funktion und Pathophysiologie. Oral verabreichtes, in den N-Methylgruppen ^{14}C - oder ^{13}C -markiertes Aminopyrin [4,4-Dimethyl- ^{14}C oder ^{13}C -Aminoantipyrin] wird nach rascher Resorption ausschließlich im endoplasmatischen Retikulum der Leber (Hepatozyten) durch eine N-Demethylase (ein Mitglied des mikrosomalen oxidierenden Cytochrom P450 Enzymsystems) demethyliert, wobei zunächst isotop-markierter Formaldehyd entsteht, der weiter zu Formiat und dann zu $^{14}\text{C}\text{O}_2$ bzw. $^{13}\text{C}\text{O}_2$ metabolisiert wird, welches in der Expirationsluft gemessen wird (Abb. 1). Die Menge des exhalierten $^{14}\text{CO}_2$ bzw.



Aminopyrinatetest - Abb. 1

$^{13}\text{CO}_2$ reflektiert die Metabolisierungsrate des Aminopyrins und korreliert gut mit der Aminopyrin-clearance im Blut.

Hypo- und Hyperaktivität (Induktion) der Mikrosomen lassen sich an reduzierter bzw. vermehrter $^{14}\text{CO}_2$ oder $^{13}\text{CO}_2$ Exhalation erkennen. Da die Oxidationsrate von Formiat zu CO_2 der geschwindigkeitsbestimmende Stoffwechselschritt ist und von Folsäure-abhängigen Enzymaktivitäten katalysiert wird, wirken sich Folsäure- und Vitamin-B12-Mangelzustände inhibierend und der Redoxstatus der Hepatozyten (z.B. ► Glutathion) modulierend auf das Testergebnis aus.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Expirationsluft

Präanalytik. Patient sollte 12 h nüchtern sein.

Analytik. Messung des isotop-markierten CO_2

Referenzbereich — Erwachsene. Nicht allgemein gültig, da abhängig von der Testvariante. Richtwerte: 4,4 bis 9,6 % der applizierten Dosis.

Referenzbereich — Kinder. siehe Erwachsene

Indikation. Diagnose und Verlaufskontrolle der Leberzellinsuffizienz und Prognosebeurteilung akuter und chronischer Lebererkrankungen.

Interpretation. AAT ist ein sensibler Parameter der Leberzellfunktion, speziell des mikrosomalen Biotransformationssystems und bei den in Tabelle 1 genannten Lebererkrankungen, nicht jedoch bei unkomplizierter Cholestase, vermindert.

Diagnostische Wertigkeit. Die diagnostische Sensitivität ist der der ► Gallensäuren im Serum vergleichbar. Der Test erlaubt eine Abschätzung des Schweregrades, jedoch keine Aussage über die zugrunde liegende Lebererkrankung. Mikrosomen-Induktion durch Antikonvulsiva, orale Kontrazeptiva, Allopurinol, Cimetidin, Rifampicin und Alkohol führen zu erhöhtem AAT und können somit organbedingte Einschränkungen teilweise kompensieren (falsch normale Ergebnisse z.B. bei alkoholischer Fettleber und Frühformen alkoholischer Zirrhosen). AAT ist deutlich vermindert bei portocavalem Shunt. In einer Frequenz von 1:10000 bis 1:40000 kann eine durch Aminopyrin ausgelöste Agranulozytose auftreten, was der Verbreitung des Tests entgegen steht.

Literatur. Merkel C, Bolognesi M, Bellon S et al (1992) Aminopyrine Breath Test in the Prognostic Evaluation of Patients with Cirrhosis. Gut 33:836-842

Aminopyrinatetest · Tab. 1. Klinische Bedeutung des Aminopyrinatetestes

erniedrigter AAT	erhöhter AAT
<i>Lebererkrankungen</i> <ul style="list-style-type: none"> ● Fettleber ● chronische und akute Hepatitis ● (alkoholische) Zirrhose ● primär biliäre Zirrhose ● Lebertumoren ● toxische Leberschäden ● portocavaler shunt (Umgehungskreislauf) <i>Nicht-hepatisch bedingte Hypoaktivität des Biotransformationssystems</i> <ul style="list-style-type: none"> ● genetisch ● nutritiv (z.B. Protein-, Vitamin-B12- und Folsäuremangel) ● pharmakologisch ● Früh- und Neugeborene ● Hypothyreose 	<i>Substrat- und Medikamenteninduktion</i> <ul style="list-style-type: none"> ● Barbiturate ● Phenylhydantoin ● Aminopyrin ● Phenylbutazon ● Rifampicin ● Alkohol (ohne Zirrhose) ● Tabakrauch

Aminopyrinatetest, ¹⁴C-~ oder ¹³C-~

▶ Aminopyrinatetest

Aminosäuren

Synonym(e). Aminocarbonsäuren

Englischer Begriff. amino acids

Definition. Aminosäuren sind organisch-chemische Verbindungen, die mindestens eine Aminogruppe und eine Carboxylgruppe im Molekül haben. Die Systematik erfasst die Aminosäuren nach der chemischen Grundstruktur als aliphatisch-lineare, aliphatisch-verzweigt-kettige, aromatische und heterozyklische Aminosäuren.

Als Bausteine von ▶ Peptiden und Proteinen sind Aminosäuren mit Ausnahme des β-Alanin sogenannte α-Amino-Carbonsäuren. Das α-C-Atom trägt neben Wasserstoff -H die Carboxylgruppe -COOH, die Aminogruppe -NH₂ und eine Restgruppe (-R). Der Substituent -R kann aliphatisch linear oder verzweigt-kettig, aromatisch oder heterozyklisch sein.

Mit Ausnahme der einfachsten Aminosäure Aminoessigsäure mit -H als -R ist das α-C-Atom asymmetrisch. Bestimmt durch die räumliche Konfiguration können daher die Aminosäuren als D-, L- oder DL- Enantiomere vorliegen.

Für die Benennung der Aminosäuren, für die eine genomische Codierung in der Basensequenz der Desoxy-Ribonukleinsäure besteht, werden neben der chemischen Bezeichnung in der Nomenklatur neben dem Trivialnamen ein Dreibuchstaben- und ein Einbuchstaben-Symbol verwendet (Tab. 1)

Neben diesen genomisch codierten Aminosäuren gibt es aus Proteinen isolierbare Derivate, z.B. Hydroxyprolin, Hydroxylysin, Triiodthyronin, Thyroxin u.a.

Weitere etwa 150 Aminosäuren sind aus Pflanzen, Pilzen und Mikroorganismen isoliert worden.

Auch für die nicht proteinogenen Aminosäuren wird als Nomenklatur das Dreibuchstaben-Symbol des Trivialna-

Aminosäuren · Tab. 1. Essentielle (1) und nicht-essentielle (2) Aminosäuren für den Menschen

(1) essentiell		
Aminosäure	Drei-Buchstaben-Code	Ein-Buchstaben-Code
Histidin	His	H
Isoleucin	Ile	I
Leucin	Leu	L
Lysin	Lys	K
Methionin	Met	M
Phenylalanin	Phe	F
Threonin	Thr	T
Tryptophan	Trp	W
Valin	Val	V
(2) nicht-essentiell		
Alanin	Ala	A
Arginin	Arg	R
Asparagin	Asn	N
Asparaginsäure	Asp	D
Cystein	Cys	C
Glutamin	Gln	Q
Glutaminsäure	Glu	E
Glycin	Gly	G
Prolin	Pro	P
Serin	Ser	S
Tyrosin	Tyr	Y

mens beibehalten. z.B. Orn für Ornithin und Cit für Citrullin.

Aminosäuren sind wegen der basischen Natur der Aminogruppe und der sauren Natur der Carboxylgruppe Ampholyte. Das bedeutet, dass die nach außen wirksame Gesamtladung des Moleküls in Abhängigkeit vom pH der Lösung, in der sich die Aminosäure befindet, negativ (anionisch), positiv (kationisch) oder neutral sein kann. Diese Eigenschaft der Aminosäuren ist die physikalische Grundlage der elektrophoretischen Trennung, der Elektrofokussierung und der ionenchromatographischen Trennverfahren. Bei H-Ionen-Überschuß (saurer Milieu) liegen die Aminosäuren kationisch, am Isoelektrischen Punkt neutral und bei H-Ionen-Unterschuss (basisches Milieu) anionisch vor.

Im Vergleich zum Gesamtprotein-Gehalt eines erwachsenen Menschen von ca. 14 kg ist der Gesamtpool von freien Aminosäuren als Resultante zwischen Zufuhr und Abbau mit ca. 70 g relativ klein. Dieser Pool zeigt aber eine hohe Dynamik mit stark zustandsabhängigen Umsatzfrequenzen. Der circadiane Rhythmus beschreibt die Veränderungen der Aminosäurenkonzentrationen im Plasma im Laufe von 24 Stunden, die am frühen Morgen ein Minimum und am späten Nachmittag ein Maximum mit einer Amplitude von ca. 30 % aufweisen. Das Gleichgewicht zwischen Anabolie mit Proteinsynthese und Katabolie mit Proteinabbau zeigt in Belastungsphasen wie bei Nahrungskarenz und Hunger, im posttraumatischen und postoperativen Stoffwechsel oder bei septischen Komplikationen extreme Verschiebungen.

Diese Verschiebungen in den Konzentrationen (mikromolares Muster) und den Relationen der Aminosäuren zueinander (prozentuales Muster) spielen eine bedeutende Rolle nicht nur für die Proteinsynthese, sondern auch für die durch die Aminosäurenmuster bedingte Befind-

Aminosäuren mit unverzweigter und verzweigter aliphatischer Seitenkette	
Glycin—Gly—G / α -Aminoessigsäure (75)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{OOC}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$
Alanin—Ala—A / α -Aminopropionsäure (89)	$-\text{CH}_3$
Valin—Val—V / α -Aminoisovaleriansäure (117)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Leucin—Leu—L / α -Aminoisocapronsäure (131)	$-\text{CH}_2-\begin{array}{c} \text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Isoleucin—Ile—I / α -Amino- β -methylvaleriansäure (131)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$
Aminosäuren mit einer Seitenkette, die eine Hydroxylgruppe enthält	
Serin—Ser—S / α -Amino- β -hydroxypropionsäure (105)	$-\text{CH}_2-\text{OH}$
Threonin—Thr—T / α -Amino- γ -hydroxybuttersäure (119)	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$
Aminosäuren mit einer Seitenkette, die ein Schwefelatom enthält	
Cystein—Cys—C / α -Amino- β -mercaptopropionsäure (121)	$-\text{CH}_2-\text{SH}$
Methionin—Met—M / α -Amino- γ -methylmercaptobuttersäure (149)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$
Aminosäuren mit einer Seitenkette, die eine Carboxylgruppe oder deren Amid enthält	
Aspartat—Asp—D / α -Aminobernsteinsäure (133)	$-\text{CH}_2-\text{COO}^-$
Asparagin—Asn—N / γ -Amid der α -Aminobernsteinsäure (132)	$-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$
Glutamat—Glu—E / α -Aminoglutarsäure (147)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO}^-$
Glutamin—Gln—Q / δ -Amid der α -Aminoglutarsäure (146)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$
Aminosäuren mit einer Seitenkette, die eine Aminogruppe enthält	
Arginin—Arg—R / α -Amino- δ -guanidinvaleriansäure (174)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\overset{\text{NH}_2}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$
Lysin—Lys—K / α, ϵ -Diaminocapronsäure (146)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+$
Aminosäuren mit einer aromatischen Seitenkette	
Histidin—His—H / α -Amino- β -imidazolpropionsäure (155)	$-\text{CH}_2-\begin{array}{c} \text{C}=\text{CH} \\ \\ \text{N}=\text{C}-\text{NH} \\ \\ \text{H} \end{array}$
Tryptophan—Trp—W / α -Amino- β -indolylpropionsäure (204)	$-\text{CH}_2-\begin{array}{c} \text{Indolring} \\ \\ \text{H} \end{array}$
Phenylalanin—Phe—F / α -Amino- β -phenylpropionsäure (165)	$-\text{CH}_2-\begin{array}{c} \text{Benzolring} \end{array}$
Tyrosin—Tyr—Y / α -Amino- β -(p-hydroxy)phenylpropionsäure (181)	$-\text{CH}_2-\begin{array}{c} \text{Benzolring} \\ \\ \text{OH} \end{array}$
Aminosäuren mit zyklischem Aufbau	
Prolin—Pro—P / α -Pyrrolidincarbonsäure (115)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{OOC}-\text{C}-\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_2\text{N}^+ \end{array} \end{array}$

Aminosäuren · Abb. 1 Aus: Löffler/Petrides (2003) Biochemie und Pathobiochemie. 7. Auflage

lichkeit. Bei chronischen Erkrankungen wie der terminalen Niereninsuffizienz treten zusätzliche Belastungen durch unterschiedlich hohe Verluste an Aminosäuren durch die Nierenersatztherapien auf, die bestehende Imbalancen verstärken.

In Belastungs- und Regenerationsphasen spielen die glukogenen und ketogenen Eigenschaften der Aminosäuren

eine die Stoffwechselökonomie und Regenerationsqualität bestimmende Rolle.

Glukogene Aminosäuren können in der hepatischen und renalen Glukogenese als Rohstoff für die Glukosebereitstellung dienen. Physiologisch wird auf diese Weise in Phasen der Nahrungskarenz bei leeren Glykogendepots die obligate Glukoseversorgung der glukoseabhängigen Zellen des ZNS, der Darmmukosa, der Nieren-Tubulus-

Aminosäuren · Tab. 2. Referenzbereiche der Aminosäureausscheidung im Urin ($\mu\text{mol}/\text{Tag}$) (Stuhlsatz, 1995 In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart)

	Säuglinge	Kinder	Erwachsene
Taurin	bis 400	4 bis 1557	576 bis 1872
o-Phosphoethanolamin	bis 51	bis 106	
Asparaginsäure	3 bis 44	15 bis 209	43 bis 130
Hydroxyprolin	bis 105	bis 58	bis 10
Threonin	1 bis 86	4 bis 313	bis 568
Serin	1 bis 140	4 bis 688	43 bis 875
Asparagin	1 bis 88	2 bis 392	82 bis 230
Glutaminsäure	bis 31	2 bis 56	12 bis 230
Glutamin	2 bis 315	10 bis 779	163 bis 461
α -Aminoacidsäure	bis 31	bis 71	bis 29
Prolin	bis 63	bis 66	bis 98
Glycin	22 bis 638	142 bis 2932	bis 4740
Alanin	14 bis 228	37 bis 584	6 bis 674
Citrullin	bis 5	bis 38	bis 42
α -Aminobuttersäure	bis 17	bis 48	14 bis 58
Valin	bis 20	bis 66	bis 78
1/2 Cystin	2 bis 48	4 bis 201	28 bis 229
Methionin	bis 11	bis 21	bis 50
Cystathionin	bis 9	bis 22	bis 30
Isoleucin	bis 17	bis 33	bis 91
Leucin	bis 22	bis 98	bis 91
Tyrosin	bis 59	9 bis 193	bis 273
β -Alanin	bis 7	bis 28	
Phenylalanin	bis 27	1 bis 115	9 bis 125
β -Aminoisobuttersäure	bis 201	4 bis 358	bis 422
Ethanolamin	6 bis 156	37 bis 627	
Hydroxylysin	bis 19	bis 30	bis 29
Ornithin	bis 9	bis 20	2 bis 92
Lysin	1 bis 110	5 bis 380	bis 1322
1-Methylhistidin	bis 105	4 bis 725	835 bis 1296

Histidin	9 bis 426	20 bis 1252	83 bis 2300
3-Methylhistidin	1 bis 76	13 bis 353	115 bis 403
Anserin	bis 71	bis 235	
Carnosin	bis 118	1 bis 245	bis 138
Arginin	bis 15	bis 32	bis 65

Epithelien, einiger Blutzellen sichergestellt. Die meisten Aminosäuren haben glukoplastische Eigenschaften:

Ala, Ser, Cys, Gly werden über Pyruvat glukogen.

Asp und Asn verbindet Oxalacetat mit dem Citronensäurezyklus.

Val, Thr, Met reagieren zu Succinyl-CoA und Glu, Gln, Pro, Arg und His zu α -Ketoglutarat.

Die übrigen Aminosäuren Phe, Try, Ile, Tyr, Lys zeigen sowohl glukoplastische als auch ketoplastische Stoffwechselwege.

Ketogene Aminosäuren sind für Glukoneogenese nicht geeignet. Sie führen über Stoffwechselwege der Fettsäurenoxidation zur Bildung sogenannter Ketonkörper, die allenfalls in Spätphasen ausgedehnter Nahrungskarenz in gewissem Ausmaß über Adaptationsprozesse die Energiebereitstellung in Neuronen des Gehirns supportieren können.

Die physiologische Aufnahme von Aminosäuren erfolgt aus der Proteinaufnahme. Der sogenannte Tagesbedarf bezeichnet eine Proteinzufuhr, die die Verluste ausgleicht. Sie liegt zwischen 0,5 bis 1,5 g pro kg Körpergewicht und 24 Stunden.

Einige Aminosäuren können im menschlichen Stoffwechsel entweder gar nicht oder nicht in ausreichendem Maße synthetisiert werden. Sie werden daher obligat über die Nahrung zugeführt. Die betroffenen Aminosäuren werden als essentielle Aminosäuren bezeichnet, ein oft missverständlicher Begriff, da er nicht bedeutet, dass diese Aminosäuren für die Proteinsynthese von besonderer Wichtigkeit sind, sondern von außen über die Nahrung zugeführt werden müssen.

Essentiell sind:

His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Thr, Try, Val

Analytik

Die analytische Bestimmung erfolgt chromatographisch. Für Körpermaterial ist die ionenchromatographische Bestimmung (mit Nachsäulenderivatisierung) immer noch die Methode der Wahl.

Die chromatographischen Verfahren unterscheiden sich im Derivatisierungsmodus - Vorsäulen- oder Nachsäulenderivatisierung - mit photometrischer oder massenspektrometrischer Detektion.

Indikation

Man muss in der Indikationsstellung zur Analytik unterscheiden zwischen der Bestimmung der sogenannten freien Aminosäuren zur Beurteilung der mikromolaren Konzentrationen in Plasma, Urin oder Liquor und der Beurteilung des prozentualen Musters zur Erkennung von Imbalancen, die eine zentrale Bedeutung zur Beurteilung der zellulären Versorgung mit Aminosäuren, der Leberfunktionen sowie von Befindlichkeitsstörungen haben.

Interpretation

Es gibt zwei Beurteilungsziele:

- Die Bewertung der $\mu\text{molaren}$ Konzentrationen zielt auf die quantitative Ausstattung des Plasmas als Versorgungs- und Entsorgungskompartment mit Aminosäuren.

Aminosäuren - Tab. 3. Referenzbereiche der Aminosäurekonzentration im Plasma oder Serum (µmol/L) (Stuhlsatz, 1995 In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart)

	Säuglinge	Kinder	Erwachsene
Taurin	3 bis 213	30 bis 197	57 bis 228
o-Phosphoethanolamin	bis 16	bis 6	
Asparaginsäure	bis 44	bis 29	bis 35
Hydroxyprolin	bis 69	bis 37	bis 31
Threonin	37 bis 275	43 bis 175	75 bis 194
Serin	50 bis 256	24 bis 175	67 bis 193
Asparagin	31 bis 186	34 bis 133	39 bis 79
Glutaminsäure	20 bis 168	12 bis 121	28 bis 92
Glutamin	279 bis 1071	346 bis 794	470 bis 758
α-Amino adipinsäure	bis 9	bis 12	
Prolin	68 bis 367	75 bis 334	90 bis 342
Glycin	109 bis 381	55 bis 357	120 bis 387
Alanin	144 bis 459	100 bis 519	205 bis 508
Citrullin	3 bis 41	9 bis 54	10 bis 56
α-Aminobuttersäure	bis 33	bis 41	bis 35
Valin	62 bis 292	97 bis 286	116 bis 317
1/2 Cystin	33 bis 130	43 bis 119	34 bis 140
Methionin	8 bis 41	3 bis 39	6 bis 40
Isoleucin	18 bis 102	26 bis 94	35 bis 100
Leucin	46 bis 164	43 bis 178	70 bis 186
Tyrosin	29 bis 153	11 bis 102	21 bis 107
β-Alanin			25 bis 73
Phenylalanin	21 bis 84	20 bis 92	37 bis 115
Ornithin	20 bis 134	20 bis 107	29 bis 115
Lysin	62 bis 286	92 bis 250	82 bis 260
Histidin	20 bis 113	24 bis 112	30 bis 120
Tryptophan	25 bis 69	32 bis 79	34 bis 90
Arginin	22 bis 139	36 bis 165	30 bis 140

- Die Bewertung der relativen Zusammensetzung - der prozentualen Anteile der einzelnen Aminosäuren am Gesamtgehalt - zielt auf die qualitative Ausstattung des Plasmas.

Durch die beschränkte Anzahl aktiver Transportsysteme für die 20 Aminosäuren entsteht durch die gleichzeitige Nutzung eines Systems durch mehrere Aminosäuren eine kompetitive Situation, die dann zu pathologischen Aufnahmeeraten für einzelne Aminosäuren in die Zellen führt, wenn extrazelluläre Imbalancen vorliegen.

Literatur. Cooper C, Packer N, Williams K (eds) (2001) Amino Acid Analysis Protocols. Methods in Molecular Biology. Vol 159. Humana Press, Totowa New Jersey
 Grünert A (2003) Aminosäuren. In: Renz H (Hrsg) Integrative Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin. W. de Gruyter, Berlin New York, S 37-44
 Stuhlsatz HW (1995) Aminosäuren-Stoffwechsel. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart, S 261-391

Aminosäuren, genetische Defekte kataboler Enzyme

► Aminosäuren, hereditäre Abbaustörungen

Aminosäuren, hereditäre Abbaustörungen

Synonym(e). Abbaustörungen, genetische; Aminosäuren, genetische Defekte kataboler Enzyme

Englischer Begriff. amino acids, inborn errors of catabolism; amino acids, genetic defects of catabolic enzymes

Definition. Genetisch bedingte Störungen des Aminosäurenkatabolismus mit überwiegend schwerwiegenden klinischen Symptomen, die sich im Säuglings- und frühen Kindesalter manifestieren, auf einem Enzymdefekt im Abbauweg der Aminosäuren beruhen und durch Akkumulation der vor dem Defekt liegenden Aminosäuren in Serum und Urin sowie Aminosäuremetaboliten gekennzeichnet sind.

Es handelt sich im Allgemeinen um Erkrankungen niedriger Prävalenz, die sich klinisch sehr vielgestaltig mit neurologischen, psychiatrischen, kutanen, okulären, skeletalen und gastrointestinalen Symptomen manifestieren und unbehandelt zu irreversiblen Schädigungen mit teilweise letalem Ausgang führen (Tabelle). Die Diagnostik erfolgt durch den Nachweis charakteristischer Veränderungen (Erhöhungen) von Aminosäuren in ► Serum und/oder ► Urin, von Aminosäuremetaboliten, die durch Nebenabbauewege entstehen und durch molekulargenetische Bestimmungen der defekten ► Enzyme in Fibroblasten oder Leberbiopsiegewebe. Eine pränatale Diagnostik ist bei entsprechendem Verdacht durch den Nachweis spezifischer ► Fruchtwassermetabolite oder in gewonnenen Fibroblastenkulturen und ► Amnionzellen möglich. Details der Pathobiochemie und klinisch-chemischen Diagnostik sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Literatur. Stuhlsatz HW (1995) Aminosäurenstoffwechsel. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart

Aminosäuren, Transportsysteme

► Transportsysteme, für Aminosäuren

Aminosäuren, hereditäre Abbaustörungen - Tab. 1. Hereditäre Störungen des Aminosäurenabbaus (modifiziert nach Stuhlsatz, 1995)

Störung [Enzymdefekt]	Pathobiochemie/Klinisch-chemische Diagnostik
Isovaleriatämie, Isovalerianazidämie [Isovaleryl-CoA-dehydrogenase]	Akute <i>Symptome</i> durch Akkumulation von Isovaleriat, das die mitochondriale oxidative Phosphorylierung hemmt. <i>Diagnose:</i> Nachweis von Isovalerylglyzin im Urin (bis 20 mmol/d; normal: <13 µmol/d); Enzymdefekt in Leukozyten und Fibroblasten nachweisbar.
3-Methylcrotonylglycinurie [3-Methylcrotonyl-CoA-carboxylase]	<i>Ketoacidotische Krisen.</i> Ausscheidung großer Mengen von 3-Hydroxyisovaleriat und 3-Methylcrotonylglyzin.
Multipler Carboxylase-Mangel	Schwere <i>metabolische Acidose</i> mit exfoliativer Dermatitis (1) bzw. <i>ketoacidotische Episoden</i> mit Hautveränderungen (2). <i>Diagnose:</i> Nachweis des Metabolitmusters im Urin; Enzymdefekte in kultivierten Hautfibroblasten nachweisbar.
3-Methylglutaconaturie [3-Methylglutaconyl-CoA-hydratase]	<i>Neurologische Symptome.</i> <i>Diagnose:</i> Erhöhte Ausscheidung von 3-Methylglutaconat (bis 930 µmol/mmol Kreatinin) und anderer Metabolite; keine Erhöhung von 3-Hydroxy-3-methylglutarat.
3-Hydroxy-3-methylglutaraturie, 3-Hydroxy-3-methylglutarazidurie [3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-lyase]	<i>Acidosen und Hypoglykämien.</i> <i>Diagnose:</i> (auch pränatal in maternalem Urin): erhöhte Ausscheidung von 3-Hydroxy-3-methylglutarat gegenüber 3-Methylglutaconat; Enzymdefekt in Fibroblastenkulturen und Leukozyten nachweisbar.
3-Ketothiolase-Mangel [mitochondriale, K-unabhängige 2-Methylacetyl-3-ketothiolase]	Rezidivierende <i>ketoacidotische Krisen</i> , z.T. mit Hyperammonämie. <i>Diagnose:</i> erhöhte Ausscheidung von 2-Methyl-3-hydroxybutyrat und 2-Methylacetylacetat (fehlen im normalen Urin).
Propionatämie, Propionazidämie [Propionyl-CoA-carboxylase]	Schwerste <i>ketoacidotische Krisen</i> mit sekundärer Hyperammonämie und Hyperglykämie aufgrund der Hemmung der Carbamoylphosphat-synthetase durch Propionat bzw. aufgrund der Hemmung der H-Protein-synthese im Glycin-Spaltungssystem durch Propionyl-CoA. <i>Diagnose:</i> Ausscheidung von Methylcitrat und 3-Hydroxypropionat im Urin, auch pränatal im Fruchtwasser.
Methylmalonatämie, Methylmalonazidämie [Methyl-malonyl-CoA-mutase-Apoenzym (1) oder Cobalamin (1)-adenosyl-transferase (2) oder mitochondriale Cobalaminreductase (3) oder Synthesestörung von Adenosyl- und Methylcobalamin gleichzeitig (4)]	Ähnliche <i>Symptome wie bei Proponatämie</i> ; Hypoglykämie aufgrund der Glukoneogenese-Hemmung auf der Pyruvat-carboxylase-Stufe durch Methylmalonat; Einbau von Methylmalonyl-CoA anstelle von Malonyl-CoA ergibt strukturell anomale Fettsäuren mit verzweigter Kette; Defekte (2) bis (4) sind Vitamin-B ₁₂ -ansprechbar; (4) tritt zusätzlich mit Homocystinurie auf. <i>Diagnose:</i> durch Nachweis von Methylcitrat neben Methylmalonat im Urin.
Carboxypropylcysteinurie [3-Hydroxyisobutyryl-CoA-deacylase]	Enzymmangel führt zur Akkumulation von 3-Hydroxyisobutyryl-CoA und des damit im Gleichgewicht stehenden Methacrylyl-CoA, das mit Cystein zu S-(2-Carboxypropyl)-cystein reagiert; dieses wird z.T. zu -cysteamin decarboxyliert. <i>Diagnose:</i> GC-MS-Nachweis dieser Substanzen im Urin.
Glutaraturie Typ I, Glutaracidurie Typ I [Glutaryl-CoA-dehydrogenase]	<i>Neurodegenerative Störung</i> , Enzymdefekt in Leukozyten und Fibroblasten wie auch im Lebergewebe nachweisbar. <i>Diagnose:</i> hohe Ausscheidung und hohe Konzentration des in Urin und Serum normalerweise nicht nachweisbaren Glutarats; 3-Hydroxyglutarat und Glutaconat sind weitere Metabolite im Urin.

Glutaraturie Typ II, Glutaracidurie Typ II [Acyl-CoA-dehydrogenasen]	Schwerste neonatale <i>metabolische Azidose</i> , schwere Hypoglykämie, bisweilen Hyperammonämie. <i>Diagnose</i> : hohe Ausscheidung von Glutarat, Laktat, Ethylmalonat, Adipat und zahlreichen anderen organischen Säuren; hohe Serumkonzentrationen von Glutarat, Laktat und 4-Hydroxyphenyllaktat, aber auch Isovaleriat, Acetat, Isobutyrat u.a.; Konzentration von Citrullin, Lysin, Ornithin und Prolin in Plasma und Urin erhöht, im Urin auch von Arginin. <i>Enzymdiagnostik</i> in Hautfibroblasten, <i>Pränataldiagnostik</i> : Metabolitbestimmung im Fruchtwasser.
Ethylmalonaturie, Ethylmalonazidurie, Ethylmalonadipaturie, Ethylmalonadipinacidurie [Acyl-CoA-dehydrogenasen]	<i>Komatöse Episoden</i> mit Hypoglykämie, Hyperammonämie und <i>Acidose</i> ; <i>Diagnose</i> : hohe Ausscheidung von Ethylmalonat und Adipat.
N-Acetylglutamat-synthetase-Mangel [N-Acetyl-L-glutamat-synthetase]	Chronische Hyperammonämie führt zu Hirnatrophie und psychomotorischer Retardierung; Ammoniakspiegel etwa ab 0,4 mmol/L führt zu Koma, Unspezifische Hyperaminoacidämie.
Carbamoylphosphat-synthetase-Mangel, [Carbamoylphosphat-synthetase]	Proteinintoleranz, Krämpfe, Lethargie, hyperammonämisches Koma. Unspezifische Hyperaminoacidämie. Citrullin im Plasma nicht oder nur in Spuren nachweisbar.
Ornithin-transcarbamylase-Mangel [Ornithin-transcarbamylase]	<i>X-chromosomal vererbte Störung</i> , die in ihrer schweren Form nur Jungen betrifft; Hepatomegalie (erhöhte Transaminasen-Aktivität im Serum); Hyperammonämie mit starker Orotacidurie. <i>Enzymdefekt</i> in Leber und Dünndrarmmukosa messbar.
Citrullinämie, Argininosuccinat-synthetase-Mangel [Argininosuccinat-synthetase]	<i>Schnellprogredienter Verlauf</i> der <i>akut neonatalen Form</i> mit Tod in hyperammonämischem Koma; bei der subakuten Form (Restaktivität des Enzyms etwa 5 % der Norm) später einsetzende Zeichen der Hyperammonämie mit periodischem Erbrechen, Krampfanfällen und mentaler Retardierung. Hohe Plasmaspiegel von Citrullin. Neurotoxische Wirkung außer durch Ammoniak auch durch Citrullin. <i>Pränataldiagnostik</i> ist möglich.
Argininbernsteinsäure-Krankheit, Argininosuccinaturie, Argininosuccinacidurie [Argininosuccinat-lyase]	Nach OTC-Mangel <i>zweithäufigste Störung im Harnstoff-Cyclus</i> ; Krampfanfälle, Hepatomegalie, mentale Retardierung, häufig Trichorrhexis nodosa. Akkumulierung von Argininosuccinat in Blut, Liquor und Urin; zur <i>Differentialdiagnose</i> der Hyperammonämie. Enzymmangel in Leber und kultivierten Hautfibroblasten feststellbar. <i>Pränataldiagnose</i> möglich.
Argininämie, [Arginasemangel]	<i>Schwerste mentale Retardierung</i> mit spastischer Diplegie der Beine, Krampfanfällen, Tremor, Ataxie, Choreoathetose, Schluckstörungen und psychotischen Zuständen. Hohe Argininwerte in Blut und Urin sind <i>diagnostisch</i> ; Hemmung der tubulären Resorption durch Arginin führt zu erhöhter Ausscheidung von Lysin, Ornithin und Cystin im Urin. Enzymdefekt in Erythrozyten (nicht in kultivierten Hautfibroblasten) nachweisbar. <i>Pränataldiagnostik</i> nur an fetalen Erythrozyten möglich.
Hypermethioninämie [Methionin-adenosyl-transferase]	Persistierend hoher Methioninspiegel im Plasma (20faches der Norm); Aktivitäten der hepatischen Methionin-adenosyl-transferase 8–18 % der Norm.
Homocystinurie [Cystathionin- β -synthetase]	<i>Symptome</i> an Augen, Skelett, Zentralnerven- und Gefäßsystem; etwa die Hälfte der Patienten bleibt geistig retardiert. Hohe Homocystin- (bis 0,2 mmol/L) und Methionin- (bis zum 100fachen der Norm), niedrige Cystinkonzentration; hohe Homocystinausscheidung im Urin (bis >1 mmol/L); Enzymdefekt in Lebergewebe und kultivierten Hautfibroblasten nachweisbar; <i>Pränataldiagnostik</i> möglich.

Homocystinurie [N ^{5,10} -Methyltetrahydrofolat-reductase]	<i>Unterschiedlich schwere neurologische Störungen</i> , die sich durch Methioninmangel in den Geweben, thromboembolische Prozesse aufgrund erhöhter Homocysteinkonzentrationen oder durch Mangel bestimmter Folatmetabolite im Gehirn erklären. Mäßige Homocystinurie und -ämie bei normalen oder erniedrigten Blut- und Gewebsspiegeln für Methionin; Enzymdefekt in Leukozyten und kultivierten Hautfibroblasten nachweisbar; <i>Pränataldiagnostik</i> möglich.
Homocystinurie [N ⁵ -Methyltetrahydrofolat-homocystein-methyl-transferase]	<i>Schwere neurologische und mentale Störungen</i> , die Patienten sterben zumeist an den Folgen rezidivierender zerebraler Thromboembolien. Neben Homocystinämie und -urie mit niedrigem Methioninspiegel besteht zusätzlich eine Methylmalonatämie und -urie, da aufgrund eines gestörten Cobalamin-Stoffwechsels die Aktivität der Methylmalonyl-CoA-mutase und der N ⁵ -Methyltetrahydrofolat-homocystein-methyl-transferase gleichzeitig stark vermindert sind.
Cystathioninurie [Cystathionin- γ -lyase]	Akkumulation von Cystathionin in Geweben und Körperflüssigkeiten, Ausscheidung im Urin. 0,16–1,8 μ mol/mmol Kreatinin; es existiert eine Pyridoxin-abhängige und eine Pyridoxin-unabhängige Form, bei denen <i>höchstwahrscheinlich keine Krankheitserscheinungen</i> auftreten.
Sulfit-oxidase-Mangel [Sulfit-oxidase]	<i>Neurologische Symptome</i> wie Hemiplegie, choreoathetoide Bewegungsmuster, Krampfanfälle. Sulfatausscheidung im Urin vermindert, die Ausscheidung von S-Sulfo-L-cystein, Thiosulfat und Sulfit ist erhöht; <i>Pränataldiagnostik</i> möglich.
Histidinämie [Histidase]	Diese nicht seltene Störung verursacht wahrscheinlich <i>keine klinischen Symptome</i> . Histidinspiegel im Blut auf das 4–10fache der Norm erhöht; Enzymdefekt kann in Haut- und Lebergewebe nachgewiesen werden.
Hyperlysinämie [Lysin-2-oxoglutarat-reductase]	Dieser Störung lassen sich klinisch noch keine eindeutig bestimmten Symptome zuordnen. Lysin-Konzentrationen im Blut bis 1,6 mmol/L.
Saccharopinurie [Saccharopin-dehydrogenase]	Führt zu Schwachsinn. Stark vermehrte Ausscheidung von Saccharopin (bis 0,75 mmol/d).
Hyperpipecolatämie [unbekannt]	Hepatomegalie, Leberzirrhose, starke Muskelhypotonie, progrediente statomotorische Retardierung. Erhöhte Pipecolat-Konzentrationen in Blut und Leber, Pipecolat-Ausscheidung im Urin bis 160 μ mol/L.
2-Aminoacidipaturie, 2-Aminoacidipinazidurie [Aminotransferase?]	<i>Wahrscheinlich ohne klinische Bedeutung</i> . Konzentration von 2-Aminoacidipat im Plasma: 34–63 μ mol/L. Ausscheidung im Urin bis 2,5 mmol/d.
2-Oxoacidipaturie, 2-Oxoacidipinacidurie [2-Oxoacidipat-dehydrogenase]	klinisch <i>wahrscheinlich ohne Bedeutung</i> . Konzentration von 2-Oxoacidipat im Serum: 34–58 μ mol/L, Ausscheidung im Urin bis 150 μ mol/mmol Kreatinin.
Nichtketotische Hyperglycinämie [Defekt im Glycin-Spaltungssystem]	Schwere, progrediente, <i>neurologische Symptomatik</i> mit Tod oft schon in den ersten Lebenstagen. Erhöhte Glyzin-Konzentrationen in Serum (bis 1,5 mmol/L) und Liquor, erhöhte Ausscheidung im Urin (0,6–2,7 mmol/d). <i>Diagnostisch</i> wichtig (zur Abgrenzung gegenüber der ketotischen Hyperglyzinämie bei Propionatämie, Methylmalonatämie u.a.) ist das Fehlen einer Akkumulation von organischen Säuren im Urin.
β -Aminoisobutyrraturie [D-3-Aminoisobutyrrat:pyruvat-aminotransferase]	<i>Symptomloser</i> genetische Defekt des hepatischen Enzyms wird bei 4–10 % der Bevölkerung im westlichen Europa gefunden (Häufigkeit bei Chinesen und Japanern 25–46 %). Hohe Urinausscheidung von D-3-Aminoisobutyrrat.
Hyper- β -alaninämie [β -Alanin-2-oxoglutarat-transaminase?]	Krämpfe, Schwachsinn. Erhöhter β -Alaninspiegel im Plasma, stark vermehrte Ausscheidung von β -Alanin, β -Aminoisobutyrrat, γ -Aminobutyrrat und Taurin im Urin.

Hyperornithinämie [Ornithin- δ -aminotransferase]	Gyrale Chorioidea- und Retinaatrophie. Im Plasma, Liquor und Augenwasser betragen die Ornithinspiegel das 10–20fache der Norm. Hohe renale Ausscheidung von Ornithin führt zu erhöhten renalen Clearance-Raten für Lysin, Arginin und Cystin. Enzymdefekt in kultivierten Hautfibroblasten <i>diagnostizierbar</i> .
Hyperprolinämie Typ I [Prolin-oxidase]	Klinische Bedeutung des Defektes noch <i>unsicher</i> . Prolin-Konzentration im Plasma bis max. 2,7 mmol/L.
Hyperprolinämie Typ II [Δ^1 -Pyrrolin-5-carboxylat-dehydrogenase]	Psychische Retardierung und Krämpfe. Prolin-Konzentration im Plasma: 1,7–3,5 mmol/L; im Urin werden große Mengen Prolin und Pyrrolincarboxylat ausgeschieden, ferner Hydroxyprolin und Glycin sowie Δ^1 -Pyrrolin-3-hydroxy-5-carboxylat.
Hydroxyprolinämie [Hydroxyprolin-oxidase?]	<i>Keine klinischen Symptome</i> . Plasma-Konzentration von Hydroxyprolin 115–500 μ mol/L, Ausscheidung im Urin 2,2–4,2 mmol/d bei normaler Ausscheidung von Prolin und Glycin.
Sarcosinämie [Sarcosin-dehydrogenase]	<i>Wahrscheinlich ohne klinische Symptome</i> . Konzentration von Sarcosin im Plasma 55–785 μ mol/L (normal: <22 μ mol/L), Ausscheidung im Urin 0,56–5,6 mmol/d (normal: <0,022 mmol/d).
Iminodipeptidurie, Prolidase-Mangel [Prolidase]	Erythematöse, trockene Haut, chronische Beinulcera, tiefer Haaransatz in Stirn und Nacken, lange Augenbrauen, leichte Ptosis. Stark vermehrte Ausscheidung von Dipeptiden des Typs Aminoacyl-prolin (26 mmol/d) und Aminoacyl-hydroxyprolin (2,1 mmol/d).
Carnosinämie [Carnosinase]	Progrediente psychomotorische Retardierung mit Myoklonien, Blindheit, Taubheit und spastischer Zerebralparese. Erhöhte Carnosinausscheidung im Urin. Serumspiegel nicht erhöht!
Phenylketonurie (PKU, Fölling'sche Imbezillität) [Defekt der Phenylalaninhydroxylase (Phenylalanin-4-Monooxygenase), autosomal-rezessiver Erbgang]	Vom vierten Lebensmonat an neurologische Auffälligkeiten und progrediente mentale Retardierung bis hin zu irreversiblen Hirnschäden mit schwerer Oligophrenie. Pigmentarmut (Haut, Haare) in Folge Melaninsynthesestörung. Biochemisch starke Hyperphenylalaninämie (1,2–3,6 mmol/l) durch Fehlen aller drei Isoenzyme der Phenylalaninhydroxylase. Zusätzlich Akkumulation von Phenylpyruvat, Phenyllaktat, Phenylazetat und Phenylazetylglutamin aus Nebenwegen des Phe-Abbaus. Vermehrte Ausscheidung im Urin. Sekundäre Tryptophan-Stoffwechselstörungen.
Tyrosinämien [Typ II mit Defekt der Tyrosintransaminase, Typ I mit Defekt der Fumarylacetylacetylhydrolase, beide mit autosomal-rezessivem Erbgang]	Typ II-Tyrosinämie: okulokutaner Typ mit Korneadystrophie, Konjunktivitis bis hin zu Keratosen und Ataxie. Sehr hohe Tyrosinkonzentrationen im Serum (0,4–3,3 mmol/L) und Urin (0,2–2,0 mmol Tyrosin/mmol Kreatinin). Bis zu 75% können als N-Acetyltirosin ausgeschieden werden, ebenfalls hohe Konzentrationen von Tyrosin im Liquor (190–440 μ mol/L). Weiterhin hochgradige Ausscheidung von 4-Hydroxyphenylpyruvat, -laktat und -acetat. Typ I-Tyrosinämie: hepatorenenaler Typ mit Leberzirrhose und Hepatosplenomegalie. Biochemisch ebenfalls erhöhte Tyrosinkonzentrationen und -ausscheidungen im Urin neben phenolischen Säuren mit vorwiegend 4-Hydroxyphenyllaktat.

<p>Alkaptonurie [Homogentisinäure-Abbaustörung durch Defekt der Homogentisatdioxygenase, autosomal-rezessiver Erbgang]</p>	<p>Charakteristische Braun-Schwarz-Färbung des alkalischen Urins, die auf der Oxidation des im Urin stark vermehrt ausgeschiedenen Homogentisats (24–48 mmol/d) zu einem chinoiden Farbstoff beruht und bei saurem pH und Anwesenheit reduzierender Substanz (z.B. Vitamin C) verhindert wird. Braun-schwarze Pigmentierungen des Bindegewebes, vor allem des Knorpels (Ohr, Gelenke) werden als Ochronose bezeichnet, die zuerst an den Skleren nachweisbar wird. Viele andere Gewebe (Gefäße, Endokard, Sehnen) werden ebenfalls durch ein chinoides Polymer des Homogentisats dunkelbraun eingefärbt, was zu degenerativen und entzündlichen Gelenkveränderungen führt. Biochemisch steht die exzessive Ausscheidung von Homogentisat im Urin bei normalen Serumkonzentrationen im Vordergrund.</p>
<p>Ahornsirupkrankheit (Verzweigtkettenacidurie, Leucinose) [hereditärer Enzymdefekt der oxidativen Decarboxylierung der 2-Oxosäuren, die durch Transaminierung aus den verzweigt-kettigen Aminosäuren entstehen]</p>	<p>Am vierten Tag Ausbildung klinischer Symptome wie Krampfanfälle, Atemstörungen und Apathie mit Exitus während der ersten drei bis vier Lebenswochen im Koma. Charakteristischer Ahornsirup- oder Karamelgeruch des Urins vermutlich durch ein Polymerisationsprodukt des Oxovalerats. Biochemisch steht die 20 bis 50fache Erhöhung von Leucin und die 10fache Erhöhung von Valin und Isoleucin im Serum im Vordergrund.</p>

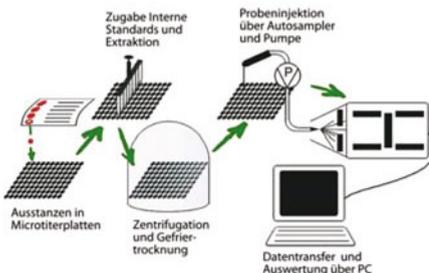
Aminosäuren mit ESI-MS/MS aus Trockenblut

Englischer Begriff. amino acid profiling in dried blood spot specimen

Definition. Simultane quantitative Bestimmung zahlreicher physiologischer Aminosäuren mittels ESI-MS/MS im Trockenblut zur Früherkennung angeborener Stoffwechselerkrankungen im Neugeborenen-Screening und zur selektiven Stoffwechseldiagnostik und Therapieverlaufskontrolle.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Aus der Trockenblutprobe werden die Analyte mit Methanol extrahiert, zu Butylestern derivatisiert und in Gasform durch ein Elektrospray ionisiert. Die Ionen gelangen über elektrische Linsensysteme in das Tandemmassenspektrometer. Die Quantifizierung erfolgt über interne stabile Isotopenstandards und externe Kalibration (Abb. 1). Bei der Quadropol-Technologie erfolgt die Massenselektion durch Hochfrequenzfelder. Zur Fragmentierung wird eine mit Stickstoff gefüllte Kollisionseinheit verwendet. Durch spezifische Eltern- und Tochterionen-Experimente können die einzelnen Analyte identifiziert werden (Abb.2).

Die meisten Aminosäuren bilden bei der Fragmentierung ein neutrales Fragment der Masse 102. Deshalb scannen die beiden Massenspektrometer MS1 und MS2 versetzt



Aminosäuren mit ESI-MS/MS aus Trockenblut · Abb. 1. Schematischer Ablauf der MS/MS-Analyse im Neugeborenen-Screening.

um 102 simultan, sodass alle Verbindungen, die bei der Fragmentierung einen neutralen Verlust von 102 aufweisen, erfasst werden (Konstanter Neutralverlust-Scan-Modus).

Abweichend von diesen Gruppenreaktionen werden einzelne Aminosäuren entsprechend ihrer spezifischen Fragmentierung im MRM (multi reaction monitoring)-Modus bestimmt.

Einsatzgebiet. Neugeborenen-Screening, Stoffwechseldiagnostik

Untersuchungsmaterial. Vollblut getrocknet auf Filterpapier (=Trockenblut)

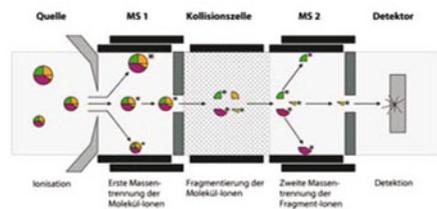
Instrumentierung. Elektrospray-Tandemmassenspektrometer, Autosampler, HPLC-Pumpe, Mikrotiterfilterplatten, Mikrotiterplatten, Umluftrockenschrank, Abblaststationen, Pipetten, Computer

Spezifität. Diagnostische Spezifität im Screening: ca. 99,65 % für die Zielkrankheiten

Analytische Spezifität: sehr hoch (Ausnahmen: Methionin, Glutamin/Glutamat; Asparagin/Aspartat und Leucin/Isoleucin)

Sensitivität. Diagnostische Sensitivität im Screening: für die meisten Zielkrankheiten im Screening >99 %, Ausnahmen: Tyrosinämie und Homocystinurie

Analytische Sensitivität: 2 bis 30 µmol/L (für die meisten Aminosäuren), ca. 70 µmol/L (Alanin, Valin, Threonin)



Aminosäuren mit ESI-MS/MS aus Trockenblut · Abb. 2. Prinzip der Elektrospray-Ionisations Tandem-Massenspektrometrie.

Fehlermöglichkeit. Aminosäureinfusion, postprandiale Blutentnahme

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Praktikabilität: sehr gut

Automatisierung: insbesondere bezüglich der Interpretation der Ergebnisse nur bedingt möglich

Kosten: ca. 0,60 bis 3,50 €/Test (Chemikalien und Verbrauchsmaterialien), Gesamtkosten hängen von der Probenzahl ab.

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Die Bestimmung der Aminosäuren mittels ESI-MS/MS stellt ein zuverlässiges, äußerst spezifisches und sensitives Verfahren zur Früherkennung einer ganzen Reihe angeborener Stoffwechselerkrankungen im Neugeborenen-Screening dar. Die Bestimmung ist außerdem von Wert für die selektive Stoffwechselfeldiagnostik und zur Therapieverlaufskontrolle von Stoffwechselerkrankungen, z.B. der Phenylketonurie.

Literatur. Schulze A, Lindner M, Kohlmueller D, Olge-moeller K, Mayatepek E, Hoffmann GF (2003) Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics* 111:1399-1406.

Aminosäuresequenz

► Proteinstruktur

Aminoterminales Typ-I-Kollagen-Telopeptid

Synonym(e). NTx

Englischer Begriff. aminoterminal telopeptide of type I collagen, cross-linked N-telopeptides of type I collagen, NTx

Definition. Aminoterminale Typ-I-Kollagen-Telopeptide entstehen durch die Wirkung proteolytischer Enzyme bei der Knochenresorption und eignen sich als Marker des Knochenumbaus bzw. Knochenabbaus.

i ► **Kollagen Typ I** ist mit einem Anteil von ca. 90 % der organischen Knochenmatrix das quantitativ wichtigste Protein des Knochens. Dementsprechend lassen sich die durch proteolytischen Abbau des Kollagen Typ I entstehenden Degradationsprodukte als Marker der Knochenresorption, z.B. bei der Osteoporose, nutzen. Neben ► **Desoxy-pyridinolin** (PYD) werden vor allem spezifische Fragmente der aminoterminalen und carboxyterminalen Typ-I-Kollagen-Telopeptide (► **Carboxyterminales Typ-I-Kollagen-Telopeptid**) im Serum und/oder Urin gemessen. Das aminoterminale Telopeptid von Kollagen Typ I (NTx) besteht aus zwei kurzen N-terminalen Peptiden der $\alpha 1(I)$ -Kette [(Y)DEKSTGG(I)] und der $\alpha 2(I)$ -Kette [QYDGGKGV(L)] die mit einem Peptid aus dem tripelhelicalen Bereich (bei Aminosäure 87 oder 930) einer anderen Kollagenkette über Pyridinolin bzw. Desoxypyridinolin quervernetzt sind. Das aminoterminale Telopeptid ist aufgrund der Sequenz und der Orientierung der Quervernetzung (cross-link) knochenspezifisch und darüberhinaus in Serum und Urin stabil. Es zeigt wie die anderen Kollagen-Typ-I Fragmente (PYD und CTx) entsprechend dem Kollagen-Metabolismus eine ausgeprägte Tagesabhängigkeit der Serumkonzentration bzw. Urinausscheidung, wobei die höchsten Konzentrationen am Morgen und die niedrigsten Konzentrationen am Nachmittag gemessen werden. Die Messung erfolgt mit kompetitiven Enzymimmunoassays.

Literatur. Clemens JD, Herrick MV, Singer FR et al (1997) Evidence that serum NTx (collagen type I N-telopeptides) can act as an immunochemical marker of bone resorption. *Clin Chem* 43:2058-2063

Hanson DA, Eyre DR (1996) Molecular site specificity of pyridinoline and pyrrole cross-links in type I collagen of human bone. *J Biol Chem* 271:26508-26516

Ju H-SJ, Leung S, Brown B et al (1997) Comparison of analytical performance and biological variability of three bone resorption assays. *Clin Chem* 43:1570-1576

Aminoterminales Typ-III-Prokollagenpeptid

► Prokollagenpeptid Typ III, N-terminales

Aminotransferasen-GLDH-Quotient

► Transaminasen-GLDH-Quotient

Amino-Tripeptidase

Englischer Begriff. Tripeptide aminopeptidase

Definition. Tripeptidaminopeptidase (EC 3.4.11.4)

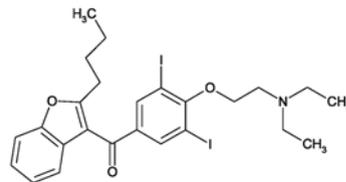
i In zahlreichen Geweben exprimierte Amino-Tripeptidase. Die Serumaktivität ist bei Patienten mit Leberkrankheiten, Leukosen und Autoimmunerkrankungen erhöht. Der Bestimmung der Enzymaktivität erfolgt mit L-Leucylglycylglycin als Substrat. Derzeit keine klinische Anwendung.

Literatur. Kanda S, Sudo K, Kanno T (1984) A specific kinetic assay for tripeptide aminopeptidase in serum. *Clin Chem* 30: 843-846

Amiodaron

Englischer Begriff. amiodarone

Definition. Antiarrhythmicum (Klasse III)



Amiodaron · Abb. 1

Molmasse. 645,32 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Bei oraler Applikation schwankt die Bioverfügbarkeit zwischen 10 und 90 %. Die Wirkung tritt protrahiert auf. Es wird zu dem ebenfalls wirksamen Metaboliten Desethylamiodaron abgebaut.

Halbwertszeit. 30 bis 120 h (Plasma) und mehr bei chronischer Applikation.

Funktion und Pathophysiologie. Extrakardiale Nebenwirkungen: Hypo-, Hyperthyreose, Photosensibilisierung, Neuropathie, Lungenfibrose, Leberfunktionsstörungen, Ataxie. Bei Vergiftung: Ventrikuläre Tachykardie, ARDS.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Plasma

Analytik. HPLC**Amiodaron · Tab. 1**

Plasmakonzentration (mg/L)		
therapeutisch	toxisch (ab)	komatös-letal (ab)
0,5 bis 2,5	2,5	?

Indikation. Therapeutisches drug monitoring

Literatur. König H, Schmoltdt M (2002) Antiarrhythmika. In: Külpmann WR (Hrsg) Klinisch-toxikologische Analytik. Wiley-VCH, Weinheim, S 197–224

AML

► Arbeitsgemeinschaft Medizinische Laboratoriumsdiagnostik

Ammoniak

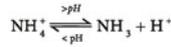
► Ammonium

Ammonium

Englischer Begriff. ammonia

Definition. Ammonium [Summe aus freiem Ammoniak (NH_3) und Ammonium (NH_4^+)] entsteht als Endprodukt des bakteriellen Proteinkatabolismus im Darm und durch Hydrolyse von Glutamin in den Nieren. Es wird im Harnstoffzyklus der Leber definitiv eliminiert und ist daher eine Kenngröße der hepatischen Biotransformationsleistung und sein Anstieg ist pathogenetisch und diagnostisch relevant für die hepatogene Enzephalopathie (Coma hepaticum).

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Im Blut befindet sich freies NH_3 (Molmasse 17,03 g) im pH-abhängigen Dissoziationsgleichgewicht (pK 8,9) mit NH_4^+ :



Bei dem physiologischen pH des Blutes (pH 7,4) liegt das Gleichgewicht zu 98 % bei NH_4^+ . Nur freies NH_3 , nicht jedoch NH_4^+ , kann auf Grund guter Löslichkeit in Wasser und Lipiden durch die Blut-Hirn-Schranke diffundieren und neurotoxische Wirkungen hervorrufen. An dem Stoffwechsel und der Homöostase des Ammoniums sind mehrere Organe beteiligt.

Darm:

Bakterielle Desaminierung durch Aminosäureoxidasen und Freisetzung von NH_3 aus fäkalem ► **Harnstoff** durch Urease im Colon erzeugen täglich ca. 4 g Ammonium. Über das Pfortaderblut, das eine 5 bis 10fach höhere Ammoniumkonzentration als die systemische Zirkulation aufweist, wird Ammonium der Leber zugeführt.

Leber:

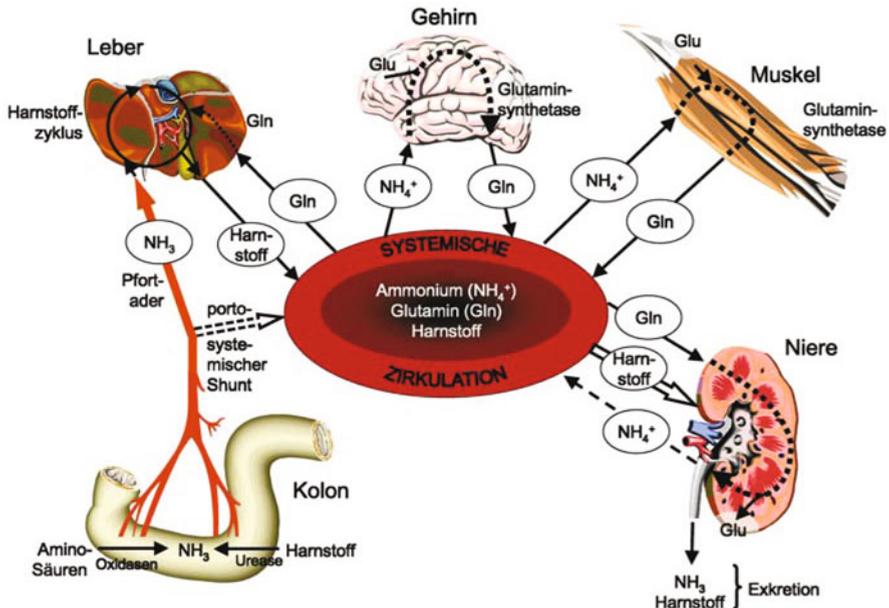
Sie ist das Organ der definitiven "Entgiftung" von NH_3 (und NH_4^+) im Harnstoffzyklus (Krebs-Henseleit-Zyklus), dessen Kapazität unter physiologischen Bedingungen nur zu ca. 25 % ausgeschöpft ist (hohe Reservekapazität). Täglich werden etwa 20 g des nicht toxischen Harnstoffs produziert, der rasch renal eliminiert wird. Hereditäre Enzymdefizienzen des Harnstoffzyklus erzeugen ausgeprägte Hyperammonämiesyndrome (Tabelle 1).

Gehirn und Skelettmuskel:

In diesen Organen erfolgt eine vorläufige Elimination von Ammonium durch Bildung von ► **Glutamin** aus Glutamat in Anwesenheit von Glutaminsynthetase (Abb. 1). Die Utilisationsrate ist eine lineare Funktion der arteriellen Ammoniumkonzentration.

Niere:

Hier erfolgt die Elimination von Harnstoff und Glutamin. Nur unter pathologischen Zuständen gelangt Glutamin in



Ammonium · Abb. 1 Stoffwechsel des Ammoniums

Ammonium · Tab. 1. Genetische Harnstoffzyklusenzymdefekte mit Hyperammonämie

Typ	Enzymdefekt	Erbgang	Metaboliterhöhungen
Hyperammonämie I	Carbamylphosphatsynthetase (CPS 1) (mitochondrial)	autosomal rezessiv	Serum: Glutamat, Glutamin, Alanin
Hyperammonämie II	Ornithincarbamyltransferase (OCT) (mitochondrial)	X-chromosomal rezessiv	Serum: Glutamat, Glutamin, Alanin Urin: Orotat
Citrullinämie	Argininosuccinatlyase (zytosolisch)	autosomal rezessiv	Serum: Citrullin Urin: Citrullin (Orotat)
Argininosuccinaturie	Argininosuccinatlyase (zytosolisch)	autosomal rezessiv	Serum: Argininosuccinat (Citrullin) Urin: Argininosuccinat (Citrullin)
Argininämie	Arginase (zytosolisch)	autosomal rezessiv	Serum: Arginin Urin: Arginin, (Lysin), Cystein

die Zirkulation. Die hohe Aktivität der renalen Glutaminase setzt Ammonium aus Glutamin frei.

Funktion und Pathophysiologie. Pathobiochemische Mechanismen der Hyperammonämie:

- Verminderte Harnstoffproduktion als Folge einer metabolischen Insuffizienz der Hepatozyten bzw. Rarefizierung des funktionellen Leberparenchyms bei schweren akuten und chronisch progredienten Lebererkrankungen
- Minderdurchblutung der Leber durch Ausbildung porto-systemischer Umgehungskreisläufe, z.B. bei portaler Hypertension mit der Folge, dass intestinal resorbiertes Ammonium an dem Entgiftungsorgan vorbei geführt wird
- Ausgeprägte proteinkatabole Zustände mit vermehrter Produktion von Ammonium bei gleichzeitiger Reduktion der Skelettmuskulatur (normalerweise 40 % des Körpergewichtes) mit Beeinträchtigung der vorläufigen Ammoniumelimination durch Bildung von Glutamin.

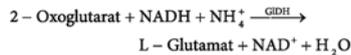
Folgen der Hyperammonämie betreffen vor allem die Neurotoxizität des NH_4^+ , der in der Pathogenese der hepato-genen Enzephalopathie und des Coma hepaticum deshalb bedeutsam ist, weil NH_4^+ zur intracerebralen Bildung des inaktiven Neurotransmitters Glutamin und von α -Ketoglutaramid, zur Hemmung des zerebralen Energiestoffwechsels und zur Inhibition neuronaler Membranfunktionen führt. Einflussgrößen, die die Neurotoxizität des Ammoniums verstärken sind:

- Metabolische Alkalose, die das Dissoziationsgleichgewicht zum freien, toxischen, die Blut-Hirn-Schranke permeierenden NH_3 verschiebt
- Hypokaliämie, z.B. im Rahmen eines sekundären Hyperaldosteronismus, stimuliert die Aktivität der renalen Glutaminase mit erhöhter NH_3 -Freisetzung und Abgabe in die Zirkulation
- Vermehrter intestinaler Anfall von Ammonium bei schweren gastrointestinalen Blutungen aus rupturierten Oesophagusvarizen führt zu vermehrtem Proteinkatabolismus im Darm
- Ausgeprägte katabole Bedingungen, z.B. Infektionen

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Plasma aus arteriell oder venös entnommenem EDTA-Vollblut, eisgekühlte Plasmagewinnung.

Präanalytik. Positive Störfaktoren: Gerinnung (im Serum höhere Werte als im Plasma), zu späte Plasmagewinnung, zu lange Probenverweilzeit (max. 2 h, eisgekühlt), starke Hämolyse (d. Freisetzung erythrozytärer Desaminasen).

Analytik. Die Bestimmung erfolgt ohne Enteiweißung im einfachen optischen Test mit ▶ **Glutamat-Dehydrogenase (GIDH)** nach Da Fonseca-Wollheim, 1973 gemäß folgender Reaktion:



Die Abnahme der NADPH-Absorption, photometrisch gemessen bei 334, 340 oder 366 nm, ist der NH_4^+ -Konzentration im Ansatz direkt proportional. Die Methode ist spezifisch für Ammonium, präzise (VK 3 bis 5 %), schnell, einfach und gut mechanisierbar. Die ▶ **Berthelot-Reaktion** zur Bestimmung von Ammoniak wird heute nicht mehr in der Routine eingesetzt.

Referenzbereich — Frauen. Im venösen Plasma: 11 bis 51 $\mu\text{mol/L}$

Referenzbereich — Männer. Im venösen Plasma: 15 bis 60 $\mu\text{mol/L}$

Referenzbereich — Kinder. Im venösen Plasma: unter 48 $\mu\text{mol/L}$; Neugeborene (1. Tag): unter 144 $\mu\text{mol/L}$; 5. bis 6. Tag: unter 134 $\mu\text{mol/L}$

Indikation.

- Diagnose und Verlaufskontrolle der schweren Leberzellinsuffizienz, der hepato-genen Enzephalopathie und des Coma hepaticum
- Diagnose und Therapiekontrolle der genetischen Hyperammonämiesyndrome (kongenitale Enzymdefekte des Harnstoffzyklus).

Interpretation. Eine Hyperammonämie, die isoliert auf eine gesteigerte Ammoniumproduktion zurückzuführen wäre, ist aufgrund der enormen Reservekapazität des Harnstoffzyklus *in praxi* nicht gegeben. Somit liegen den Ammoniumerhöhungen nahezu immer Störungen der Ammoniumelimination, die entweder erworben oder hereditär sein können, zugrunde. Unter den erworbenen Erkrankungen sind akute fulminante oder chronisch progrediente Lebererkrankungen die häufigsten Ursachen (Tabelle 2). Erstgenannte Erkrankungen führen zum rasch auftretenden Lebererfallskoma, letztgenannte zum pro-trahiert sich entwickelnden Leberausfallskoma mit meist ausgeprägtem portosystemischen Umgehungskreislauf. Eine Hyperammonämie kann jedoch bei 10 % der Fälle fehlen.

Ammonium · Tab. 2. Differentialdiagnostik der Hyperammonämie

<p>Lebererkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Leberzirrhose (Leberausfallskoma) ● akute Leberdystrophie (Leberzerfallskoma) ● alkoholtoxische Fettleber, Alkoholdelir ● portokavale Shuntbildung <p>Reye-Syndrom (akute Enzephalopathie mit fettiger Infiltration der Viszera im Kindesalter)</p> <p>Transiente neonatale Hyperammonämie (besonders bei Frühgeborenen)</p> <p>Schock</p> <p>Cor pulmonale</p> <p>Ammoniak-Intoxikation</p> <p>Kongenitale Enzymdefekte des Harnstoffzyklus (siehe Tabelle 1)</p> <p>Kongenitale Aminoazidopathien</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Ornithinämie (erhöhtes Ornithin und Homocitrullin) ● Periodische Hyperlysinämie (erhöhtes Lysin und Arginin) <p>Kongenitale organische Azidämien</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Propionatämie (erhöhtes Propionat und Glycin) ● Methylmalonatämie (erhöhtes Methylmalonat und Glycin) ● Isovaleriatämie (erhöhtes Isovaleriat und Lactat) ● Glutaratämie (erhöhtes Glutarat, Butyrat, Lactat)
--

Diagnostische Wertigkeit. Der arterielle Ammoniumspiegel ist aussagekräftiger als der venöse, da er mit der neuropsychiatrischen Funktionsstörung besser korreliert. Eine Einschränkung der Ammoniumelimination bei noch normaler Konzentration im Plasma kann mit dem ▶ **Ammoniumbelastungstest** erfasst werden. Hereditäre Harnstoffzyklusenzymdefekte manifestieren sich klinisch bereits im Säuglingsalter und zeichnen sich durch Hyperammonämie in Verbindung mit spezifischen Metaboliterhöhungen im Serum und Urin aus (Tabelle 1).

Literatur. Bachmann C (2002) Mechanisms of Hyperammonemia. Clin Chem Lab Med 40:653–662
Häberle J, Koch HG (2004) Hyperammonämie: Ursachen, Diagnostik, Therapie. Dtsch Med Wochenschr 129:1381–1384

Ammonium, im Urin

▶ Säureausscheidung, renale

Ammoniumbelastungstest

Synonym(e). Ammoniumtoleranztest

Englischer Begriff. ammonia tolerance test

Definition. Der heute nur noch ausnahmsweise eingesetzte Leberfunktionstest erfasst die "Eliminationskapazität" der Leber nach oraler Aufnahme einer definierten Menge von Ammoniumacetat oder -chlorid durch Messung der nachfolgenden Kinetik der Ammoniumkonzentration im peripheren Blut.

Durchführung. Vor sowie 30, 60 und 120 Minuten (oder einmalig nach 45 Minuten) nach oraler Aufnahme von 4 bis 5 g Ammoniumacetat oder 3 g Ammoniumchlorid wird im arteriellen oder venösen Blutplasma die Konzentration von Ammonium gemessen.

Funktion und Pathophysiologie. Die Leber ist der abschließliche Ort der definitiven Entgiftungsreaktion von Ammonium ($\text{NH}_3 + \text{NH}_4^+$) durch Harnstoffsynthese im ▶ **Harnstoff-** oder **Krebs-Henseleit-Zyklus**. Normalerweise ist dieser Stoffwechselweg nur zu 25 % ausgelastet. Einschränkungen der Eliminationskapazität vor Auftreten einer manifesten (Basis-) Hyperammonämie lassen sich daher am frühesten mit einem Belastungstest der beschriebenen Art erfassen.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Plasma aus arteriell oder venös entnommenem EDTA-Vollblut, eiskühlt

Probenstabilität. Aufbewahrung des Plasmas maximal 2 h bei 4 °C.

Präanalytik. Stärkere Hämolyse und Gerinnung erzeugen höhere Konzentrationen (Serum > Plasma).

Analytik. Enzymatisch-optische Bestimmung von ▶ **Ammonium**

Referenzbereich — Erwachsene. Bei Gesunden kommt es unter Belastung zu keinem signifikanten Konzentrationsanstieg von Ammonium.

Referenzbereich — Kinder. siehe Erwachsene

Indikation.

- Beurteilung der metabolischen Insuffizienz der Leber und des Ausmaßes porto-systemischer Umgehungskreisläufe
- Unterscheidung von Leberzirrhosen mit und ohne porto-systemischem Shunt und
- Funktionskontrolle operativ angelegter porto-systemischer Anastomosen (bei portaler Hypertension).

Interpretation. Bei schweren Lebererkrankungen mit Verminderung des funktionellen Leberparenchyms und/oder Leberzellinsuffizienz sowie porto-systemischem Kollateralkreislauf (Shunt) kommt es zu einem starken Anstieg von Ammonium mit verzögerter Normalisierungstendenz (erhöhte 2 Stunden Werte). Aus dem Testverlauf können Zirrhosen mit Shunt (starker Anstieg) von solchen ohne Shunt (mäßiger Anstieg) unterschieden werden.

Diagnostische Wertigkeit. Heute nur noch sehr selten durchgeführt. Ersatz durch andere Laborfunktionsteste, z.B. ▶ **Lidocain-Eliminationstest**.

Literatur. Castell DO (1965) The ammonia tolerance test: An index of portal hypertension. Gastroenterology 49:539–543

Ammoniumchlorid-Belastung

▶ Säurebelastungstest

Ammoniumtoleranztest

▶ Ammoniumbelastungstest

Amnionflüssigkeit

Synonym(e). Fruchtwasser

Englischer Begriff. amniotic fluid

Definition. Flüssigkeit, die die Leibesfrucht innerhalb der inneren Eihaut (Amnion) umgibt.

i Leicht alkalische (pH 7,2), gelbliche, klare, sich während der Schwangerschaft in ihrer Zusammensetzung ändernde Flüssigkeit. Ihre physiologische Funktion besteht darin ein Verwachsen des Fetus mit dem Amnion zu verhindern und dem Fetus freie Bewegung innerhalb der Amnionhöhle zu ermöglichen. Die Fruchtwassermenge steigt bis zur 38. SSW kontinuierlich an und beträgt dann bis zu 1000 ml. Sie unterliegt einem permanenten Flüssigkeitsaustausch. In den letzten Wochen der Schwangerschaft werden bis zu 50 % des Fruchtwassers pro Stunde erneuert. Als Folge des zunehmenden Harnanteils sinkt im Laufe der Schwangerschaft die Osmolalität des Fruchtwassers ab, während die Konzentration von **Kreatinin**, **Harnstoff** und **Harnsäure** ansteigt. Die fetale Lunge ist durch Bildung von Phospholipiden an der Fruchtwasserproduktion beteiligt. Dies macht man sich bei der Bestimmung der Lungenreife mittels des **Lecithin/Sphingomyelin-Quotient** zunutze (**Amniozentese**). Proteine des Fruchtwassers sind überwiegend maternale Syntheseprodukte. Eine Ausnahme stellen **α_1 -Fetoprotein** und **α_2 -Makroglobulin** dar, die über den fetalen Harn in das Fruchtwasser gelangen. Diagnostisch relevante Komponenten des Fruchtwassers sind neben dem AFP, das **Lecithin-Sphingomyelin-Verhältnis**, **Bilirubin**, **Acetylcholinesterase** und bei Stoffwechseldefekten einzelne **organische Säuren** und spezifische **Enzyme** in kultivierten **Amnionzellen**.

Literatur. Greiling H, Gressner AM (Hrsg) (1994) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart New York

Amnionzellen

Englischer Begriff. amnion cells

Definition. Aus dem Amnion (Schafhaut, innere Eihaut) oder dem **Fruchtwasser** gewonnene Zellen der Embryonalhülle.

i Die Zellen können durch **Amniozentese** gewonnen werden. Diese kindlichen Zellen werden genutzt um nach Kultivierung (Aminozell-Kultur) **Chromosomenaberrationen** oder **Stoffwechseldefekte** (insbes. bei Risikoschwangerschaften) pränatal zu diagnostizieren.

Amniozentese

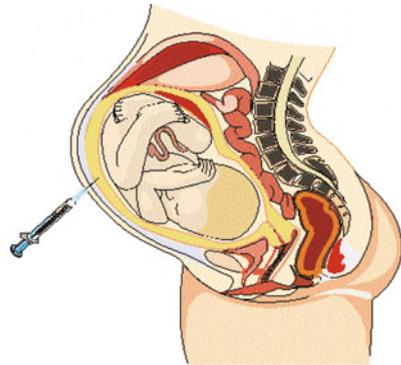
Synonym(e). Fruchtblasen-Punktion

Englischer Begriff. amniocentesis

Definition. Transabdominale Punktion der Fruchtblase zur Gewinnung von Fruchtwasser oder Amnionzellen aus dem Amnion (Fruchtblase).

Physikalisch-chemisches Prinzip. Bei der Amniozentese wird mit einer dünnen Nadel durch die Bauchdecke der Mutter Fruchtwasser abgenommen. Das Fruchtwasser enthält kindliche Zellen, die im Labor vermehrt und zur Chromosomenanalyse oder für biochemische oder molekulargenetische Untersuchungen eingesetzt werden.

Einsatzgebiet. Die Amniozentese dient der Gewinnung von Untersuchungsmaterial für die pränatale Diagnostik (**Diagnostik, pränatale**). Sie wird ab der 15. SSW durchgeführt und ist indiziert bei einem erhöhten mütterlichen Alter (über 35 Jahren), **Chromosomenstörungen** in einer vorangegangenen Schwangerschaft (z.B. **Trisomie 13, 18, 21** oder Aneuploidie der **Geschlechtschromosomen**), erblichen Chromosomenstörungen der Eltern, im Ultraschall festgestellten Fehlbildungen des Feten (z.B. **Spina bifida**), erblich bedingten Erkrankungen, deren biochemische oder molekulargenetische pränatale Diagnose möglich ist, Kontakt mit **Mutagenen** oder **Teratogenen** während der Schwangerschaft, sowie bei begründeten mütterlichen bzw. väterlichen Ängsten. Ebenso können aus dem Fruchtwasser verschiedene Metabolite (z.B. Bilirubin) gemessen werden.



Amniozentese - Abb. 1

mosomen), erblichen Chromosomenstörungen der Eltern, im Ultraschall festgestellten Fehlbildungen des Feten (z.B. **Spina bifida**), erblich bedingten Erkrankungen, deren biochemische oder molekulargenetische pränatale Diagnose möglich ist, Kontakt mit **Mutagenen** oder **Teratogenen** während der Schwangerschaft, sowie bei begründeten mütterlichen bzw. väterlichen Ängsten. Ebenso können aus dem Fruchtwasser verschiedene Metabolite (z.B. Bilirubin) gemessen werden.

Untersuchungsmaterial. Bei der Amniozentese werden in der Regel 15 – 20 ml Fruchtwasser abgenommen.

Instrumentierung. Die Fruchtwassergewinnung wird unter ständiger Ultraschallkontrolle durchgeführt.

Fehlermöglichkeit. Die Amniozentese ist ein invasiver Eingriff und daher mit einem Komplikationsrisiko verbunden (z.B. Auslösung einer Fehlgeburt in ca. 0,5 %, Induktion der Wehentätigkeit, Fruchtwasserabgang, febrile Infektionen, Verletzung des Kindes durch die Punktion). Bei Rhesus-negativen Schwangeren mit einem Rhesus-positiven Kind wird nach dem Eingriff eine sogenannte Anti-D-Prophylaxe durchgeführt, damit keine Antikörperreaktion der Mutter auf das Kind ausgelöst wird. Dient die Amniozentese zur Gewinnung von Fruchtwasser für klinisch chemische Analysen (z.B. Bilirubin im Fruchtwasser) so können durch Punktion von mütterlichem bzw. kindlichem Urin oder Aszites des Kindes Fehlbestimmungen resultieren.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Die Amniozentese ist eine zeitaufwändige Verfahrenstechnik. Sie erfordert zunächst ein ausführliches Aufklärungsgespräch durch einen Arzt, der sich auf Humangenetik spezialisiert hat (Genetischer Berater). Insbesondere die Anzuchtung von Zellen aus dem Fruchtwasser bedarf eines zytologischen Labors mit dem entsprechenden Fachpersonal.

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Die Amniozentese erlaubt die Gewinnung von kindlichen Zellen für die pränatale Diagnostik. Insbesondere Chromosomenanomalien können identifiziert werden.

Literatur. Thomas L (Hrsg) (2005) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books, Frankfurt/Main

Amorphe Uratkristalle im Urin

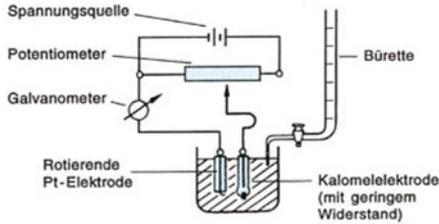
Ziegelmehlsediment

Amperometrie

Englischer Begriff. amperometry

Definition. Elektrochemische Analysenmethode, die auf der Messung des Stromes zwischen zwei in eine Lösung eintauchenden Elektroden in Abhängigkeit von der Konzentration eines gelösten Stoffes in dieser Lösung beruht.

i Im Unterschied zur **Polarographie** wird bei der Amperometrie die Spannung an der Messelektrode (Arbeits-elektrode) konstant gehalten und nur der Stromfluss zwischen dieser und der Referenzelektrode (Bezugs- bzw. Genelektrode) gemessen (Abb. 1).

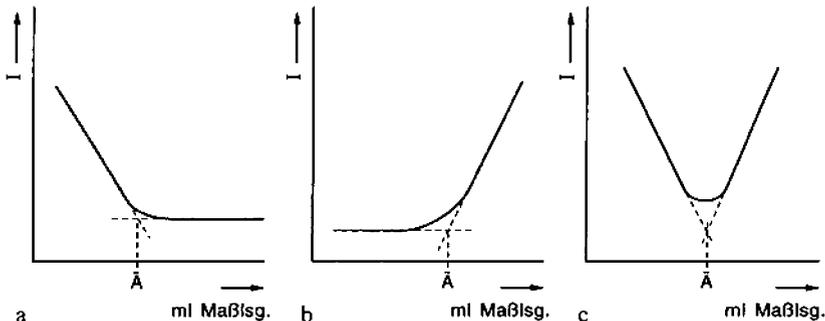


Amperometrie · Abb. 1 Prinzipschaltung für amperometrische Titration mit einer polarisierbaren Elektrode.

Häufigstes Einsatzgebiet der Amperometrie ist die Bestimmung des Endpunktes von Redox-titrations (amperometrische **Titration**). Dabei werden die Menge der Titrationslösung und der Ionen-Diffusionsstrom zwischen der Referenzelektrode und der Arbeitselektrode (Quecksilber-Tropfelektrode oder rotierende Platin-Elektrode) gemessen. Am Endpunkt (zumeist auch der Äquivalenzpunkt) der Redox-titration ändert sich der Diffusionsstrom sprunghaft (Abb.). Die Konzentration der zu bestimmenden Ionen ergibt sich durch Auswertung der graphischen Darstellung von Stromstärke gegen Titrationsvolumen. Im klinisch-chemischen Labor beschränkt sich die Anwendung der Amperometrie gewöhnlich auf die Bestimmung des **Sauerstoffpartialdrucks** pO_2 im Blut mit der Clark-Elektrode. Hierbei wird ein für die Sauerstoffreduktion geeignetes Potential an der Kathode (Platindraht) eingestellt. Dadurch kann Sauerstoff nach der Gleichung



reduziert werden. Der zwischen der Kathode und der Anode (Ag/AgCl-Referenzelektrode) fließende Strom wird gemessen und über geeignete Kalibrationsfunktio-



Amperometrie · Abb. 2 a) Ein elektrochemisch aktives Teilchen wird mit einem inaktiven Reagenz titriert; b) eine inaktive Substanz wird mit einem aktiven Reagenz titriert; c) Probenlösung und Titrant sind elektrochemisch aktiv. \dot{A} = Äquivalenzpunkt. Aus: Latscha HP, Linti G, Klein HA (2004) Analytische Chemie Basiswissen III. Springer, Berlin Heidelberg New York

nen dem Sauerstoffpartialdruck pO_2 in der Blutprobe zugeordnet.

Literatur. Näser K-H, Peschel G (1986) Physikalisch-chemische Meßmethoden. 4. Aufl. Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig
Latscha HP, Linti GW, Klein HA (2004) Analytische Chemie. Chemie – Basiswissen III. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

AMP-FLP

Englischer Begriff. amplified fragment length polymorphisms

Definition. Verfahrenstechnik für die Typisierung einer **VNTR-Sequenz** mittels **Polymerase-Kettenreaktion**.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Bei dieser Methode wird eine hochvariable genomische VNTR-Sequenz, welche aus Wiederholungseinheiten von ca. 15 bp aufgebaut ist und bei dem die längsten **Allele** in der Regel nicht länger als 1 **Kilobasenpaar** (kbp) sind, mit Hilfe von flankierenden Primern in einer Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert. In der Regel werden die Amplicons dann in **Agarose-** oder **Polyacrylamid-Gelen** aufgetrennt und die Anzahl der Sequenzrepetitionen, die sich aus der Größe des **Amplicons** ergibt, mittels Gelfärbung (**Ethidiumbromid**, Silber) oder **Hybridisierung** nachgewiesen.

Einsatzgebiet. In der Gerichtmedizin wird die AMP-FLP zur Personenidentifikation genutzt.

Untersuchungsmaterial. Als Ausgangsmaterial benötigt man geringste Mengen genomischer DNA, die aus allen Arten von Geweben gewonnen werden kann. In der Regel werden bei Reihenuntersuchungen (z.B. bei der Aufklärung von Sexualdelikten) Abstriche aus der Mundhöhle und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Instrumentierung. Für diese Analytik bedarf es eines Thermocyclers. Desweiteren werden für die anschließende Analytik der Amplifikate die Agarose- oder Polyacrylamid-**Gelelektrophorese** eingesetzt.

Spezifität. Viele VNTR-Sequenzen haben mehrere hundert verschiedene Allele (multiple Allelie). Daher kann mit der gleichzeitigen Analyse verschiedener VNTR-Regionen in einer AMP-FLP-Analyse die Identität einer Person eindeutig festgelegt werden.

Sensitivität. Die AMP-FLP als spezielle Form der **PCR** besitzt eine äußerst hohe Sensitivität. Der limitierende di-

agnostische Faktor ist oftmals nicht eine fehlende biologische allele Vielfalt sondern das Auflösungsvermögen von Fragmenten mit gering unterschiedlicher Repetitionszahl in der Gelelektrophorese.

Fehlermöglichkeit. Aufgrund der hohen Empfindlichkeit dieser auf PCR-basierenden Methode sind sorgfältige Vorkehrungen bei Probenahme und Isolation der DNA nötig, um Kontamination zu vermeiden. Fehler bei der Bestimmung der Repetitionszahl können sich aufgrund eines zu geringen Auflösungsvermögens der Gelelektrophorese ergeben.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Siehe PCR

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Je mehr VNTR-Sequenzen zur Identifikation einer Person verwendet werden, desto sicherer wird die Aussagekraft dieser Methodik.

Literatur. Allen RC, Graves G, Budowle (1989) Polymerase Chain Reaction Amplification Products Separated on Rehydratable Polyacrylamide Gels and Stained with Silver. *Biotechniques* 7:736–744

Budowle B, Chakraborty R, Giusti AM et al (1991) Analysis of the VNTR Locus D1S80 by the PCR Followed by High-Resolution PAGE. *Am J Hum Genet* 48:841–855

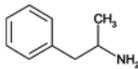
Amphetamine

Synonym(e). Weckamine

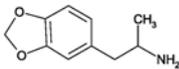
Englischer Begriff. amphetamines

Definition. Unter Amphetaminen versteht allgemein Amphetamin und Amphetaminderivate wie Methamphetamin, aber auch Ephedrin, Fenfluramin, Phentermin und Phenylephrin.

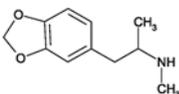
Meist fasst man in dieser Substanzgruppe jedoch nur die sogenannten Weckamine zusammen. Dazu zählen neben D-Amphetamin und D-Methamphetamin auch Designerdrogen. Designerdrogen sind Amphetaminderivate, die leicht aus Amphetamin synthetisiert werden können. Sie besitzen ähnliche oder stärkere Wirkung als D-Amphetamin und ebenfalls ein großes Suchtpotential. Sie wurden u.a. hergestellt, um die Vorschriften der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVVO) zu umgehen, welche die Substanzen zunächst nicht auflistete. Inzwischen sind alle Designerdrogen nicht verschreibungs- und nicht verkehrsfähige Pharmaka. In der Drogenszene werden sie auch unter dem Namen "Ecstasy" geführt.



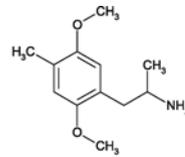
Amphetamine - Abb. 1 Amphetamin



Amphetamine - Abb. 2 3,4-Methylenedioxyamphetamin (MDA)



Amphetamine - Abb. 3 3,4-Methylenedioxy-N-methylamphetamin (MDMA)



Amphetamine - Abb. 4 4-Methyl-2,5-dimethoxyamphetamin (DOM)

Struktur. Weckamine:

- D-Amphetamin ("Speed")
- BDB= Benzodioxazolybutanamin
- DOM= 4-Methyl-2,5-dimethoxyamphetamin
- MBDB= Methylbenzodioxazolybutanamin
- MDA= 3,4-Methylenedioxyamphetamin ("Adam")
- MDE= MDEA ("Eve")
- MDEA= 3,4-Methylenedioxy-N-ethylamphetamin
- MDMA= 3,4-Methylenedioxy-N-methylamphetamin
- D-Methamphetamin
- PMA= p-Methoxyamphetamin
- PMMA= p-Methoxymethamphetamin
- STP= DOM

Molmasse.

- Amphetamin: 135,21 g
- MDA: 179,22 g
- DOM: 209,29 g
- MDMA: 193,25 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Die Weckamine werden meist oral zugeführt und rasch resorbiert, sodass nach 2 h die maximale Konzentration im Blut erreicht wird. Amphetamin wird zu einem erheblichen Teil unverändert im Urin ausgeschieden, bei saurem pH mehr als bei alkalischem pH des Urins: Je niedriger der pH, desto größer ist der Anteil geladener, schlecht renal resorbierbarer Amphetaminmoleküle. Methylenedioxy-Verbindungen werden durch Ringöffnung in Diphenole sowie in Hydroxy-Methoxy-Derivate überführt.

Halbwertszeit. Amphetamin 7 bis 34 h (Plasma); Methamphetamin 6 bis 9 h (Plasma)

Pathophysiologie. Weckamine führen zur Erhöhung von Puls, Blutdruck und Körpertemperatur. Hyperthermie ist häufig Todesursache. Außerdem wurde tödliche Hepatopathie, Gerinnungsstörungen, Nephropathie sowie Herz-Kreislaufversagen beobachtet.

Untersuchungsmaterial. Urin, Serum

Analytik. Im sog. Urin-Drogen-Screening wird mittels Immunoassay auf Weckamine geprüft. Zur Bestätigungsanalyse und zur Bestimmung im Serum werden chromatographische Verfahren eingesetzt (GC-MS, HPLC).

Referenzbereich. Amphetamin wird therapeutisch in Dosen von 2,5 bis 30 mg/Tag gegeben. Bei chronischem Missbrauch und Toleranzentwicklung kann der tägliche Konsum auf 2 g und mehr steigen. Die (missbräuchliche) Zufuhr von Methylenedioxyderivaten beträgt 50 bis 100 mg/Tag. Bei Todesfällen wurden folgende Serumkonzentrationen gemessen:

Amphetamine - Tab. 1

D-Amphetamin	0,5 mg/L
MDMA	> 1 mg/L
MDA	4 mg/L
PMA	0,3 bis 1,9 mg/L

Bewertung. Die Untersuchung auf Weckamine erfolgt zum Nachweis des Drogenabusus oder z.B. bei ungeklärter Hyperthermie.

Es ist zu beachten, dass die Empfindlichkeit der Assays gegenüber den verschiedenen Designerdrogen sehr unterschiedlich ist. Während manche Verfahren diese Verbindungen so gut erfassen wie D-Amphetamin, werden sie von anderen sehr viel schlechter erfasst und können so dem Nachweis entgehen.

Literatur. Käferstein H, Sticht G, von Meyer L et al (2002) Suchtstoffe. In: Külpmann WR (Hrsg) Klinisch-toxikologische Analytik. Wiley-VCH, Weinheim, S 402–410

Amphiglycan (Syndecan-4)

► Syndecane

Amphiphysin-Antikörper

Synonym(e). Autoantikörper gegen Amphiphysin

Englischer Begriff. amphiphysin antibodies

Definition. Erstmals bei Patienten mit Stiff-Man-Syndrom (SMS) identifizierte Autoantikörper, die gegen das in synaptischen Vesikeln der Neuronen vorliegende Amphiphysin gerichtet sind.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Es sind zwei Formen des Amphiphysins I beschrieben, die durch alternatives Splicing entstehen. Die Isoform 1 wandert in der SDS-PAGE bei etwa 128 kDa und befindet sich in hohen Konzentrationen in den synaptischen Vesikeln der Nervenzellen. Die Isoform 2 (108 kDa) wird außerhalb des Nervengewebes normalerweise nur in geringen Mengen gebildet (Brustdrüse, endokrine Zellen, Spermatozoen).

Funktion und Pathophysiologie. Diskutiert wird eine Beteiligung von Amphiphysin I an der Endozytose synaptischer Vesikel. Von Tumoren extraneuronal exprimiertes Amphiphysin I (Mammakarzinom, kleinzelliges Lungenkarzinom) induziert vermutlich Autoimmunreaktionen. Parallel zum Auftreten der gegen Amphiphysin I gerichteten Antikörper entwickelt sich ein Stiff-Man-Syndrom.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma, Liquor

Probenstabilität. Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

Analytik. Indirekter Immunfluoreszenztest mit dem Substrat Kleinhirn: Dichte cytoplasmatische Färbung des Stratum molekulare, fleckige Färbung des Stratum granulosum. Abgrenzung gegen Anti-Glutamatdecarboxylase durch Westernblot aus Hirn-Homogenat: Antigenbande bei 128 kDa.

Referenzbereich — Erwachsene. negativ

Referenzbereich — Kinder. negativ

Indikation. Die Bestimmung der Autoantikörper gegen Amphiphysin dient der Abklärung neuromuskulärer Symptome, insbesondere zur Differentialdiagnose des Stiff-Man-Syndroms.

Amphiphysin-Antikörper weisen auf eine paraneoplastische Ursache hin und machen eine Tumorsuche erforderlich, während GAD-Antikörper (► Glutamat-Decarboxylase-Antikörper) für ein idiopathisches SMS sprechen.

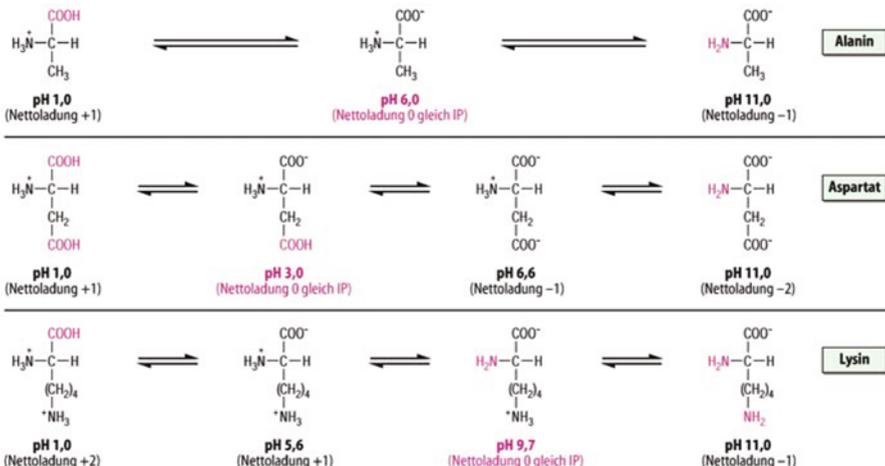
Literatur. Saiz A, Dalmau J, Butler MH et al (1999) Anti-amphiphysin I antibodies in patients with paraneoplastic neurological disorders associated with small cell lung carcinoma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 66:214–217

Ampholyt

Englischer Begriff. ampholyte

Definition. Ampholyte sind Verbindungen, die ionisierbare Gruppen mit sowohl Säure- als auch Basencharakter haben.

i Aminogruppen von Aminosäuren sind schwache Basen (pK 10,5 für Lysin), dagegen sind Carboxylgruppen schwache Säuren (pK 4,5 für Glutaminsäure). Bei den α-Aminosäuren wird durch die Bindung beider Gruppen an α-C-Atom die Azidität der Carboxylgruppen erhöht (pK 1,7–2,4) und die Basizität der Aminogruppen erniedrigt (pK 9,0–10,5). Ionisierbar sind auch die Sulfhydrylgruppe (pK 8–9), die Hydroxylgruppe des Tyrosins (pK 10,1), die Guanidingruppe des Arginins (pK 12,5) und die Iminogruppe des Prolins (pK 10,6). Nur die Imidazol-



Ampholyt · Abb. 1

seitenkette des Histidins liegt mit einem pK von 6,0 im physiologischen pH-Bereich.

Die neutralen Aminosäuren liegen als Zwitterionen vor, der zugehörige pH-Wert wird als ► **isoelektrischer Punkt** (pI) bezeichnet.

$$pI = \frac{pK_1 + pK_2}{2}$$

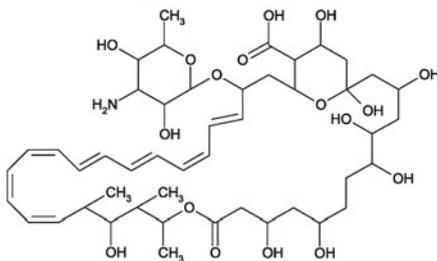
Bei den sauren bzw. basischen Aminosäuren liegen die isoelektrischen Punkte zwischen den beiden sauren Carboxylgruppen bzw. basischen Aminogruppen und wirken hier als gute Puffersysteme.

Der pI von Proteinen wird von der Aminosäurezusammensetzung und der Konformation bestimmt (z.B. Hämoglobin pI 6,8; Serumalbumin pI 4,7). Die Nettoladung des Proteins bestimmt die Wanderung und deren Geschwindigkeit zum gleichnamigen Pol in einem Gleichstromfeld (► **Elektrophorese**). Die Proteine sind für die Pufferung in den Zellen und zu einem geringen Teil im Blutplasma verantwortlich.

Amphotericin B

Englischer Begriff. amphotericin B

Definition. Antimykotikum



Amphotericin B - Abb. 1

Molmasse. 924,11 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Nach intravenöser Gabe reichert sich Amphotericin B auf Grund seiner Lipophilie im Gewebe an. Nur 10 % einer Dosis finden sich im Plasma, überwiegend an Lipoproteine gebunden. Nur wenig Amphotericin B wird unverändert im Urin oder in der Galle ausgeschieden.

Halbwertszeit. 1. Phase: 18 h (Plasma), terminal: 360 h (Plasma)

Funktion und Pathophysiologie. Bei Gabe von Amphotericin B treten neben Übelkeit und Erbrechen sowie Hypokaliämie und Tachykardie insbesondere Nephrotoxizität mit u.U. bleibenden Schäden und Anämie auf.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Plasma

Analytik. HPLC

Amphotericin B - Tab. 1

Plasmakonzentration (mg/L)		
therapeutisch	toxisch (ab)	komatös-letal (ab)
0,2 bis 3	5 bis 10	?

Indikation. Therapeutisches drug monitoring

Diagnostische Wertigkeit. TDM

Literatur. Zaske D, Cerra FB, Koontz FP (1986) Antibiotics and other anti-infective agents. In: Taylor WJ, Diers Caviness MH (eds) A textbook for the clinical application of therapeutic drug monitoring. Abbott, Irving

Ampicillin

Synonym(e). α -Aminobenzyl-Penicillin

Englischer Begriff. ampicillin

Definition. Penicillinderivat mit antibiotischer Wirksamkeit,

➊ Aus *Penicillium*- und einigen anderen Pilzspecies gewonnenes halbsynthetisches ► **Antibiotikum** mit einer β -Lactam-thiazolidin-Struktur ($C_{16}H_{19}N_3O_4S$; M_r 349,41). Aufgrund seiner Säurestabilität kann es oral verabreicht werden. Die antimikrobielle Wirkung (insbesondere auf viele Gram-negative Bakterien) beruht auf der Hemmung der Synthese des mit anderen Molekülen verknüpften Peptidoglycan-Gerüsts in der bakteriellen Zellwand. Mögliche Resistenzen beruhen auf der Spaltung des charakteristischen β -Lactam-Ringes durch β -Lactamasen. In der ► **Gentechnologie** wird eine solche Resistenz als Selektionsmarker für ► **Plasmide** eingesetzt.

Literatur. Mutschler E (2001) Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart

Amplicon

Englischer Begriff. amplicon

Definition. Bezeichnung für einen diskreten, als Einheit amplifizierbaren DNA-Bereich

➊ Im Laborjargon bezeichnet dieser Terminus das entstandene Produkt einer PCR-Reaktion (► **Polymerase-Kettenreaktion**). Typische Eigenschaften eines Amplicons sind seine Länge, seine Basenzusammensetzung (► **Nukleotidsequenz**) und der sich daraus ergebende Schmelzpunkt.

Amplifikation

Synonym(e). DNA-Amplifikation

Englischer Begriff. amplification

Definition. Kopienzahl-Erhöhung bestimmter ► **Gene**, ► **Genom-Abschnitte**, ► **Chromosomen** oder ► **Plasmiden** durch selektive DNA-► **Replikation**.

➊ Der Begriff Amplifikation bezeichnet ursprünglich die Produktion von zusätzlichen Kopien bestimmter Gene oder DNA-Abschnitte in einer Zelle (sog. Gen-Amplifikation). In der molekularen ► **Genetik** versteht man unter Amplifikation die Erhöhung der Anzahl von Plasmiden in einer Bakterienzelle (Plasmid-Amplifikation) oder die *in vitro* Vermehrung einer kurzen definierten DNA-Sequenz mittels ► **Polymerase-Kettenreaktion** (PCR).

Amylase

Synonym(e). α -Amylase; Endoamylase; EC 3.2.1.1

Englischer Begriff. α -amylase, diastase, 1,4- α -D-glucan-glucanohydrolase, endoamylase

Definition. Vorwiegend von Pankreas und Speicheldrüsen sezernierte Endoglucosidase mit Spezifität für α -1,4-glucosidische Bindungen, die lineare (Amylose) und verzweigte Polyglukane (Amylopektin, Glykogen) zu Oligosacchariden unterschiedlicher Größe (Dextrine, Maltotetrose, -triose, Maltose) abbaut und überwiegend in der Diagnostik der Pankreatitis klinisch eingesetzt wird.

Molmasse. 55 – 60 kD

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Amylase ist ein Kalzium-haltiges Metalloenzym mit pH-Optimum 7,0, dessen SH-Gruppe im aktiven Zentrum Kalzium-geschützt ist, Aktivatoren sind: Chlorid und Bromid. Zwei Isoenzyme mit ca. 97 %iger Sequenzhomologie, die von zwei eng benachbarten Loci auf Chromosom 1 kodiert werden, sind bekannt: Speicheltyp (S-Typ): Serumanteil 65 %, Urinanteil 35 %.

Pankreastyp (P-Typ): Serumanteil 35 %, Urinanteil 65 %
P-Typ: nicht glykosyliert, 3 Subtypen mit mehreren Isoformen

S-Typ: glykosyliert und deglykosyliert, Molmassendifferenz 3000, 3 Subtypen mit mehreren Isoformen

Mehrere Isoformen entstehen durch posttranslationale Modifikationen wie Deamidierung, Glykosylierung und Deglykosylierung, die zu veränderten isoelektrischen Punkten mit bis zu 17 Banden in der ► **isoelektrischen Fokussierung** führen.

Mit höchsten Konzentrationen tritt das Enzym in den Azinuszellen des exokrinen Pankreas und in Speicheldrüsen, mit geringeren Aktivitäten in Tränendrüsen, Schweißdrüsen, Testes, Ovar, quergestreifter Muskulatur, Lungen, Fettgewebe, ► **Leukozyten**, ► **Thrombozyten**, Colostrum, Milch und einigen Lungen- und Ovarialtumoren auf. Als einziges Serumenzym physiologisches Auftreten im Urin aufgrund uneingeschränkter glomerulärer Filtration und nur etwa 50 %iger tubulärer Rückresorption (Amylase-Clearance 2,8 bis 4,6 mL/Min., ► **Amylase-Kreatinin-Clearance-Verhältnis** 2 bis 5 %). Die Halbwertszeit im Blut beträgt 9 bis 18 h. Das als Proform in den Azinuszellen synthetisierte, als aktive Amylase zu etwa 99 % sezernierte Enzym wird im Intestinum überwiegend tryptisch abgebaut. Eine geringe Fraktion erscheint im Fäzes.

Die Funktion besteht in der spezifischen hydrolytischen Spaltung α -1,4-glucosidischer Bindungen linearer (Amylose) und verzweigter (Amylopektin, Glykogen) Polysaccharide zu Dextrinen, Maltotetrose, -triose, Maltose, die durch Glucosidasen weiter zu Glukose abgebaut werden. α -1,6-glucosidische Bindungen werden nicht gespalten. Im Gegensatz zur nur in Pflanzen und Bakterien vorkommenden Exoamylase (β -Amylase) ist α -Amylase eine Endoamylase. Makroamylase: Sie stellt einen Komplex mit einer Molmasse 400 kD aus Amylase mit IgA (70 %) oder IgG (30 %) in An- oder Abwesenheit von Serumproteinen (Albumin, α -1-Antitrypsin) dar, an dem überwiegend S-Typ-Amylase beteiligt ist und zu maximal 4facher Erhöhung der Serumaktivität führt. Prävalenz etwa 0,1 %, keine Krankheitsrelevanz.

Funktion und Pathophysiologie. Entzündungsbedingte Nekrosen des exokrinen Pankreas (Azinuszellen) und/oder Speicheldrüsen (Parotitis) führen zur Freisetzung der Amylase über die Lymph- und Blutkapillaren in den Kreislauf (ähnlich der Lipase). Abflussstörungen des Pankreas oder der Speicheldrüsen (Tumoren, Steine, Ödeme) erzeugen ebenfalls über eine starke Zunahme des Sekretionsdruckes einen Übertritt in den Blutkreislauf. Bei abnehmender renaler Clearance und einigen Tumoren (Lunge, Ovar) treten Erhöhungen der Serumaktivität auf.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Heparinplasma [kein Citrat-, EDTA- oder Oxalat-Plasma,

da divalente Kationen (Calcium, Magnesium) für die Enzymaktivität notwendig sind]. Urin (Spontan- oder Sammelurin), Aszites, Pleura- und Drainageflüssigkeit.

Probenstabilität. Im Serum: bei Raumtemperatur 7 Tage, bei 4 °C 1 Monat

Im Urin: sehr instabil in saurem Milieu, Alkalisierung (pH ca. 7,0) notwendig, Materialkonservierung bei Raumtemperatur 2 Tage, bei 2 bis 8 °C 10 Tage.

Analytik. Insgesamt sind etwa 200 Methoden und Varianten beschrieben.

Amyloklastische Endpunktmethod

Der innerhalb einer definierten Zeit (30 min) erfolgende Abbau der als Substrat verwendeten Stärke (Gemisch aus Amylose und Amylopektin) oder reinen Amylose wird kolorimetrisch durch die Jod-Stärke-Reaktion (blaue Einschlussverbindung) turbidimetrisch, nephelometrisch oder viskosimetrisch gemessen. Heute obsolet.

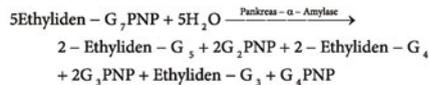
Saccharogene Endpunktmethod

Es wird die durch Stärkeabbau erfolgende Zunahme reduzierender Oligosaccharidbruchstücke gemessen. Heute obsolet.

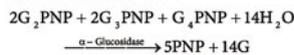
Kinetische kolorimetrische Methode

Aktuell erfolgt die Bestimmung mit definierten synthetischen Oligosacchariden (Maltotriosid, Maltopentaosid, Maltoheptaosid), die einen (modifizierten) 4-Nitrophenolrest am ersten Glukosemolekül tragen. Dieses Chromophor wird durch Amylase entweder direkt freigesetzt oder bei Substraten mit höherer Kettenlänge erst durch den Zusatz verschiedener Glucosidasen abgespalten. Auf diesem Prinzip beruht die Aktivitätsbestimmung der Pankreas-Amylase nach einer IFCC-Methode bei 37 °C, die im Folgenden dargestellt ist (Junge et al 2001):

I) Messreaktion:



II) Indikatorreaktion:



(PNP = 4-Nitrophenol = p-Nitrophenol; G = Glucose)

In einem initialen Inkubationsschritt erfolgt die Hemmung der Aktivität der Humanspeichel- α -Amylase mit zwei verschiedenen monoklonalen Antikörpern ohne die Aktivität der Pankreas- α -Amylase zu beeinflussen. In der Messreaktion werden definierte Oligosaccharide wie 4,6-Ethyliden-G7 (Maltoheptaosid)-4-Nitrophenol (PNP) unter der katalytischen Einwirkung von α -Amylase bei 37 °C und pH 7,15 gespalten. Die gebildeten, PNP enthaltenden Fragmente werden in einer Indikatorreaktion durch α -Glucosidase vollständig zu 4-Nitrophenol und Glukose hydrolysiert. Die Bildungsgeschwindigkeit des 4-Nitrophenols wird kontinuierlich bei 405 nm gemessen und ist der Aktivität der Pankreas- α -Amylase direkt proportional.

Die Gesamtamylase wird mit der identischen Mess- und Indikatorreaktion gemessen, jedoch entfällt der initiale Inkubationsschritt mit inhibierenden monoklonalen Antikörpern. Die durchschnittliche Präzision der Bestimmung liegt bei einem VK von ca. 1,5 %.

Isoenzym-Bestimmungen:

► **Elektrophorese**, ► **Ionenaustauschchromatographie**, Isoelektrische Fokussierung, selektive Hemmung der S-Typ-Amylase durch Weizenkeimlektin-Inhibitor Triticum aestivum oder inhibierenden monoklonalen Anti-S-Typ-Antikörpern.

Berechnung des Amylase-Kreatinin-Clearance-Quotienten:

$$\frac{C_{AMY}}{C_{KREA}} = \frac{Urin - Amylase[U/L] \times Serum - Kreatinin[mg/dL]}{Serum - Amylase[U/L] \times Urin - Kreatinin[mg/dL]}$$

Berechnung der Amylase-Clearance:

$$C_{AMY} = \frac{Urin - Amylase[U/L] \times Urinvolumen[mL]}{Serum - Amylase[U/L]}$$

Makroamylasebestimmung:

Gelchromatographie (Methode der Wahl), Elektrophorese, Ultrazentrifugation, Polyethylenglycol-Präzipitation.

Referenzbereich — Erwachsene. Für Pankreas-Amylase methodenabhängig verschieden.

Für die beschriebene IFCC-Methode:

- Serum/Heparin-Plasma: 13 bis 53 U/L (0,22 bis 0,88 µkat/L)
- Urin: ≤ 350 U/L (≤ 5,83 µkat/L)
- Amylase-Kreatinin-Clearance-Quotient: 2 bis 5 %
- Fraktionelle Isoenzymverteilung:
- Serum: 65 % S-Typ, 35 % P-Typ
- Urin: 35 % S-Typ, 65 % P-Typ

Referenzbereich — Kinder. Neugeborene und Säuglinge haben ein vom Erwachsenenprofil abweichendes S-Typ-/P-Typ-Verhältnis.

Indikation.

- Diagnostik der akuten und chronisch rezidivierenden Pankreatitis
- Differenzialdiagnostik akuter Oberbauchbeschwerden
- Adjuvante Diagnostik der Parotitis epidemica (Mumps) und alkoholischer Parotitiden
- Kontrolle der Pankreastransplantatfunktion

Interpretation. Die Serumaktivität steigt bei akuter Pankreatitis innerhalb von 2 bis 12 h an, erreicht ihr Maximum (3-40faches der Normalaktivität) nach 12 bis 72 h und den **Referenzbereich** innerhalb von 3 bis 5 Tagen. Der Aktivitätsanstieg ist nicht mit dem Schweregrad der Pankreas-Nekrose korreliert. Neben pankreatogenen Amylaseerhöhungen sind bei Erhöhung der Gesamtamylase differenzialdiagnostisch eine Vielzahl nicht pankreatischer Ursachen zu berücksichtigen (Tab. 1). Eine bei etwa 0,1 % der

Bevölkerung auftretende Makroamylasämie ist zu erwägen bei persistierender, bis maximal 4facher Erhöhung der Enzymaktivität, bei extrem niedriger Amylase-Clearance (fehlende Hyperamylasurie), bei fehlender klinischer Symptomatik und Krankheitswertigkeit, bei permanenter normaler Lipaseaktivität. Makroamylase kann therapeutisch durch Infusion von Amylase-bindender Hydroxyethylstärke induziert werden.

Die Urinamylase weist im Vergleich zur Serumamylase höhere Anstiege, ein verzögertes Maximum (6 bis 12 h nach Serumgipfel), längere Persistenz (Normalisierung erst nach 5 bis 8 Tagen) und häufigere Erhöhungen auf. Flüchtige akute Schübe einer chronischen Pankreatitis werden im Urin empfindlicher als im Serum erfasst. Bei akuter Pankreatitis, diabetischer Ketoazidose und starker Proteinurie ist die Amylase-Clearance deutlich erhöht. Bei ausgeprägter chronischer Pankreatitis sind sowohl die Serum- als auch die Urin-Amylaseaktivitäten subnormal.

Diagnostische Wertigkeit. Generell ist die Amylase, auch das Pankreas-Isoenzym (P-Typ), der **Triglyzeridlipase** bei akuter Pankreatitis unterlegen. Sensitivität ca. 87 % (67 bis 100 %), Spezifität ca. 92 % (85 bis 98 %), positiver prädiktiver Wert 32 %, negativer prädiktiver Wert 99 % (Alle Angaben für akute Pankreatitis und P-Isoenzym). Im Vergleich zur Lipase ist die P-Amylase-Erhöhung geringer und von kürzerer Dauer.

Literatur. Clavé P, Guillaumes S, Blanco I et al (1995) Amylase, Lipase, Pancreatic Isoamylase, and Phospholipase A in Diagnosis of Acute Pancreatitis. Clin Chem 41:1129-1134

Junge W, Wortmann W, Wilke B et al (2001) Development and evaluation of assays for the determination of total and pancreatic amylase at 37 °C according to the principle recommended by the IFCC. Clin Biochem 34:607-615

α-Amylase

► Amylase

Amylase/Kreatinin-Clearance Quotient

Englischer Begriff. amylase/creatinin clearance ratio

Definition. Angabe der Amylase-Clearance im prozentualen Verhältnis zur relativ konstanten Kreatinin-Clearance.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. α-Amylase ist aufgrund ihrer geringen Molmasse von 55 bis 60 kD glomerulär frei filterierbar und wird zu etwa 50 % im proximalen Tubulus rückresorbiert. Es ist das einzige Serumenzym, welches physiologisch im Urin ausgeschieden wird. Amylase-Clearance liegt im Bereich von 2,8 bis 4,6 mL/min.

Funktion und Pathophysiologie. Die Ausscheidungsmenge wird von der Rate der glomerulären Filtration und tubulären Rückresorption bestimmt.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Heparinplasma, Urin

Probenstabilität. Im sauren Urin ist **Amylase** sehr instabil, deshalb sofortige Alkalisierung und Lagerung bei 4 °C für maximal 24 h.

Präanalytik. Eine zeitlich festgelegte Urinsammelperiode ist nicht nötig, da es sich um ein Verhältnis beider Clearances handelt.

Amylase · Tab. 1. Ursachen der Hyperamylasämie und -urie

Pankreaserkrankungen	Extrapankreatische Erkrankungen
akut (P-Typ) chronisch (P-Typ) Abszess (P-Typ) Pseudozysten (P-Typ) Carcinom (P-Typ) Trauma (P-Typ) ERCP (P-Typ)	Niereninsuffizienz (P- und S-Typ) Speicheldrüsen (S-Typ) ● Mumps ● Sialolithiasis ● Trauma Makroamylase (S-Typ) Hirntrauma (S-Typ) Tumoren (S-Typ) Nierentransplantation (S-Typ) diabetische Ketoazidose (S- und P-Typ) Opiate (P-Typ) akuter Alkoholismus (S- und P-Typ) Cholecystitis, Choledocholithiasis (P-Typ) Mesenterialinfarkt (P-Typ)

Analytik. Entspricht der der Amylase- und ▶ **Kreatinin-Bestimmung.**
Berechnung nach Formel:

$$\frac{C_{AMY}}{C_{KREA}} = \frac{Urin - Amylase[U/L] \times Serum - Kreatinin[mg/dL]}{Serum - Amylase[U/L] \times Urin - Kreatinin[mg/dL]}$$

Es sind für Serum- und Urinkonzentrationsangaben jeweils einheitliche Dimensionen zu verwenden.

Referenzbereich — Erwachsene. geschlechtsunabhängig (30 bis 80 Jahre): 2 bis 5 %, für Personen unter 30 Jahren ist das Verhältnis signifikant niedriger. Da das Verhältnis von der verwendeten Bestimmungsmethode der Amylase abhängig ist, muss der jeweilige Referenzbereich mit der eingesetzten Amylasebestimmungsmethode ermittelt werden.

Indikation.

- Diagnostik der akuten und chronisch-rezidivierenden Pankreatitis
- Verdacht auf Makroamylasämie

Interpretation. Im Vergleich zum Serum ist die Urin-Amylase-Aktivität häufiger erhöht, erreicht höhere Aktivitäten und persistiert länger. Das Clearance-Verhältnis ist deutlich (>6 %) bei akuter Pankreatitis erhöht (aufgrund erhöhter glomerulärer Filtration und verminderter tubulärer Rückresorption), bei chronischer Pankreatitis ist die Clearance subnormal. Erhöhungen finden sich außerdem bei Verbrennungen, diabetischer Ketoazidose, Niereninsuffizienz, Plasmozytom, Leichtketten-Proteinurie, nach extrakorporalem Kreislauf, Abdominaloperationen, ausgeprägter Häm- oder Myoglobinurie und bei hochdosierter intravenöser Kortikosteroidtherapie. Deutliche Verminderung (<2 %) bei Makroamylasämie.

Diagnostische Wertigkeit. Die Nützlichkeit in der Diagnostik von Pankreaserkrankungen wird kontrovers beurteilt. Die wesentliche Bedeutung liegt in der adjuvanten Diagnostik der Makroamylasämie.

Amylin

Synonym(e). Inselzell-Amyloidpeptid; Diabetes assoziiertes Peptid (DAP)

Englischer Begriff. amylin, islet amyloid polypeptide

Definition. Amylin ist ein 67 Aminosäuren langes sekretorisches Protein der Inselzellen mit einer 22 Aminosäuren langen Signalsequenz.

ⓘ Amylin (Molmasse: ca. 7.400 D) wird von den Inselzellen des Pankreas synthetisiert und gemeinsam mit Insulin in sekretorischen Granula gespeichert und sezerniert. Es gehört zur Calcitonin-Familie. Nach Abspaltung je eines N- und C-terminalen Propeptids durch Prohormonkonvertasen 1/3 und 2 ist das reife Protein ein 37 Aminosäuren langes Peptid (AS 12 bis 48 des Proproteins). Amylin wird als Inselzellamyloid bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und Insulinomen im Gewebe gefunden. Amylin wird deshalb als potentiell pathogenes Agens in der Entstehung des Diabetes Typ 2 diskutiert. Die Amylin Spiegel im Plasma laufen parallel zu den Insulinspiegeln (nüchtern ca. 3 bis 5 pmol/L). Die Plasmahalbwertszeit von Amylin ist länger als die von Insulin und entspricht etwa der von C-Peptid. Entsprechend haben Patienten mit Typ 1 Diabetes verminderte Amylin Spiegel, Patienten mit frühem Typ 2 Diabetes und relativem Insulinmangel erhöhte Amylin Spiegel. Amylinrezeptoren finden sich vor allem im ZNS. Sie scheinen in die Regulation der Nahrungsaufnahme involviert. Amylin hemmt die Glukagonfreisetzung und moduliert die Insulinwirkung spezifisch am Muskel aber nicht am Adipozyten. Nicht

amyloideogene Analoga des Amylin werden als mögliches Therapieprinzip des Diabetes evaluiert.

Literatur. Hull RL, Westermark GT, Westermark P et al (2004) Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3629–3643

Amylo-1,6-glucosidase

Englischer Begriff. amylo-1,6-glucosidase

Definition. Multifunktionelles Enzym, das auch als debranching enzyme bezeichnet wird. Zwei Aktivitäten im Glykogenabbau: 1,4-alpha-D-Glucan:1,4-alpha-D-Glucan 4-alpha-D-Glycosyltransferase (EC 2.4.1.25) und Amylo-1,6-Glucosidase (EC 3.2.1.33).

ⓘ Defekte des Enzyms (Molmasse ca. 175 kD) sind ursächlich für die Glykogenspeicherkrankheit Typ III mit Hepatomegalie, rezidivierenden Hypoglykämien, Wachstumsretardierung und Myopathie. Für die definitive Diagnose kann die Bestimmung der Enzymaktivität in Leber- oder Muskelbiopsien erforderlich sein.

Literatur. Wolfsdorf JL, Weinstein DA (2003) Glycogen storage diseases. *Rev Endocr Metab Disord* 4:95–102

Amyloid

Englischer Begriff. amyloid

Definition. Von Virchow wurde 1854 ein Eiweißkörper als Amyloid (stärkeähnlich) bezeichnet, da er sich mit Jod in schwefelsaurer Lösung ähnlich wie Stärke färbte. Amyloid wird charakterisiert durch Affinität zu Kongorot, grüne Doppelbrechung im polarisierten Licht, Fibrillenstruktur mit charakteristischer Periodizität und antiparallele β-Faltblattstruktur mit einer kleineren P-Komponente (Pentamer) am Ende.

ⓘ Amyloidfibrillen leiten sich von verschiedenen löslichen Präkursoren (Vorläufern) ab. Die Amyloidose kann nur in Biopsiematerial (Rektum, Leber, Knochenmark, Niere) eindeutig diagnostiziert werden.

Immunhistochemisch werden mehrere Typen unterschieden (s. Tabelle nächste Seite).

Die Amyloidstrukturen können mit Kongorot (Rot-Grün-Doppelbrechung), Thioflavin T, Versilberungsmethoden oder durch Immunhistochemie dargestellt werden. Die Bennesche Probe (Farbstoffschwund intravenös verabreichten Kongorots) wird heute nicht mehr angewendet.

Literatur. Linke RP, Altland K, Ernst J et al (1998) Praktische Hinweise zur Diagnose und Therapie generalisierter Amyloidosen. *Dt Arztl* 95:A-2626–A2636
Clark KA, Nilsson MR (2004) Islet amyloid: a complication of islet dysfunction or an aetiological factor in type 2 diabetes? *Diabetologia* 47:157–169

β-Amyloidpeptid

Synonym(e). β-A4-Amyloid-Protein; Aβ42;

Englischer Begriff. β-amyloid peptide

Struktur. β-Amyloidpeptide mit 40 oder 42 Aminosäuren entstehen durch proteolytischen Abbau eines Transmembranproteins (Amyloid-Präkursor-Protein; APP) von 695 bis 770 Aminosäuren durch membrangebundene Proteasen und Sekretasen. Die Bruchstücke bilden mit anderen Proteinen (hyperphosphoryliertes τ-Protein, β-Spektrin) fibrilläre β-Faltblatt-Strukturen und diffuse Plaques, die zu sog. klassischen senilen Plaques (dichter Amyloidkern

Amyloid · Tab. 1

Typ	Vorläufer	Ursache, Vorkommen
AL 14-22 kD	Variable Domänen der κ- oder λ-Ketten, λ>κ	B-Zell-Tumoren, Risikofaktoren sind monoklonale Leichtketten Organlimitierte oder generalisierte Formen
AA 5-9 kD	Serum-Amyloid A (N-terminales Fragment)	Reaktive Entzündungen und Tumoren (Tuberkulose, rheumatoide Arthritis, Mittelmeerfieber, M. Hodgkin, M. Crohn)
AF	Transthyretin-Homolog/Mutation	Familiäre Amyloid-Polyneuropathie, Greisenamyloidose
AS		Senile Kardiomyopathie (familiär), Gehirn
AE	Procalcitonin	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
	Amylin, islet amyloid polypeptide	Endokrines Pankreas (Typ 2 Diabetes)
Aβ _{2m}	β ₂ -Mikroglobulin	Nierenversagen, Dialysetherapie
Aβ	β-Amylopeptid	Alzheimer-Krankheit
AScr	Scrapie-assoziiertes oder Prion-Protein	Spongiforme Enzephalopathien

mit Kranz von Amyloidfibrillen) altern und zur Zerstörung von Neuronen führen (Alzheimersche Krankheit). Die Oxidation des Methionins in Position 35 von β-AP(1-42) durch reaktive Sauerstoffspezies zu Methioninsulfoxid verstärkt die Plaquerbildung.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Mutationen des Gens (auf Chromosom 21; deshalb bei Down-Syndrom frühzeitige Erkrankung) für APP (und Präsenilin 1) scheinen bei 7 % der Patienten mit frühem Beginn der Alzheimer-Krankheit vorzuliegen und gehen mit erhöhten Plasmakonzentrationen von β-AP(1-42) und β-AP(1-40) einher. Bei älteren Personen wurde die Erhöhung von β-AP(1-42) bereits mehrere Jahre vor Beginn der Demenz gefunden.

s. ▶ [Liquor-AB1-42-Peptid](#)

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma und Liquor cerebrospinalis. Verwendung von Polypropylenröhrchen (nicht Glas oder Polystyrol).

Analytik. Immunoassays

Referenzbereich — Erwachsene. β-AP(1-42) 684±22 ng/L; 449±39 ng/L (Nicht-Alzheimer-Demenzen)

Referenzbereich — Kinder. Nicht verfügbar

Interpretation. Bestimmungen im **Plasma** und **Urin** sind wegen starker Überlappung der Werte zur Diagnostik nicht geeignet.

s. ▶ [Liquor-AB1-42-Peptid](#); s. ▶ [Liquor-tau-Protein, gesamt](#); s. ▶ [Liquor-tau-Protein, phosphoryliert](#).

Als weiterer Prädiktor wird die Verminderung des löslichen ▶ [Interleukin-6-Rezeptors](#) diskutiert. Der Risikofaktor Apolipoprotein E4 ist nicht zur Diagnostik geeignet.

Literatur. Rösler N, Wichart I, Jellinger KA (2002) Aktuelle klinisch-neurochemische Diagnostik der Alzheimer-Krankheit. J Lab Med 26:139-148

β-Amyloid1-42-Peptid, im Liquor

▶ [Liquor-AB1-42-Peptid](#)

Amyloid-β-Peptide (Aβ) im Liquor

▶ [Liquor-AB1-42-Peptid](#)

ANA

▶ [Antinukleäre Antikörper](#)

Analog-Digital-Wandler

▶ [A/D-Wandler](#)

Analysator

▶ [Analysegeräte](#)

Analyse

Englischer Begriff. analysis

Definition. Bezeichnung für den Gesamtprozess zur quantitativen Bestimmung einer oder mehrerer in einer Analysenprobe enthaltenen Substanzen (quantitative Analyse) oder zur Untersuchung einer Analysenprobe auf Vorhandensein bzw. Abwesenheit einer oder mehrerer Substanzen (qualitative Analyse) meist mit Hilfe chemischer oder physiko-chemischer Verfahren.

i Die Analyse im o.g. Sinn ist Gegenstand der Analytischen Chemie (Analytik) aus der sich die klinisch-chemische sowie toxikologische Analytik als Spezialgebiete ableiten.

Nach o.g. Definition beinhaltet die Analyse nicht nur den eigentlichen Mess- oder Detektionsvorgang, sondern auch die Primärproben(▶ [Spezimen](#)-)nahme, -Aufbereitung und die ▶ [Ergebniserfassung](#) und -auswertung (präanalytische, analytische und postanalytische Phase der ▶ [Befunderstellung](#)). Die Qualität einer Analyse wird durch ▶ [Richtigkeit \(der Messung\)](#) und ▶ [Präzision](#) charakterisiert, d.h. das Analyseergebnis muss dem theoretischen Zielwert möglichst nahe kommen und in der Wiederholungsanalyse mit einer möglichst geringen Abweichung reproduziert werden können.

Maßnahmen, eine richtige und präzise Analyse zu gewährleisten sind u.a.

In der präanalytischen Phase:

- Probenvorbereitung z.B. zur Abtrennung von Störsubstanzen durch Proteinfällung, Zentrifugation, Flüssig-Flüssig-Extraktion oder Festphasenextraktion.

In der analytischen Phase:

- Mitführen von internen Standards, die nicht ursprünglich in der Analysenprobe enthalten sind, chemisch-strukturell dem Analyten ähnlich und mit diesem in der

präanalytischen und analytischen Phase vergleichbare Eigenschaften aufweisen.

- Kalibration mit geeigneten Kalibrationsmaterialien, z.B. Standardlösungen von Elementen und niedermolekularen Verbindungen, internationalen Standardpräparationen von Proteinen (z.B. CRM 470 Standard).
- Umfassende Analysenverfahren-Validierung u.a. bzgl. Nachweisgrenze, Linearität, Wiederfindung, Inter- und Intra-Assay-Variationskoeffizient, Probenstabilität und Einfluss von Lipämie, Ikterus und Hämolyse auf den Messvorgang.
- Parallele Analyse von zertifiziertem Qualitätskontrollmaterial.
- Teilnahme an Ringversuchen.

In der postanalytischen Phase:

- Technische Kontrolle des Analysenergebnisses.
- Medizinische Validierung der Analysenergebnisse (Plausibilitätsprüfung).
- Validierung und regelmäßige Kontrolle der Labor-EDV und ggf. der Datenfernübertragung auf Rechen- und Übertragungsfehler.

In Abhängigkeit vom ► **Analysegerät** können verschiedene Analyte einer oder mehrerer Analysenproben einzeln und nacheinander (diskret) oder parallel (mehrere Analyte und/oder Analysenproben gleichzeitig) bestimmt werden. Die Analysezeiten können in Abhängigkeit von Analyt und/oder ► **Messverfahren** wenige Minuten bis mehrere Stunden (u.U. mehrere Tage) betragen. Zu Einzelheiten s. unter den jeweiligen Begriffen.

Literatur. Haeckel R et al (1995) Prinzipien klinisch-chemischer Methoden. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart New York

Analyse, qualitative toxikologische

Englischer Begriff. qualitative toxicological examination

Definition. Untersuchung einer Analysenprobe auf Vorhandensein bzw. Abwesenheit toxikologisch relevanter Substanzen meist mit Hilfe chemischer oder physikalisch-chemischer Verfahren.

Die qualitative toxikologische Analyse hilft zu entscheiden, ob z.B. einem Krankheitssymptom eine akute oder chronische Vergiftung zu Grunde liegt. Der Befundbericht der Analyse benennt die Substanzen, auf die geprüft wurde und das Resultat der Analyse: anwesend bzw. nicht anwesend unter Berücksichtigung der analytischen Nachweisgrenze bzw. der Entscheidungsgrenze (cut-off-Wert). Bei Vorhandensein schließt sich evtl. die Bestätigungsuntersuchung oder die quantitative toxikologische Analyse an.

Analyse, quantitative toxikologische

Englischer Begriff. toxicological determination

Definition. Quantitative Bestimmung der in einer Analysenprobe enthaltenen toxikologisch relevanten Substanzen meist mit Hilfe chemischer oder physikalisch-chemischer Verfahren.

Die quantitative toxikologische Analyse erfasst bevorzugt die Konzentration von toxikologisch relevanten Substanzen im Blut bzw. Plasma. Sie erlaubt damit häufig einen Rückschluss auf die Bedeutung der Substanzen für den aktuellen Gesundheitszustand des Patienten. Die Bestimmungen erfordern sehr spezifische Analysenverfahren.

Analyse, titrimetrische

► Titration

Analyse, volumetrische

► Titration

Analyse der Synovialflüssigkeit

► Synovia-Analyse

Analysegeräte

Synonym(e). Analysator; Analyzer

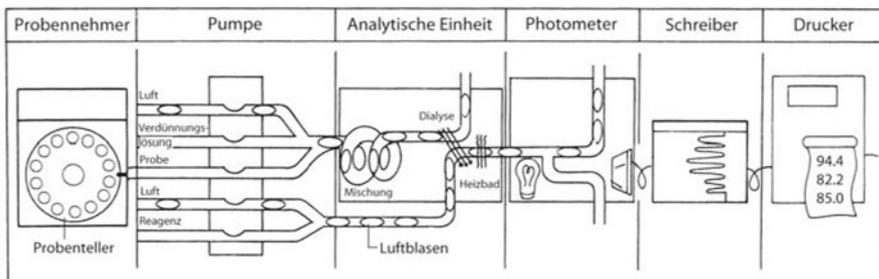
Englischer Begriff. analytical instrument

Definition. Gerät oder Kombination von Geräten, die für einen analytischen Prozess eingesetzt werden (IUPAC-Definition).

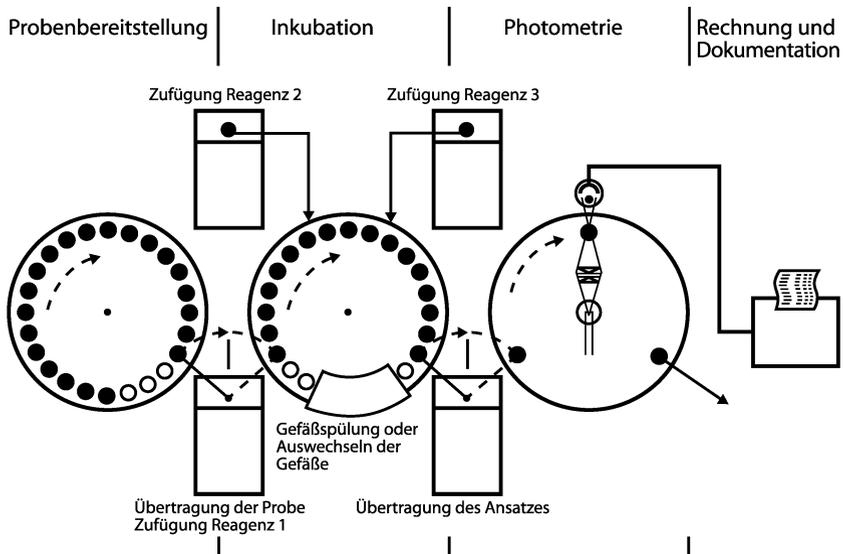
Nach o.g. Definition sind alle Systeme, die zur Analyse eingesetzt werden, also z.B. auch Teststreifen, Titrationsanlagen, pH-Meter, Waagen und Mikroskope Analysegeräte.

Im engeren Sinn versteht man in der Klinischen Chemie darunter allerdings eher teil- und vollmechanisierte sowie automatisierte (► **Automatisierung**) Geräte (Apparate), wie hämatologische, immunochemische und klinisch-chemische Analyser, HPLC-Anlagen, Elektrophorese-Systeme und Spektrometer (IR, UV/VIS, Masse).

Vollmechanisierte Analysegeräte können in Durchflusssysteme (kontinuierliches Prinzip) und diskret arbeitende Systeme (diskontinuierliches Prinzip) unterteilt werden. Durchfluss-Prinzip (continuous flow-Prinzip) und "Auto-Analyzer" werden oft synonym verwendet, obwohl dies nicht ganz zutreffend ist. Der Auto-Analyzer der Firma Technicon (von Skeggs 1957 entwickelt) war der erste im Flow-Prinzip arbeitende Analyzer (Abb. 1). In dieser Ge-



Analysegeräte · Abb. 1 Das kontinuierliche Prinzip (continuous flow system)



Analysegeräte · Abb. 2 Das diskontinuierliche Prinzip

rätegruppe werden die flüssigen Proben und Reagenzien mit Proportionierpumpen durch ein Schlauchsystem gepumpt. Walzen wandern über diese Schläuche, pressen sie zusammen und bewegen dadurch den Inhalt kontinuierlich vorwärts. Die Proben werden durch Wassersegmente getrennt und der Gesamtfluss durch Luftblasen segmentiert. Letztere verhindern die Probenrückvermischung, gewährleisten die Probenhomogenität (keine Trennung leichter von schweren Probenbestandteilen), fördern die Mischung innerhalb der Flüssigkeitssegmente, ermöglichen eine visuelle Überwachung des Systems und verringern Verschleppungsfehler.

Diskontinuierlich (diskret) arbeitende Analyser beruhen auf sehr verschiedenen Konzepten, wie Küvettenrotor-Verfahren (► **Zentrifugalanalysator**), Imitation der konventionellen manuellen Technik und Verwendung von pro Analyse konfektionierten Reagenzien (Tabletten, gekammerte Reagenzienbeutel, deren Kammern für die einzelnen Analyseschritte angestochen werden und dadurch ihren Inhalt in die Reaktionskammer entleeren (Abb. 2)). Die Einführung vollmechanisierter und zunehmend automatisierter Analysegeräte war für die Entwicklung der ► **Klinischen Chemie** von außerordentlicher Bedeutung. Ohne Mechanisierung und Automatisierung wäre das ständig steigende Probenaufkommen ökonomisch nicht zu bewältigen und den stetig gestiegenen Anforderungen an Richtigkeit und Präzision sowie an die Schnelligkeit der Durchführung der klinisch-chemischen Analyse kaum zu entsprechen gewesen. In Zukunft wird die Kombination von automatisierten Analysegeräten und ► **Expertensystemen** weiter an Bedeutung gewinnen und zu einer zusätzlichen Rationalisierung im klinisch-chemischen Labor führen.

Literatur. Kingston HM, Kingston ML (1994) Nomenclature in laboratory robotics and automation. *Pure & Appl Chem* 66:609–630

Haeckel R (1995) Rationalisierung quantitativer Analysenverfahren. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*. Schattauer Verlag, Stuttgart New York

Skeggs LT (1957) An automatic method for colorimetric analysis. *Am J Clin Path* 28:311–322

Analysegeräte-Anschluss

Synonym(e). Online-Anschluss

Englischer Begriff. analyzer online

Definition. Online-Konnektierung von Analysegeräten an die Labor-EDV.

① Übermittlung von Anforderungen und Probenidentifikationsdaten an das Analysegerät, Übermittlung von Analyseergebnissen und Flags an die Labor-EDV. Die Datenübermittlung kann in beide Richtungen (LIS <-> Analysegerät, ► **bidirektional**) oder nur in eine Richtung (► **unidirektional**) erfolgen. Es existiert eine Vielzahl unterschiedlicher Schnittstellen, in der Praxis des medizinischen Laboratoriums kommen vor allem zum Einsatz: Serielle Schnittstelle (RS-232): Vor allem bei Stand-alone-Geräten (die ohne PC betrieben werden) zu finden. Je nach Formatierung der ausgegebenen Daten (herstellerabhängig) können diese vom ► **LIS** direkt oder nach Konfigurierung übernommen werden. Standards zur Datenübertragung wurden für die Labor-EDV z.B. in den Protokollen HL7 (► **HL7-Schnittstelle**) oder ► **ASTM** festgelegt. Exportdatei: Möglichkeit, Ergebnisse als Textdatei zu exportieren.

ODBC-Schnittstelle: Kopplung des (PC-gestützten) Laborgerätes und Eintrag der Analysenergebnisse direkt in die LIS-Datenbank. Als Software-Schnittstelle kommt für diese Anwendung vor allem ODBC (open database connectivity, ► **ODBC-Abfrage**) zum Einsatz, da es unabhängig vom Datenbank-Hersteller (z.B. Microsoft, IBM, Oracle oder Sybase) arbeitet. Da jedoch die Datenstruktur vom LIS-Hersteller vorgegeben ist, ist gerade hier eine Anpassung der Analysegeräte-Software oder des LIS unumgänglich.

Analyselösung

Englischer Begriff. analytical solution

Definition. Eine Lösung, die durch Auflösen einer ▶ **Analysenportion** mit oder ohne Reaktion in einem Gas, einer Flüssigkeit oder einer festen Substanz hergestellt wird.

Literatur. EN 12286 (1998)

Analysenportion

Englischer Begriff. analytical portion

Definition. Eine Portion Material, die der ▶ **Analysenprobe** entnommen wurde und an der die ▶ **Messung** oder Beobachtung unmittelbar vorgenommen wird.

Die Analysenportion wird direkt der Primärprobe oder der Laborprobe entnommen, falls diese keine Vorbehandlung erfordern. Manchmal wird aus der Analysenportion eine ▶ **Analysenlösung** hergestellt, bevor die Zuführung zum Messgerät erfolgt.

Literatur. EN 12286 (1998)

Analysenpriorität

▶ **Anforderungspriorität**

Analysenprobe

Englischer Begriff. Analytical sample

Definition. Analysenprobe: Probe, die aus der ▶ **Laborprobe** hergestellt wurde und aus der eine Analysenportion gewonnen werden kann.

Anmerkung: Die Analysenprobe kann einer Reihe von Vorbehandlungen unterzogen werden, bevor eine ▶ **Analysenportion** gewonnen wird.

Literatur. EN 12286 (1998)

Analysenserie

Englischer Begriff. run, batch

Definition. Folge von Bestimmungen derselben Messgröße mit einem Untersuchungsverfahren

i Folge von Bestimmungen derselben Messgröße, die mit demselben Messgerät und derselben Kalibrierung unter identischen Bedingungen durchgeführt werden. Die kürzeste Serie umfasst eine Einzelprobe. Bei mechanisierten Analysegeräten, bei denen nicht in den Messprozess eingegriffen wird, umfasst eine Analysenserie die Bestimmung von Messgrößen in einem Zeitraum von maximal einer Arbeitsschicht.

Literatur. (2001) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Dt Ärzteblatt 98:A2747–A2759

Analysenverfahren

▶ **Messverfahren**

Analysenzeit

Definition. Zeit vom Beginn der Analyse einer einzelnen Probe bis zum Vorliegen des Analysenergebnisses.

i Die Analysenzeit umfasst direkte Personalzeit und Standzeiten.

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

Analyt

Englischer Begriff. analyte

Definition. Die bei einer Analyse zu bestimmende Komponente.

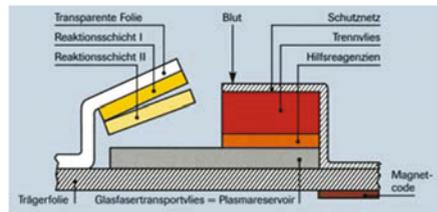
i Die bei einem Untersuchungsverfahren (Analyse) zu bestimmende Komponente (z.B. Glukose). Analyt und Komponente werden von der Messgröße (measurand) unterschieden, die noch die Angabe des Systems und der Größenart einschließt (z.B. mmol/L Glukose im Plasma).

Literatur. (2001) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Dt Ärzteblatt 98:A2747–A2759. IUPAC (1987) Compendium of analytical nomenclature. Definitive rules 1987. Blackwell Scientific Publications, Oxford, vii 279

Analytik mit trägergebundenen Reagenzien

Englischer Begriff. dry slide chemistry

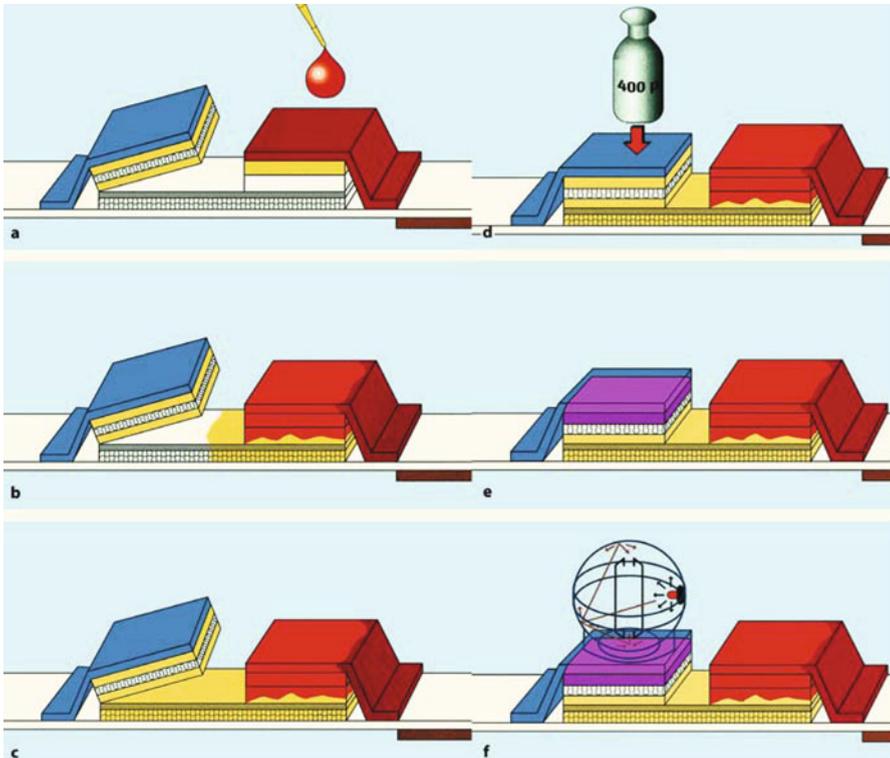
Definition. Analysenverfahren für eine qualitative oder quantitative Analyse mit (zumeist) geringem apparativen Aufwand und unter Verwendung von in getrockneter Form auf sog. Slides (kleinen quadratischen Testfeldern) oder Teststreifen fixierten Reagenzien.



Analytik mit trägergebundenen Reagenzien · Abb. 1 Aufbau eines Teststreifens für das Reflotron-System (mit freundlicher Genehmigung von Roche Diagnostics)

i Häufig wird der Begriff ▶ **Trockenchemie** für derartige Analysenverfahren angewandt. Dies ist jedoch nicht korrekt. Tatsächlich laufen, ebenso wie bei der konventionellen ("nasschemischen") Analytik, die chemischen Reaktionen in wässriger Phase ab. Im Unterschied zur Nasschemie liefert bei der Trockenchemie jedoch ausschließlich die zu untersuchende Probe (Blut bzw. Plasma und Serum, Urin etc.) das Lösungsmittel (Wasser) für die chemischen Reaktionen.

Es existieren Einschicht- und Mehrschicht-Testsysteme, die sich in Bezug auf den Aufbau und die Anordnung der einzelnen funktionellen Schichten wie Verteiler-, Reagenz-, Indikator- und Trägerschicht unterscheiden. In der Verteilerschicht wird das Probenmaterial durch Kapillarkräfte gleichmäßig auf das Testfeld verteilt. Durch eine geringe Porengröße können gleichzeitig Zellen zurückgehalten werden, sodass nur das Serum/Plasma in die unter der Verteilerschicht liegenden Schichten eindringen kann. Durch Zusatz von Titanoxid oder Bariumsulfat können der Verteilerschicht reflektierende Eigenschaften verliehen werden, die eine mechanisierte Auswertung der Analyse ermöglichen. Die in der Reagenz- und Indikatorschicht in trockener Form deponierten Reagenzien werden durch die einsickernde Analysenprobe gelöst. Sie stehen dann zur chemischen Reaktion mit dem Analyten zur



Analytik mit trägergebundenen Reagenzien · Abb. 2 Abläufe im Reflotron-Teststreifen (schematische Darstellung, mit freundlicher Genehmigung von Roche Diagnostics) a) Aufgabe der Blutprobe, b) Einsickern der Blutprobe, Abtrennung von zellulären Bestandteilen und Beginn der Diffusion des Plasmas zum Testfeld, c) Diffusion abgeschlossen, d) Anpressen des Testfeldes auf den mit Plasma befeuchteten Träger, e) Ablauf der Nachweisreaktion mit Bildung eines Farbkomplexes in der obersten Schicht des Testfeldes, f) Auswertung der Farbintensität mit einem Reflektometer (Ulbricht'sche Kugel) und damit Quantifizierung des Analyten

Verfügung, wodurch im Endergebnis eine Farbänderung des Reagenzfeldes bewirkt wird. Die Trägerschicht trägt das Testsystem. Sie kann aus einem durchsichtigen Kunststoff bestehen (Ektachem-Systeme), der eine reflektometrische Auswertung der Farbintensität der Indikatorschicht ermöglicht.

Die Zusammensetzung der Reagenzien in der Reagenz- und Indikatorschicht bestimmt die Spezifität der chemischen Reaktion. Über geeignete Farbintensitätspaletten oder Kalibrationsfunktionen kann die Farbstoffdichte visuell oder durch ▶ [Reflexionsspektrometrie](#) der Analytenkonzentration in der Probe zugeordnet werden.

Präzision und Richtigkeit der Methode sind mit denen der nasschemischen Verfahren vergleichbar. Es steht eine umfangreiche Auswahl an Testsystemen, z.B. für die Bestimmung von Enzymaktivitäten, Stoffwechselprodukten und Substraten zur Verfügung. Wichtige Hersteller sind Eastman Kodak als Anbieter eines vollmechanisierten Analysengerätes mit hohem Miles-Ames und Roche (ehemals Boehringer Mannheim).

Bei Verwendung von Vollblut werden hämolytische, ikterische und lipämische Proben nicht erkannt, was Ursache für Verfälschungen der Farbintensität des Testfeldes und damit falsch-hohe oder falsch-niedrige Ergebnisse sein kann. Probleme können auch bei Proben mit abnormalen rheologischen Eigenschaften auftreten (z.B. hochvisköse Proben, die schlechter in die einzelnen Zonen des Testsys-

tems eindringen). Die Kalibration basiert oft nur auf einem Vergleich zur konventionellen (Nass)Analytik, also auf statistischen Ableitungen. Bei einigen Systemen ist sie vom Anwender überhaupt nicht kontrollier- und beeinflussbar.

Vorteile der Methodik bestehen in der Verfügbarkeit mobiler und schneller Präsenzanalytensysteme (Bedside-Diagnostik, ▶ [Patientennahe Sofortdiagnostik](#)), in dem exakt auf die Analysenserie zugeschnittenem Analysenverbrauch (keine Totvolumina etc.) und in dem vergleichsweise geringem Probenvolumen (Pädiatrie!). Dennoch hat sich die Analytik mit trägergebundenen Reagenzien über die hier genannten Bereiche hinaus nicht im zunächst erwarteten Ausmaß als Routinemethode des klinisch-chemischen Labors etablieren können.

Literatur. Greiling H, Gressner AM (Hrsg) (1995) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. Schattauer Verlag, Stuttgart New York

Analytische Empfindlichkeit

▶ Sensitivität, analytische

Analytische Interferenz

▶ Interferenz, analytische

Analytische Phase

I In der analytischen Phase findet die qualitative oder quantitative Untersuchung der Analysenprobe statt. Ihr geht voraus die Präanalytik und ihr folgt die Postanalytik (z.B. Befundübermittlung).

Literatur. Stamm D, Büttner J (1995) Klinisch-chemische Analytik. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart, S 6–36

Analytische Probe

▶ Sekundärprobe

Analytische Spezifität

▶ Spezifität, analytische

Analyser

▶ Analysegeräte

Anaphase

▶ Mitose

ANCA

▶ Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper

ANCA, atypische

▶ Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper

Änderungsprotokollierung

▶ Datenänderungen

Androgene

Englischer Begriff. androgens, androgenic hormones

Definition. Sammelbezeichnung für die männlichen Sexualhormone die v.a. in Form von Testosteron durch die Leydig-Zellen des Hodens, aber auch im Ovar gebildet werden. Darüberhinaus bildet die Nebennierenrinde bei beiden Geschlechtern Androgene als DHEA und Androstendion.

Struktur. C19-Steroidhormone

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Die Synthese ist vor allem LH abhängig. Der Abbau erfolgt überwiegend in der Leber sowie in Haut und Fettgewebe. Testosteron wird zu Estradiol aromatisiert sowie durch die 5- α -Reductase das eigentlich wirksame ▶ Dihydrotestosteron abgebaut. Im Blut sind die Androgene zu ca. 98 % an SHBG gebunden. Zur Beurteilung der Androgenkonzentrationen dient daher der ▶ Freie Androgenindex (FAI).

Die renale Ausscheidung erfolgt v.a. in Form der 17-Ketosteroide Androsteron und Etiocholanolon bzw. nach Glukuronidierung und bei Kindern nach Sulfatierung.

Halbwertszeit. ca. 12 Min.

Pathophysiologie. Anabole Wirkung durch stimulierte Nukleinsäure- und Proteinsynthese, Expression geschlechtsspezifischer Enzymmuster in verschiedenen Organen und Beeinflussung der Differenzierung des Sexualzentrums in der Embryonalperiode und postnatal.

Männliches Genitale: Ausbildung von Penis, Samenleiter, Samenblase und Prostata; Förderung bestimmter Stadien der Spermatogenese

Haut, Haare: Ausbildung des virilen Behaarungstyps (mehr adrenale Androgene), Glatzenbildung und Akne vulgaris

Skelett: osteoanabole Wirkung, Schluss der Epiphysenfugen und Calcifizierung

Sexualität: Libido (besonders auch bei Frauen) und Potenz

Untersuchungsmaterial. Serum für Gesamt-Testosteron, Androstendion, DHEAS, SHBG

Analytik. Zur Beurteilung der Androgene empfiehlt sich die Bestimmung von Gesamt-Testosteron, SHBG, Androstendion und DHEAS.

Referenzbereich.

■ siehe Gesamttestosteron, Androstendion und DHEAS

■ siehe Referenzbereich freier Androgenindex

Bewertung. Normale Androgenspiegel bei Akne, Haarverlust oder Hirsutismus stehen nur scheinbar im Widerspruch zum klinischen Erscheinungsbild: Androgenspiegel geben die aktuelle momentane Situation wider, während die Hautsymptomatik das Ergebnis einer chronisch exzessiven Androgenwirkung sein kann und spezielle metabolische Besonderheiten der Haut widerspiegelt, z.B. verstärkte intrazelluläre Umwandlung von Testosteron in das an der Haut eigentlich wirksame Dihydrotestosteron (DHT). Bei normalen Androgenspiegeln, aber dennoch vorhandenen Androgenisierungszeichen der Haut ist daher die Verordnung einer antiandrogenwirksamen Hormontherapie eine ausschließlich klinische Ermessensfrage.

Erhöhte Androgenkonzentrationen können nicht nur bei Frauen pathologisch sein, bei Männern sind erhöhte Testosteronkonzentrationen ein Hinweis für einen Leydig-Zell-Tumor des Hodens oder eine adrenal bedingte Hyperandrogenämie bei einem Adrenogenitalen Syndrom.

Literatur. Miller KK, Rosner W, Lee H et al (2004) Measurement of Free Testosterone in Normal Women and Women with Androgen Deficiency: Comparison of Methods. J Clin Endocrinol Metab 89:525–533

Androgenindex, freier

Synonym(e). Freier Androgenindex

Englischer Begriff. free androgen index (FAI)

Durchführung. Berechnung aus

Gesamt-Testosteron in ng/ml \times 347 / SHBG in nmol/l oder

Gesamt-Testosteron (nmol/l) \times 100 / SHBG (nmol/l).

Analytik. Testosteron CLA

SHBG CLA

Referenzbereich — Frauen. < 3,5 (< 5)

Referenzbereich — Männer. 15 - 95

Indikation. Abklärung Hirsutismus

Ausschluss Hypogonadismus beim Mann (besonders bei Adipositas)

Diagnostische Wertigkeit. Aufgrund der Bindung der Steroidhormone an SHBG ist die Verwendung des freien Androgenindex für die Differentialdiagnose des Hirsutismus leistungsfähiger ist, als die alleinige Bestimmung des Gesamt-Testosteron. Die Verbesserung der differentialdiagnostischen Abgrenzung beträgt etwa 25% (Castracane, V.D. et al)

Literatur. Miller KK, Rosner W, Lee H et al (2004) Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods. *J Clin Endocrinol Metab* 89:525–533
 Castracane VD et al (1999) Androgen parameters in hirsute and normal female patients: is there a role for the free androgen index (FAI)? *Clin Chem* 45:A80

Androstendion

Synonym(e). 4-Androsten-3,17-dion

Englischer Begriff. androstenedione

Definition. Androstendion ist neben Testosteron, Dehydroepiandrosteron (DHEA) und dessen Sulfat (DHEA-S) eines der quantitativ wichtigsten Androgene der Frau.

Struktur. C₁₉H₂₆O₂

Molmasse. 286,42 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Es handelt sich hierbei um ein biologisch nicht aktives 17-Ketosteroid, das etwa zu gleichen Teilen aus der Nebennierenrinde und der Thekazellschicht des Ovars stammt und etwa zur Hälfte in Testosteron umgewandelt wird. Die Androstendionkonzentrationen sind bei jungen Frauen und Männern ähnlich.

Androstendion ist bei der Frau das wichtigste Präkursormolekül für die Bildung von Dihydrotestosteron (DHT) durch die 5 α -Reduktase.

Bei prämenopausalen Frauen fällt die Androstendionkonzentration nach einer Ovariectomie um ca. 50 %, bei postmenopausalen Patientinnen um ca. 20 % ab. Als 17-Ketosteroid ist Androstendion auch die unmittelbare biosynthetische Vorstufe von Estron und wird sowohl im Fettgewebe als auch in der Granulosazellschicht des reifen Follikels in Estron umgewandelt, jeweils unter Vermittlung des Enzyms Aromatase.

Funktion und Pathophysiologie. Bei Männern ist die androgene Wirkung verglichen mit der von Testosteron relativ unbedeutend. Bei Frauen ist Androstendion neben Testosteron und Dihydrotestosteron verantwortlich für die Ausbildung von Axillar- und Schambehaarung.

Während des weiblichen Zyklus schwanken die Konzentrationen, während der Follikelphase produzieren Ovarien und Nebenniere ca. die gleiche Menge. In der periovulatorischen Situation der Zyklusmitte allerdings produzieren die Ovarien ca. 70 % der Gesamtmenge.

Exzessive Androstendionspiegel verursachen Hirsutismus und Virilisierung, Androstendion kann im peripheren Fettgewebe, besonders bei primärem polyzystischem Ovarialsyndrom bzw. Insulinresistenz und durch Nebennierenrindenzinome zu Estron metabolisiert werden.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum

Probenstabilität. 1 Jahr bei –20 °C

4 Tage bei 4–8 °C

1 Tag bei 20–25 °C

Präanalytik. Die Blutentnahme sollte möglichst in der frühen Follikelreifungsphase erfolgen (Tag 1–5), da außerhalb dieses Zeitraums die Konzentrationen von Androgenen, auch die des Androstendions, in größerem Ausmaß schwanken. Für die Beurteilung der Androstendionkonzentration bei Frauen ist die Angabe des Zyklustag nötig.

Analytik. Gas-► Chromatographie, ► Massenspektrometrie, ► Immunoassay

Konventionelle Einheit. µg/l = ng/ml

Internationale Einheit. nmol/l

Umrechnungsfaktor zw. conv. u. int. Einheit.

µg/l × 3,45 = nmol/l

ng/ml × 3,45 = nmol/l

Referenzbereich — Frauen. 0,50–2,70 µg/l

Referenzbereich — Männer. 0,50–2,80 µg/l

Referenzbereich — Kinder. präpubertal

< 1: 0,06–0,78 µg/mL

1–5 Jahre: 0,05–0,51 µg/mL

6–12 Jahre: 0,07–0,68 µg/mL

pubertal

männlich: 0,17–1,51 µg/L

weiblich: 0,43–2,21 µg/L

Indikation. Androstendion kann zusammen mit Testosteron oder alternativ zu diesem im Rahmen der Primärdiagnostik des gestörten Androgenhaushalts eingesetzt werden.

Interpretation. Erhöhungen:

↑ Hirsutismus, Virilismus und andere Androgenisierungserscheinungen (in einem variablem Prozentsatz)

↑ polyzystische Ovarien (PCO-Syndrom) und andere Formen der hyperandrogenämischen Ovarfunktionsstörung, Insulinresistenz

↑ angeborene und erworbene adrenale Hyperplasie

↑ chronische Hyperprolaktinämie

↑ Androgenproduzierende Tumoren, Morbus Cushing und ektope, ACTH-produzierende Tumoren

↑ Thekazelltumor

Erniedrigungen:

↓ alle Formen der Nebennierenrindeninsuffizienz, Sichelzellanämie

↓ alle Formen der Ovarialinsuffizienz inklusive Amenorrhoe

Diagnostische Wertigkeit. Die Androstendionspiegel können unter Medikamenten, welche die ovarielle Androgensynthese oder die der Nebennierenrindenandrogene stimulieren (z.B. Clomifen bzw. Metapiron), ansteigen. Medikamente, die die Funktion dieser beiden Organe supprimieren, induzieren auch eine Erniedrigung der Androstendionspiegel im Serum (z.B. Glukokortikoide und Ovulationshemmer).

Literatur. Burger HG (2002) Androgen Production in Women. *Fertil Steril* 77:3–5

Cavallo A, Corn C, Bryan GT et al (1979) The Use of Plasma Androstenedione in Monitoring Therapy of Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr* 95:33–37

4-Androsten-3,17-dion

► Androstendion

Androsteron

► 17-Ketosteroide

Aneurin

► Vitamin B1

ANF (antinukleäre Faktoren)

► Antinukleäre Antikörper

Anfangskonzentration, fiktive

Definition. Die fiktive Anfangskonzentration ist die Konzentration y_0 , die sich ergeben würde, wenn zum Zeitpunkt der Injektion der Prüfsubstanz bereits ein Diffusionsgleichgewicht im Verteilungsraum vorläge.

Literatur. Gladtko E, von Hattingberg HM (1973) Pharmakokinetik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Anfärbung von lebenden Zellen im Liquor (CSF)

► Liquorzellvitalfärbung

Anforderung, von Laboruntersuchungen

► Laborauftrag

Anforderungsbeleg

Synonym(e). Markierungsbeleg

Englischer Begriff. order form

Definition. Maschinenlesbarer Markierungsbeleg für die Anforderung von Laboranalysen.

❶ Der Anforderungsbeleg enthält die Identifikation des Patienten und des anfordernden Einsenders (meist barcodiertes Etikett), Angaben zum Abnahmezeitpunkt der Probe, Diagnosen und/oder Fragestellung sowie die angeforderten Messgrößen in für den Einsender einfach markierbarer Form (Abb. nächste Seite). Für die Probenidentifikation codiert der Anforderungsbeleg eine eindeutige Identifikationsnummer und enthält eine ausreichende Anzahl korrespondierend nummerierter, ablösbarer, beschriftbarer und barcodierter Probenetiketten zur eindeutigen Kennzeichnung der zugehörigen Probengefäße. Der Anforderungsbeleg wird beim Eintreffen im Laboratorium mittels eines Kartenlesers als Auftrag in das LIS (Laborinformationssystem) eingelesen.

Anforderungspriorität

Synonym(e). Analysenpriorität

Englischer Begriff. order priority

Definition. Festlegung der Abarbeitungsreihenfolge angeforderter Laboranalysen beim Erfassen des Auftrags in der Labor-EDV.

❶ Bei Aufträgen, welche aus mehreren Analysen bestehen und ein Missverhältnis zwischen Probenmenge und angeforderter Analysenzahl aufweisen, ist eine ► LIS-gestützte Priorisierung bestimmter Analysen eine wertvolle Unterstützung für die klinische Diagnostik. Diese Festlegung der Abarbeitungsreihenfolge ist in Zusammenarbeit zwischen den Einsendern und dem medizinischen Laboratorium zu erarbeiten und in entsprechenden Regelwerken des LIS zu hinterlegen, welche auch - soweit auf dem Laborauftrag angegeben - spezifische Fragestellungen oder clinical pathways berücksichtigen.

Angel Dust

Definition. Straßename/Deckname für Phencyclidin (► Straßennamen, von Drogen: Phencyclidin).

Angewandte Genetik

► Genetik, angewandte

Angewandte Mikrobiologie

► Biotechnik

Angewandte molekulare Genetik

► Gentechnik

Angiotensin Converting Enzyme

► Angiotensin-konvertierendes Enzym

Angiotensin-konvertierendes Enzym

Synonym(e). ACE; EC 3.4.15.1; Angiotensin Converting Enzyme; Kininase II; EC 3.4.15.1;

Englischer Begriff. Angiotensin I-converting enzyme, ACE

Definition. Mit höchster Aktivität im Endothel der Lungkapillaren vorkommende Dipeptidyl-Carboxypeptidase, die die Spaltung des Decapeptids Angiotensin I zum vasokonstriktorisches sehr aktiven Octapeptid Angiotensin II katalysiert und dadurch eine zentrale Rolle in der Blutdruckregulation einnimmt.

Molmasse. 130 – 160 kD

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. ACE ist ein sowohl Zellmembran-gebunden als auch in freier Form vorkommendes Einzelkettenglykoprotein mit einem Kohlenhydratanteil von ca. 25 % und einer Molmasse von 130 bis 160 kD. Es ist hoch glykosyliert mit bis zu 20 Sialinsäureresten. Als Metalloproteinase enthält es Zink im aktiven Zentrum und wird in seiner katalytischen Aktivität durch metallbindende Agenzien (z.B. EDTA) inhibiert. Die Klonierung des ACE-Gens gelang 1988. Es wurde ein Insertions (I)- sowie ein Deletions (D)-► Polymorphismus in einem Fragment von ca. 250 Basenpaaren im Intron 16 des ACE-Gens identifiziert. Drei ACE-Genotypen werden unterschieden: I/I, I/D und D/D. Die ACE-Aktivität des Genotyps D/D ist doppelt so hoch wie die des Genotyps I/I. Es kommt mit drei Genotypen (s. ► Angiotensin-konvertierendes Enzym Genmutation) vor, die höchste spezifische Aktivität weist die Niere mit etwa 5-mal höherer Aktivität als die Lunge auf. ACE ist weiterhin nachweisbar im Gehirn (z.B. Plexus chorioideus), Plazenta, Nebenniere, Retina und Testis. In löslicher Form ist ACE außer im Blut in Lympflüssigkeit, Amnionflüssigkeit, Liquor, Seminalplasma und Augenflüssigkeit nachweisbar. In der Lunge befindet sich das Enzym an der luminalen Oberfläche der Kapillarendothelzellen, wo es auch seine katalytische Aktivität entfaltet hinsichtlich der Generierung von zirkulierendem Angiotensin II. ACE ist eine Dipeptidyl-Carboxypeptidase, die das durch ► Renin aus Angiotensinogen freigesetzte, funktionell inaktive Angiotensin I durch Abspaltung eines Dipeptids in das funktionell sehr aktive, kurzlebige Angiotensin II umwandelt (s. Abb.). Angiotensin II ist ein potenter Vasokonstriktor und Stimulator der ► Aldosteronsekretion und damit ein entscheidender Regulator des Blutdrucks. Die proteolytische Aktivität von ACE richtet sich auch auf die Inaktivierung von Bradykinin (Verbindung zum ► Kallikrein-Kinin-System), Substanz P, LHRH, Enkephalin und Neurotensin.

Funktion und Pathophysiologie. Durch die zentrale Funktion von ACE im Renin-Aldosteronmechanismus spielt das Enzym in der Regulation des Blutdruckes und in der Pathogenese der Hypertonie eine wichtige Rolle. Sie ist

STADT FRANKFURT AM MAIN
STADT, KLINIKEN FRANKFURT A. M. HÖCHST

Krankenkaese Aufnahme-Nr.

Name des Patienten Vorname geb. am

Arbeitgeber (Dienststelle, Mtg., Frau, Heiraten)

Wohnung des Patienten

Name des Versicherten Vorname geb. am

Patienten-Etikett zur Bearbeitung erforderlich

Abgabeort Datum * Uhrzeit

Neue Etiketten: Abnahmezeit (Tag, Uhrzeit) klin. Angaben

Patient Infamie

Station vor OP

Abschlußbericht nach OP

Heizung

Lyte

Mensur

Cytosika

infektio

Stations-Etikett zur Bearbeitung erforderlich

Hämatologie

Knoes BB mit Thromb. Reticulocyten

Großes BB

alk. Leuk. Phosphat

Lymphoz.-Subpopul

Hb.k.

Gerinnung

Quick Fb. D-Dzmer

PTT

Fibrinogen

Thrombinzeit

Protein C*

Antithrombin III Protein S*

F VIII - Akt.

APC-Resistenz

Thrombot. Funktion* Leuko-Aktivaoren*

Clearance/Ausscheidung

Kreatinin Clearance*

Körpergröße Körpergröße Isenwskema Semmelzeit

Ig em ml Std

Sonst. Untersuchungen bzw. klin. Angaben

Untersuchungen für externe Institute*

Datum, Unterschrift des anfordernden Arztes

Empfängerstempel (Bei allen Einsendungen von außerhalb des Krankenhauses)

* Bitte Markenhersteller auf der Rückseite beachten

Institut für Laboratoriumsmedizin
Tel. (0 69) 31 06-29-52

Allgemeine Untersuchungen

Klinische Chemie A 1

Glucose	Natrium	GOT (ASAT)	Triglyzeride
Harnstoff	Kalium	GPT (ALAT)	Cholesterin
Kreatinin	AP		HDL-Cholesterin
Harnsäure	Chlorid	γ-GT	LDL-Cholesterin
Ges.-Eiweiß	CK		LP(a)
Phosphat	Calcium	CK MB	Troponin I
Ges. Bilirubin	Eisen	LDH	Myoglobin
Dr. Bilirubin	Magnesium		
		α-Amylase	
		Lipase	HIV-1/2-AK*

Protein-Chemie

Eiw.-Elektrophor.	Transferrin	RF	
IgA	Haptoglobin	ASL	
IgG	Ferritin	CRP	
IgM	Kompl. C3		
	Kompl. C4		
	Coeruloplasmin		
	α 1-Antitrypsin		

Pharmaka

Digoxin	Phenobarbital	Lithium	Paracetamol
Digtoxin	Phenytion	Salizylat	
Theophyllin	Primidon	Vancormycin	
	Carbamazepin	Gentamicin	
	Valproinsäure	Tobramycin	

Urin

Urinetatus	Natrium*	Barbiturate*	Blut im Stuhl
	Kalium*	Benzodiazepine*	Para: Elastase i. St.
α - Amylase	Calcium*	Opiate*	Wurmeser i. St.
Glucose (quant)*	Phosphat*	Amphetamin*	Steinanalyse
Ketonkörper	Porphobilinogen*	Cannabis*	Osmolalität: S.
Eiweiß (quant)*	Porphyryne*	Methadon*	Osmolalität: U.
Mikroalbum (quant)*	VMS*	Cocain*	Gelenkpunktat*
Bence Jones Prot.*	5-HIES*		Hyalin/Akntat*
Urinweiß-Diff.*			Kylosebelastung*
			HLA-B 27*

Spezialuntersuchungen A 2

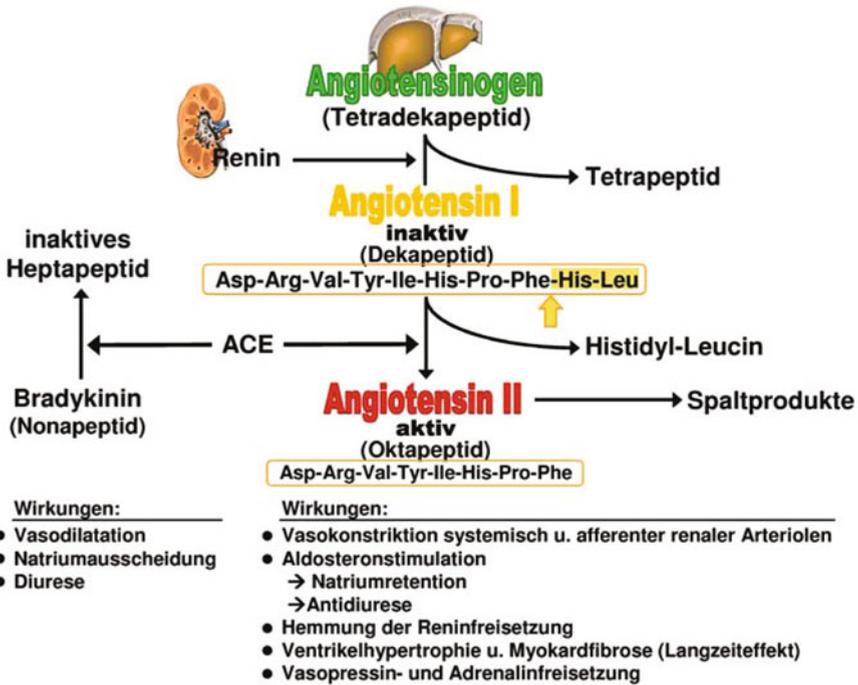
GEA	TSH base*	β2-Mikroglobulin	HB _s -AG
CA 19-9	IT4*	Immun-Fixation	Anti-HB _s
CA 15-3	TPO-AK*	Parathormon	Anti-HB _e
CA 125	TAK*		Anti-HB _e IgM
PSA	IT3*	Östradiol	HB _s -AG
NSE	ANA	LH	Anti-HB _s
SCC	AMA	FSH	
β - HCG	ASMA	Progesteron	Anti-HAV IgG+M
α - Fetoprotein	Anti-ds-DNS	Prolaktin	Anti-HAV IgM
STH	c-ANCA	Testosteron	
C-Peptid	p-ANCA	Cortisol	Anti-HCV
Vitamin B 12			
Folsäure			
IgE			

Auftrags-Nr. 138 105

Mit braunem oder schwarzem Kugelschreiber markieren.

Einwert-DIN 50143

Anforderungsbeleg - Abb. 1



Angiotensin-konvertierendes Enzym · Abb. 1

Ziel antihypertensiver Therapie durch ACE-Inhibitoren (z.B. Captopril). Klinisch relevant sind Erhöhungen der ACE im Serum bei Sarkoidose, vermutlich durch erhöhte Expression in den Lymphknoten des betroffenen Lungengewebes.

Die drei Genotypen (I/I, I/D, D/D) der ACE haben unterschiedliche Wertigkeit für die Ausbildung eines ischämischen Herzinfarktes. Patienten mit dem D-Allel neigen signifikant häufiger zu koronaren Herzerkrankungen als die mit anderen ACE-Genotypen.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Heparinplasma, (Liquor cerebrospinalis)

Probenstabilität. Die Aktivität ist stabil bis zu 30 Tagen bei 2 bis 8 °C, bis zu 6 Monaten bei -20 °C. ACE-Inhibitoren (Captopril, Epanopril) müssen 4 Wochen vorher abgesetzt werden.

Präanalytik. EDTA als Antikoagulanzen blockiert die ACE-Aktivität (Metallopeptidase!).

Analytik. Neben Enzym- oder Radioimmunoassays zur Bestimmung der immunreaktiven Konzentration stehen Aktivitätsbestimmungen im UV- oder sichtbaren Wellenlängenbereich zur Verfügung. Die Aktivitätsbestimmung erfolgt mit synthetischen Substraten wie Hippuryl-L-Histidyl-L-Leucin, Furylacrolyl-Phenylalanyl-glycylglycin, Hippuryl-L-Histidyl-L-Leucin und 4-Aminoantipyrin. Die freigesetzte Hippursäure wird photometrisch bei 228, 340 bzw. 505 nm gemessen. Die Bestimmung kann auch mit einem radioaktiv markierten Substrat durchgeführt werden.

Referenzbereich — Erwachsene. Methodenabhängig. Jugendliche unter 18 Jahren haben signifikant höhere Aktivitäten als Erwachsene. Die immunreaktive ACE-Konzentration ist normalerweise sehr gering, in der Größenordnung von 0,4 mg/L (3×10^{-9} M).

Unter den drei Genotypen hat der D/D Genotyp die relativ höchste ACE-Konzentration.

Indikation. Diagnose und Verlaufskontrolle der Sarkoidose (Serum) und Neurosarkoidose (Liquor)

Interpretation. Außer bei Sarkoidose treten erhöhte Serumaktivitäten bei Lepra, Hyperthyreose, Morbus Gaucher, Silikose, Berylliose und Asbestose, diabetischer Reti-

Angiotensin-konvertierendes Enzym · Tab. 1. Differenzialdiagnostische Bewertung erhöhter Konzentrationen (Aktivitäten) der ACE

Erhöht	Erniedrigt
<ul style="list-style-type: none"> ● Sarkoidose ● Hyperthyreose ● Morbus Gaucher (Lipidspeicherkrankheit) ● Diabetes mellitus mit Retinopathie ● Leberzirrhose ● Silikose, Asbestose ● Tuberkulose ● Schwangerschaft ab 7. Monat ● Frühgeborene mit Respiratory Distress Syndrom ● HIV-Infektion ● Lepra ● Lupus Erythematoses ● Alkoholabusus 	<ul style="list-style-type: none"> ● Akute und chronische Lungenschädigung ● Hypothyreose ● Chronisch lymphatische Leukämie ● Akute myeloische Leukämie ● Non-Hodgkin-Lymphom ● Bronchialkarzinom ● Akutes Nierenversagen ● Therapie mit ACE-Hemmern (Blutdrucksenkung, z.B. Captopril, Epanopril)

nopathie, akuter Hepatitis und Leberzirrhose, rheumatoide Arthritis, Tuberkulose und Pneumokoniosen auf. Erniedrigungen sind vorhanden bei ARDS (adult respiratory distress syndrome), Hypothyreose und fortgeschrittenem Bronchialkarzinom (siehe Tabelle 1).

Diagnostische Wertigkeit. Etwa 80 bis 90 % der Patienten mit aktiver Sarkoidose weisen erhöhte ACE-Aktivitäten im Serum auf. Besonders hohe Aktivitäten sind bei röntgenologisch nachgewiesener Vergrößerung hilärer Lymphknoten und Lungeninfiltraten festzustellen. Die Sensitivität wird mit 63 %, die Spezifität mit 93 %, der positive und negative prädiktive Wert mit 93 bzw. 74 % für die Lungensarkoidose angegeben. Unter der Therapie mit Glukokortikoiden tritt ein Abfall der ACE-Aktivität ein.

Literatur. Bunting PS, Szalai JP, Katic M (1987) Diagnostic aspects of angiotensin converting enzyme in pulmonary sarcoidosis. Clin Biochem 20:213–219

Angiotensin-konvertierendes Enzym Gen-Mutation

Synonym(e). ACE-Gen

Englischer Begriff. angiotensin I-converting enzyme mutation

Struktur. Gene map locus 17q23

Funktion und Pathophysiologie. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ist über vielfältige Mechanismen an der Pathogenese von Bluthochdruck und Herz-Kreislauf-Krankheiten beteiligt.

Alle Funktionen des Renins sind durch das Angiotensin II mediiert, das aus dem zunächst gebildeten Angiotensin I durch das Angiotensin-konvertierende Enzym (ACE) gebildet wird. Die vasokonstriktorische Aktivität des Angiotensin II reguliert den Blutdruck im Gesamtkreislauf aber auch lokal.

Insbesondere Herz und Niere sind Zielgewebe für das Angiotensin II. Hemmer des ACE werden therapeutisch zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz eingesetzt.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. EDTA-Blut

Analytik. Nachweis des Deletions-/Insertions-Polymorphismus in Intron 16 nach Polymerase-Ketten-Reaktion

Interpretation. Das Gen für das Angiotensin konvertierende Enzym besteht aus 26 Exons und 25 Introns, ist also recht komplex aufgebaut. Im Intron 16 wurde ein Insertions-/Deletions-Polymorphismus entdeckt, der mit dem zirkulierenden Spiegel des Enzyms korreliert. Es lassen sich folgende drei Genotypen des ACE-Gens unterscheiden:

- I/I
- I/D
- D/D

Patienten mit dem D/D-Genotyp haben höhere zirkulierende ACE-Spiegel als Personen mit I/D oder I/I-Genotyp. Der D/D-Genotyp kommt mit einer Häufigkeit von 25 % in der westlichen Bevölkerung vor. Verschiedene Studien haben ergeben, dass Personen mit D/D-Genotyp ein erhöhtes Risiko für einen Herzinfarkt haben. Der I/D-Polymorphismus des ACE-Gens kann somit als unabhängiger Risikofaktor für den Herzinfarkt gewertet werden.

Diagnostische Wertigkeit. Patienten mit Herzinsuffizienz im Endstadium zeigen häufiger ischämische, idiopathisch dilatative und klappenbedingte Kardiomyopathien, wenn

sie den D/D-Genotyp besitzen. Die Bestimmung des Genotyps kann zur Präventionsberatung bei Patienten, die potentiell gefährdet sind Bluthochdruck und koronare Herzkrankheiten zu entwickeln, aber auch zur Verlaufseinschätzung bei akuten Erkrankungen genutzt werden. Darüber hinaus hat der D/D-Genotyp einen besonders starken Einfluss auf das Risiko für Bluthochdruck und koronare Herzkrankheiten bei Patienten mit Diabetes mellitus.

Literatur. Arbustini E, Grasso M, Fasani R, Klersy C, Diegoli M, Porcu E, Banchieri N, Fortina P, Danesino C, Specchia G (1995) Angiotensin converting enzyme gene deletion allele is independently and strongly associated with coronary atherosclerosis and myocardial infarction. Brit Heart J 74:584–591

Mattei M-G, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Roeckel N, Corvol P, Soubrier F (1989) Angiotensin-I converting enzyme gene is on chromosome 17. Cytogenet Cell Genet 51:1041

Anion

▶ Nettoladung

Anionenaustausch-Chromatographie

▶ Ionenaustauschchromatographie

Anionenlücke im Plasma

Englischer Begriff. anion gap

Definition. Die Anionenlücke im Serum oder Plasma ist die Konzentrationsdifferenz zwischen dem wichtigsten Kation (Natrium) und der Summe der beiden wichtigsten Anionen (Chlorid und Bicarbonat).

Anionenlücke (mmol/l) = $cNa^+ - (cCl^- + cHCO_3^-)$

i Der Ausdruck Anionenlücke darf nicht als ein Fehlen von Anionen missverstanden werden. Nach dem Gesetz der Elektroneutralität entsprechen kationische und anionische Ladung einander in jeder Situation. Die Zunahme normalerweise nicht gemessener Anionen geht daher bei unverändertem Kationenbestand mit einer Abnahme von Bicarbonat und Chlorid einher.

Die Anionenlücke beträgt normalerweise 8 bis 16 mmol/L. Erhöhte Werte bei ▶ **metabolischer Azidose** durch erhöhte Konzentration organischer Anionen wie bei der Laktatacidose und Ketoacidose (β -Hydroxybutyrat, Acetoacetat), ferner durch Zunahme von Sulfat und Phosphat bei global-renalener Acidose (nicht jedoch bei renal-tubulärer Acidose) und durch diverse Säureradikale bei Vergiftungen. Erniedrigte Werte bei ausgeprägter Verminderung anionischer Proteine (Hypalbuminämie) und Hämodilution. Die diagnostische Brauchbarkeit der Anionenlücke ist nur bei sehr exakter Elektrolytanalytik gegeben.

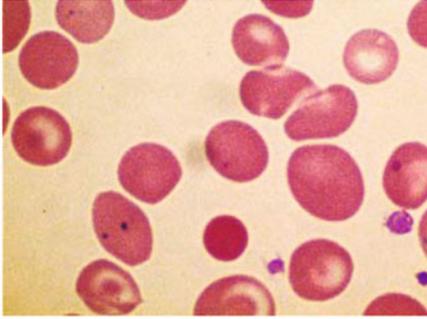
Literatur. Morimatsu H, Rocktaschel J, Bellomo R et al (2003) Comparison of Point-of-Care versus Central Laboratory Measurement of Electrolyte Concentrations on Calculations of the Anion Gap and the Strong Ion Difference. Anesthesiology 98:1077–1084

Anisozytose

Englischer Begriff. anisocytosis

Definition. Ungleiche Größe der Erythrozyten ohne Formveränderungen.

i Die Anisozytose beschreibt das Vorkommen von mehr als 10 % ungleich großer Erythrozyten, also Mikro- und/oder ▶ **Makrozyten** im Blutausschrieb. Die typische



Anisozytose - Abb. 1 Anisozytose der Erythrozyten 1000x MGG-Färbung

Form der Erythrozyten bleibt dabei erhalten. Die Anisozytose ist ein unspezifisches Zeichen einer gestörten Erythropoese und wird bei verschiedenen Anämieformen gefunden.

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 170

ANNA

▶ Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene

ANNA-1

▶ Hu-Antikörper

ANNA-2

▶ Ri-Antikörper

Annahmereich

Synonym(e). Nicht-Ablehnungsbereich

Englischer Begriff. acceptance region

Definition. Als Annahmereich eines statistischen Tests (▶ **Test, statistischer**) wird der Bereich für die beobachteten Werte der Prüfgröße bezeichnet, für den unter der Gültigkeit der ▶ **Nullhypothese** die Nullhypothese beibehalten wird.

i Unter der Annahme der Richtigkeit der Nullhypothese ist man in der Lage, die Verteilung der ▶ **Prüfgröße** vor Beginn des Versuchs zu spezifizieren und einen Bereich zu bestimmen, in dem die Realisation der Prüfgröße mit einer, vor Versuchsbeginn festzulegenden (hohen) Wahrscheinlichkeit zu finden sein wird. Dieser so definierte Bereich wird als Annahmereich bezeichnet. Fällt die Realisation der Prüfgröße in den Annahmereich so hat das Experiment keine gewichtigen statistischen Gründe geliefert, die Nullhypothese anzuzweifeln, die Nullhypothese wird nicht verworfen.

Im komplementären Bereich, dem so genannten ▶ **Ablehnbereich**, realisiert sich die Prüfgröße unter der Gültigkeit der Nullhypothese nur mit einer geringen Wahrscheinlichkeit, der sogenannten Irrtumswahrscheinlichkeit. Fällt die Realisation der Prüfgröße in diesen Ablehnbereich, so ist ein Ereignis eingetreten, dem bei Zutreffen der Nullhypothese nur eine geringe Wahrscheinlichkeit zukommt. In diesem Falle wird man sich daher dafür entscheiden, die Nullhypothese zu verwerfen und die Alternativhypothese anzunehmen.

Literatur. Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Annealing

Synonym(e). Reannealing

Englischer Begriff. annealing, hybridisation

Definition. Generelle Bezeichnung für das Aneinanderlagern (Verschmelzen) von komplementären, einzelsträngigen ▶ **Nukleotidsequenzen** zu einem Doppelstrang.

i Die Bildung eines ▶ **Nukleinsäure-Doppelstranges** aus zueinander komplementären Nukleinsäure-Einzelsträngen kann sowohl zwischen DNA:DNA- als auch zwischen DNA:RNA-Molekülen erfolgen und erfolgt in Abhängigkeit von Temperatur und Ionenstärke. Experimentell bildet das Annealing von Nukleinsäuren die Grundlage für das Anlagern von ▶ **Primern** in einer Matrizenabhängigen DNA-Polymerase (z.B. DNA- und RNA-▶ **Sequenzierung**, ▶ **Polymerase-Kettenreaktion**) oder zum spezifischen Nachweis von Nukleinsäuremolekülen mit einer ▶ **Gensonde** (z.B. ▶ **Southern Blot** oder ▶ **Northern-Blot**).

Annexin V-Autoantikörper

Synonym(e). Autoantikörper gegen Annexin AV

Englischer Begriff. annexin A5 antibodies

Funktion und Pathophysiologie. Die exakte biologische Funktion des Annexin A5 (ursprüngliche Bezeichnung Annexin-V) ist derzeit unklar.

Auf der Aussenseite der Plasmamembran eukaryontischer Zellen befinden sich normalerweise keine negativ geladenen Phospholipide. Unter bestimmten Bedingungen, wie zum Beispiel der Thrombozyten-Aktivierung oder der Apoptose, wird jedoch das anionische Phospholipid Phosphatidylserin (PtdSer) zur Aussenseite der Plasmamembran transportiert.

Aufgrund seiner hohen, calciumabhängigen Affinität zu PtdSer kann sich Annexin A5 an die PtdSer-haltigen Membranbereiche binden, einen 2-dimensionalen kristallinen Proteolipidkomplex ausbilden und phospholipidabhängige Koagulationsreaktionen wie die Prothrombin-Aktivierung inhibieren.

Annexin A5 wird besonders stark von humanen Endothelzellen sowie Thrombozyten exprimiert und auf deren Zellmembran abgelagert.

Antikörper gegen Annexin A5 stören die Ausbildung der kristallinen Struktur und führen zu einer Destabilisierung des Gerinnungssystems. Möglicherweise hängt die Thrombose-induzierende Wirkung bestimmter anti-Phospholipid-Antikörper (aPL) ursächlich mit der Verdrängung von Annexin A5 durch aPL zusammen.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Probenstabilität. Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

Analytik. ELISA mit rekombinantem Annexin

Referenzbereich — Erwachsene. negativ

Referenzbereich — Kinder. negativ

Interpretation. Annexin-A5-Antikörper werden mit einem erhöhten arteriellen sowie venösen Thromboserisiko und möglicher intrauteriner Schädigung des ungeborenen Kindes in Zusammenhang gebracht.

Literatur. Rand JH, Wu XX, Lapinski R et al (2004) Detection of antibody-mediated reduction of annexin A5 anticoagulant activity in plasmas of patients with the antiphospholipid syndrome. *Blood* 104:2783–2790

Anode

Synonym(e). Pol, positiver

Englischer Begriff. anode

Definition. Bezeichnung für die positiv geladene Elektrode einer elektrolytischen Zelle, in die der Strom aus dem Elektrolyten eintritt (griech. anodos = aufwärts).

i In einer Elektrolytlösung wandern Anionen (negativ geladene Ionen) zur Anode. Sie geben dort Elektronen ab und werden oxidiert (ihre Oxidationszahl wird erhöht). Die Anode ist der Gegenpol zur negativ geladenen ▶ **Kathode**. Beide werden unter dem Begriff ▶ **Elektroden** zusammengefasst.

Literatur. Falbe J, Regitz M (Hrsg) (1990) Römpp Chemie Lexikon. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Anomalie des Wassers

▶ Dichte (spezifische und relative)

Anorganisches Phosphat

▶ Phosphat

Anorganisches Phosphat im Urin

▶ Phosphat, im Urin

ANOVA

▶ Varianzanalyse

ANP

▶ Natriuretisches Peptid, atriales

Anpassung

▶ Adaption

Ansteckungsgefährliche Stoffe

▶ Material, infektiöses

Anteil

▶ Fraktion

anti-aging Dipeptide

▶ Carnosin

Anti-Akute-Phase-Proteine

Synonym(e). Negative Akute-Phase-Proteine (Reaktanten)

Englischer Begriff. negative acute phase proteins (reactants)

Definition. Eine Untergruppe von ▶ **Akute-Phase-Proteinen** (APP), deren Konzentration im Plasma (Serum)

um mindestens 25 % innerhalb der ersten 7 Tage nach Beginn einer Entzündung oder Gewebeschädigung abfällt (im Gegensatz zur größeren Gruppe der positiven APP mit entsprechendem Konzentrationsanstieg).

i APP sind in Hepatozyten synthetisierte Plasmaproteine, die im Rahmen einer unspezifischen systemischen Reaktion (Akute-Phase-Reaktion) des Körpers auf Störungen seiner Homöostase (Entzündungen) durch Infektionen, Gewebeschädigung, Neoplasien und Immunopathien vermehrt (positive APP) oder vermindert (negative APP, Anti-APP) synthetisiert werden. Eine mindestens 25 %ige Änderung der Konzentration innerhalb der ersten 7 Tage nach Beginn einer Entzündung oder Gewebeschädigung wird von einem APP gefordert. Anti-APP sind wesentlich seltener als positive APP und beinhalten folgende Einzelproteine:

- Albumin
- Transferrin
- Transthyretin (Präalbumin)
- α2-HS-Glykoprotein
- α1-Fetoprotein
- Thyroxin-Bindungs-globulin
- Insulin-like-growth-factor I
- Faktor XII

Die Anti-APP haben keine diagnostische Bedeutung, jedoch muss ihre Verminderung im Rahmen von Entzündungen und sonstigen Gewebeschädigungen differentialdiagnostisch bei der Befundinterpretation berücksichtigt werden.

Literatur. Gabay C, Kushner I (1999) Acute-Phase Proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 340:448–454

Anti-A2/RA33

▶ RA33-Antikörper

Anti-Beriberi-Vitamin

▶ Vitamin B1

Antibiotika

Synonym(e). Antibiotikum

Englischer Begriff. antibiotics

Definition. Von Mikroorganismen (oder auch von einigen höheren Pflanzen und Tieren) produzierte niedermolekulare Schutzsubstanzen, die bereits in geringen Mengen Wachstumsprozesse von anderen Mikroorganismen hemmen.

i Der Begriff Antibiotika wurde erstmals von Waksman im Jahre 1941 geprägt und setzt sich zusammen aus anti- (griech.: gegen) und biotikos (griech.: zum Leben gehörig). Heute wird der Begriff auch für Substanzen verwendet, die von natürlich ausgehenden Antibiotika durch Partialsynthese so modifiziert werden, dass sie teilweise verbesserte Eigenschaften erhalten. Seit der Entdeckung des Penicillins durch Alexander Fleming sind bis heute mehrere tausend Antibiotika beschrieben worden, von denen allerdings die wenigsten therapeutisch brauchbar sind. Die wichtigsten molekularen Angriffspunkte von Antibiotika sind die Hemmung der Zellwand-Biosynthese, die Erhöhung der Permeabilität der Cytoplasmamembran, die Blockierung von ▶ **Transkription**, ▶ **Translation**, ▶ **Replikation** oder des Atmungsstoffwechsels.

Literatur. Mutschler E (2001) Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart

Antibiotika-Resistenz

Englischer Begriff. antibiotic resistance

Definition. Die erworbene Unempfindlichkeit gegenüber einem Antibiotikum

i Die wichtigsten Resistenzmechanismen sind das Vorkommen bestimmter Enzyme (Resistenzgene), die ▶ **Antibiotika** chemisch inaktivieren oder der Erwerb von ▶ **Mutationen**, die zu einer veränderten Aufnahme oder zu einem Verlust des Wirkortes führen. Antibiotikaresistenz-▶ **Gene** liegen häufig auf mobilen genetischen Elementen, die mit hoher Frequenz durch horizontalen ▶ **Gentransfer** auf andere Bakterien übertragen werden können. Die unkritische Verwendung von Antibiotika kann dazu führen, dass pathogene Bakterien bei entsprechender Selektion (Hospitalismus) sehr schnell verschiedene Resistenzgene erwerben, sie werden multiresistent.

Literatur. Mutschler E (2001) Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart

Antibiotikum

▶ Antibiotika

Antibody-capture-Assay

Synonym(e). Antikörper-capture-Assay; m-capture-assay; μ -capture-assay

Englischer Begriff. antibody capture assay

Definition. Variante des heterogenen Immunoassays zum Nachweis von Antikörpern.

i Die Durchführung erfolgt als Sandwich-Assay. An eine Festphase (z.B. Röhrchenwand oder Mikrotiterplattenkavität) ist entweder das zu dem bestimmenden Antikörper korrespondierende Antigen oder ein Fänger-Antikörper fixiert. Letzterer hat die Aufgabe, entweder alle Immunglobuline des Patientenserums oder alle Immunglobuline einer Klasse zu binden. Bei der Bindung von IgM spricht man von einem m- oder μ -capture assay.

- Bei Verwendung Antigen-beschichteter Reaktionsgefäße wird der zu bestimmende (für das Antigen spezifische) Antikörper aus dem Patientenserum gebunden. Nach einem Waschschriff wird mit enzymmarkierten Anti-Human-Immunglobulin-Antikörper oder mit einem Anti-Human-Schwerketten-spezifischen Antikörper (z.B. gegen Anti-Human-IgM zur Bestimmung des spezifischen IgM-Antikörpers) inkubiert.
- Bei der Verwendung von Fänger-Antikörper-beschichteten Reaktionsgefäßen sind nach der Seruminkubation die zu bestimmenden Antikörper neben anderen Antikörpern gebunden. Spezifität wird durch die folgende Inkubation mit einem zum zu bestimmenden Antikörper korrespondierenden Antigen hergestellt. Abschließend erfolgt eine Inkubation mit einem enzymmarkierten Antikörper gegen das gebundene Antigen. Die Reaktion kann vereinfacht werden, wenn das Antigen selbst enzymmarkiert wird (sog. Enzyme-labelled-antigen assay).

Den einzelnen Assayschritten sind Waschschriffe (▶ **Washer**) zur Entfernung unspezifischer und ungebundener Probenbestandteile zwischengelagert. Das gekoppelte Enzym kann z.B. eine Phosphatase oder Peroxidase sein, die in der Lage sind, durch Substratumsatz eine Änderung der Farbe oder der Farbintensität des Reaktionsan-

satzes herbeizuführen. Diese ist direkt proportional zur Menge des zu bestimmenden Antigens.

Literatur. www.mikrobio.med.tu-muenchen.de/diagnose/nachweis/immunreaktion3.html

Anti-BPI-Antikörper

▶ BPI-Antikörper

Anti-CAP 57

▶ BPI-Antikörper

Anti-C3bBb-Antikörper

▶ C3-Nephritisfaktor

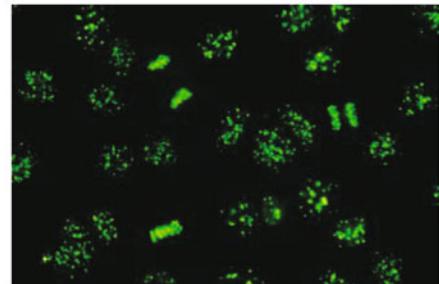
Anti-Centromer-Antikörper

Synonym(e). Autoantikörper gegen Zentromere; Zentromer-Antikörper; ACA; CENP-Antikörper

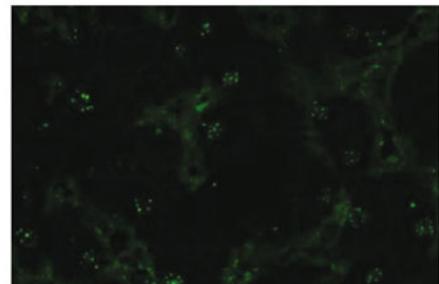
Englischer Begriff. centromere antibodies

Definition. Zielantigene der Antikörper gegen Centromere sind die vier verschiedenen Proteine des Kinetochors Centromer-Protein-A (17 kDa), -B (80 kDa), -C (140 kDa) und -D (50 kDa) (CENP-A, -B, -C, -D). Hauptantigen ist das Centromer-Protein-B, das von allen Seren mit Centromer-Antikörpern erfasst wird.

Funktion und Pathophysiologie. Unmittelbar vor einer Zellteilung besteht jedes Chromosom aus zwei genetisch identischen Hälften, den Chromatiden, die in der Region des Centromers miteinander verbunden sind. Jedes Centromer enthält ein Kinetochor, an dem im Lauf der Mitose Spindelfasern ansetzen und die Chromatide zum jeweiligen Zentriol hinziehen. Die Centromere sind bei Progressiver Systemsklerose Ziel von Autoimmunreaktionen.



Anti-Centromer-Antikörper · Abb. 1 Antikörper gegen Centromere. Substrat HEp-2-Zellen.



Anti-Centromer-Antikörper · Abb. 2 Antikörper gegen Centromere. Substrat Primatenleber.

Probenstabilität. Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

Analytik. Antikörper gegen Centromere können schon vor Beginn der Progressiven Sklerodermie nachgewiesen werden. In der indirekten Immunfluoreszenz (IIFT) zeigt sich auf HEp-2-Zellen ein sehr spezifisches Fluoreszenzmuster, welches durch feine, gleichgroße Granula (in der Regel 46 oder 92 Centromere je Zellkern) charakterisiert ist. Die Granula der Interphase-Zellen sind gleichmäßig über den Zellkern verteilt, bei mitotischen Zellen sind sie je nach Stadium bandförmig in der Medianebene (Metaphase) oder in zwei parallelen, sich den Zentriolen nähernden Bändern (Anaphase) angeordnet. Auf Gewebeschnitten der Primatenleber stellen sich 10 bis 20 über den Zellkern verteilte Granula dar, die im Vergleich zum Bild bei HEp-2-Zellen wesentlich schwächer fluoreszieren und leicht übersehen werden können. Mitotische Zellen sind auf der Leber nur selten zu identifizieren. Einstiegsverdünnung ist 1:100.

Bei verschiedenen sich überlagernden Fluoreszenzmustern sowie zur Bestätigung empfiehlt sich der Nachweis der Antikörper gegen Centromere mit einem monospezifischen Testsystem (ELISA, Immunblot).

Referenzbereich — Erwachsene. negativ

Referenzbereich — Kinder. negativ

Diagnostische Wertigkeit. Mit hoher Spezifität und einer Prävalenz von 80 bis 95 % sind Antikörper gegen Centromere pathognomonisch für die limitierte Form der Progressiven Systemsklerose. Bei der limitierten Form sind die Akren bevorzugt, und die inneren Organe sind nur wenig betroffen. Hierzu gehört die bisher als CREST-Syndrom beschriebene Variante: Calcinosis cutis, Raynaud-Symptomatik, Ösophagus-Starre, Sklerodaktylie, Teleangiektasien.

Literatur. Moroi Y, Peebles C, Fritzler MJ et al (1980) Autoantibody to centromere (kinetochores) in scleroderma sera. Proc Natl Acad Sci 77:1627-1631
Meurer M, Scharf A, Luderschmidt C et al (1985) Centromere antibodies and antibodies against Scl-70 nucleoprotein in progressive systemic scleroderma. Diagnostic and prognostic significance. Dtsch Med Wochenschr 110:8-14

α1-Antichymotrypsin

Synonym(e). Glykoprotein gp 68; ACT

Englischer Begriff. α₁-antichymotrypsin, glycoprotein gp 68

Definition. Plasma-Glykoprotein mit der Eigenschaft eines sensitiven ▶ Akute-Phase-Proteins, das als Serin-Proteinaseinhibitor (Serpin-Superfamilie) und antioxidativ wirksames Protein bedeutende antiinflammatorische Eigenschaften besitzt.

i ACT ist ein vorwiegend in den Hepatozyten, aber auch in einigen extrahepatischen Zellen (Bronchial- und Brustepithelzellen, aktivierten Astrozyten, Monozyten, epididymalen Zellen) synthetisiertes Glykoprotein der Molmasse 55 bis 68 kD und einem Kohlenhydratmassenanteil von 25 %. Dessen Heterogenität führt zur Variation der Molmasse. Genlokalisierung auf Chromosom 14q32. Als positives ▶ Akute-Phase-Protein steigt die Konzentration mehr als 5-fach bei akuten Entzündungen unter der stimulierenden Wirkung von ▶ Interleukin-6, ▶ Interleukin-1 und Glukokortikoiden an. Funktionen:

- Bindung und Inaktivierung spezifisch der Serin-Proteinasen, z.B. Kathepsin G der neutrophilen Granulozyten, Mastzellenchymase, pankreatisches Chymotrypsin, Prostata-Proteinasen der Kallikreinfamilie (Prostata-spezifisches Antigen, PSA) Mit diesen Eigenschaften gehört ACT in die Superfamilie der Serpine (Serin-Proteinaseinhibitoren), die überexprimierte Proteinaseaktivität, z.B. bei Entzündungen inhibieren. Mutationen der Serpine führen zur Abnahme der inhibitorischen Aktivität und damit zur Hyperaktivität entsprechender Proteinase, was pathogenetisch bedeutsam für Emphyse, Leberzirrhosen und Demenz sein kann.
- Antioxidative Eigenschaften mit Hemmung der Superoxidbildung in Granulozyten ACT-Chymotrypsin-Komplex hemmt membrangebundene NADPH-Oxidase der neutrophilen Granulozyten und damit die Superoxiderzeugung
- Bindungsaktivität an DNA mit Hemmung der DNA-Synthese durch Interaktion mit DNA-Polymerase und/oder DNA-Primase.

Mit diesen Funktionen erweist sich ACT als potentes antiinflammatorisches Protein und unterstützt somit den endogenen Protektionsmechanismus bei Entzündungen.

Konzentration im Serum: 0,3 bis 0,6 g/L

Pathogenetische Relevanz besitzt ACT für neurodegenerative Erkrankungen vom Typ der Alzheimer-Erkrankung (u.a. beschleunigt es die Polymerisation von Aβ₁₋₄₂ in die fibrilläre Form).

Klinische Indikationen zur Bestimmung von ACT im Serum/Plasma oder Liquor bestehen zurzeit (noch) nicht. ACT-Bestimmungen dienen überwiegend wissenschaftlichen Zwecken.

Literatur. Zhang S, Janciauskiene S (2002) Multifunctional capability of proteins: α₁-antichymotrypsin and the correlation with Alzheimer's disease. J Alzheimer's Disease 4:115-122

Anticodon

Synonym(e). Antitriplett

Englischer Begriff. anticodon

Definition. Abfolge von drei ▶ Nukleotiden (Nukleotid ▶ Triplett) in einem ▶ Transfer-RNA-Molekül (tRNA), die ▶ komplementär zu einem Drei-Nukleotid-Codon in einer mRNA ist.

i Jede der 20 verschiedenen proteinogenen Aminosäuren wird durch ein spezifisches Enzym mit dem 3'-Ende ihres jeweiligen tRNA-Moleküls verbunden. Die tRNA heftet sich dann mit Hilfe einer bestimmten Gruppe von Nukleotiden an die mRNA. Die ▶ Nukleotidsequenz dieser mitten im Molekül gelegenen Gruppe ist komplementär zu dem entsprechenden ▶ Codon auf der mRNA und wird daher als Anticodon bezeichnet.

Literatur. Watson JD, Gilman M, Witkowski J, Zoller M (1993) Rekombinierte DNA. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin Oxford

Anti-Cyclin-2

▶ CENP-F-Antikörper

Anti-Cyclin I

▶ PCNA-Antikörper

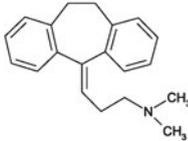
Antidepressiva, trizyklische (TCA)

Englischer Begriff. tricyclic antidepressants

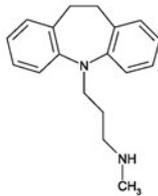
Definition. Pharmaka mit 3-Ring-Struktur und antidepressiver Wirkung.

Struktur. Zu den TCA im engeren Sinne gehören Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin, Dosulepin (Dothiepin), Doxepin, Imipramin, Lofepramin, Nortriptylin, Protriptylin.

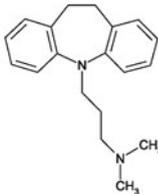
Maprotilin und Mianserin gehören zu den tetrazyklischen Antidepressiva.



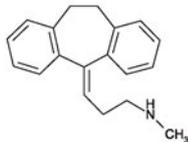
Antidepressiva, trizyklische (TCA) · Abb. 1 Amitriptylin



Antidepressiva, trizyklische (TCA) · Abb. 2 Desipramin



Antidepressiva, trizyklische (TCA) · Abb. 3 Imipramin



Antidepressiva, trizyklische (TCA) · Abb. 4 Nortriptylin

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Die folgenden Angaben beziehen sich in erster Linie auf Amitriptylin/Nortriptylin und Imipramin/Desipramin. Nach oraler Gabe werden die Pharmaka gut enteral resorbiert und im Gewebe angereichert. Amitriptylin wird zu Nortriptylin und Imipramin zu Desipramin metabolisiert. Im weiteren werden die Verbindungen am Stickstoff demethyliert, hydroxyliert und als Konjugate renal eliminiert.

Halbwertszeit. S. Tabelle 1.

Funktion und Pathophysiologie. Bei Intoxikation sind Körpertemperatur und Blutdruck oft erhöht. Es treten Arrhythmien und Krämpfe auf, sowie schließlich Atemdepression und Koma.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Plasma

Antidepressiva, trizyklische (TCA) · Tab. 1

Amitriptylin	17 bis 40 h
Clomipramin	20 bis 37 h
Desipramin	15 bis 48 h
Dosulepin	11 bis 40 h
Doxepin	8 bis 25 h
Imipramin	6 bis 20 h
Lofepramin	10 bis 20 h
Nortriptylin	18 bis 56 h
Protriptylin	50 bis 200 h

Analytik. Immunoassay (Gruppennachweis), HPLC, GC, GC-MS

Des-: Desipramin

Nor-: Nortriptylin

Antidepressiva, trizyklische (TCA) · Tab. 2

Plasmakonzentration (mg/L)			
	therapeutisch	toxisch (ab)	komatös-letal (ab)
Amitriptylin	?	0,5	1,5
Amitriptylin + Nor-	0,06 bis 0,2	0,5	1,5
Clomipramin	0,02 bis 0,25	0,4	1
Dosulepin	0,02 bis 0,3	0,8	1
Doxepin	0,01 bis 0,2	0,5 bis 1	2 bis 4
Imipramin	0,05 bis 0,15	1	1,5 bis 2
Imipramin + Des-	0,2 bis 0,3	0,5	?
Lofepramin	0,003 - 0,01	?	?

Diagnostische Wertigkeit. Verdacht auf Intoxikation, therapeutisches drug monitoring.

Literatur. Degel F, Steimer W, Birkhahn HJ et al (2002) Neuroleptika und Antidepressiva. In: Külpmann WR (Hrsg) Klinisch-toxikologische Analytik. Wiley-VCH, Weinheim, S 319–363

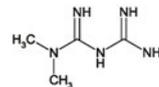
Antidermitisfaktor

► Pantothensäure

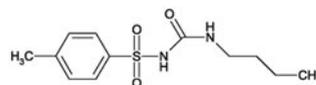
Antidiabetika, orale

Englischer Begriff. antidiabetics

Struktur. Sulfonylharnstoffderivate, z.B. Glibenclamid; Biguanide, z.B. Metformin



Antidiabetika, orale · Abb. 1 Metformin



Antidiabetika, orale · Abb. 2 Tolbutamid

Molmasse. Sulfonylharnstoffe, Tolbutamid: 270,35 g; Biguanide, Metformin: 129,17 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Bei oraler Gabe von Glibenclamid beträgt die Bioverfügbarkeit über 90 %. Glibenclamid wird hepatisch metabolisiert, sodass sich im Urin fast ausschließlich Metabolite finden. Bei oraler Gabe von Metformin beträgt die Bioverfügbarkeit 50 bis 60 %. Metformin wird unverändert renal eliminiert.

Halbwertszeit.

Antidiabetika, orale · Tab. 1

Glibenclamid	4 bis 12 h
Tolbutamid	4 bis 12 h
Metformin	0,7 bis 2,7 h

Funktion und Pathophysiologie. Glibenclamid:

Hypoglykämie kann auftreten

- bei Überdosierung
- bei verlangsamttem Abbau von Glibenclamid bedingt durch Kompetition um die entsprechenden Enzyme bei Komedikation
- bei Freisetzung aus der Proteinbindung (> 98 % gebunden) durch andere Medikamente (z.B. Sulfonamide, Phenylbutazon, Phenprocoumon)
- bei verlangsamtter renaler Elimination

Metformin:

Metformin senkt die Blutglukose bis zur Normoglykämie bei Anwesenheit von Insulin. Es besteht die Gefahr der Laktacidose, u.a. bei Niereninsuffizienz, Hypoxie, gestörter Leber- und Pankreasfunktion, Alkoholismus.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Plasma

Analytik. HPLC

Antidiabetika, orale · Tab. 2

Plasmakonzentration (mg/L)			
	therapeutisch	toxisch (ab)	komatös-letal (ab)
Glibenclamid	0,1 bis 0,2	0,6	2
Tolbutamid	50 bis 100	120	640
Metformin	0,1 bis 1,0	?	85

Diagnostische Wertigkeit. Verdacht auf Intoxikation, Prüfung der Compliance. In der Regel wird die Einstellung an Hand der Glukosekonzentration im Plasma bzw. der HbA_{1c}-Konzentration im Blut überprüft. ► **Insulin**

Literatur. Wellhöner HH (1997) Pharmakologie und Toxikologie. 6. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 179–188

Antidiuretisches Hormon

Synonym(e). ADH; (Arginin-)Vasopressin; Adiuretin

Englischer Begriff. antidiuretic hormone, b-hypophaminne, vasopressin

Struktur. Zyklisches Hexapeptid mit einer Tripeptid-Seitenkette, Nonapeptidhormon, 9 Aminosäuren.

Desmopressin ist ein synthetisches Analogon 1-Desamino-8-D-arginin-vasopressin (Abk. DDAVP); mit stärkerer und längerer antidiuretischer Wirkung; bewirkt auch

Freisetzung des von Willebrand-Faktors aus dem Endothel.

Molmasse. 1060 D

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. ADH wird in den supraoptischen und paraventriculären Kernen des Hypothalamus gebildet und im Hypophysenhinterlappen gespeichert.

Die ADH-Sekretion wird durch Erhöhung des effektiven osmotischen Drucks, Verminderung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens, Durst, bestimmte Medikamente (z.B. Barbiturate) und emotionale Einflüsse gefördert. Durch niedrigen effektiven osmotischen Druck, erhöhtes extrazelluläres Flüssigkeitsvolumen und Alkohol wird ADH-Sekretion verringert.

Die Wirkung erfolgt über einen second messenger besonders an den distalen Tubuli und Sammelrohren der Niere, Wasserretention und Harnkonzentrierung durch Permeabilitätssteigerung; Vasokonstriktion und Förderung der Hämostase durch gesteigerte Synthese von Blutgerinnungsfaktor VIII.

Halbwertszeit. 10–20 Min.

Funktion und Pathophysiologie. Peptide mit ADH-Wirkung sind ektopt bei Bronchial-Ca, Pankreas-Ca, NNR-Ca, Prostata-Ca, Corpus-Ca und Hodgkin-Lymphom nachweisbar.

Es besteht eine zirkadiane Rhythmik mit hohen Werten in der Nacht und niedrigen Werten am Tage.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum oder EDTA-Plasma

Probenstabilität. Serum/Plasma:

6 Tage bei 4–8 °C

1 Tag bei 20–25 °C

Plasma stabil für 4 Wochen bei –20 °C oder bis zu 3 Monate nach dem Zusatz von 500 kIU Trasylol (Bayer) pro ml Blut.

Die Blutprobe soll innerhalb von 30 Min. nach Abnahme abzentrifugiert und das Plasma eingefroren werden. ADH wird sonst durch Peptidasen zerstört.

Präanalytik. EDTA-Plasma empfohlen; Blutentnahme in gekühlten Röhrchen, Zentrifugation innerhalb 30 Min. bei 4 °C, Plasma entfernen und bei mindestens –20 °C tiefrieren.

Serum ergibt niedrigere Werte.

Analytik. RIA nach Extraktion der Probe zum Beispiel in einer Sep-Pak C₁₈-Säule.

Die kommerziell verwendeten Kits sind gegen den 1st International Standard für Arginin Vasopressin kalibriert.

Konventionelle Einheit. ng/l

Internationale Einheit. pmol/l

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.

ng/l × 0,93 = pmol/l

Referenzbereich — Erwachsene. < 7,80 ng/l

Indikation. Differentialdiagnose der Polyurie. ADH wird auch als Tumormarker eingesetzt.

Interpretation. ↑ Tumoren mit Sekretion von Peptiden mit ADH-Wirkung (besonders beim kleinzelligen Bronchial-Ca)

→ primäre (psychogene) Polydipsie

→ renaler Diabetes insipidus

↓ Diabetes insipidus centralis

Die Bestimmung erfolgt auch im Rahmen eines Durstversuchs.

Diagnostische Wertigkeit. Die basale ADH-Konzentration in der Peripherie liegt häufig unterhalb der Nachweisgrenze. Relevanz bei ADH-Funktionstest, Desmopressin-Test und Durstversuch.

Literatur. Robertson GL (1994) The Use of Vasopressin Assays in Physiology and Pathophysiology. *Semin Nephrol* 14:368–383

Robertson GL (2001) Antidiuretic Hormone. Normal and Disordered Function. *Endocrinol Metab Clin North Am* 30:671–694

Anti-DNS-Topoisomerase I-Antikörper

► Scl70-Antikörper

Anti-dsDNS-Antikörper

► Doppelstrang-DNA-Antikörper

Anti-ENA

► Autoantikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene

Anti-Endomysium-Antikörper

► Gewebstransglutaminase-Antikörper

Anti-GBV-C

► Anti-HGV-Antikörper

Antigen

Synonym(e). Immunogen

Englischer Begriff. antigen, immunogen

Definition. Molekül, das über die Stimulation von B- oder T-Zellen eine Immunantwort auslöst und mit deren Produkten (Immunglobulin, T-Zellrezeptor) reagiert.

i Antigene müssen, um der Definition zu genügen, bestimmte Eigenschaften besitzen:

- **Molekülgröße:** Die meisten Antigene haben Molmassen > 10 kD. Aber auch kleinere Moleküle können eine Immunantwort auslösen. Als Hapten bezeichnet man Moleküle, die aufgrund der zu geringen Molmasse nicht dazu in der Lage sind, das Immunsystem zu stimulieren. Sie können jedoch, an Trägermoleküle gebunden, durchaus antigen wirksam sein.
- **Komplexität:** Zusätzlich zu einer gewissen Größe müssen antigenwirksame Moleküle auch über eine Komplexität verfügen. Lineare, gleichförmig strukturierte Ketten lösen keine Antikörperbildung aus. Proteinantigene enthalten meist mindestens 20 verschiedene Aminosäuren, die Sekundär- und Tertiärstrukturen bilden.
- **Digestion durch phagozytäre Enzyme:** Eine weiteres wichtiges Charakteristikum von Antigenen ist ihre Verdauung durch phagozytäre Enzyme. Sie ermöglicht erst ihre Präsentation auf der Zelloberfläche und löst beispielsweise über den T-Zellrezeptor eine Immunantwort aus.
- **Erkennung als "Fremd":** Die Präsentation prozessierter Antigene über den T-Zellrezeptor hilft dem Organismus, diese als eigen oder fremd zu erkennen. Über klonale Selektion auf der Ebene der immaturren B-Zellen findet ein Lernprozess statt, der eine Immunreaktion gegen eigene Stoffe unterdrückt.

Wichtige Begriffe:

- **Auto-Antigene:** Auto-Antigene kommen in der Regel als Proteine oder Glykoproteine vor, die von Antigen-prä-

sentierenden Zellen phagozytiert und präsentiert werden. Extrazelluläre Antigene werden über MHC-II Moleküle den CD4-positiven T-Zellen präsentiert. Virale und intrazelluläre Antigene werden über MHC I-Moleküle CD8-positiven T-Zellen präsentiert. Beide Arten von Antigenen induzieren T- und B-Zell-Antworten

- **Superantigen:** Bakterielle (Exo-)Toxine, die nicht klassisch prozessiert/präsentiert werden, können direkt an MHC-II-Moleküle binden und T-Zellen aktivieren. Aktiviert werden die T-Zell-Klone, die V β -Elemente exprimieren können. Beispiele für Superantigene sind: Staphylokokken-Exotoxine A, G, TSST-1, aber auch Toxine von anderen Bakterien. Auch einige virale Proteine mit Superantigen-Aktivität sind beschrieben (z.B. HIV 1).

Literatur. Cruise JM, Lewis RE (1999) Atlas of Immunology. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Antigen-capture-Assay

Englischer Begriff. antigen capture assay

Definition. Variante des heterogenen Immunoassays zum Nachweis von Antigenen.

i Die Durchführung erfolgt als Sandwich-Assay. Ein für das zu bestimmende Antigen spezifischer Antikörper ist an eine Festphase (Röhrchenwand oder Mikrotiterplattenkavität) fixiert. Nach Zugabe der Patientenprobe bindet das in ihr enthaltene Antigen an diesen Antikörper. Nach einem Spülschritt wird ein zweiter, gegen das Antigen gerichteter, markierter (z.B. mit einem Enzym oder radioaktiven Isotop oder mit einer fluoreszierenden oder chemilumineszierenden Gruppe) Antikörper zugegeben. Dieses Prinzip ist in vielen Immunoassays verwirklicht, z.B. dem immunoradiometrischen Assay (IRMA), dem enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) oder dem immunoluminometrischen Assay (ILMA). Detektierbar sind mit dem Antigen-capture Assay nur Antigene, die mindestens zwei antigene Determinanten aufweisen, also in der Lage sind, zwei Antikörper zu binden.

Den einzelnen Assayschritten sind Inkubationszeiten und Waschschriffe zur Entfernung unspezifischer und ungebundener Probenbestandteile zwischengelagert. Das an den Antikörper gekoppelte Enzym kann z.B. eine Phosphatase oder Peroxidase sein, die in der Lage sind, durch Substratsatz eine Änderung der Farbe oder der Farbintensität des Reaktionsansatzes herbeizuführen (ELISA). Diese ist, wie die Radioaktivität (RIA), Chemilumineszenz oder Fluoreszenz direkt proportional zur Menge des zu bestimmenden Antigens.

Literatur. www.mikrobio.med.tu-muenchen.de/diagnose/nachweis/immunreaktion3.html

Antigene Determinante

► Epitop

Antigenexzess

► Antigenüberschuss

Antigen-Mimikry

► Mimikry, molekulares

Antigenpräsentierende Zelle

► Dendritische Zelle

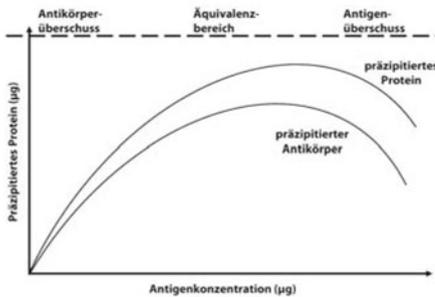
Antigenpräsentierende Zellen

▶ APC

Antigenüberschuss

Synonym(e). Antigenexzess

Definition. Konzentrationsbereich, in dem Antigene nur zum Teil durch vorliegende ▶ **Antikörper** gebunden sind. Es liegen lösliche ▶ **Immunkomplexe** vor.



Antigenüberschuss · Abb. 1 Nach: Heidelberger M, Kendall FE (1935) Journal of Experimental Medicine 62:697

i In immunchemischen Untersuchungsansätzen liegen Antigene und Antikörper in unterschiedlichen Mengenverhältnissen vor.

Übersteigt die Menge des Antigens bei weitem die Anzahl der Antikörperbindungsstellen, so liegt ein Antigenüberschuss vor. Die vorhandenen Antikörper binden an die Antigene und bilden lösliche Immunkomplexe, es liegen jedoch noch freie Antigene vor. Durch Immunturbidimetrie/Immunnephelometrie werden nur die Immunkomplexe erfasst, die noch freien Antigene entgehen der Messung (high-dose-hook-Effekt). Um die der wahren Antigenkonzentration entsprechende Lichtstreuung/-absorption zu erhalten, muss bei konstanter Antikörperkonzentration die Probe so stark verdünnt werden, dass ein Antikörperüberschuss vorliegt. Es entstehen auch dann lösliche Immunkomplexe, allerdings mit freien Antikörperbindungsstellen. An diese wiederum kann vermehrt vorhandenes Antigen binden und durch Bildung zusätzlicher Immunkomplexe die Lichtstreuung/-absorption bei der Messung erhöhen.

Literatur. Thomas L (Hrsg) (2005) Labor und Diagnose. 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1918f

Anti-Gliadin

▶ Gliadin-Antikörper

Antiglobulin-Test

▶ Coombs-Test

Anti-GMA (Granulozytenmembran-Antigen)

▶ Autoantikörper, gegen Granulozytenmembran

Anti-Golgi-Apparat-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen Golgi-Apparat-Antigene

Anti-gp210

▶ Glykoprotein 210-Antikörper

Antihämophiles Globulin A

▶ Gerinnungsfaktor VIII

Antihämophiles Globulin B

▶ Gerinnungsfaktor IX

Antihämorrhagisches Vitamin

▶ Vitamin K

Anti-HAV-Antikörper

Synonym(e). Antikörper gegen Hepatitis-A-Virus; Hepatitis-A-Antikörper; IgG/IgM-Anti-HAV; Anti-HAV-Gesamt (IgG und IgM)

Englischer Begriff. antibody to HAV; anti-HAV; total (IgG/IgM) anti-HAV

Definition. Spezifische ▶ **Immunglobuline** der Klasse G und M (IgG, IgM) gegen Antigene des Hepatitis-A-Viruskapsids (▶ **Hepatitis-A-Antigen**)

Struktur. ▶ **Glykoproteinmoleküle**; gemeinsame Grundstruktur, bestehend aus zwei schweren und zwei leichten Ketten, die durch Disulfidbrücken miteinander verbunden sind.

Molmasse. IgG 150 kD; IgM 950 kD

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Anti-HAV-IgM Antikörper sind die primäre Immunantwort auf die Erstinfektion mit HAV (▶ **Hepatitisviren**); Anti-HAV-IgG Antikörper sind bei der Erstinfektion die Zweitantikörper; bei erneutem Kontakt die Erstantikörper (sekundäre Antikörperantwort).

Synthese durch Plasmazellen im Knochenmark nach Kontakt mit viralen Antigenen; etwa die Hälfte der spezifischen IgG-Antikörper ist im Plasma, die andere Hälfte in den Körperflüssigkeiten verteilt; etwa 75 % von Anti-HAV-IgM liegt im Plasma vor; bei Schwangerschaft wird mütterliches Anti-HAV-IgG diaplazentar auf den Feten übertragen; der Abbau spezifischer Antikörper folgt den Regeln des Plasmaprotein-Katabolismus.

Halbwertszeit. Anti-HAV-IgG: 11 bis 21 Tage; maternales IgG: 30 Tage; Anti-HAV-IgM: 5 Tage

Funktion und Pathophysiologie. Anti-HAV (IgG und IgM) sind **virusneutralisierend** und vermitteln Schutz vor Infektion.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma (Heparin-, Citrat-, EDTA-); hämolytische und stark lipämische Proben nicht verwertbar.

Probenstabilität. Stabil in Serum/Plasma bei Raumtemperatur bis 7 Tage, bei 2 bis 8 °C bis 14 Tage, bei -20 °C über Jahre; Verlust der Antikörperaktivität insbesondere des IgM-Anteils durch wiederholtes Auftauen und Einfrieren.

Präanalytik. Keine besonderen Anforderungen an Probengewinnung und Aufarbeitung; für den Versand potentiell infektiöser Proben müssen die "Regelungen für die Beförderung von ansteckungsgefährlichen Stoffen – Brief National" der Deutschen Post AG und der Deutschen Lufthansa Cargo AG beachtet werden, Details

auf der Internet-Seite des ► **Robert-Koch-Instituts**, Berlin (<http://rki.de>).

Analytik. Kompetitiver Enzymimmunttest (► **Enzymimmunoassay**) als Festphasen- oder Mikropartikel-Test

Konventionelle Einheit. Meistens kommen **qualitative** Tests zum Einsatz: nachweisbar/nicht nachweisbar. Quantitative Messung: mIU/mL; mit den modernen Enzymimmunttesten ist eine Quantifizierung ohne Probenverdünnung bis 100 mIU/mL möglich.

Für die standardisierte Messung und Quantifizierung von Anti-HAV steht ein Referenzimmunglobulin der Weltgesundheitsorganisation und ein Referenzserum des Prüflabors für In-vitro-Diagnostika (IVD) am ► **Paul-Ehlich-Institut (PEI-IVD)**, Langen, zur Verfügung.

Internationale Einheit. IU/L

Referenzbereich — Erwachsene. Nicht nachweisbar; Immunität ≥ 20 IU/L

Referenzbereich — Kinder. Nicht nachweisbar; Immunität ≥ 20 IU/L

Indikation.

- Prüfen auf Immunität gegen Hepatitis A Virus nach Infektion oder Impfung
- Ausschluss einer frischen Infektion

Interpretation. Anti-HAV (IgG und IgM)-Tests erfassen sowohl IgG-Antikörper als auch IgM-Antikörper gegen HAV, sie reagieren daher bei akuten und bei abgelaufenen Infektionen positiv; zur Unterscheidung muss ein IgM-spezifischer Anti-HAV-Test (► **Anti-HAV-IgM**) angeschlossen werden.

Anti-HAV-IgM ist noch vor Erkrankungsbeginn in hohen Konzentrationen im Blut vorhanden, daher sind Anti-HAV-Gesamt-Tests bereits zu Beginn eine Hepatitis-A-Erkrankung positiv; ein zu diesem Zeitpunkt negatives Testergebnis schließt eine Hepatitis-A-Virusinfektion als Ursache der akuten Hepatitis aus.

- Bei natürlicher Infektion erscheinen Anti-HAV-IgG einige Tage nach Erkrankungsbeginn im Blut und bleiben in der Regel lebenslang nachweisbar.
- Durch aktive Hepatitis-A-Schutzimpfung induzierte Antikörper erscheinen ab der 3. Woche, nach kompletter Impfung können die Impfantikörper mehr als 10 Jahre persistieren.
- Anti-HAV-negative Personen sind empfänglich für eine HAV-Infektion.

Diagnostische Wertigkeit. Sehr zuverlässiger serologischer Marker:

- zeigt außerhalb einer akuten Hepatitis eine abgelaufene HAV-Infektion oder den Zustand nach aktiver Impfung an;
- beweist Immunität gegen eine HAV-Infektion; nur bei schwer gestörter Antikörperbildung ist ein falsch negatives Testergebnis zu erwarten.
- Durch die hohe Sensitivität der Testverfahren sind mit maternalen Antikörpern oder durch Blut und Blutprodukte passiv übertragene Anti-HAV-Antikörper bis zu einem Jahr nachweisbar; ggf. muss durch Verlaufskontrolle die Herkunft der Antikörper geklärt werden.

Literatur. Frösner GG (1991) Hepatitis A virus. In: Belshe RB (ed) Textbook of Human Virology. 2nd edn. Mosby Year Book, St. Louis, pp 498–516

Anti-HAV-IgM-Antikörper

Synonym(e). IgM-Antikörper gegen Hepatitis-A-Virus; Hepatitis-A-IgM-Antikörper; IgM-Anti-HAV

Englischer Begriff. IgM antibody to HAV, IgM anti-HAV

Definition. Spezifische ► **Immunglobuline** der Klasse M (IgM) gegen ► **Antigene** des Hepatitis-A-Viruskapsids.

Struktur. ► **Glykoproteinmoleküle**, bestehend aus zwei schweren und zwei leichten Ketten, durch Disulfidbrücken miteinander verbunden.

Molmasse. 950 kD

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Anti-HAV-IgM Antikörper sind die primäre Immunantwort auf die Erstinfektion mit HAV (siehe ► **Hepatitisviren**); Synthese durch Plasmazellen im Knochenmark nach Kontakt mit Hepatitis-A viralen Antigenen; etwa 75 % von Anti-HAV-IgM liegt im Plasma vor; der Abbau spezifischer IgM-Antikörper folgt den Regeln des Plasmaprotein-Katabolismus.

Halbwertszeit. 5 Tage

Funktion und Pathophysiologie. Anti-HAV-IgM sind virusneutralisierend und vermitteln Schutz vor Infektion.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma (Heparin-, Citrat-, EDTA-); hämolytische und stark lipämische Blutproben sind nicht verwertbar.

Probenstabilität. Stabil in Serum/Plasma bei Raumtemperatur bis 3 Tage, bei 2 bis 8 °C bis 14 Tage, bei -20 °C über Jahre; Verlust der IgM-Antikörperaktivität durch wiederholtes Auftauen und Einfrieren.

Präanalytik. Keine besonderen Anforderungen an Probengewinnung und Aufarbeitung; für den Versand potentiell infektiöser Proben müssen die "Regelungen für die Beförderung von ansteckungsgefährlichen Stoffen – Brief National" der Deutschen Post AG und der Deutschen Lufthansa Cargo AG beachtet werden; Details auf der Internet-Seite des ► **Robert-Koch-Instituts**, Berlin (<http://rki.de>).

Analytik. Anti- μ -capture-Enzymimmunttest (siehe ► **Enzymimmunoassay**) als Festphasen- oder Mikropartikel-Test

Konventionelle Einheit. Qualitativ: nachweisbar/nicht nachweisbar; Testhersteller abhängige Ergebniseinheiten, häufig als Verhältnis von Signal der Probe (S) zu Signal der negativen Kontrolle (N) S/N.

Referenzbereich — Erwachsene. Nicht nachweisbar

Referenzbereich — Kinder. Nicht nachweisbar

Indikation. Diagnose oder Ausschluss einer frischen Hepatitis A:

- Bestimmung von Anti-HAV-IgM in allen Fällen von akuter Hepatitis unbekannter Ätiologie;
- auch nach der akuten Phase einer Hepatitis noch sinnvoll, da Anti-HAV-IgM bis sechs Monate nachweisbar bleibt;
- Untersuchung bei Personen in der Umgebung von Hepatitis-A-Erkrankten, wenn ein enger Kontakt oder eine gemeinsame Exposition vorliegen.

Interpretation.

- Der Nachweis von Anti-HAV-IgM beweist eine akute Infektion.

Anti-HAV-Gesamt (IgG und IgM)

► **Anti-HAV-Antikörper**

- Anti-HAV-IgM ist bereits am Beginn der Erkrankung nachweisbar und verschwindet zwischen sechs Wochen und sechs Monaten.
- Bei protrahierten Verläufen bleibt Anti-HAV-IgM bis zu einem Jahr nachweisbar.

Diagnostische Wertigkeit. Zuverlässiger und hoch spezifischer Parameter; eine Beeinträchtigung der Messung durch hohe Anti-HAV-IgG-Werte in der Probe ist in den modernen Testsystemen ausgeschlossen.

Die Testhersteller definierten Grenzwerte zwischen positiven und negativen Anti-HAV-IgM Ergebnissen liegen weit oberhalb der Nachweisgrenze, damit wird sicher gestellt, dass positive Resultate zuverlässige Marker einer klinisch manifesten, akuten Hepatitis A oder der frühen Rekonvaleszenz sind.

- Wiederholungsuntersuchungen in einer zweiten Serumprobe sind normalerweise nicht notwendig.
- Negative Resultate sind möglich bei sehr früh oder sehr spät im Verlauf der Infektion gewonnenen Proben; in diesen Fällen liegt das Signal der Probe (S) signifikant höher als bei negativen Kontrollen ($S/N > 2$).
- Sehr selten werden schwach positive Anti-HAV-IgM-Werte bei anderen (Infektions-)Erkrankungen messbar, z.B. bei akuten Epstein-Barr Virus-Infektionen oder Autoimmunerkrankungen.
- Nur bei schwer gestörter Antikörperbildung ist ein falsch negatives Testergebnis zu erwarten.

Literatur. Frösner GG (1991) Hepatitis A virus. In: Belshe RB (ed) Textbook of human virology. 2nd edn. Mosby Year Book, St. Louis, pp 498–516

Anti-HBc-Antikörper

Synonym(e). Antikörper gegen Hepatitis-B-Virus-core-Antigen; IgG/IgM-Anti-HBc; Anti-HBc-Gesamt (IgG und IgM)

Englischer Begriff. antibody to HBc (anti-HBc), total (IgG/IgM) anti-HBc

Definition. Spezifische ▶ **Immunglobuline** der Klasse G und M (IgG, IgM) gerichtet gegen Antigene des Hepatitis-B-Viruskapsids (▶ **Hepatitis-B-core-Antigen**)

Struktur. ▶ **Glykoproteinmoleküle**; gemeinsame Grundstruktur, bestehend aus zwei schweren und zwei leichten Ketten, die durch Disulfidbrücken miteinander verbunden sind.

Molmasse. IgG 150 kD; IgM 950 kD

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Anti-HBc-IgM Antikörper stellen die primäre, T-zellunabhängige B-Zellantwort auf die Erstinfektion mit HBV (siehe ▶ **Hepatitisviren**) dar; Anti-HBc-IgG Antikörper sind bei der Erstinfektion die Zweitantikörper; bei erneutem Kontakt die Erstantikörper (sekundäre Antikörperantwort); Synthese durch Plasmazellen im Knochenmark nach Kontakt mit dem Hepatitis-B-Core-Antigen.

Etwa die Hälfte der spezifischen IgG-Antikörper ist im Plasma, die andere Hälfte in den Körperflüssigkeiten verteilt; etwa 75 % von Anti-HBc-IgM liegt im Plasma vor; bei Schwangerschaft wird mütterliches Anti-HBc-IgG diaplazentar auf den Feten übertragen; der Abbau spezifischer Antikörper folgt den Regeln des Plasmaprotein-Katabolismus.

Halbwertszeit. Anti-HBc-IgG 11 bis 21 Tage, maternale IgG 30 Tage; Anti-HBc-IgM 5 Tage

Funktion und Pathophysiologie. Anti-HBc (IgG und IgM) sind **nicht** virusneutralisierend und tragen nicht zur Viruseliminierung bei.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma (Heparin-, Citrat-, EDTA-), hämolytische und stark lipämische Proben nicht verwertbar.

Probenstabilität. Stabil in Serum/Plasma bei Raumtemperatur bis 7 Tage, bei 2 bis 8 °C bis 14 Tage, bei -20 °C über Jahre, Verlust der Antikörperaktivität insbesondere des IgM-Anteils durch wiederholtes Auftauen und Einfrieren.

Präanalytik. Keine besonderen Anforderungen an Probengewinnung und Aufarbeitung; für den Versand potentiell infektiöser Proben müssen die "Regelungen für die Beförderung von ansteckungsgefährlichen Stoffen – Brief National" der Deutschen Post AG und der Deutschen Lufthansa Cargo AG beachtet werden; Details auf der Internet-Seite des ▶ **Robert-Koch-Instituts**, Berlin (<http://rki.de>).

Analytik. Kompetitiver Enzymimmuntest (▶ **Enzymimmunoassay**) als Festphasen- oder Mikropartikel-Test

Konventionelle Einheit. Überwiegend kommen **qualitative** Tests zum Einsatz (nachweisbar/nicht nachweisbar); für die standardisierte Messung und **Quantifizierung** der Anti-HBc-Konzentration stellt das Prüflabor für In-vitro-Diagnostika (IVD) des ▶ **Paul-Ehrlich-Instituts** (PEI-IVD), Langen, ein Referenzstandard zur Verfügung. Mit den modernen Enzymimmuntesten ist eine Quantifizierung ohne Probenverdünnung bis 2 PEI-Einheiten/mL möglich; in der Literatur finden sich häufig noch Titerangaben.

Referenzbereich — Erwachsene. Nicht nachweisbar

Referenzbereich — Kinder. Nicht nachweisbar

Indikation.

- Nachweis der akuten, chronischen und abgelaufenen HBV-Infektion
- Marker für die Durchseuchung mit HBV

Interpretation. Anti-HBc-Gesamt-Tests erfassen sowohl IgG-Antikörper als auch IgM-Antikörper gegen HBc, sie reagieren daher bei akuten und bei abgelaufenen Infektionen positiv; ein positiver Anti-HBc-Befund bei klinisch akuter Hepatitis erfordert die Untersuchung auf ▶ **Anti-HBc-IgM**.

Anti-HBc tritt bereits in der späten Inkubationsphase unmittelbar nach HBsAg und zeitgleich mit dem Transaminasen-Anstieg (siehe ▶ **Transaminasen-GLDH-Quotient**, ▶ **De Ritis-Quotient**) auf.

Ein negativer Befund bei Beginn einer akuten Hepatitis schließt HBV als Ursache praktisch aus; in der diagnostischen Lücke zwischen dem Verschwinden von HBsAg und dem Auftreten von Anti-HBs ist Anti-HBc (IgG und IgM) der einzige Hinweis auf eine kürzliche HBV-Infektion.

Anti-HBc-IgG bleibt jahrzehntelang positiv, daher bester epidemiologischer Marker einer ausgeheilten oder bestehenden Infektion (Inkubationszeit und defekte Antikörperproduktion ausgenommen).

Im Vergleich zur akuten HBV-Infektion (Anti-HBc-Titer 10^4) sind bei chronischen HBV-Trägern mit hoher Virämie und HBeAg-Trägern 10 bis 100fach höhere Anti-HBc-Werte messbar.

Anti-HBc ohne Nachweis von HBsAg schließt HBV als ätiologische Ursache einer chronischen Hepatitis nicht aus. Der gleichzeitige Nachweis von Anti-HBe deutet auf kontinuierliche Expression von HBcAg und HBeAg in der Leber hin; in diesen Fällen gelingt mit sehr empfindlichen

Nukleinsäureamplifikationstechniken häufig der Nachweis von HBV-DNA.

Diagnostische Wertigkeit. Die Sensitivität (► Sensitivität, diagnostische) der Anti-HBc-Tests ist gut, akute Infektionen werden praktisch nicht übersehen; über Jahrzehnte fallen die Anti-HBc-Werte nur bei wenigen Patienten unter die Nachweisgrenze ab; bei chronischer HBV-Infektion sind die Anti-HBc-Werte gewöhnlich sehr hoch, Ausnahme: Immundefizienz oder Auftreten von HBc/HBe-negativen HBV-Varianten.

Die Spezifität (► Spezifität, diagnostische) der Anti-HBc-Tests leidet unter einem Serumfaktor, der die Bindung von markiertem Anti-HBc an das rekombinante HBcAg nicht-spezifisch hemmt. Durch Reduktion der Sensitivität kann die Spezifität erhöht werden; die meisten kommerziellen Testsysteme sind so eingestellt, dass sie bei hoher Sensitivität 1 bis 3 % nicht-spezifische Ergebnisse liefern. Nicht-spezifische Ergebnisse sind meistens schwach positiv und bei Testwiederholung grenzwertig; andere serologische HBV-Marker sind gewöhnlich negativ.

Literatur. Niermeyer P, Gips CH, Huizenga JR et al (1980) Anti-HBc titers and immunoglobulin (M/G) classes in acute, chronic and resolved hepatitis B. *Hepatology* 27:271–276

Anti-HBc-Gesamt (IgG und IgM)

► Anti-HBc-Antikörper

Anti-HBc-IgM-Antikörper

Synonym(e). IgM-Antikörper gegen Hepatitis-B-(Virus)-core-Antigen; Hepatitis-B-core-IgM-Antikörper; IgM-Anti-HBc

Englischer Begriff. IgM antibody to hepatitis B virus core antigen, IgM anti-HBc

Definition. Spezifische ► Immunglobuline der Klasse M (IgM) gegen ► Antigene des Hepatitis-B-Viruskapsids (► Hepatitis-B-core-Antigen).

Struktur. ► Glykoproteinmoleküle, bestehend aus zwei schweren und zwei leichten Ketten, die durch Disulfidbrücken miteinander verbunden sind.

Molmasse. 950 kD

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Anti-HBc-IgM-Antikörper stellen die primäre, T-zellunabhängige B-Zellantwort auf die Erstinfektion mit HBV (► Hepatitisviren) dar; Synthese durch Plasmazellen im Knochenmark nach Kontakt mit dem ► Hepatitis-B-core-Antigen; etwa 75 % von Anti-HAV-IgM liegt im Plasma vor; der Abbau spezifischer IgM-Antikörper folgt den Regeln des Plasmaprotein-Katabolismus.

Halbwertszeit. 5 Tage

Funktion und Pathophysiologie. Anti-HBc-IgM Antikörper sind nicht virusneutralisierend.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma (Heparin-, Citrat-, EDTA-), hämolytische und stark lipämische Blutproben nicht verwertbar.

Probenstabilität. Stabil in Serum/Plasma bei Raumtemperatur bis 3 Tage, bei 2 bis 8 °C bis 14 Tage, bei –20 °C über Jahre; Verlust der IgM-Antikörperaktivität durch wiederholtes Auftauen und Einfrieren

Präanalytik. Keine besonderen Anforderungen an Proben Gewinnung und Aufarbeitung; für den Versand

potentiell infektiöser Proben müssen die "Regelungen für die Beförderung von ansteckungsgefährlichen Stoffen – Brief National" der Deutschen Post AG und der Deutschen Lufthansa Cargo AG beachtet werden; Details auf der Internet-Seite des ► Robert-Koch-Instituts, Berlin (<http://rki.de>).

Analytik. Anti-μ-capture-Enzymimmuntest (► Enzymimmunoassay) als Festphasen- oder Mikropartikel-Test; Nachweis der spezifischen Antikörper durch direkt markiertes HBcAg (ELA-Prinzip) oder durch markierte, monoklonale Anti-HBc-Antikörper.

Konventionelle Einheit. Qualitativ: nachweisbar/nicht nachweisbar; auch Testhersteller abhängige Ergebnisseinheiten, häufig als Verhältnis von Signal der Probe (S) zu Signal der negativen Kontrolle (N) S/N;

brQuantifizierung durch Probenverdünnung (► Titration) möglich; für die standardisierte Messung und Quantifizierung von Anti-HBc-IgM stellt das Prüflabor für In-vitro-Diagnostika (IVD) des ► Paul-Ehrlich-Instituts (PEI-IVD), Langen, ein Referenzstandard zur Verfügung (PEI-Einheiten/mL).

Referenzbereich — Erwachsene. Nicht nachweisbar

Referenzbereich — Kinder. Nicht nachweisbar

Indikation. Diagnose der akuten Hepatitis-B-Virus-Infektion; Verlaufsbeobachtung der chronischen HBV-Infektion

Interpretation. Anti-HBc-IgM ist in der akuten Phase der Hepatitis B fast immer hoch positiv vorhanden (Titer >10⁴, bzw. >500 PEI-Einheiten/mL), höchster Wert in der 2. bis 3. Krankheitswoche; nachweisbar für 2 bis 6 Monate, bei protrahierter Ausheilung auch länger als 12 Monate.

Die Bestimmung von Anti-HBc-IgM ist differentialdiagnostisch von entscheidender Bedeutung:

- bei der akuten Hepatitis B ohne Nachweis von HBsAg (2 bis 5 % der Hepatitis B-Erkrankungen);
- bei einem chronischen HBV-Träger (HBsAg und Anti-HBc positiv) mit einer non-B-Hepatitis, z.B. nach HDV- oder HCV-Infektion, hier zeigt fehlendes oder niedrig positives Anti-HBc-IgM, dass die akute Hepatitis durch ein anderes Agens als HBV verursacht ist. Diese Situation ist in Risikogruppen, z.B. bei intravenösem Drogenmissbrauch oder in endemischen Gebieten häufig.

Etwa 10 % der akuten Hepatitiden mit einem positiven Nachweis von HBsAg sind nicht durch HBV verursacht.

- Gesunde HBsAg-Träger sind sehr selten Anti-HBc-IgM positiv,
- bei chronischer HBV-Infektion dagegen ist Anti-HBc-IgM in 50 % der Fälle niedrig positiv (Titer 10² bis 10³, bzw. 10 bis 500 PEI-Einheiten/mL) nachweisbar;
- die Menge an Anti-HBc-IgM korreliert mit der Entzündungsaktivität in der Leber; während der Interferon-Therapie steigt Anti-HBc-IgM häufig an (prognostisch günstig).

Diagnostische Wertigkeit. Die Testsysteme verschiedener Hersteller können in Sensitivität (► Sensitivität, diagnostische) und Spezifität (► Spezifität, diagnostische) erheblich differieren. Die Empfindlichkeit der meisten Tests ist so herabgesetzt, dass niedrig positive Anti-HBc-IgM Werte nicht erfasst werden, wohl aber die akute Infektion sicher diagnostiziert wird.

Literatur. Gerlich WH, Uy A, Lambrecht F (1986) Cut-off values of immunoglobulin M antibody against viral core antigen for differentiation of acute, chronic and past hepatitis B infections. *J Clin Microbiol* 24:288–293

Anti-HBe-Antikörper

Synonym(e). Antikörper gegen Hepatitis-B-Virus e-Antigen; Antikörper gegen HBeAg; Anti-HBe-Antikörper

Englischer Begriff. Antibody to HBeAg, anti-HBe

Definition. Spezifische ▶ **Immunglobuline** der Klasse G (IgG), möglicherweise auch M (IgM) gegen die Epitope a und b des HBe-Antigens (eine Unterscheidung zwischen Anti-HBe-IgM- und IgG-Antikörpern ist für die Routinediagnostik nicht erforderlich).

Struktur. ▶ **Glykoproteinmoleküle**; gemeinsame Grundstruktur, bestehend aus zwei schweren und zwei leichten Ketten, die durch Disulfidbrücken miteinander verbunden sind.

Molmasse. IgG 150 kD

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Anti-HBe-Synthese durch Plasmazellen im Knochenmark; T-zellabhängige B-Zellantwort nach Kontakt mit HBe-Antigen; etwa die Hälfte der spezifischen Antikörper ist im Plasma, die andere Hälfte in den Körperflüssigkeiten verteilt; bei Schwangerschaft wird mütterliches Anti-HBe diaplazentar auf den Feten übertragen; der Abbau spezifischer Antikörper folgt den Regeln des Plasmaprotein-Katabolismus.

Halbwertszeit. 11 bis 21 Tage; maternales Anti-HBe 30 Tage

Funktion und Pathophysiologie. Anti-HBe-Antikörper sind nicht virusneutralisierend; sie sind am Entstehen von ▶ **Immunkomplexen** beteiligt und tragen zur extrahepatischen Manifestation der akuten Hepatitis B bei.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma (Heparin-, Citrat-, EDTA-), hämolytische und stark lipämische Proben nicht verwertbar.

Probenstabilität. Stabil in Serum/Plasma bei Raumtemperatur bis 7 Tage, bei 2 bis 8 °C bis 14 Tage, bei -20 °C über Jahre, Verlust der Antikörperaktivität durch wiederholtes Auftauen und Einfrieren.

Präanalytik. Keine besonderen Anforderungen an Proben Gewinnung und Aufarbeitung; für den Versand potentiell infektiöser Proben müssen die "Regelungen für die Beförderung von ansteckungsgefährlichen Stoffen – Brief National" der Deutschen Post AG und der Deutschen Lufthansa Cargo AG beachtet werden; Details auf der Internet-Seite des ▶ **Robert-Koch-Instituts**, Berlin (<http://rki.de>).

Analytik. Kompetitiver Enzymimmuntest (▶ **Enzymimmunoassay**) als Festphasen- oder Mikropartikel-Test

Konventionelle Einheit. **Qualitativ:** Reaktiv/nicht reaktiv; Testhersteller-abhängige Ergebniseinheiten, häufig als Verhältnis von Signal der Probe (S) zu Signal der negativen Kontrolle (N) S/N; für die standardisierte Messung von Anti-HBe stellt das Prüflabor für In-vitro-Diagnostika (IVD) des ▶ **Paul-Ehrlich-Instituts** (PEI-IVD), Langen, ein Referenzstandard zur Verfügung (für Testentwickler und Referenzlaboratorien).

Referenzbereich — Erwachsene. Nicht reaktiv

Referenzbereich — Kinder. Nicht reaktiv

Indikation.

- Verlaufsbeobachtung der akuten und chronischen Hepatitis B
- Abschätzen der Infektiosität von Blutproben

Interpretation. Anti-HBe erscheint in der frühen Rekonvaleszenz der akuten Hepatitis B und ist ein guter prognostischer Marker.

Das spontane Auftreten von Anti-HBe bei der chronischen Hepatitis B sowie die Konversion von HBeAg zu Anti-HBe unter Interferontherapie zeigt einen günstigen Verlauf an und signalisiert die Besserung der Erkrankung. Der Nachweis von Anti-HBe in HBsAg-positiven Proben deutet meistens auf geringe oder fehlende Infektiosität hin; mitunter besteht aber trotz Nachweis von Anti-HBe eine hohe Infektiosität. Die Frage nach Infektiosität kann nur durch Messen von HBV-DNA sicher beantwortet werden.

Diagnostische Wertigkeit. Anti-HBe liefert zusätzliche Informationen bei chronischer Hepatitis und bei HBsAg-Trägern; Anti-HBe findet sich im Serum mit oder ohne HBsAg oder ▶ **Anti-HBs**, aber niemals ohne Anti-HBc; die Untersuchung ist nur sinnvoll, wenn ▶ **Anti-HBc** positiv ist.

Anti-HBe fehlt bei Infektion mit einer im Prä-Core-Bereich mutierten Virusvariante, die kein HBeAg produzieren kann.

Das HBeAg/Anti-HBe-System gibt Auskunft über den Erfolg körpereigener Immunaktivitäten gegen das ▶ **Hepatitis-Be-Antigen**, einen wichtigen Marker der Virusreplikation.

Literatur. Korec E, Dostalova V, Korcova J et al (1990) Monoclonal antibodies against hepatitis B e antigen: production, characterization, and use for diagnosis. *J Virol Methods* 28:165–169

Anti-HBe-Antikörper

▶ **Anti-HBe-Antikörper**

Anti-HBs

▶ **Anti-HBs-Antikörper**

Anti-HBs-Antikörper

Synonym(e). Antikörper gegen Hepatitis-B-Virus surface-Antigen; Antikörper gegen Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen; Antikörper gegen HBsAg; Anti-HBs

Englischer Begriff. antibody to HBs, anti-HBs

Definition. Spezifische ▶ **Immunglobuline** der Klasse G (IgG), M (IgM) und A (IgA) gegen antigene Strukturen auf den drei Domänen S, präS1 und präS2 des HBs-Antigens (siehe ▶ **Hepadna-Virus**).

Anti-HBs-IgM und -IgA können im Routinelabor vernachlässigt werden und bleiben im folgenden unberücksichtigt.

Struktur. ▶ **Glykoproteinmoleküle**; gemeinsame Grundstruktur, bestehend aus zwei schweren und zwei leichten Ketten, die durch Disulfidbrücken miteinander verbunden sind.

Molmasse. IgG 150 kD

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Anti-HBs-Synthese durch Plasmazellen im Knochenmark; T-zellabhängige B-Zellantwort nach Kontakt mit sphärischen oder filamentösen HBsAg-Partikeln (▶ **Hepadna-Virus**); etwa die Hälfte der spezifischen Antikörper ist im Plasma, die andere Hälfte in den Körperflüssigkeiten verteilt; bei Schwangerschaft wird mütterliches Anti-HBs diaplazentar auf den Feten übertragen; der Abbau spezifischer Antikörper folgt den Regeln des Plasmaprotein-Katabolismus.

Halbwertszeit. 11 bis 21 Tage, maternales IgG 30 Tage

Funktion und Pathophysiologie. Anti-HBs ist **virusneutralisierend**, trägt zur Viruseliminierung bei und bietet Schutz vor HBV-Infektion.

Antikörper gegen die PräS1/PräS2-Domänen auf dem MHBs bzw. LHBs erscheinen früh im Infektionsverlauf, sie bilden mit HBsAg ▶ **Immunkomplexe**, die bei 10 bis 20 % der Patienten mit akuter Hepatitis B für das Auftreten extrahepatischer Entzündungserscheinungen verantwortlich sind: Passagere Serumkrankheit mit Exanthem und Polyarthritis, Polyarteritis nodosa, Glomerulonephritis, ▶ **Kryoglobulinämie**, Acrodermatitis bei Kindern (Gianotti-Syndrom).

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma (Heparin-, Citrat-, EDTA-); hämolytische und stark lipämische Proben nicht verwertbar.

Probenstabilität. Stabil in Serum/Plasma bei Raumtemperatur bis 7 Tage, bei 2 bis 8 °C bis 14 Tage, bei -20 °C über Jahre, Verlust der Antikörperaktivität durch wiederholtes Auftauen und Einfrieren.

Präanalytik. Keine besonderen Anforderungen an Proben Gewinnung und Aufarbeitung; für den Versand potentiell infektiöser Proben müssen die "Regelungen für die Beförderung von ansteckungsgefährlichen Stoffen – Brief National" der Deutschen Post AG und der Deutschen Lufthansa Cargo AG beachtet werden; Details auf der Internet-Seite des ▶ **Robert-Koch-Instituts**, Berlin (<http://rki.de>).

Analytik. Sandwich-Enzymimmuntest (▶ **Sandwich-Assay**) als Festphasen- oder Mikropartikel-Test

Konventionelle Einheit. IU/L; zur Quantifizierung von Anti-HBs steht ein Referenzpräparat der WHO und des Prüflabors für In-vitro-Diagnostika (IVD) am ▶ **Paul-Ehrlich-Institut**, Langen, zur Verfügung.

Internationale Einheit. IU/L

Referenzbereich — Erwachsene. Nicht nachweisbar; >10 IU/L Immunität (nach Grundimmunisierung)

Referenzbereich — Kinder. Nicht nachweisbar; >10 IU/mL Immunität (nach Grundimmunisierung)

Indikation.

- Nachweis einer abgelaufenen, ausgeheilten Hepatitis B
- Nachweis von Immunität gegen HBV nach aktiver und/oder passiver Impfung

Interpretation. Das Vorhandensein von Anti-HBs zeigt Immunität an

- nach abgelaufener Hepatitis B (auch Anti-HBc ist positiv);
- nach aktiver Hepatitis-B-Schutzimpfung (Anti-HBc ist negativ);
- nach Gabe von Blut oder Blutprodukten, z.B. Immunglobulin (Cave: Anti-HBc kann nachweisbar sein oder fehlen, abhängig vom Status des Spenders; passiv zugeführtes Anti-HBs kann bis zu 6 Monate messbar bleiben).

Der Nachweis von Anti-HBs wird in der Regel einige Wochen nach Verschwinden von HBsAg positiv (diagnostische Lücke, ▶ **Anti-HBc**), d.h. Anti-HBs erscheint meistens 4 bis 6 Monate nach der akuten Hepatitis B als Zeichen der Viruseliminierung und Ausheilung bei etwa 90 Prozent der Patienten im Serum; selten wird HBsAg unmittelbar von Anti-HBs im Serum abgelöst; ebenso selten sind HBsAg und Anti-HBs gemeinsam im Serum nachweisbar. Ursachen für das gleichzeitige Vorhandensein von Anti-HBs und HBsAg sind:

- beginnende Ausheilung (beide Marker liegen in niedriger Konzentration vor); bei späterer Kontrolle nur noch Anti-HBs nachweisbar;

- Infektion trotz vorhandenem anti-HBs mit einem in der a-Determinante (siehe HBsAg) mutierten HBV (Austausch z.B. Arginin → Glycin in Position 145 des HBsAg). Infektionen mit derartigen „immune escape“-Mutanten werden bei Anti-HBs positiven Personen nach aktiver oder passiver Impfung beobachtet.

Nach einer HBV-Infektion ist anti-HBs meistens nur in geringer Konzentration (<1000 IU/L) vorhanden; in etwa 20 % der Fälle sinkt Anti-HBs innerhalb weniger Jahre unter die Nachweisgrenze ab; etwa 10 % der Infizierten bilden nach einer Hepatitis B kein Anti-HBs.

Nach aktiver Impfung sind Konzentrationen >10.000 IU/L keine Seltenheit; im Mittel erreicht die Anti-HBs-Konzentration >1000 IU/L; nach der Grundimmunisierung besteht Schutz ab 10 IU/L (detaillierte Informationen zur HBV-Immunprophylaxe, insbesondere auch für besonders gefährdete Personen, durch die "Ständige Impfkommission" (STIKO) auf der Internet-Seite des ▶ **Robert-Koch-Instituts**, Berlin; <http://rki.de>). Etwa 3% der Geimpften bilden auch nach wiederholter aktiver Immunisierung kein Anti-HBs (Nonresponder).

Diagnostische Wertigkeit. Die meisten kommerziellen Anti-HBs-Tests verwenden rekombinantes SHBs als Antigen, sie erfassen daher nur Antikörper gegen Epitope des SHBs (Anti-HBs im engeren Sinn), nicht aber Antikörper gegen die PräS1/PräS2-Domänen auf dem MHBs bzw. LHBs (▶ **Dane-Partikel**); die Anti-HBs-Werte bei immunen Personen sind in der Regel niedrig, entsprechend empfindlich müssen die Testsysteme sein; die Nachweisgrenze liegt üblicherweise zwischen 2 und 10 IU/mL, der lineare Messbereich zwischen 100 und 1000 IU/L.

In allen Anti-HBs-Testsystemen kommen bei etwa 1 % der Proben falsch positive Ergebnisse vor, Immunität nach früherer Infektion kann daher nur festgestellt werden, wenn auch Anti-HBc nachgewiesen ist, unter Umständen müssen weitere HBV-Marker bestimmt werden, um den Immun-/Infektionsstatus sicher feststellen zu können.

Die Serokonversion von HBsAg zu Anti-HBs bedeutet nicht in jedem Fall die vollständige Eliminierung des Virus; bei massiver Immunsuppression, z.B. nach Knochenmarkstransplantation, kann es zur Reaktivierung der Virusreplikation mit Anstieg von HBV-DNA kommen.

Literatur. Mimms L, Goetze A, Swanson S (1989) Second generation assays for the detection of antibody to HBsAg using recombinant DNA derived HBsAg. *J Virol Methods* 25:211–232

Anti-HCV-Antikörper

Synonym(e). Antikörper gegen Hepatitis-C-Virus; Antikörper gegen HCV; Hepatitis-C-Antikörper; Antikörper gegen NonA-NonB-Hepatitis (Bezeichnung vor 1989); Antikörper gegen Transfusionshepatitis (Bezeichnung vor 1989)

Englischer Begriff. antibody to HCV; anti-HCV

Definition. Spezifische ▶ **Immunglobuline** der Klasse G (IgG) gegen Struktur- und Nichtstrukturproteine des HCV (siehe ▶ **Hepatitisviren**); (spezifische IgM-Antikörper spielen in die HCV-Diagnostik derzeit keine Rolle, siehe auch „Diagnostische Wertigkeit“).

Struktur. ▶ **Glykoproteinmoleküle**; gemeinsame Grundstruktur, bestehend aus zwei schweren und zwei leichten Ketten, die durch Disulfidbrücken miteinander verbunden sind.

Molmasse. IgG 150 kD

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Anti-HCV-Synthese durch Plasmazellen im Knochenmark nach Kontakt mit viralen Antigenen; etwa die Hälfte der spezifischen IgG-Antikörper ist im Plasma, die andere Hälfte in den Körperflüssigkeiten verteilt; bei Schwangerschaft wird mütterliches Anti-HCV-IgG diaplazentar auf den Feten übertragen; der Abbau spezifischer Antikörper folgt den Regeln des Plasmaprotein-Katabolismus.

Halbwertszeit. Anti-HCV-IgG: 11 bis 21 Tage; maternale Anti-HCV-IgG: 30 Tage

Funktion und Pathophysiologie. Gegen das Hüllantigen E2 des HCV gerichtete Anti-HCV-Antikörper sind **virusneutralisierend**.

Antikörper gegen das HCV-Nukleokapsid sind neben Rheumafaktoren Bestandteil zirkulierender Immunkomplexe, die bei chronischen HCV-Infektionen mit einer Typ II Kryoglobulinämie (► **Kryoglobulin**) nachweisbar sind.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma (Heparin-, Citrat-, EDTA-); hämolytische und stark lipämische Proben nicht verwertbar.

Probenstabilität. Stabil in Serum/Plasma bei Raumtemperatur bis 7 Tage, bei 2 bis 8 °C bis 14 Tage, bei -20 °C über Jahre, Verlust der Antikörperaktivität durch wiederholtes Auftauen und Einfrieren.

Präanalytik. Keine besonderen Anforderungen an Proben Gewinnung und Aufarbeitung; für den Versand potentiell infektiöser Proben müssen die "Regelungen für die Beförderung von ansteckungsgefährlichen Stoffen – Brief National" der Deutschen Post AG und der Deutschen Lufthansa Cargo AG beachtet werden; Details auf der Internet-Seite des ► **Robert-Koch-Instituts**, Berlin (<http://rki.de>).

Analytik. Screeningtest: Indirekter Festphasen- oder Mikropartikel-Enzymimmunttest (► **Enzymimmunoassay**) mit ► **rekombinant** und synthetisch hergestellten viralen Antigenen; wiederholt grenzwertige oder niedrig positive Anti-HCV-Befunde müssen in einem zweiten Testverfahren kontrolliert werden (Bestätigungstest).

brBestätigungstest: ► **Immunoblot** mit rekombinanten viralen Antigenen

Konventionelle Einheit. Qualitativ: nachweisbar/nicht nachweisbar; auch Testhersteller-abhängige Ergebniseinheiten

Referenzbereich — Erwachsene. Nicht nachweisbar

Referenzbereich — Kinder. Nicht nachweisbar

Indikation. Nachweis einer akuten, abgelaufenen oder chronischen HCV-Infektion.

Interpretation.

- Anti-HCV wird in der Regel 2 bis 3 Monate nach der Infektion, also mit oder kurz nach Auftreten der Hepatitis und nach dem Transaminasenanstieg nachweisbar.
- Das Fehlen von Antikörpern schließt weder eine akute noch eine chronische Hepatitis C sicher aus, vor allem nicht bei immunsupprimierten und immundefizienten Patienten (Antikörpermangelsyndrom, HIV-Infektion, Dialyse, Transplantation).
- Verzögertes Auftreten von Anti-HCV nach 8 bis 12 Monaten ist nicht selten, es betrifft häufig perinatal infizierte Neugeborene, bei denen die serologische Diagnostik auch durch maternale Antikörper gestört ist; Klarheit kann in allen diesen Fällen nur der Nachweis von HCV-RNA bringen.

Das ► **Immunoblot** ist empfindlicher als der Enzymimmuntest; ein im Enzymimmuntest positives, im Immunoblot nicht bestätigtes Ergebnis, gilt als unspezifisch.

Das durch spezifische Antikörper erzeugte Bandenmuster im Immunoblot lässt Rückschlüsse auf den HCV-Infektions- und -Immunistatus zu.

Anti-HCV-Antikörper können nach Ausheilen der Infektion unter die Nachweisgrenze abfallen.

Diagnostische Wertigkeit. Die Spezifität eines Anti-HCV positiven Befundes ist sehr hoch bei Patienten mit klinischem Verdacht einer chronischen Hepatitis.

Bei Personen mit niedriger HCV-Prävalenz, z.B. Blutspender, reagiert der Anti-HCV-Suchtest häufig unspezifisch, verursacht durch erhöhte Gammaglobulinkonzentrationen z.B. bei ► **Paraproteinämie** oder ► **Gammopathie**, ► **Autoantikörperproduktion**, ► **Immunkomplexbildung** oder durch denaturiertes IgG nach wiederholtem Einfrieren und Auftauen der Probe; zur Prüfung der Spezifität einer positiven Reaktion sollte als Bestätigung der Immunoblot-Test zum Nachweis von Antikörpern gegen einzelne HCV-Antigene durchgeführt werden.

Aussagen über die Aktivität einer HCV-Infektion können nur durch Nachweis von HCV-RNA z.B. mittels RT-PCR gemacht werden.

Der Nachweis von Anti-HCV-Antikörper erlaubt, abgesehen von einer im engen Zeitraum nachgewiesenen Serokonversion, nicht die Unterscheidung einer akuten, abgelaufenen oder chronischen Infektion.

Anti-HCV-IgM ist bei 50 bis 80 % der akuten und chronischen Infektionen nachweisbar und daher nicht zur Diagnose einer akuten Infektion geeignet.

Literatur. Cooper S, Erickson AL, Adams EJ et al (1999) Analysis of a successful immune response against hepatitis C virus. *Immunity* 10:439–449

Anti-HDV-Antikörper

Synonym(e). Antikörper gegen Hepatitis-D-Virus; Antikörper gegen Hepatitis-delta-Antigen; Hepatitis-D-Virus-Antikörper; Anti-HDV-IgM/IgG; Anti-HDV-Gesamt (IgG und IgM)

Englischer Begriff. antibody to HDV, anti-HDV, total (IgG/IgM) anti-HDV

Definition. Spezifische ► **Immunglobuline** der Klasse G und M (IgG, IgM) gegen das kleine Hepatitis-delta-Antigen (S-HDAg) und das große ► **Hepatitis-delta-Antigen** (L-HDAg); siehe ► **Hepatitisviren**

Struktur. ► **Glykoproteinmoleküle**; gemeinsame Grundstruktur, bestehend aus zwei schweren und zwei leichten Ketten, die durch Disulfidbrücken miteinander verbunden sind.

Molmasse. IgG 150 kD; IgM 950 kD

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Anti-HDV-IgM Antikörper sind die primäre Immunantwort auf die Erstinfektion mit HDV (► **Hepatitisviren**); Anti-HDV-IgG Antikörper sind bei der Erstinfektion die Zweitantikörper; bei erneutem Kontakt die Erstantikörper (sekundäre Antikörperantwort).

Synthese durch Plasmazellen im Knochenmark nach Kontakt mit viralen Antigenen.

Etwa die Hälfte der spezifischen IgG-Antikörper ist im Plasma, die andere Hälfte in den Körperflüssigkeiten verteilt; etwa 75 % von Anti-HDV-IgM liegt im Plasma vor; bei Schwangerschaft wird mütterliches Anti-HDV-IgG

diaplazentar auf den Feten übertragen; der Abbau spezifischer Antikörper folgt den Regeln des Plasmaprotein-Katabolismus.

Halbwertszeit. Anti-HDV-IgG: 11 bis 21 Tage; maternales IgG: 30 Tage; Anti-HDV-IgM: 5 Tage

Funktion und Pathophysiologie. Anti-HDV sind **nicht** virusneutralisierend und tragen nicht zum Schutz vor Infektion bei.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma (Heparin-, Citrat-, EDTA-); hämolytische und stark lipämische Proben nicht verwertbar.

Probenstabilität. Stabil in Serum/Plasma bei Raumtemperatur bis 2 Tage, bei 2 bis 8 °C bis 7 Tage, bei -20 °C über Jahre; Verlust der Antikörperaktivität insbesondere des IgM-Anteils durch wiederholtes Auftauen und Einfrieren.

Präanalytik. Keine besonderen Anforderungen an Proben Gewinnung und Aufarbeitung; für den Versand potentiell infektiöser Proben müssen die "Regelungen für die Beförderung von ansteckungsgefährlichen Stoffen – Brief National" der Deutschen Post AG und der Deutschen Lufthansa Cargo AG beachtet werden; Details auf der Internet-Seite des ▶ Robert-Koch-Instituts, Berlin (<http://rki.de>).

Analytik. Kompetitiver (Festphasen-) Enzymimmuntest (▶ Enzymimmunoassay) mit ▶ rekombinant hergestellten Nukleoprotein-▶ Antigenen.

Konventionelle Einheit. Qualitativ: Nachweisbar/nicht nachweisbar

Referenzbereich — Erwachsene. Nicht nachweisbar

Referenzbereich — Kinder. Nicht nachweisbar

Indikation.

- Diagnose einer frischen, abgelaufenen und chronischen HDV-Infektion.
- HBsAg-positive und/oder Anti-HBc-IgM positive Personen sollten auf Antikörper gegen HDV untersucht werden, wenn eine fulminante Hepatitis oder i.v. Drogenabusus vorliegt oder der Patient aus einem Endemiegebiet (z.B. Mittelmeerraum, Nordafrika, Südosteuropa) stammt.

Interpretation.

- Anti-HDV-IgM ist bei Koinfektion mit HBV oft nur wenige Wochen nachweisbar.
- Anti-HDV-IgG erscheinen häufig erst 12 Wochen nach Erkrankungsbeginn mit niedrigen Werten; die gleichzeitig diagnostizierte akute HBV-Infektion (Anti-HBc-IgM) beweist die Doppelinfektion (= **Coinfektion**) mit HDV und HBV.
- Der Nachweis von Anti-HDV bei HBsAg-negativen Personen ist Ausdruck einer ausgeheilten Hepatitis D.
- Bei einer **Superinfektion** (HDV-Infektion eines HBV-Trägers) werden Anti-HDV Antikörper mit Ausbruch der klinischen Symptomatik nachweisbar, dabei steigt der IgM-Anteil von Anti-HDV zeitlich nach den Transaminasen (ALT, AST) an, es folgt Anti-HDV-IgG im Abstand von 2 bis 4 Wochen.
- Ein deutlicher Anstieg von Anti-HDV bei negativen oder nur schwach positiven Anti-HBc-IgM erlaubt die Diagnose einer akuten HDV-Superinfektion.

Nach Koinfektion entwickelt sich in etwa 10 %, nach Superinfektion in 70 bis 90 % eine chronische Hepatitis mit persistierend hohen Anti-HDV-Werten.

Bester prognostischer Hinweis auf die Entwicklung einer chronischen HDV-Infektion ist die Persistenz von ▶ He-

patits-D-Virus-RNA länger als 12 Wochen nach Infektion.

Diagnostische Wertigkeit. Anti-HDV ist der wichtigste Parameter zum Aufspüren von HDV-Infektionen; die Antikörper sind bei chronischen Verläufen fast immer in hohen Titern vorhanden; bei Immundefizienz kann die Antikörperbildung unter der Nachweisgrenze liegen.

Der Nachweis von Anti-HDV sollte **immer** im Kontext mit Ergebnissen der HBV-Diagnostik beurteilt werden.

Literatur. Rizzetto M, Smedile A, Verme G (1999) Hepatitis D virus. In: Bircher J, Benhamou J-P, McInyre N (eds) Oxford Textbook of Clinical Hepatology, 2nd edn. Oxford University Press, Oxford, pp 896–903

Anti-HDV-Gesamt (IgG und IgM)

▶ Anti-HDV-Antikörper

Anti-HDV-IgM/IgG

▶ Anti-HDV-Antikörper

Anti-HEV-Antikörper

Synonym(e). Antikörper gegen Hepatitis-E-Virus; Hepatitis-E-Antikörper; IgG/IgM-Anti-HEV; Anti-HEV-Gesamt (IgG und IgM)

Englischer Begriff. antibody to HEV, anti-HEV, total (IgG, IgM) anti-HEV

Definition. Spezifische ▶ Immunglobuline der Klasse G und M (IgG, IgM) gegen Struktur- und Nichtstrukturproteine des HEV (▶ Hepatitisviren)

Struktur. ▶ Glykoproteinmoleküle; gemeinsame Grundstruktur, bestehend aus zwei schweren und zwei leichten Ketten, die durch Disulfidbrücken miteinander verbunden sind.

Molmasse. IgG 150 kD; IgM 950 kD

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Anti-HEV-IgM Antikörper sind die primäre Immunantwort auf die Erstinfektion mit HEV; Anti-HEV-IgG Antikörper sind bei der Erstinfektion die Zweitantikörper; bei erneutem Kontakt die Erstantikörper (sekundäre Antikörperantwort). Synthese durch Plasmazellen im Knochenmark nach Kontakt mit viralen Antigenen; etwa die Hälfte der spezifischen IgG-Antikörper ist im Plasma, die andere Hälfte in den Körperflüssigkeiten verteilt; etwa 75 % von Anti-HEV-IgM liegt im Plasma vor; bei Schwangerschaft wird mütterliches Anti-HEV-IgG diaplazentar auf den Feten übertragen; der Abbau spezifischer Antikörper folgt den Regeln des Plasmaprotein-Katabolismus.

Halbwertszeit. Anti-HEV-IgG: 11 bis 21 Tage; maternales IgG: 30 Tage; Anti-HEV-IgM: 5 Tage

Funktion und Pathophysiologie. Anti-HEV sind **virusneutralisierend** und vermitteln Schutz vor Infektion.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma (Heparin-, Citrat-, EDTA-); hämolytische und stark lipämische Proben nicht verwertbar.

Probenstabilität. Stabil in Serum/Plasma bei Raumtemperatur bis 7 Tage, bei 2 bis 8 °C bis 14 Tage, bei -20 °C über Jahre; Verlust der Antikörperaktivität insbesondere des IgM-Anteils durch wiederholtes Auftauen und Einfrieren.

Präanalytik. Keine besonderen Anforderungen an Probengewinnung und Aufarbeitung; für den Versand potentiell infektiöser Proben müssen die "Regelungen für die Beförderung von ansteckungsgefährlichen Stoffen – Brief National" der Deutschen Post AG und der Deutschen Lufthansa Cargo AG beachtet werden; Details auf der Internet-Seite des ▶ Robert-Koch-Instituts, Berlin (<http://rki.de>).

Analytik. Indirekter Enzymimmuntest (▶ Enzymimmunoassay) mit ▶ rekombinant oder synthetisch hergestellten ▶ Antigenen.

Bestätigung positiver Antikörpernachweise mittels ▶ Western Blot-Analyse.

Konventionelle Einheit. Qualitativ: nachweisbar/nicht nachweisbar

Quantifizieren durch ▶ Titration der Probe möglich

Referenzbereich — Erwachsene. Nicht nachweisbar

Referenzbereich — Kinder. Nicht nachweisbar

Indikation. Nachweis einer frischen oder abgelaufenen HEV-Infektion (in Europa fast ausschließlich bei Reisenden aus Endemiegebieten: Afrika, Asien, Mittel-/Südamerika, Südosteuropa).

Interpretation. Anti-HEV-Antikörper der IgG- und IgM-Klasse sind meistens bereits zu Beginn der Erkrankung nachweisbar; innerhalb der ersten vier Wochen steigen sie parallel zu den Transaminasen (▶ Transaminasen-GLDH-Quotient, ▶ De Ritis-Quotient) deutlich an; zur sicheren Diagnose einer frischen Hepatitis E ist der Nachweis von Anti-HEV-IgM erforderlich.

Anti-HEV-IgM fällt über einen Zeitraum von 8 bis 12 Wochen unter die Nachweisgrenze ab; auch Anti-HEV-IgG fällt zunächst rasch ab, bleibt aber in der Regel einige Jahre mit niedrigen Werten nachweisbar.

Diagnostische Wertigkeit. Nur etwa 80 % der durch Virusnachweis gesicherten Fälle mit akuter Hepatitis E werden von den derzeit verfügbaren Anti-HEV-Testsystemen erkannt; antigenetische Unterschiede zwischen den vier bekannten Virusstämmen dürften für diese eingeschränkte Empfindlichkeit verantwortlich sein; das Fehlen von Anti-HEV-IgM schließt daher eine akute Infektion nicht aus.

Da Anti-HEV-IgG über die Zeit stark abfällt und vollständig verschwinden kann, erkennen die Anti-HEV-Tests nicht sicher alle Personen mit früherer HEV-Infektion. Im Enzymimmuntest grenzwertige und schwach positive Anti-HEV-IgM und -IgG Ergebnisse sollten durch ▶ Western Blot-Analysen bestätigt werden.

Literatur. Frösner GG, von Brunn A, Nitschko H et al (2001) Hepatitis E Diagnostik: Nachweisempfindlichkeit von Anti-HEV und Anti-HEV-IgM, Western-Blot und Peptidassay als Bestätigungstest, Diagnosenstellung durch PCR, Sequenzvariation des HEV in verschiedenen Regionen der Welt. In: Frösner GG (Hrsg) Moderne Hepatitisdiagnostik. 2. Aufl. Verlag im Kilian, Marburg, S 99–107

Anti-HEV-Gesamt (IgG und IgM)

▶ Anti-HEV-Antikörper

Anti-HGV

▶ Anti-HGV-Antikörper

Anti-HGV-Antikörper

Synonym(e). Antikörper gegen Hepatitis-G-Virus; Anti-HGV; Anti-GBV-C

Englischer Begriff. anti-HGV, anti-GBV-C

Definition. Spezifische ▶ Immunglobuline der Klasse G und M gegen das virale Hüllantigen E2

ⓘ

- Antikörper gegen das Hepatitis-G-Virus Hüllantigen E2 (Anti-HGV) können mittels Enzymimmuntests (Immunoassay) nachgewiesen werden.
- Kommerzielle Testbestecke werden nicht mehr angeboten, alternative serologisch-diagnostische Verfahren sind nicht in Sicht.
- Die Diagnose einer akuten oder chronischen HGV-Infektion stützt sich auf den Nachweis von Hepatitis-G-Virus-RNA mittels RT-PCR.

Literatur. Schaade L, Platzer CA, Kleines M et al (2000) GB virus-C/Hepatitis G virus infections in traumatologic out-patients, chronic non-A-E hepatitis and extrahepatic malignancies. *Infection* 28:30–33

Anti-HPA [HPA = Humane Plättchen Antigen]

▶ Thrombozyten-Antikörper

Anti-Hu-Autoantikörper

▶ Hu-Antikörper

Antihumanglobulintest

▶ Coombs-Test

Anti-IFA

▶ Intrinsic Faktor-Antikörper

Anti-IF-Antikörper

▶ Intrinsic Faktor-Antikörper

Anti-IgA

▶ Autoantikörper gegen IgA

Anti-IIa-Aktivität

Englischer Begriff. anti-factor-IIa-assay

Definition. Die Bestimmung der Anti-IIa-Aktivität kann zur Überwachung therapeutischer Blutspiegel von unfractioniertem Heparin und von direkten Thrombininhibitoren wie Hirudin eingesetzt werden (aktivierter Gerinnungsfaktor IIa).

ⓘ Hirudin bildet mit Thrombin einen 1:1 Komplex, sodass die Hemmung der Protease ein direktes Maß für die Konzentration von Hirudin ist. Zur Bestimmung des Hirudinspiegels wird der Plasmaprobe ein Überschuss an Thrombin zugesetzt. Die Thrombinaktivität wird proportional zur Menge an Hirudin neutralisiert und die verbleibende Restaktivität hydrolysiert ein chromogenes Substrat. Das freigesetzte Chromophor (p-Nitroanilin) wird photometrisch bestimmt.

Zur Messung von unfractioniertem Heparin wird dem Patientenplasma zu einer bekannten im Überschuss vorliegenden Menge an Thrombin, ein Überschuss an Anti-thrombin zugegeben. Heparin im Plasma bindet an Anti-thrombin und beschleunigt die Bindung und Hemmung

von Thrombin durch Antithrombin. Die Menge des verbleibenden aktiven Thrombins ist umgekehrt proportional zu der Menge an Heparin im Plasma des Patienten. Die Restaktivität der ungehemmten Protease wird durch Zugabe eines chromogenen Peptidsubstrats gemessen. Thrombin setzt durch die Spaltung des synthetischen Peptides ein Chromophor (p-Nitroanilin) frei, das photometrisch erfasst wird.

Literatur. Lindhoff-Last E, Bauersachs R, Mosch G et al (1999) A Chromogenic Method for the Determination of Hirudin in Plasma. GTH (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung)

Anti-Keratin-Antikörper (AKA)

▶ CCP-Antikörper

Antikoagulantien, in vitro

Synonym(e). Gerinnungshemmer

Englischer Begriff. anticoagulants

Definition. Stoffe, die durch ihre Wirkungen die Gerinnung des Blutes verhindern, hemmen oder verzögern. In

vitro werden sie hauptsächlich zur Gerinnungshemmung von Blut bei der Gewinnung von Plasma eingesetzt.

i Wenn eine entnommene Blutprobe nach der Entnahme gerinnt, kann sie in ein solides Gerinnsel und eine flüssige Phase separiert werden. Die flüssige Phase nennt man Serum. Wenn ein Antikoagulant, z.B. Heparin, zugesetzt wird, wird die flüssige Phase als Plasma bezeichnet. Im Vergleich zu Plasma fehlt Serum Fibrinogen und weitere ▶ **Gerinnungsfaktoren** und das Gesamtprotein ist demzufolge ca. 3 g/L niedriger. Während des Gerinnungsprozesses wird ▶ **Kalium** aus ▶ **Thrombozyten** freigesetzt, sodass Kalium im Serum um 0,2–0,3 mmol/L höher als im Plasma ist. Im Plasma ist die Phosphatkonzentration um 2 mg/L niedriger. Heparinisiertes Plasma kann sofort nach der Entnahme separiert werden und eignet sich daher für Notfalluntersuchungen. Heparinisiertes Plasma wird für kardiologische Notfallmarker von der National Academy for Clinical Biochemistry, USA empfohlen. Nachteilig ist, dass Heparin, beispielsweise Thyroxin aus seiner Proteinbindung verdrängen kann und damit falsche Werte liefert. Ebenso eignen sich natürlich heparinisierte Plasmen nicht zur Bestimmung, wenn das entsprechende Kation, dessen Heparinsalz man als Antikoagulant benutzt hat, gemessen werden soll (Lithium, Ammonium).

EDTA komplexiert divalente Kationen (Chelatbildner) und wird als EDTA-Vollblut in der Hämatologie einge-

Antikoagulantien, in vitro · Tab. 1. Antikoagulantien, ihre Konzentrationen und Anwendungsbereiche

Antikoagulant	Konzentration	Buchstaben-Code	Farb-Codes	Anwendungsbereiche
EDTA Salze der Ethylendiamintetraessigsäure. In Europa wird K ₂ -EDTA bevorzugt	1,2–2,0 mg/mL Blut (4,1–6,8 mmol/L Blut), bezogen auf wasserfreies EDTA als Dikalium-, (Trikalium-) oder Dinatriumsalz	K2E (K3E) N2E	lila, rot	hämatologische Untersuchungen, EDTA-Plasma zur Stabilisierung durch Hemmung von Metalloproteinasen (z.B. Proteohormonmessung)
Citrat Trinatriumcitrat	0,100–0,136 mol/L Citronensäure Gepuffertes Citrat pH 5,5–5,6; 84 mmol/L Na ₃ -Citrat plus 21 mmol/L Citronensäure 0,109 mol/L (3,2 %) wurde zur Erreichung der Standardisierung empfohlen	4NC 9NC	schwarz, lila hellblau, grün	Für Gerinnungsuntersuchungen wird eine Mischung von 1 Volumenanteil Citrat mit 9 Volumenanteilen Blut empfohlen. Zur Bestimmung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit werden 1 Volumenanteil Citrat mit 4 Volumenanteilen Blut gemischt
Heparinate Natrium-, Lithium- oder Ammoniumsalze von sogenanntem unfraktioniertem Heparin mit einer Molmasse von 3–30 kD	12–30 internationale Einheiten/mL Blut zur Gewinnung von Heparinplasma. Für die Bestimmung von ionisiertem Kalzium wird kalziumtitiertes Heparin empfohlen in einer Konzentration von 40–60 IU/mL Blut bei Trockenheparinisierung und 8–12 IU/mL Blut bei Flüssigheparinisierung	NH LH	grün, orange	Klinisch chemische Untersuchungen, ionisiertes Kalzium
Hirudin Ein Antithrombin aus Blutegeln, das gentechnisch in reiner Form als Antikoagulant erprobt wird, bindet Thrombin zu einem 1:1 Hirudin-Thrombin-Komplex	10 mg/L			Alternative für Heparinate
Oxalat/Fluorid Mischung von K ₂ - oder NH ₄ -Oxalat mit Na-Fluorid	2–3 g/L Blut Oxalat mit 2 g/L Fluorid	FX, FE, FH	grau, gelb	Kombination zur Hemmung der Glykolyse (Glukose und Laktat)

setzt. EDTA inhibiert aber auch Enzyme, die in vitro die Werte für Lipide, Nukleinsäuren oder Peptidhormone verändern können. EDTA Kontaminationen können zu fehlerhaften Bestimmungen führen, in Gerinnungsproben kann die Gerinnungszeit verlängert und Kaliumkonzentrationen erhöht gemessen werden. EDTA stört colorimetrische Tests für Calcium und ▶ Magnesium und reduziert die Aktivität von Enzymen wie ▶ Creatinkinase oder ▶ Alkalische Phosphatase. Deshalb sollten EDTA-Röhrchen am Ende einer Blutentnahme befüllt werden. Gebräuchlich sind sowohl 0,105-molare als auch 0,129-molare Citratlösungen, die in Abhängigkeit von den eingesetzten Testreagenzien zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Unterfüllung des Teströhrchens führt zu fälschlich verlängerten Gerinnungszeiten. Ebenso werden, wenn die vorgelegte Menge an Citratlösung für Proben mit einem ▶ Hämatokrit > 0,60 L/L nicht korrigiert wird, verlängerte Gerinnungszeiten in den Gruppentests gemessen.

Das optimale Volumen der Citratlösung (S) berechnet sich nach der Formel von Komp und Sparrow:

$$S = V (1 - \text{HK}) / (6,4 - \text{HK})$$

V: Volumen der Blutprobe (Blut und Citratanteil)

HK: Hämatokrit (SI-Einheiten)

Literatur. ISO6710 (2002) Single-Use Containers(receptacles) for Human Venous Blood Specimen Collection, Revised Version, International Organization for Standardization

Komp DM, Sparrow AW (1970) Quantitation of secondary fibrinolysis in cyanotic heart disease. J Pediatr 77:679-682

NCCLS Dokument H1-A4 (1996) Evacuated Tubes and Additives for Blood Specimen Collection. 4th edn., approved standard. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova PA

Antikörper

Synonym(e). Immunglobulin; Ig; AK

Englischer Begriff. antibody, immunoglobulin, Ig

Definition. Heterogene Gruppe von Proteinen, die spezifisch eine Vielzahl unterschiedlicher Antigene binden können.

i Siehe Immunglobuline
Spezielle Begriffe:

- **Monoklonale Antikörper:** Antikörper einer Immunglobulinunterklasse, die von einem einzigen B-Zell-Klon gegen ein einzelnes Epitop eines Antigens gerichtet sind
- **Polyklonale Antikörper:** Antikörper, die von mehreren B-Zell-Klonen synthetisiert werden und verschiedene Epitope eines Antigens erkennen
- **Heterophile Antikörper:** Antikörper, die gegen Immunglobuline verschiedener Tierspezies gerichtet sind. Sie treten u. a. nach bestimmten Virusinfektionen auf und wurden historisch zur Diagnose dieser Infektionen z.B. im Rahmen des Paul-Bunnell-Tests bei Epstein-Barr-Virus-Infektion genutzt. Heute spielen Antikörper gegen Nager-Immunglobuline als Störfaktoren bei immunologischen Assays eine Rolle. Sie reagieren mit den zum Antigennachweis häufig in Nagern (Mäusen) produzierten diagnostischen Antikörpern und können falsch hohe Substratkonzentrationen vortäuschen. Erkennbar sind die meist hochtitrig vorliegenden heterophilen Antikörper in einer Probenverdünnungsreihe. Im Gegensatz zu real vorliegenden hohen Substratkonzentrationen wird man kein lineares Verhältnis zwischen Verdünnung und Substratkonzentration nachweisen können.

Literatur. Immunglobulin-Subklassen

Antikörper, gegen steroidproduzierende Zellen

▶ Autoantikörper gegen steroidproduzierende Zellen

Antikörper, gegen Streptolysin O

Synonym(e). Antikörper gegen Streptokokken-Enzyme; ASLO; ASO; ASL; AST; ASR

Englischer Begriff. antistreptolysin-O (ASO)

Definition. Antikörper gegen das Streptokokken-Exoenzym Streptolysin O (ASLO, ASO) werden für die Diagnose und Verlaufskontrolle von Infektionen mit Gruppe A Streptokokken eingesetzt. Besondere Bedeutung besitzt der Nachweis bei Verdacht auf rheumatisches Fieber, akute Polyarthrit, akute Glomerulonephritis und Chorea, da bei diesen Erkrankungen beim Auftreten der klinischen Symptome die Streptokokken selbst oft nicht mehr nachweisbar sind.

Funktion und Pathophysiologie. *Streptococcus pyogenes* (Gruppe A Streptokokken, GAS) ist einer der häufigsten Krankheitserreger des Menschen. Neben einer Tonsillitis und Pharyngitis kann er zahlreiche weitere Erkrankungen auslösen. Etwa drei Wochen nach einer Tonsillitis kann ein akutes rheumatisches Fieber, u.a. mit einer Kardiitis, einer akuten Polyarthrit oder einer Chorea, auftreten. Darüberhinaus kann *Streptococcus pyogenes* auch eine akute Glomerulonephritis auslösen.

GAS setzen eine Reihe von Exoenzymen frei, gegen die der Körper spezifische Antikörper bildet. Von diagnostischer Bedeutung sind Streptolysin O, Desoxyribonuklease B (DNAse B) und Hyaluronidase.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Synovialflüssigkeit

Probenstabilität. Antikörper im Serum sind bei Raumtemperatur und 4 °C bis zu 7 Tage und bei -20 °C mehrere Monate bis Jahre stabil.

Präanalytik.

Analytik. Der Nachweis kann entweder als Schnelltest (Latex-Test), als Hämolysen-Hemmtest (Mikro-ASO) oder nephelometrisch (Latex-verstärkt) erfolgen.

Beim Latex-Schnelltest wird Patientenserum mit Streptolysin-O-beladenen Latexpartikeln auf einem Testträger rotierend bewegt. Bei einem Titer >200 IU/mL kommt es innerhalb von 2 Minuten zur Agglutination der Latexpartikel.

Beim Hämolysen-Hemmtest (Mikro-ASO) wird geprüft, bis zu welcher Verdünnung des Patientensersums die Erythrozyten-lyisierende Wirkung einer zugesetzten Menge von Streptolysin O durch Antikörper im Serum gehemmt wird. Nach Kalibration mit Hilfe internationaler Standards (WHO) entspricht die höchste Serumverdünnung, die keine Hämolysen zeigt, dem Antikörper-Titer in IU.

Referenzbereich — Erwachsene. <200 IU/mL

Referenzbereich — Kinder. <200 IU/mL

Indikation. ASLO werden für die Diagnose und Verlaufskontrolle von Infektionen mit Gruppe A Streptokokken eingesetzt. Besondere Bedeutung besitzt der Nachweis bei Verdacht auf rheumatisches Fieber, akute Polyarthrit, akute Glomerulonephritis und Chorea, da bei diesen Er-

krankungen beim Auftreten der klinischen Symptome die Streptokokken selbst oft nicht mehr nachweisbar sind.

Interpretation. Die Bestimmung von Streptokokken-Antikörpern spielt bei der Diagnostik von akuten Streptokokkeninfektionen (Tonsillitis/Pharyngitis, Hautinfektionen etc.) keine Rolle. Hier erfolgt der Erregernachweis kulturell. Darüberhinaus erfolgt ein Antikörper-Anstieg erst nach 1 bis 3 Wochen. Wie bei anderen serologischen Reaktionen ist erst ein Titeranstieg um mindestens zwei Stufen signifikant. Liegt nur ein Wert vor, kann unter Vorbehalt das Überschreiten der sogenannten "oberen Normalgrenze" (Wert, der im Serum von 80 % der Gesunden der Bevölkerung nicht überschritten wird) als pathologisch angesehen werden. In Deutschland liegt dieser Wert bei 200 IU/mL. Bei rheumatischem Fieber werden in 80 bis 85 % pathologische Werte gefunden. Die ASLO-Reaktion ist nicht absolut spezifisch für eine Infektion mit Gruppe A Streptokokken, da auch Streptokokken der Gruppe C und G Streptolysin O bilden und andere grampositive Bakterien kreuzreagierende Hämolyse bilden können. Von der WHO wird deshalb die Verwendung eines zweiten Verfahrens, z.B. der Nachweis von Antikörpern gegen Desoxyribonuklease B (DNase B) empfohlen. DNase B wird fast ausschließlich von Streptokokken der Gruppe A gebildet. Durch die gleichzeitige Bestimmung von ASLO und ADNase B werden ca. 90 % der Infektionen mit Streptokokken der Gruppe A erfasst.

Literatur. Lütticken R (1992) Streptococcae. In: Burkhardt F (Hrsg) Mikrobiologische Diagnostik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 51–62

Antikörper, heterophile

Synonym(e). Humane anti-Maus-Antikörper (HAMA)

Englischer Begriff. heterophilic antibodies, HAMA

Definition. Humane Antikörper, die mit Immunglobulinen anderer Spezies reagieren.

i Heterophile Antikörper reagieren oft mit mehreren Spezies. Ihr Ursprung ist meist unbekannt. Erhöhte Inzidenz wird allerdings bei Menschen mit regelmäßigem Tierkontakt berichtet. Eine weitere Ursache für das Auftreten heterophiler Antikörper ist die Applikation von monoklonalen Anti-Maus-Antikörpern im Rahmen bildgebender Verfahren (Immunszintigraphie) und bei Immuntherapien. Diese Antikörper werden dann oft als humane anti-Maus-Antikörper (HAMA) bezeichnet, obwohl sie auch mit anderen tierischen Immunglobulinen kreuzreagieren können.

Für immunologische Bindungsassays spielen heterophile Antikörper eine wichtige Rolle als Störfaktoren. Sie können an die eingesetzten Sekundäntikörper binden und zu Interferenzen und falschen (meist stark erhöhten) Messergebnissen führen.

Antikörper, monoklonale

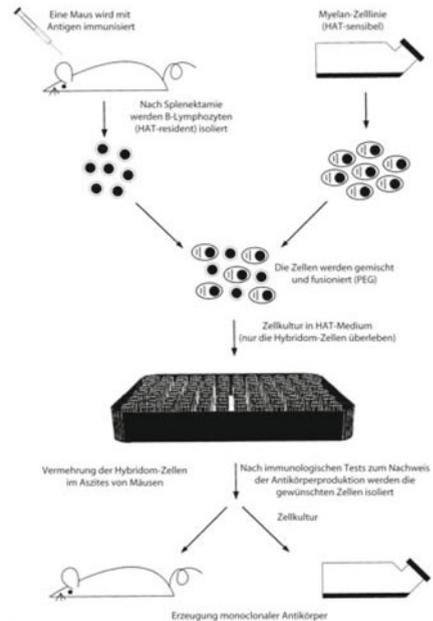
► Antikörper

Antikörper, monoklonale Erzeugung

Englischer Begriff. production of monoclonal antibodies

i Monoklonale Antikörper werden von einem B-Zell-Klon produziert. Daher sind Immunglobulin (Sub-)klasse und Antigenspezifität identisch.

Für die Herstellung solcher Antikörper wird zunächst ein Tier mit einem spezifischen Antigen immunisiert. Anschließend werden Plasmazellen dieses Tieres isoliert und mit Zellen einer nicht-Antikörper-produzierenden Mye-



Antikörper, monoklonale Erzeugung · Abb. 1 Erzeugung monoklonaler Antikörper

lom-Zelllinie derselben Tierart, die einen bestimmten Enzymdefekt (Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase-Mangel) hat, inkubiert. Dem Inkubationsansatz werden eine oberflächenaktive Substanz (z.B. Polyethylenglykol) und ein Virus (z.B. Sendai-Virus) zugesetzt. Unter Wirkung dieser Reagenzien fusionieren zunächst Zell-, später auch Kernmembranen der beiden unterschiedlichen Zellarten. Obwohl viele dieser ► **Hybridzellen** Erbinformationen verlieren, bestehen doch einige Zellen mit den genetischen Informationen sowohl der Antikörperproduktion als auch der Malignität (Immortalisierung) fort. In einem weiteren Schritt müssen die proliferierenden immortalisierten (antikörperproduzierenden) Zellen von den Übrigen getrennt werden. Dazu kultiviert man sie in einem speziellen Zellkulturmedium, das Hypoxanthin, Aminopterin und Thymidin (HAT) enthält. Nur die Zellen, die den Enzymdefekt haben (also auch Antikörper produzieren) und gleichzeitig proliferieren, sind in diesem Medium überlebensfähig. Vorhandene Plasmazellen sterben durch Hemmung der Purinsynthese ab. Die nun entstandenen Hybridomklone werden voneinander getrennt und mit immunologischen Tests (z.B. ELISA) auf vorhandene Antikörperproduktion und deren Spezifität getestet. Nach Isolation eines gewünschten Zellklons können nun große Mengen Antikörper hergestellt werden solange die Zelllinie die genetische Information enthält.

Da monoklonale Antikörper mittlerweile neben dem breiten Einsatz in immunologischen Testsystemen auch zur Diagnostik und Therapie humaner Tumoren eingesetzt werden, besteht der Bedarf von humanen oder humanisierten monoklonalen Antikörpern.

Eine Methode zur Herstellung humaner monoklonaler Antikörper bedient sich bestimmter Stämme von knockout Mäusen, denen die Gene zur endogenen Produktion von Immunglobulinen fehlen. Integriert man die Gene zur Herstellung humaner schwer- und Leichtketten in bestimmte Hefen, kann diese Information über die Hefe-

chromosomen in Mäuse eingebracht werden. Es entstehen transgene Tiere. Die B-Zellen dieser Mäuse exprimieren dann humane Immunglobulingene, sind jedoch nicht tolerant gegenüber den meisten humanen Proteinen. Somit sind sie zur Produktion monoklonaler Antikörper gegen Epitope oder Proteine humaner Zellen fähig.

Seit kurzer Zeit besteht eine weitere Möglichkeit humane monoklonale Antikörper mit gentechnologischen Methoden herzustellen. Dazu werden die für die antigenbindende v-Region von Immunglobulinmolekülen kodierenden Gene mit Genen für Hüllproteine von ▶ **Bakteriophagen** fusioniert. Zur Vermehrung der Phagen werden Bakterien infiziert, die Phagenpartikel, deren Hüllen auch die antikörperähnlichen Strukturen aufweisen, produzieren (phage display library). Mittels immunologischer Methoden werden die Phagen analog der Hybridomzellen auf die Spezifität der antikörperähnlichen Moleküle untersucht. Nach Isolation der betreffenden Phagen werden diese weiter in Bakterien vermehrt und die DNA isoliert. Aus den entsprechenden Bruchstücken der Phagen-DNA und in ähnlicher Weise produzierten DNA-Fragmenten, die für konstante Regionen (humaner) Immunglobulinmoleküle kodieren, werden Antikörper-Gene konstruiert und analog zu den in Tieren produzierten Antikörpern in entsprechende Zelllinien überführt.

Humanisierte monoklonale Antikörper werden unter Verwendung von murinen v-Regionen, die mit konstanten Bruchstücken humaner Antikörper gekoppelt werden, hergestellt.

Literatur. Köhler G, Milstein C (1975) Continuous Culture of Fused Cells Secreting Antibody of Predefined Specificity. *Nature* 256, p 495

Janeway CA et al (2001) *Immunobiology*. 5th edn. Churchill Livingstone, London, p 626

McCatchey KD (2002) *Clinical Laboratory Medicine*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 1350

Antikörper, polyklonale

▶ Antikörper

Antikörper, präzipitierende · Tab. 1

Allergen	Vorkommen	Krankheitsbild
<i>Bakterien:</i>		
Saccharopolyspora	Schimmeliges Heu	Farmerlunge
Thermolotante Bakterien	Klimaanlagen	Befeuchterlunge
Thermoactinomyces	Schimmeliges Zuckerrohr	Bagassosis
Bacillus subtilis	Waschmittelenzym	Waschmittellunge
Botrytis cinerea	Weintraube	Winzerlunge
<i>Tierische Proteine:</i>		
Vogelkot	Tauben, Hühner, Wellensittiche	Vogelhalterlunge
Fischmehl	Fische	Fischmehlarbeiterlunge
<i>Pilze:</i>		
Aspergillus	Schimmeliges Getreide oder Obst	Malzarbeiter- oder Obstbauerlunge
Penicillium casei	Schimmelige Käserinde	Käsewäscherlunge
<i>Chemikalien:</i>		
Isozyanate	Chemische Industrie	Isozyanatlung
Kupfersulfat	Winzer	Weinbergspritzerlunge

Antikörper, präzipitierende

Synonym(e). allergenspezifisches IgG

Funktion und Pathophysiologie. Bei längerfristiger Inhalation von 3–5 µm großen Partikeln in Bronchiolen bzw. Alveolen kann eine immunologische Reaktion vom Typ III (Coombs und Gell) ausgelöst werden. Auf den Antigenreiz hin werden spezifische ▶ **Immunglobulin G** Moleküle gebildet, die Antigene präzipitieren. Die resultierenden Immunkomplexe aktivieren das Komplementsystem und locken Makrophagen an. Auch T-Helferzellen und NK-Zellen werden an den Ort der Entzündung rekrutiert (Sie können in der broncho-alveolären Lavageflüssigkeit nachgewiesen werden). Es entsteht eine Entzündungsreaktion in Alveolen und Lungenparenchym (nicht der Atemwege wie beim allergischen Asthma bronchiale), die Exogen-allergische Alveolitis.

Die verursachenden Antigene kommen bevorzugt in organischen Stäuben vor.

Allergische Typ I-Reaktionen, die auf Bildung von IgG-Antikörpern (häufig IgG4-) beruhen, werden häufig durch Insektengifte ausgelöst. Dabei zeigen sie lediglich eine immunologische Sensibilisierung mit unklarer klinischer Relevanz an.

Ausgewählte Allergene, Vorkommen und Krankheitsbild bei exogen allergischer Alveolitis siehe Tabelle.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum

Analytik. Immunelektrophorese, Immunfluoreszenz, Doppelimmundiffusion nach Ouchterlony

Indikation.

- Staubexposition mit Verdacht auf Exogen-allergische Alveolitis
- Allergie gegen Insektengift.

Interpretation. Ein Nachweis spezifischer IgG zeigt eine Sensibilisierung an, die klinische Relevanz bezüglich einer allergischen Sofortreaktion ist jedoch unklar.

Diagnostische Wertigkeit. Die diagnostische Aussagekraft wird durch Mehrfachbestimmungen und eine Dynamik der IgG-Antikörper erhöht.

Die Auswahl der Antigene ist zur Beurteilung des Testergebnisses wichtig, da in dieser Präparation die entscheidenden antigenen Determinaten enthalten sein müssen.

Literatur. Thomas L (Hrsg) (2005) Labor und Diagnose. 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1121f

Antikörper als Störgrößen

Englischer Begriff. antibodies as interference factors

Definition. Antikörper treten dann als Störfaktoren auf, wenn Sie in vitro mit der Analytik eines anderen Blutbestandteils interferieren.

Pathophysiologie. Störende Antikörper können in Normalpersonen oder durch Krankheiten im Blut der zu untersuchenden Person entstehen (z.B. Anti Maus Antikörper bei Behandlung mit Maus Immunglobulinen) oder durch Therapie eingebracht werden (z.B. durch Bluttransfusion eines Blutes mit spezifischen Antikörpern gegen die zu messende Messgröße).

Beispiele: Polyagglutination bei der Blutgruppenbestimmung bei monoklonaler Gammopathie, falsch hohe oder niedrige Messergebnisse bei Verwendung von Mausantikörpern im Immunoassay und Vorhandensein von ▶ **Humanen Anti-Maus-Antikörpern (HAMA)** in der Patientenprobe, Störungen in der infektionserologischen Bestimmung von Antikörpern durch Rheumafaktor.

Antikörper gegen Acetaldehydaddukte

▶ Alkoholmissbrauchs-Kenngrößen

Antikörper gegen Gliadin

▶ Gliadin-Antikörper

Antikörper gegen HBeAg

▶ Anti-HBe-Antikörper

Antikörper gegen HBsAg

▶ Anti-HBs-Antikörper

Antikörper gegen HCV

▶ Anti-HCV-Antikörper

Antikörper gegen Hepatitis-delta-Antigen

▶ Anti-HDV-Antikörper

Antikörper gegen Hepatitis-A-Virus

▶ Anti-HAV-Antikörper

Antikörper gegen Hepatitis-B-Virus e-Antigen

▶ Anti-HBe-Antikörper

Antikörper gegen Hepatitis-B-Virus surfac-Antigen

▶ Anti-HBs-Antikörper

Antikörper gegen Hepatitis-B-Virus-core-Antigen

▶ Anti-HBc-Antikörper

Antikörper gegen Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen

▶ Anti-HBs-Antikörper

Antikörper gegen Hepatitis-C-Virus

▶ Anti-HCV-Antikörper

Antikörper gegen Hepatitis-D-Virus

▶ Anti-HDV-Antikörper

Antikörper gegen Hepatitis-E-Virus

▶ Anti-HEV-Antikörper

Antikörper gegen Hepatitis-G-Virus

▶ Anti-HGV-Antikörper

Antikörper gegen NonA-NonB-Hepatitis (Bezeichnung vor 1989)

▶ Anti-HCV-Antikörper

Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae*

▶ Anti-Saccharomyces cerevisiae Antikörper

Antikörper gegen SRP

▶ SRP54-Antikörper

Antikörper gegen Streptokokken-Enzyme

▶ Antikörper, gegen Streptolysin O

Antikörper gegen Transfusionshepatitis (Bezeichnung vor 1989)

▶ Anti-HCV-Antikörper

Antikörper-Beschichtung von Reaktionsgefäßen

▶ Coating

Antikörper-capture-Assay

▶ Antibody-capture-Assay

Anti-Ku (p70/p86)-Antikörper

▶ Ku-Antikörper

Anti-La-Antikörper

▶ La/SS-B-Antikörper

Anti-Laktoferrin-Antikörper

▶ Laktoferrin-Antikörper

Anti-Leber/Pankreas-Antigen

▶ SLA-Antikörper

Anti-MAG

▶ Myelin-assoziiertes Glykoprotein-Antikörper

Anti-Mannan-Antikörper

▶ Anti-Saccharomyces cerevisiae Antikörper

Anti-Mi-2-Antikörper

► Mi-2-Antikörper

Antimitochondriale Antikörper

Synonym(e). Autoantikörper gegen Mitochondrien; Mitochondrien-Antikörper; M (1-9)-Antikörper; AMA

Englischer Begriff. anti-mitochondrial antibodies

Definition. Autoantikörper gegen Bestandteile der Mitochondrien.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Antigen: Mitochondrien enthalten viele verschiedene biochemisch definierbare Antigene, die für Autoimmunerkrankungen von Bedeutung sind. Dementsprechend unterscheidet man neun Typen der Autoantikörper gegen Mitochondrien (AMA): M1 bis M9.

Der wichtigste Vertreter, das M2-Antigen (AMA-M2) ist Bestandteil dreier biochemisch verwandter Multienzymkomplexe der inneren Mitochondrienmembran. Diese katalysieren die oxidative Decarboxylierung des Pyruvats, des alpha-Ketoglutarats und der verzweigt-kettigen alpha-Ketosäuren.

Weitere Antigene: M4=Sulfitoxidase; M9=Phosphorylase a (eigentlich ein extramitochondriales zytoplasmatisches Enzym, es ist aber mit der Mitochondrienmembran assoziiert).

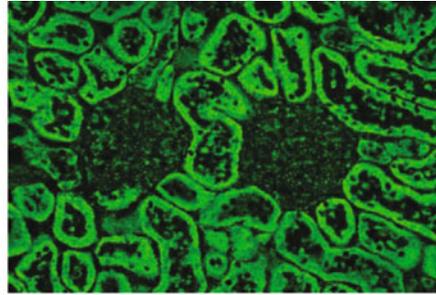
Funktion und Pathophysiologie. Autoantikörper gegen Mitochondrien können bei verschiedenen Erkrankungen nachgewiesen werden. Häufig treten sie zusammen mit anderen Autoantikörpern auf, z.B. mit Antikörpern gegen Zellkerne.

Von besonderer Bedeutung sind Antikörper gegen Mitochondrien für die Diagnose der Primär-biliären Leberzirrhose (PBC). In Seren von PBC-Patienten wurden vier verschiedene AMA-Typen nachgewiesen: Antikörper gegen die Antigene M2, M4, M8 und M9. Antikörper gegen das M2-Antigen sind spezifische und sensitive diagnostische Marker der PBC, sie sind bei über 90 % der Patienten nachweisbar. Antikörper gegen M4 und M8 haben eine niedrigere Prävalenz und treten immer nur in Assoziation mit Antikörpern gegen M2 auf. Antikörper gegen M9 kommen vorwiegend im Frühstadium der PBC vor (82 %), wenn zum Teil (noch) keine Antikörper gegen M2 vorliegen. In solchen Fällen gehören die M9-Antikörper zu über 90 % der Klasse IgM an. Sind bereits Antikörper gegen M2 nachweisbar, beträgt die Prävalenz der M9-Antikörper nur noch 37 % (die Hälfte von diesen ausschließlich IgM). Das Vorliegen der M9-Antikörper scheint eine gute Prognose der Krankheit zu signalisieren, während Antikörper gegen M4 als Anzeichen eines ungünstigen Verlaufs angesehen werden (Tab. 1; SLE: Systemischer Lupus erythematodes; PSS: Progressive Systemisklerose; PBC: Primär-biliäre Zirrhose; CAH: Chronisch-aggressive Hepatitis; *Synonym für ► Cardiolipin-Antikörper).

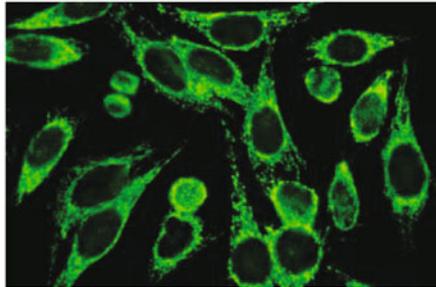
Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Probenstabilität. Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

Analytik. Standardsubstrat zum AMA-Nachweis durch indirekte Immunfluoreszenz ist die Rattenniere. Ausgangsverdünnung des Patientenserums ist 1:100, es werden die Immunglobulinklassen IgA, IgG und IgM untersucht. Das Cytoplasma der proximalen und der distalen



Antimitochondriale Antikörper · Abb. 1 Antikörper gegen Mitochondrien (AMA). Substrat Rattenniere.



Antimitochondriale Antikörper · Abb. 2 Antikörper gegen Mitochondrien (AMA). Substrat HEP-2-Zellen.

Tubuluszellen zeigt mit einem positiven Serum eine granuläre, basal betonte Fluoreszenz. Die Glomeruli werden durch AMA nur schwach angefärbt. HEP-2-Zellen enthalten die Antigene M2, M3, M5 und M9, hier erzeugen die Antikörper eine grobgranuläre Fluoreszenz des Cytoplasma, die den Kern nicht mit erfasst (früher standen die ebenfalls PBC-relevanten mitreagierenden Nuclear Dots zu Unrecht im Verdacht, es seien verirrte Mitochondrien). AMA in einer Serumprobe können auf nahezu allen Zellsubstraten eine granuläre Fluoreszenz des Cytoplasma erzeugen. Man sollte sie nicht mit organspezifischen Autoantikörpern verwechseln!

Mittels monospesifischer Testsysteme (ELISA, Westernblot) können verschiedene definierte AMA-Antigene zuverlässig identifiziert werden.

Antimitochondriale Antikörper · Tab. 1

Antikörper	Krankheitsbild	Prävalenz
M1*	Lues	100 %
	SLE, PSS u.a. Kollagenosen	50 %
	Thrombose	5–15 %
M2	PBC	96 %
	Sonstige Lebererkrankungen	30 %
	PSS	7–25 %
M3	Pseudolupus-Syndrom	100 %
M4	PBC	55 %
M5	Verschiedene Kollagenosen	seltener
M6	Hepatitis (medikamentenassoziiert)	100 %
M7	Akute Myokarditis	60 %
	Kardiomyopathie	30 %
M8	PBC	55 %
M9	PBC, Frühstadium (M2-negativ)	82 % (IgM)
	PBC, späteres Stadium (M2-positiv)	40 %
	CAH	10 %
	Virushepatitis	3 %

Referenzbereich — Erwachsene, negativ

Literatur. Berg PA, Klein R (1992) Antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis and other disorders: Definition and clinical relevance. *Dig Dis* 10:85–101

Anti-Mitosen

▶ CENP-F-Antikörper

Antimon

Englischer Begriff. antimony

Definition. Antimon (chemisches Symbol: Sb) ist ein Element der Stickstoffgruppe mit der Ordnungszahl 51 und der relativen Atommasse von 121,75. Es gehört zu den nicht essentiellen Spurenelementen.

i In der Medizin hat Antimon nur bei Vergiftungen und in der Arbeitsmedizin Bedeutung. 5-wertiges Antimon enthaltende Medikamente dienen zur Therapie bei Parasitenbefall, z.B. bei Leishmaniose.

Referenzwerte für nicht exponierte Personen: Blut: <3 µg/L, Urin: etwa 0,5 µg/L. MAK-Wert: 0,5 mg/m³. Grenzwert für Trinkwasser: 5 µg/L (EU-Richtlinie).

Literatur. Bencze K (1994) Antimony. In: Seiler HG, Sigel A, Sigel H (eds) (1994) *Handbook on Metals in Clinical and Analytical Chemistry*. Marcel Dekker, New York Basel Hong Kong, S 227–236

Anti-MPO-Antikörper

▶ Myeloperoxidase-Antikörper

Anti-nDNS-Antikörper

▶ Doppelstrang-DNA-Antikörper

Antineuritisches Vitamin

▶ Vitamin B1

Anti-neuronale Autoantikörper

▶ Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene

Antineuronale nukleäre Antikörper (ANNA)

▶ Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene

Antineuronale nukleäre Antikörper Typ 1 (ANNA-1)

▶ Hu-Antikörper

Antineuronale nukleäre Antikörper Typ 2 (ANNA-2)

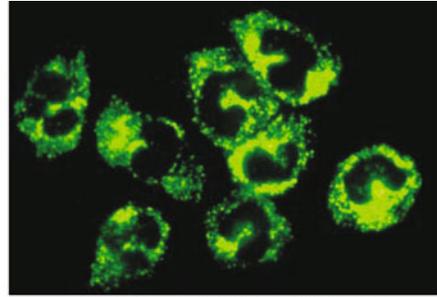
▶ Ri-Antikörper

Antineuronale nukleäre Antikörper Typ 3 (ANNA-3)

▶ Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene

Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper

Synonym(e). Autoantikörper gegen das Zytoplasma der neutrophilen Granulozyten, zytoplasmatischer (cANCA) und perinukleärer (pANCA) Typ



Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper - Abb. 1 Antikörper gegen Granulozyten-Zytoplasma (Muster cANCA). Substrat humane Granulozyten (Ethanol-fixiert).

Englischer Begriff. antineutrophil cytoplasm antibodies

Definition. Autoantikörper gegen Zytoplasmabestandteile der neutrophilen Granulozyten. Entsprechend dem mikroskopischen Bild, das sich im indirekten Immunfluoreszenztest ergibt, unterscheidet man zwei Typen: cANCA (zytoplasmatischer Typ) und pANCA (perinukleärer Typ).

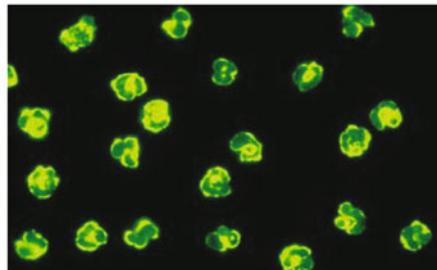
Hauptzielantigen der cANCA ist die Protease 3, daneben reagieren Antikörper gegen BPI und manchmal auch gegen Myeloperoxidase mit diesem Bild. Das pANCA-Muster zeigt Antikörper gegen Myeloperoxidase (MPO), Elastase, Kathepsin G, Laktoferrin, Lysozym, β-Glukuronidase, Azurocidin, h-lamp-2, alpha-Enolase und Defensin.

Funktion und Pathophysiologie. Die pathogenetische Rolle der ANCA ist bis heute nicht geklärt.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Probenstabilität. Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

Analytik. Die Diagnostik der Autoantikörper gegen neutrophile Granulozyten (ANCA) stützt sich primär auf den indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT), sie wird durch monospezifische ELISA und Immunoblots sinnvoll ergänzt. Standardsubstrate für die Immunfluoreszenz sind Ethanol- und Formaldehyd-fixierte humane Granulozyten. Es lassen sich mindestens zwei Fluoreszenzmuster unterscheiden: eine körnige Fluoreszenz, die sich im wesentlichen gleichmäßig über das gesamte Zytoplasma der Granulozyten verteilt und die Zellkerne freilässt (cANCA: zy-



Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper - Abb. 2 Antikörper gegen Granulozyten-Zytoplasma (Muster pANCA). Substrat humane Granulozyten (Ethanol-fixiert).

toplasmatisches Muster, Wegener'sche Granulomatose), und eine vorwiegend glatte, z.T. auch feinkörnige Fluoreszenz, die sich bandförmig um die Zellkerne der Granulozyten windet (pANCA: perinukleäres Muster).

Das cANCA-Muster wird durch Antikörper gegen Proteinase 3 verursacht. Ethanol- und Formaldehyd-fixierte Granulozyten reagieren mit Antikörpern gegen Proteinase 3 in gleicher Weise. Das perinukleäre Fluoreszenzmuster der pANCA entsteht dadurch, daß die Antigene während der Inkubation mit dem Patientenserum aus den Granula an die Kernmembran diffundieren, zu der sie eine hohe Affinität besitzen.

Diese reagieren, mit Ausnahme von Anti-Myeloperoxidase, in der Regel nur auf Ethanol-fixierten Granulozyten mit dem beschriebenen pANCA-Muster. Bei Antikörpern gegen MPO, dem Hauptzielantigen der pANCA, ist jedoch auch eine deutlich körnige Fluoreszenz im Zytoplasma der Formaldehyd-fixierten Granulozyten festzustellen, da das Antigen durch das Formalin an die Granula fixiert wird und nicht zur Kernmembran diffundieren kann.

Die indirekte Immunfluoreszenz ist ein Globaltest, der im Prinzip sämtliche Autoantikörper gegen Granulozyten erfasst - wenn sie in ausreichender Konzentration vorliegen: Zur Sicherheit werden parallel einige (empfindlichere) ELISA zur Bestimmung der Anti-PR3- und der Anti-MPO-Antikörper eingesetzt. Während cANCA durch die indirekte Immunfluoreszenz unmittelbar identifiziert werden können, lassen sich pANCA am Mikroskop nicht exakt differenzieren. Um herauszufinden, gegen welches dieser einzelnen Antigene die pANCA gerichtet sind, verwendet man Testssubstrate mit definierten Einzelantigenen. Gelegentlich findet man mit der Immunfluoreszenz pANCA, die aber mit keinem der aufgezählten Antigene reagieren: Offensichtlich sind noch nicht alle relevanten Antigen-Antikörper-Systeme entdeckt.

Zur Abgrenzung von ANA werden zusätzlich die Substrate HEP-2-Zellen und Primatenleber angesetzt. Auf der Primatenleber findet man die Zellkerne der Hepatocyten und die in den Sinusoiden enthaltenen Granulozyten im selben Blickfeld und man kann oft sogar erkennen, ob ANA und pANCA gleichzeitig im selben Serum vorliegen: Die Granulozyten fluoreszieren dann deutlich heller als die Hepatozytenkerne.

Referenzbereich — Erwachsene. negativ

Diagnostische Wertigkeit. Die cANCA weisen eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Wegener'sche Granulomatose auf (Prävalenz 80 %), die Titerhöhe korreliert mit der Krankheitsaktivität. Die Sensitivität wird nur noch durch moderne Anti-PR3-Capture-ELISA-Systeme übertroffen (89 %). cANCA können in seltenen Fällen auch bei mikroskopischer Arteriitis und Polyarteriitis nodosa nachgewiesen werden. Das Hauptantigen der cANCA ist die Proteinase 3, das Vorkommen weiterer Zielantigene (z.B. bactericidal permeability increasing protein, BPI) wird diskutiert.

pANCA, die durch Antikörper gegen Myeloperoxidase induziert werden, sind hauptsächlich mit mikroskopischer Polyangiitis (Prävalenz ca. 60 %) und pauci-immuner nekrotisierender Glomerulonephritis (Prävalenz 65 bis 90 %) assoziiert. Daneben treten Autoantikörper gegen Myeloperoxidase bei klassischer Polyarteriitis nodosa und Churg-Strauss-Syndrom auf. Sehr selten kommen MPO-ANCA bei Lupus erythematodes disseminatus und rheumatoider Arthritis vor.

Eine wichtige Rolle spielt der Nachweis der pANCA (IgA und IgG) bei der serologischen Diagnostik der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zusammen mit Autoantikörpern gegen exokrines Pankreas oder Autoantikörpern gegen Becher-

zellen. Näheres zur Diagnose der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen siehe dort.

Literatur. van der Woude FJ et al (1985) Autoantibodies to neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and a marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1:425-429

Gross WL (1995) Antineutrophil cytoplasmic autoantibody testing in vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 21:987-1011

Anti-NNR-Autoantikörper

► Nebennierenrinden-Antikörper

Antinukleäre Antikörper

Synonym(e). Autoantikörper gegen Zellkerne; ANA; ANF (antinukleäre Faktoren)

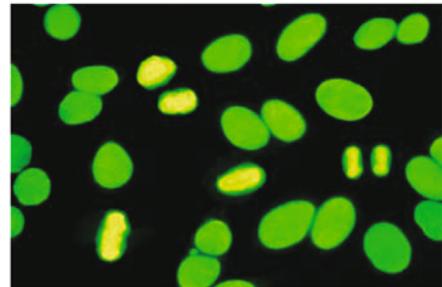
Englischer Begriff. antinuclear autoantibodies

Definition. Autoantikörper, die sich gegen Antigene des Zellkerns richten. Bei der Bezeichnung dieser Autoantigene hat man sich entweder nach biochemischen Merkmalen gerichtet (DNS, Histone, Ribonukleoproteine: RNP), oder nach mit den Autoantikörpern assoziierten Krankheiten (SS-A, SS-B: Sjögren-Syndrom, Antigene A und B; PM-Scl: Polymyositis, Progressive Systemsklerose), manchmal aber auch nach dem Namen der Patienten, bei denen die Antikörper zuerst beschrieben wurden (Sm, Ro, La).

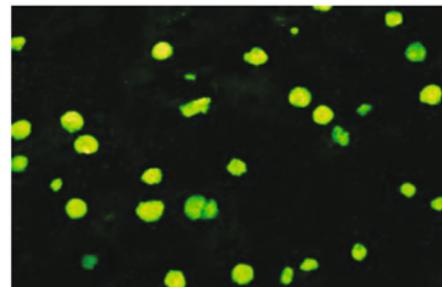
Autoantigene des Zellkerns:

Siehe Tabelle 1.

Funktion und Pathophysiologie. Die Bedeutung der Zellkern-Antikörper ist zwar für die Diagnostik vieler Autoimmunkrankheiten gut belegt, ihre Rolle in der Pathogenese ist aber in den meisten Fällen noch unklar.



Antinukleäre Antikörper · Abb. 1 Antikörper gegen Zellkerne (ANA; Muster homogen). Substrat HEp-2-Zellen.



Antinukleäre Antikörper · Abb. 2 Antikörper gegen Zellkerne (ANA; Muster homogen). Substrat Primatenleber.

Antinukleoläre Antikörper · Tab. 1 Autoantigene des Zellkerns

Polynukleotide	Doppelstrang-DNS, Einzelstrang-DNS, RNS
Histone	H1, H2A, H2B, H3, H4, H2A-H2B-Komplex
Ribonukleoproteine	U1-(n)RNP, Sm, SS-A (Ro), SS-B (La)
Antigene des Nukleolus	U3-(n)RNP/Fibrillarin, RNS-Polymerase I, PM-Scl (PM-1), 7-2-RNP (To), 4-6-S-RNS, NOR-90 (Nukleolus-Organisator)
Zentromere	Kinetochor-Proteine
Weitere Proteine	Scl-70, PCNA (Cyclin I), Kerngranula, Ku, Mi-2, Lamine, Lamin-Rezeptoren, GP210

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma, Liquor

Probenstabilität. Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

Analytik. Goldstandard für die Bestimmung der Autoantikörper gegen Zellkerne (ANA) ist der indirekte Immunfluoreszenztest (IIFT) mit humanen Epithelzellen (HEp-2) und Primatenleber, der für seine hohe Spezifität bekannt ist - positive und negative Proben ergeben einen großen Signalunterschied, weil man bei der mikroskopischen Auswertung genau feststellen kann, wie sich ein Indikator-Farbstoff (in der Regel Fluoreszein) in einem Gewebe oder in Zellen verteilt. Für jeden gebundenen Autoantikörper ergibt sich ein typisches Fluoreszenzmuster, je nach Lokalisation der einzelnen Autoantigene.

Bei einem positiven Resultat setzt man zur endgültigen Differenzierung Testsubstrate mit definierten Einzelantigenen (ELISA, Westernblot, Linienblot) ein. Die alleinige Verwendung dieser monospezifischen Testmethoden reicht für die Bestimmung der Autoantikörper gegen Zellkerne nicht aus, da bisher nicht alle relevanten Antigene in

Antinukleoläre Antikörper · Tab. 2

Autoimmunerkrankung	Prävalenz ANA
Lupus erythematoses disseminatus (LED)	95–100 %
aktiv	60–80 %
inaktiv	
Medikamenten-induzierter Lupus erythematoses	100 %
Mischkollagenose (MCTD, Sharp-Syndrom)	100 %
Rheumatoide Arthritis	20–40 %
Sonstige rheumatische Erkrankungen	20–50 %
Progressive Systemsklerose	85–95 %
Polymyositis / Dermatomyositis	30–50 %
Sjögren-Syndrom	70–80 %
Chronisch-aktive Hepatitis	30–40 %
Colitis ulcerosa	26 %

aufgereinigter Form verfügbar sind. Auch zur Kontrolle ihrer Plausibilität ist immer ein IIFT parallel zu monospezifischen Tests durchzuführen.

Referenzbereich — Erwachsene. negativ

Diagnostische Wertigkeit. Autoantikörper gegen Zellkerne (ANA) im Serum von Patienten sind ein charakteristischer Befund bei vielen Erkrankungen, vor allem (aber nicht ausschließlich) des rheumatischen Formenkreises. Im Vordergrund stehen die in Tabelle 2 genannten Erkrankungen.

Literatur. Tan EM, Chan EKL, Sullivan KF et al (1988) Antinuclear antibodies (ANAs): Diagnostically specific immune markers and clues toward the understanding of systemic autoimmunity. Clin Immunol Immunopathol 47:121–141

Schlumberger W, Olbrich S, Müller-Kunert E et al (1994) Autoantikörper-Diagnostik mit der Substratkombination: Humane Epithelzellen (HEp-2) und Primatenleber. Differenzierung der Antikörper durch Enzymimmuntests. Eigenverlag der EUROIMMUN AG, Lübeck, S 1–28

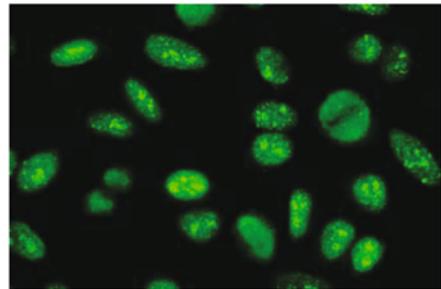
Antinukleoläre Antikörper

Synonym(e). Autoantikörper gegen Nukleoli

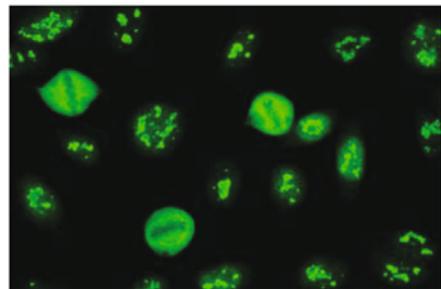
Englischer Begriff. antinuclear autoantibodies

Definition. Antinukleoläre Antikörper sind eine Untergruppe der antinukleären Antikörper, erstere sind gegen Antigene der Nukleoli gerichtet.

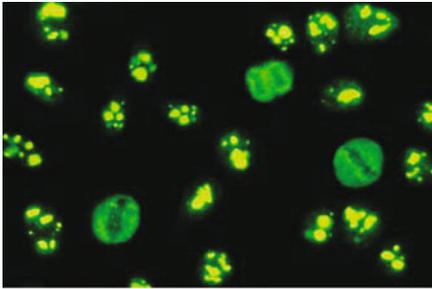
Antigene des Nukleolus: U3-(n)RNP/Fibrillarin, RNS-Polymerase I, PM-Scl (PM-1), 7-2-RNP (To), 4-6-S-RNS, Nukleolus-Organisator.



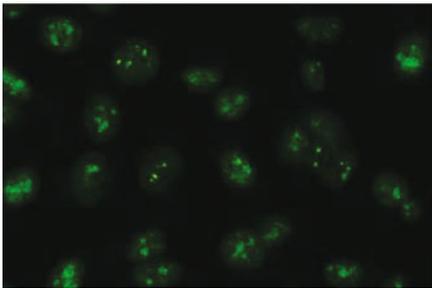
Antinukleoläre Antikörper · Abb. 1 Antikörper gegen Nukleoli, hier gegen RNA-Polymerase I. Zusätzlich Antikörper gegen den Nukleolus-Organisator (NOR: Grobe Granula im Zentrum der Metaphase-Zellen). Substrat HEp-2-Zellen.



Antinukleoläre Antikörper · Abb. 2 Antikörper gegen Nukleoli (RNS-Polymerase I). Substrat HEp-2-Zellen.



Antinukleoläre Antikörper · Abb. 3 Antikörper gegen Nukleoli (PM-Scl). Substrat HEp-2-Zellen.



Antinukleoläre Antikörper · Abb. 4 Antikörper gegen Nukleoli (Nukleolus-Organisator; NOR). Substrat HEp-2-Zellen.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Probenstabilität. Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

Analytik. Antinukleoläre Antikörper zeigen im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT) mit HEp-2-Zellen je nach Zielantigen eine **granuläre** (U3-nRNP/Fibrillarin), eine **feintropfige** (RNS-Polymerase I), eine **homogene** (PM-Scl (PM-1), 7-2-RNP (To), 4-6-S-RNS) oder eine **punktförmige** (NOR-90 Nukleolus-Organisatorregion) Fluoreszenz der Nukleoli. NOR-90-Antikörper zeigen zusätzlich eine besonders auffällige grobpunktige Fluoreszenz in der Chromosomenregion der Metaphase-Zellen.

Bei einem positiven Resultat im IIFT kann zur genauen Identifizierung des Zielantigens ein monospezifischer

Antinukleoläre Antikörper · Tab. 1 Antikörperprävalenz bei Progressiver Systemsklerose (diffuse Form)

Antigen	Prävalenz
Fibrillarin	5–10 %
PM-Scl	50–70 % (einschließlich Overlap-Syndrom)
Scl-70 (Zellkernantigen, nicht beschränkt auf die Nukleoli)	25–75 %
RNS-Polymerase I	4 %
7-2-RNP (To)	selten
NOR-90 (Nukleolus-Organisatorregion)	selten

Test (ELISA, Linienblot) mit aufgereinigten, gegebenenfalls rekombinanten Antigenen oder ein Westernblot mit Zellkern-Antigenen eingesetzt werden.

Referenzbereich — Erwachsene. negativ

Diagnostische Wertigkeit. Antinukleoläre Antikörper im Serum von Patienten sind ein charakteristischer Befund bei der Progressiven Systemsklerose (diffuse Form); Tabelle 1.

Literatur. Schlumberger W, Olbrich S, Müller-Kunert E et al (1994) Autoantikörper-Diagnostik mit der Substratkombination Humane Epithelzellen (HEp-2) und Primatenleber. Differenzierung der Antikörper durch Enzymimmuntests. Eigenverlag der EUROIMMUN AG, Lübeck, S 1–28

Anti-Nukleosomen-Antikörper

▶ Nukleosom-Antikörper

Antionkogen

▶ Tumor-Suppressorgen

Anti-p330

▶ CENP-F-Antikörper

Anti-PCNA

▶ PCNA-Antikörper

Antiperniziosafaktor

▶ Vitamin B12

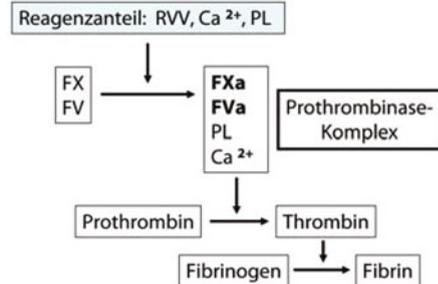
Antiphospholipid-Antikörper

Synonym(e). APA; Lupusantikoagulanz

Englischer Begriff. antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrom, lupus anticoagulant

Definition. Antiphospholipid-Autoantikörper umfassen eine heterogene Gruppe von Antikörpern vom Typ IgG, IgM oder selten IgA, die sich gegen Komplexe aus Phospholipiden (PL) und ihren Trägerproteinen richten. Lupusantikoagulanz (LA) verlängern in entsprechenden funktionellen Gerinnungstests die Gerinnungszeiten. Das Antiphospholipid-Syndrom ist als eine Assoziation zwischen APA mit arteriellen oder venösen Thrombosen, rekurrenten Aborten oder die häufig beobachteten leichten Thrombozytopenien definiert.

Funktion und Pathophysiologie. Von den PL-bindenden Proteinen scheinen das β 2Glykoprotein I (β 2GPI) und



Antiphospholipid-Antikörper · Abb. 1 Prinzip der dRVVT (diluted Russel Viper Venom Time)

► **Prothrombin** die wichtigsten zu sein. APA können auch an andere Proteine wie ► **Protein C**, ► **Protein S** oder Thrombomodulin binden. Am häufigsten finden sich Antikörper (Anticardiolipinantikörper, aCL), die über $\beta 2\text{GPI}$ an Cardiolipin (Diphosphatidylglycerol) binden. Andere anionische Phospholipide, gegen deren Komplexe Autoantikörper gebildet werden, sind: Phosphatidylserin, Phosphatidylinositol und Phosphatidylethanolamin. Der Mechanismus wie gerinnungsaktive Autoantikörper (Lupusantikoagulanzien) in vitro die Gerinnung verzögern, scheint auf der Bildung von bivalenten Komplexen zwischen den Lupusantikoagulanzien und den PL-Bindungsproteinen zu beruhen. Die bivalenten Antikörper-PL-Trägerprotein-Immunkomplexe haben eine erhöhte Affinität für Phospholipide und konkurrieren um diese mit den Gerinnungsfaktoren. Der Pathomechanismus von APA ist noch nicht eindeutig aufgeklärt. Mechanismen wie Aktivierung von Blutplättchen (Thrombozytopenien als häufiges Begleitsymptom), Aktivierung von Endothelzellen, Monozyten oder erworbene APC-Resistenz und inhibierte fibrinolytische Aktivität werden als Erklärung herangezogen.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Citratplasma

Präanalytik. Lagerung von Plasma länger als 2 Wochen soll bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ erfolgen.

Die Gerinnungstests auf LA sind in Gegenwart von Heparin oder oraler Antikoagulation nicht sehr zuverlässig. Plasma sollte eine Stunde nach Blutentnahme gewonnen werden. Thrombozyten oder Thrombozytenreste können den Nachweis erschweren, daher doppelt zentrifugieren bzw. filtrieren, das gilt besonders bei aufgetauten Proben.

Analytik. Der Nachweis der Autoantikörper erfolgt mit Hilfe von ELISAs. Im Ansatz können IgM, IgG und IgA bestimmt werden.

Lupusantikoagulanzien werden mit Gerinnungstests nachgewiesen.

Jeder PL-abhängige Gerinnungstest kann für LA-Screening adaptiert werden. Die meistgebräuchlichen Tests sind:

Koalin Clotting Time (KCT): KCT beruht auf dem Prinzip der partiellen Thromboplastinzeit (APTT), wobei plättchenarmes Plasma mit Koalin als Oberflächenaktivator ohne Zusatz von PL inkubiert wird. Zur Bestätigung eines LA wird ein Plasmatauschversuch mit Normalplasma ausgeführt.

Modifizierte, verdünnte, aktivierte, partielle Thromboplastinzeit (dAPTT): Sensitivität hängt von der Konzentration gerinnungsaktiver PL im Ansatz ab. Kommerzielle Tests können auch Heparinneutralisierer enthalten, um Testung in Gegenwart von Heparin zuverlässig durchzuführen. Ein positiver Test wird durch die Verkürzung der Gerinnungszeit durch die Zugabe von hexagonalem PL bestätigt.

Verdünnte Russel Viper Venom Time (dRVVT): Das Gift der Russel Viper aktiviert direkt PL-abhängig den ► **Gerinnungsfaktor X**. Der Test kann falsch positiv sein, wenn die gemeinsame Endstrecke der Fibrinbildung (FII, FV, FX) beeinträchtigt ist. Ein positiver Test wird durch die Zugabe eines Überschusses an PL bestätigt.

Referenzbereich — Erwachsene. Test- und Labor-abhängig

Referenzbereich — Kinder. Siehe Erwachsene

Indikation.

- V.a. ein Antiphospholipid-Syndrom (z.B. habituelle Aborte)
- Im Rahmen einer Thrombophilie-Abklärung

- Differenzierung von Hemmkörpern gegen Gerinnungsfaktoren.

Interpretation. Die offiziellen Leitlinien (Scientific and Standardization Committee (SSC) of the International Society of Thrombosis and Haemostasis, 1991, 1995) fordern, dass die Labordiagnose eines LA folgende Kriterien erfüllen muss:

- Verlängerung in einem PL-abhängigen Gerinnungstests
- Nachweis eines Inhibitors in einem Plasmatauschversuch
- Nachweis der PL-Abhängigkeit
- Fehlende spezifische Inhibition eines Gerinnungsfaktors (Antikoagulanzien, Hemmkörper, Faktorenmangel)

Interpretation der Tests muss die Gründe der hohen Inter-Assay-Variation berücksichtigen, die im Wesentlichen bedingt sind durch die unterschiedliche Sensitivität der Tests für die jeweiligen APA im Patientenplasma, die verschiedenen PL, die zur Bestätigung eingesetzt werden, die Definition der Cut-Off-Levels und nicht zuletzt auch durch die Methode zur Berechnung des Endergebnisses. APTT-basierte Tests scheinen sensitiver für Anti-Prothrombin-AK zu sein, während der dRVVT eher anti- $\beta 2\text{GPI}$ -AK zu entdecken vermag. Patienten mit APS können daher positiv in einem und negativ in einem anderen Test sein.

Diagnostische Wertigkeit. Der Nachweis eines Lupusantikoagulan scheint mit einem höheren Thromboserisiko behaftet zu sein als der alleinige Nachweis eines Anti-Phospholipid-Antikörpers. $\beta 2\text{GPI}$ -AK scheinen eine Korrelation zu Patienten mit SLE oder zu Patienten mit einer APA-assoziierten Klinik zu haben. Antikörper, die direkt an Cardiolipin binden und mit $\beta 2\text{GPI}$ um die Bindung an Cardiolipin konkurrieren können, scheinen bei ansonsten gesunden Patienten nach Infektionen aufzutreten oder Medikamente-induziert zu werden. Wenn Plättchenlysate zur Demonstration der PL-Abhängigkeit eingesetzt werden, kann es zu falsch positiven Ergebnissen durch die Neutralisation von Heparin durch den Plättchenfaktor 4 oder von ► **Gerinnungsfaktor V**-Inhibitoren durch Plättchen-FV kommen.

Literatur. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ et al (eds) (2001) Hemostasis and Thrombosis. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 1003–1020

α_2 -Antiplasmin (a2AP)

► Plasmininhibitor, PI

Anti-PM-1

► PM/ScI-Antikörper

Anti-PM/ScI-Autoantikörper

► PM/ScI-Antikörper

Anti-PR3-Antikörper

► Proteinase 3-Antikörper

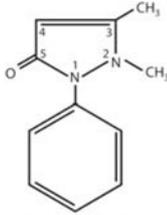
Anti-Proteinasen

► Proteinaseinhibitoren

Antipyrclearance-Test

Englischer Begriff. antipyrrine clearance test

Definition. Quantitativer Leberfunktionstest, der die funktionelle Leberzellmasse anhand der ► **Clearance** des oral verabreichten Antipyrrins erfasst.



Antipyrin-clearance-Test · Abb. 1 Antipyrin

Durchführung. Nach oraler Verabreichung von 15 mg Antipyrin/kg Körpermasse erfolgen innerhalb von 10 h serielle Blutentnahmen zur Bestimmung der Plasmahalbwertszeit ($t_{1/2}$) und Berechnung der Clearance unter Berücksichtigung des Verteilungsvolumens.

Funktion und Pathophysiologie. Antipyrin ist ein Substrat der Cytochrom P450-Oxygenasen und damit der P450-abhängigen Xenobiotika-Metabolisierung. Die Substanz wird hydroxyliert in Position 4 und an der 3-Methylgruppe und Stickstoff wird demethyliert (siehe Abb. 1). Die Elimination erfolgt ausschließlich in der Leber nach schneller und vollständiger intestinaler Resorption. Eine Plasmaproteinbindung liegt nicht vor. Die Halbwertszeit in der Zirkulation beträgt etwa 10 h, bei Leberkranken kann sie bis zu 30 h verlängert sein.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Präanalytik. Patient sollte 12 h nüchtern sein.

Analytik. spektralphotometrisch

Referenzbereich — Erwachsene. Abhängig von Testdurchführung, altersabhängig

Referenzbereich — Kinder. siehe Erwachsene

Indikation. Verlaufskontrolle chronischer Lebererkrankungen

Interpretation. Clearance ist vermindert mit zunehmendem Alter und nach chronischem Gebrauch von Alkohol, Koffein und Nikotin. Da der Antipyrinstoffwechsel multiple, substratüberlappende Cytochrom P450-abhängige Oxygenasen einschließt, kann es zu erheblichen interindividuellen Schwankungen der Sensitivität dieses Funktionstestes kommen.

Diagnostische Wertigkeit. Generell besteht eine enge Korrelation zwischen der Verminderung der Antipyrin-clearance und dem histologischen Schweregrad der Lebererkrankung. Verminderungen sind nur relativ gering ausgeprägt bei akuten (viralen) Hepatitiden und bei obstruktiver Cholestase.

Literatur. Grieco A et al (1998) Antipyrine clearance in chronic and neoplastic liver diseases: a study of 518 patients. *J Gastroenterol Hepatol* 13:460–466

Antirachitisches Vitamin

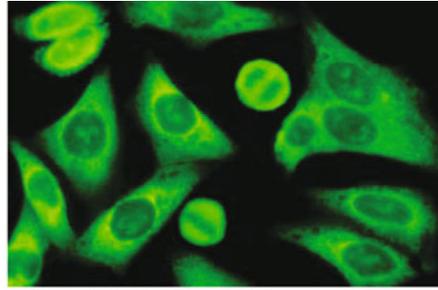
▶ Vitamin D

Anti-Ri

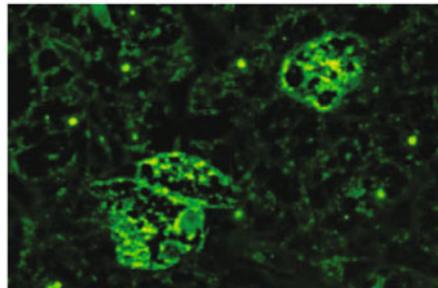
▶ Ri-Antikörper

Antiribosomale Antikörper

Synonym(e). Autoantikörper gegen Ribosomen



Antiribosomale Antikörper · Abb. 1 Antikörper gegen Ribosomen. Substrat HEP-2-Zellen.



Antiribosomale Antikörper · Abb. 2 Antikörper gegen Ribosomen. Substrat Primatenleber.

Englischer Begriff. anti-ribosomal antibodies

Definition. Antikörper gegen Ribosomen haben nichts mit Antikörpern gegen ribosomales P-Protein zu tun. Mit der Bezeichnung wurde versucht, ohne Kenntnis der Natur des Antigens ein Fluoreszenzmuster zu interpretieren.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Probenstabilität. Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

Analytik. Antiribosomale Antikörper werden durch indirekte Immunfluoreszenz untersucht. Ausgangsverdünnung ist 1:100, man kann sich im Allgemeinen auf die Immunglobulinklasse IgG beschränken.

Antikörper gegen Ribosomen zeigen auf HEP-2-Zellen eine glatte bis feingranuläre Fluoreszenz des Zytoplasma, die sich zum Rande hin abschwächt. Bei höher verdünnten Proben erkennt man, dass sich die Zellen unterschiedlich stark anfärben. In den Mitosen ist der perichromosomale Bereich deutlich aufgehellte. Auf der Primatenleber reagiert nur ein Teil der Hepatozyten, mit einer glatten Fluoreszenz des Zytoplasma. Positive Zellen sind einzeln oder gruppenweise über nicht reaktive Bereiche verteilt. Die Rattenleber zeigt eine glatte, über das ganze Organ verteilte Fluoreszenz. Auf dem Magen sind die Haupt- und Belegzellen ebenfalls glatt und gleichmäßig angefärbt.

Im Vergleich zu Antikörpern gegen ribosomales P-Protein ist die Fluoreszenz auf allen Organen feiner und glatter. Zur sicheren Unterscheidung sind moderne monospezifische ELISA-Systeme einzusetzen.

Referenzbereich — Erwachsene. negativ

Referenzbereich — Kinder. negativ

Diagnostische Wertigkeit. Antikörper gegen Ribosomen werden im Mikroskop oft mit Antikörpern gegen ribosomale P-Proteine verwechselt, die eine hohe Spezifität für SLE aufweisen. Deshalb kann man sich auf Aussagen nicht verlassen, die diesen Antikörpern eine Spezifität sowohl für den Lupus erythematodes disseminatus als auch für die Autoimmunhepatitis zubilligen.

Literatur. Storch W (1997) Immunfluoreszenzfeld. Blackwell Wissenschaftsverlag, Berlin Wien, S 139–141

Anti-Ro-Antikörper

▶ Ro/SS-A-Antikörper

Anti-Ro60-Antikörper

▶ Ro/SS-A-Antikörper

Anti-Saccharomyces cerevisiae Antikörper

Synonym(e). Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae*; Anti-Mannan-Antikörper; ASCA

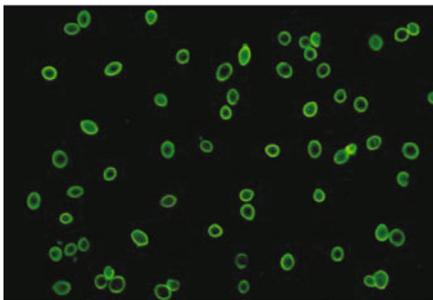
Englischer Begriff. anti-saccharomyces cerevisiae antibodies

Funktion und Pathophysiologie. Bei Patienten mit Morbus Crohn werden häufiger als bei gesunden Personen Antikörper gegen Mikroorganismen der Darmflora gefunden. Main et al. haben 1988 beobachtet, dass im Serum von Patienten mit Morbus Crohn oft Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* auftreten. Sie sind für die Differentialdiagnose von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa geeignet, aber für die Entstehung der Erkrankung wohl ohne Bedeutung:

Es wird angenommen, daß die bei Morbus Crohn pathogenetisch maßgebliche Autoimmunität gegen einen Sekretbestandteil des Pankreas (▶ **Pankreas-Azinuszell-Antikörper**) für Auslösung und Unterhaltung der Darmentzündung verantwortlich ist und eine Adjuvanswirkung entfaltet, sodass sich die Patienten verstärkt gegen Keime der Darmflora immunisieren. Es finden sich auch vermehrt Antikörper gegen Pectin, Agar Agar und andere Polysaccharide, und es wurden auch wegen entsprechend hoher Antikörper-Prävalenzen Mykobakterien und andere Erreger mit der Pathogenese des Morbus Crohn in Zusammenhang gebracht.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Probenstabilität. Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang



Anti-Saccharomyces cerevisiae Antikörper · Abb. 1 Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae*. Substrat Pilzausstrich.

aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

Analytik. ASCA können sowohl durch indirekte Immunfluoreszenz an *Saccharomyces cerevisiae*-Ausstrichen (Bäcker- oder Bierhefe), als auch im ELISA (an der festen Phase: aus *Saccharomyces cerevisiae* isoliertes Mannan) diagnostiziert werden.

Ausgangsverdünnung für die Immunfluoreszenz ist 1:100 für IgA und 1:1.000 für IgG. Man beurteilt die Fluoreszenz der Hefezellen und vergleicht mit positiven und negativen Kontrollen.

Bei positiven Seren bestehen ASCA zu 31 % nur aus IgA, zu 14 % nur aus IgG und zu 55 % aus beiden Immunglobulinklassen. IgM-Antikörper haben bei Autoimmunerkrankungen in der Gastroenterologie keinen diagnostischen Wert.

Referenzbereich — Erwachsene. negativ

Referenzbereich — Kinder. negativ

Indikation. Differentialdiagnostik der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa).

Interpretation. Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* treten fast nur bei Morbus Crohn auf, mit einer Prävalenz von 67 %, wenn man die Immunglobulinklassen IgA und IgG zusammenrechnet. Bestimmt man zusätzlich ▶ **Pankreas-Azinuszell-Antikörper** (Prävalenz 39 %), kann man 80 % der Crohn-Patienten rein serologisch identifizieren, da beide Antikörper nicht unmittelbar miteinander korreliert sind.

Diagnostische Wertigkeit. Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* bereichern die serologische Diagnostik der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen um einen weiteren spezifischen Parameter, neben Autoantikörpern gegen exokrines Pankreas (spezifisch für Morbus Crohn), gegen intestinale Becherzellen (pathognomonisch für Colitis ulcerosa) sowie gegen Granulozyten (pANCA).

Literatur. Main J, McKenzie H, Yeaman GR et al (1988) Antibody to *Saccharomyces cerevisiae* (bakers' yeast) in Crohn's disease. *BMJ* 297:1105–1106

Antisense

Englischer Begriff. antisense

Definition. Einsträngiges, meist kurzketziges mRNA- oder DNA-Molekül, welches zu einem Nukleinsäureabschnitt komplementär ist.

i Mittels Einsatz von Antisense-▶ **Nukleinsäuren** kann die Expression von ▶ **Genen** gezielt unterbunden werden. In gewissen Fällen soll die Wirkung auch durch direkte Bindung an die Gene unter Ausbildung dreisträngiger DNA (DNA-Tripel-Helix) zurückzuführen sein. Um ein Antisense resistenter gegen Abbau durch Nukleasen zu machen, kann sein Grundgerüst chemisch (z.B. Ersatz der veresterten Phosphorsäure durch Methylphosphorsäure oder Thiophosphorsäure) modifiziert werden. Neben der funktionellen Erforschung bestimmter Gene in der ▶ **Molekularbiologie** sind die Bekämpfung von Virusinfektionen oder der Einsatz als Krebstherapeutika denkbare Anwendungen.

Literatur. Bachellerie JP, Michot B, Nicoloso M et al (1995) Antisense snoRNAs: A Family of Nucleolar RNAs with Long Complementarities to rRNA. *Trends Biochem Sci* 20:261–264

Anti-Sjögren Syndrom Antigen A

▶ Ro/SS-A-Antikörper

Anti-Sjögren Syndrom Antigen B-Antikörper

▶ La/SS-B-Antikörper

Anti-SLA/LP-Antikörper

▶ SLA-Antikörper

Anti-Sm-Antikörper

▶ Sm-Antikörper

Anti-SRP-Antikörper

▶ SRP54-Antikörper

Anti-SS-A-Antikörper

▶ Ro/SS-A-Antikörper

Anti-SS-B-Antikörper

▶ La/SS-B-Antikörper

Anti-ssDNS-Antikörper

▶ Einzelstrang-DNA-Antikörper

Anti-Synthetase-Antikörper

▶ tRNA-Synthetase-Antikörper

Anti-TG-Antikörper

▶ Thyreoglobulin-Antikörper

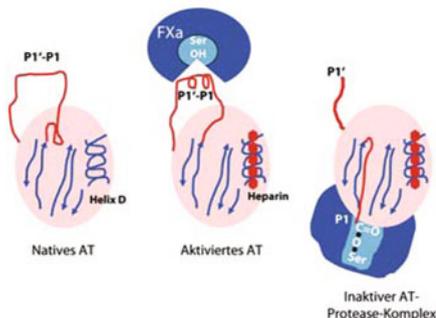
Antithrombin

Synonym(e). AT; Antithrombin III

Englischer Begriff. antithrombin

Definition. Antithrombin (AT) ist ein wichtiger Serinproteaseinhibitor (Serpine), der die Aktivität einiger Serinproteasen im Gerinnungssystem reguliert, im besonderen ▶ Faktor IIa und Faktor Xa.

Auf dem Treffen der International Society on Thrombosis and Haemostasis 1993 wurde der Name Antithrombin III zu Antithrombin gekürzt, weil sich herausstellte, dass die bislang beschriebenen Aktivitäten Antithrombin I bis IV in Wirklichkeit nur die Funktion eines Moleküls waren, die des Antithrombins III.



Antithrombin - Abb. 1 Mechanismus der Inaktivierung durch Antithrombin (AT).

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Das reife AT hat eine Molmasse von 58 kDa und setzt sich aus 432 Aminosäureresten zusammen. 6 Cysteinreste bilden 3 intramolekulare Disulfidbrücken aus. Fehlt die N-Glykosylierung am Rest Asn135 entsteht eine Isoform (β -Antithrombin) mit erhöhter Affinität für Heparin. Die tertiäre Struktur des Antithrombins wird bestimmt durch eine fünf-strängige Faltblattstruktur und eine D-Helixstruktur, an die Heparin bindet. AT hat eine ca. 30 %ige Homologie mit anderen Serpinen.

Die Leber ist der primäre Syntheseort von AT. Das Gen, das für AT kodiert, ist auf dem langen Arm des Chromosoms 1 (q23–25) lokalisiert. Über die transkriptionelle Regulation ist wenig bekannt, AT ist kein Akute-Phase-Protein und scheint nicht im Rahmen einer inflammatorischen Reaktion hochreguliert zu werden. AT liegt in einer Konzentration von 112–140 mg/L im Plasma vor. Die biologische Halbwertszeit beträgt 43 Std., die AT-Thrombin-Komplexe (TAT) werden innerhalb von 15 Min. aus der Zirkulation eliminiert.

Funktion und Pathophysiologie. Antithrombin ist, wie andere Serpine, in der Lage einen kovalenten 1:1 Komplex mit Serinproteinasen (FXa, Thrombin) zu bilden. Die reaktive Seite ähnelt den Substraten für Thrombin oder FXa. Bindung von AT an FXa wird bis zu 1000fach beschleunigt durch die Bindung von Heparin an die D-Helixstruktur. Sobald die Protease die gebundene reaktive Seite von AT spaltet, wird sie kovalent an den Inhibitor gebunden und es entsteht ein inaktiver AT-Protease-Komplex; ein Vorgang, der als *Suicide Substrate Inhibition* bezeichnet wird. Pentasaccharide sind die kleinsten Heparinspezies, die eine Konformationsänderung im AT auslösen können und dadurch die Inhibition von FXa beschleunigen können. Die Inhibition von Thrombin erfordert die Bildung eines ternären Komplexes zwischen AT, Thrombin und Heparin. Nach der Bildung eines kovalenten Komplexes aus AT und Protease kann Heparin aus der Bindung mit AT und Thrombin wieder dissoziieren und erneut an ein AT binden. Die Aktivierung von AT erfolgt in vivo wahrscheinlich durch Bindung an Heparansulfatproteoglykane auf der Gefäß-seitigen Oberfläche von Endothelien. Der angeborene AT-Mangel wird in der Regel autosomal dominant vererbt. Ein homozygoter AT-Mangel ist sehr selten und letal. Typ I des AT-Mangels ist gekennzeichnet durch eine Verminderung der AT-Aktivität und der immunologisch gemessenen Konzentration. Bislang wurden mehr als 80 Punktmutationen, ca. 30 Änderungen des Leserasters und einige Deletionen bei diesem Typ nachgewiesen. Beim Typ IIa liegt ein Defekt in der Thrombinbindungsdomäne vor und beim Typ IIb ein Defekt der Heparin-Bindungsseite. Typ IIc Mutationen betreffen die Faltblattstruktur des Inhibitors und gehen mit einer Verminderung des Serumspiegels einher und möglicherweise auch mit einer Modifikation der Interaktion des mutanten Proteins mit Thrombin. Die Prävalenz des angeborenen AT-Mangels beträgt für Patienten mit thrombo-embolischen Ereignissen um 4 % (1–6 %), während die Prävalenz für Blutspender mit 0,16 % angegeben wird. Der heterozygote AT-Mangel hat wahrscheinlich von allen bislang erhobenen, angeborenen Thrombophilien das höchste Thromboserisiko. Erworbene Mangelzustände finden sich auf Grund reduzierter Synthese bei Lebererkrankungen, Mangelernährung, entzündlichen Darmerkrankungen und bei ausgedehnten Verbrennungen. Einen erhöhten Verbrauch oder Verlust findet sich bei der Verbrauchs-koagulopathie, schweren Transfusionsreaktionen, Asparaginasetherapie, akuter Thrombose und beim nephrotischen Syndrom.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Citratplasma

Präanalytik. Asparaginasetherapie führt zu niedrigeren AT-Spiegel (Thrombo-embolisches Risiko erhöht), Abfall unter Heparintherapie.

Analytik. Immunologische Antithrombinbestimmung kann mit Hilfe polyklonaler Antikörper durch Laurell-Elektrophorese, Radialimmunodiffusionstechnik oder nephelometrisch erfolgen. Die VKs dieser Methodik liegen deutlich höher (bis 50 %) als bei amidolytischen Tests und erfassen auch Thrombin-Antithrombin-Komplexe.

Methode der Wahl der funktionellen Testung ist die Bestimmung der AT-Aktivität mit einem chromogenen Substrat. Bei diesen Assays wird Patientenplasma mit einem Überschuss an Thrombin oder FXa in Gegenwart von Heparin inkubiert und die Restaktivität der Proteasen durch die Spaltung von p-Nitroanillin vom Peptidsubstrat photometrisch quantifiziert. Der Interassay VK liegt in der Regel unter 10 % (3–5 %). Die Verwendung von Rinderthrombin oder FXa schließt die Miterfassung der Heparincofaktor II-Aktivität aus, der Einsatz von FXa ermöglicht auch die Bestimmung vom AT in Gegenwart von rHirudin.

Referenzbereich — Erwachsene. Citratplasma: AT-Aktivität: 80–120 % (0,15–0,39 g/l), Vermindert in der Schwangerschaft und unter Therapie mit Ovulationshemmer.

Referenzbereich — Kinder. Bei Säuglingen physiologisch teilweise vermindert: Median 66 % (range 42–80 %).

Indikation.

- Im Rahmen einer Thrombophilie-Diagnostik
- Nichtansprechen einer Heparin-Therapie
- Verdacht auf eine Verbrauchskoagulopathie.

Interpretation. Schon eine Aktivitätsminderung zwischen 40–70 % kann mit einem erhöhten thrombo-embolischen Risiko einhergehen. Wenn pro-koagulatorische Faktoren wie bei Leberfunktionsstörungen mitbetroffen sind, stellt sich in der Regel ein neues hämostasiologisches Gleichgewicht ein. Zur Beurteilung eines AT-Mangels sollte daher neben weiteren leberabhängigen Faktoren auch TAT als Aktivitätsparameter zur Beurteilung herangezogen werden, um einen erhöhten Verbrauch feststellen zu können.

Diagnostische Wertigkeit. AT ist ein wesentlicher Faktor zur Beurteilung der antikoagulatorischen Seite der Hämostase.

Literatur. Bock SCC (2001) Antithrombin III and Heparin Cofactor II. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ et al (eds) Hemostasis and Thrombosis. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 321–333

Kottke-Marchand K, Duncan A (2002) Antithrombin Deficiency. Arch Pathol Lab Med 126:1326–1336.

Antithrombin III

- ▶ Antithrombin

Antithrombozytäre Antikörper

- ▶ Thrombozyten-Antikörper

Anti-TPO

- ▶ Thyreoperoxidase-Antikörper

Antitriplett

- ▶ Anticodon

α_1 -Antitrypsin

Synonym(e). α_1 -AT; α_1 -Proteinaseinhibitor

Englischer Begriff. α_1 -antitrypsin

Definition. α_1 -Antitrypsin ist ein Serum-Glykoprotein, das zu den Serin-▶ **Proteinase-Inhibitoren** (Serpine) gehört und die Serum-Proteinase Trypsin, Chymotrypsin, Leukozyten- und Pankreas-Elastase hemmt. α_1 -AT bildet mehr als 80 % der Proteinaseinhibitorkonzentration des Blutplasmas. Die Synthese wird vom Pi-Gen auf Chromosom 14q32.1 kontrolliert. Bisher wurden mehr als 75 genetische Varianten elektrophoretisch und/oder molekular-genetisch charakterisiert.

Struktur. α_1 -AT besteht aus einer Polypeptidkette mit drei Oligosaccharidketten. Neben einer ausgeprägten Faltblattstruktur existiert eine reaktive Peptidschleife, die einerseits das Molekül in einer metastabilen Konformation hält und andererseits als hemmendes Pseudosubstrat für die Serinproteinasen dient. Mutationen können die Faltblattstrukturen so verändern, dass die Einlagerung der reaktiven Peptidschleife in ein zweites α_1 -AT-Molekül zu Dimerisierung und weiterhin zu Polymerisierung von α_1 -AT im endoplasmatischen Retikulum führt. Es handelt sich um eine konformationelle Erkrankung, die einen endoplasmatischen Retikulumstress zur Folge hat.

Molmasse. 51 kD

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Die Synthese erfolgt ganz überwiegend in Hepatozyten, zusätzlich auch in Alveolarmakrophagen, Monozyten und Granulozyten. Die tägliche Bildungsrate von 34 mg/kg Körpergewicht wird bei ▶ **Akute-Phase-Reaktionen** (bis 3fach) und hohen Estrogenspiegeln (Ovulationshemmer, Schwangerschaft) gesteigert. Die Substitution von Glutaminsäure durch Lysin in Position 342 (Z-Allel mit hohem isoelektrischen Punkt und einer Prävalenz von etwa 4 %) führt bei Homozygoten (Prävalenz 0,03 %) zu einer Verminderung der α_1 -AT-Konzentration im Serum um 85–90 % gegenüber der nativen Variante P1MM. Durch die pathologische Polymerisation der Z-Variante im endoplasmatischen Retikulum wird einerseits die Sekretion von α_1 -AT weitgehend behindert und andererseits die Leberzelle durch den endoplasmatischen Retikulumstress und die Proteotoxizität geschädigt. Die Substitution von Glutaminsäure durch Valin in Position 264 liegt der S(slow)-Variante zugrunde und bewirkt in homozygoter Form eine Verminderung der Serumkonzentration um 40 %. Klinisch bedeutsam wird diese Mutation durch Kombination mit der Z-Variante. Nullmutanten mit komplettem Fehlen von α_1 -AT sind sehr selten.

Die Konzentrationen im Serum und in der interstitiellen Flüssigkeit sind annähernd gleich. Die Halbwertszeit liegt zwischen sechs und sieben Tagen. Desialisierung (z.B. durch Bakteriennuraminidase) erhöht die Abbaurate und dadurch die Gefahr einer stärkeren Ausbreitung der Entzündung. Bei Darmentzündungen wird α_1 -AT vermehrt in den Darm sezerniert. Auf Grund seiner Anti-Proteinasewirkung wird es nicht degradiert und kann im Stuhl bestimmt werden (siehe ▶ α_1 -Proteinaseinhibitor-Clearance, fäkale).

Halbwertszeit. α_1 -Antitrypsin wirkt vorwiegend auf epithelialen und serösen Oberflächen. Die von aktivierten Granulozyten freigesetzte Peroxidase und die reaktiven Sauerstoffspezies hemmen α_1 -AT, wodurch der Entzündungsherd proteolytisch verflüssigt wird. Am Rand des Herdes bleibt aber α_1 -AT aktiv, hemmt Elastase und andere Proteinase und unterbindet eine ungezügelt Gewebsschädigung.

Bei α_1 -AT-Mangel unter 35 % des Mittelwertes vom häufigsten Typ PiMM findet man Hinweise auf ein beginnendes Risiko von Lungenemphysem und chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, die oft schon im 3. oder 4. Lebensjahrzehnt manifest werden. Bei Rauchern sind Symptomatik und Mortalität verfrüht und erhöht, da Zigarettenrauch die Makrophagen stimuliert und die Inaktivierung von α_1 -AT durch reaktive Sauerstoffspezies unter Bildung von Methioninsulfoxid verstärkt wird. Diese Zusammenhänge wurden bereits 1963 als Laurell-Eriksson-Syndrom beschrieben.

Etwa 35 % aller Lebererkrankungen (Icterus prolongatus, Hepatitis) in der Neonatalperiode sind durch einen α_1 -AT-Mangel bedingt. Ungefähr 20 % der Patienten mit hereditärem α_1 -AT-Mangel entwickeln nach dem 50. Lebensjahr eine Leberzirrhose und etwa ein Drittel davon ein Leberzellkarzinom.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum oder Heparinplasma für Konzentrationsmessungen, EDTA-Blut für PCR-Analytik, 24h- oder 72h-Sammelstuhl für α_1 -AT-Clearance bei exsudativer Enteropathie. Stabilität im Serum bei 4–6°C fünf Monate. Stuhl beim Sammeln bei 4°C aufbewahren.

Analytik.

Konzentrationsbestimmung

Immunnephelometrie, Immunturbidimetrie, ELISA, Radiale Immundiffusion.

Phänotypisierung

Isoelektrofokussierung in Polyacrylamidgel mit einem pH-Gradienten von 4,2–4,9.

Genotypisierung

PCR.

Umrechnungsfaktor. $g/L \times 19,6 = \mu\text{mol/L}$

Referenzbereich — Erwachsene.

Referenzbereiche im Serum (nach CRM 470 Standard)

0,90–1,8 g/L: (18–35 $\mu\text{mol/L}$)

Referenzbereiche im Stuhl (methodenabhängig)

Konzentration:

<0,4 mg/g Stuhl

Clearance:

<24 ml/d bei Stuhlgewicht <300 g/d

<56 ml/d bei Stuhlgewicht >300 g/d

Referenzbereich — Kinder.

<1 Monat: 1,24–3,48 g/L

1–6 Monate: 1,11–2,97 g/L

7 Monate–2 Jahre: 0,95–2,51 g/L

>2 Jahre: 1,10–2,80 g/L

Indikation.

- Icterus prolongatus bei Neugeborenen
- Hepatitis im Säuglings- und Kleinkindesalter
- Hepatitis oder Leberzirrhose unklarer Genese des Erwachsenen
- Lungenemphysem und chronische obstruktive Lungenerkrankung im frühen Erwachsenenalter
- Nekrotisierende Panniculitis, besonders an Stamm und oberen Extremitäten
- Erniedrigte α_1 -Fraktion in der ▶ Serumelektrophorese (V. a. α_1 -AT-Mangel).
- Enterale Proteinverluste, entzündliche Darmerkrankungen.

Interpretation. Erhöhungen der α_1 -AT-Konzentration sind ohne klinische Bedeutung, da zur Erkennung der Akute-Phase-Reaktion oder eines Tumorgeschehens besser geeignete Parameter zur Verfügung stehen (CRP, Tumormarker). Falsch hohe Werte durch Überlagerung

einer Akute-Phase-Reaktion lassen sich durch Mitbestimmung von CRP und/oder Tumormarker ausschließen. Niedrige Konzentrationen können auch bei erhöhtem Katabolismus, nephrotischem Syndrom, Verbrennungen und akuter Pankreatitis auftreten. Deshalb ist die Phänotypisierung zur Aufdeckung von genetischen Varianten wie PiZZ, PiMZ, PiSZ oder PiSS wichtig.

Diagnostische Wertigkeit. Unerwartet frühzeitiges Auftreten eines Lungenemphysems und/oder einer chronisch-aktiven Hepatitis bzw. Leberzirrhose sollten immer an einen α_1 -AT-Mangel denken lassen, besonders wenn die α_1 -Globulinfraktion unter 1,5% vermindert ist. In der Leberbiopsie kann das akkumulierte mutierte α_1 -AT immunzytochemisch nachgewiesen werden. Wenn durch Phäno- und Genotypisierung der α_1 -AT-Mangel als Z-, S- oder Nullvariante bestätigt wurde, verbleibt bei symptomatischen Emphysempatienten nur die Substitution von hochgereinigtem PiMM (60 mg/kg Körpergewicht wöchentlich). Die Serumkonzentration von PiMM kann damit auf 0,3 g/l angehoben werden.

Literatur. Carrell RW, Lomas DA (2002) Alpha1-antitrypsin Deficiency – a Model for Conformational Diseases. *N Engl J Med* 346:45–53

Lammert F, Gressner A, Ritter K, Matern S (2005) Leber und Gallenblase/-wege. In: Guder WG, Nolte J (Hrsg) Das Laborbuch für Klinik und Praxis. Elsevier Urban & Fischer, München, Jena, S 158–159

α_1 -Antitrypsin-Clearance, fäkale

▶ α_1 -Proteinaseinhibitor-(α_1 -PI)-Clearance, fäkale

Anti-tTg-Antikörper

▶ Gewebstransglutaminase-Antikörper

Antivitamine

Synonym(e). Vitamin-Antagonisten

Englischer Begriff. antivitamin, vitamin antagonist

Definition. Natürliche oder synthetische Substanzen, die aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit Vitaminen diese kompetitiv von ihrem Wirkungsort und damit aus ihrer Funktion im Stoffwechsel verdrängen können.

i Ein Beispiel für die therapeutische Anwendung von Antivitaminen sind die Folsäure-Antagonisten Methotrexat oder Aminopterin als Zytostatika. Diese Folsäureantagonisten hemmen die Dihydrofolatreduktase, wodurch der Dihydrofolatzyklus zur Umwandlung von Dihydrofolat zu Tetrahydrofolat (THF) unterbunden wird. Da es hierdurch zu einem Mangel an THF kommt, wird die Nukleinsäuresynthese und damit das Wachstum und die Vermehrung rasch proliferierender Zellen gehemmt. Methotrexat ist ein 4-Amino-Analog von 10-Methyl-THF. Die Affinität von Methotrexat zur Dihydrofolatreduktase ist etwa 1000mal höher als die von Dihydrofolat.

Anti-VPZ

▶ Autoantikörper gegen Vasopressin-produzierende Zellen

Anti-Xa-Aktivität

Englischer Begriff. antifactor Xa assay

Definition. Der Test misst spezifisch die Heparin-beschleunigte Hemmung eines einzigen Enzyms (Gerinnungs-Faktor Xa) durch Antithrombin. In Gegenwart von

einem Überschuss an Antithrombin ist die Menge an neutralisiertem FXa direkt der Heparinkonzentration proportional. Der Test erlaubt, die therapeutischen Blutspiegel von niedermolekularen Heparinen (low-molecular weight heparin, LMWH), Danaparoid (Orgaran®) und nicht-fractioniertem Heparin zu überwachen.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Patientenplasma wird zu einer bekannten im Überschuss vorliegenden Menge an Faktor Xa und Überschuss an Antithrombin zugegeben. Heparin oder Danaparoid im Plasma binden an Antithrombin und beschleunigen die Bindung und Hemmung von FXa durch Antithrombin. Die Menge des verbliebenen aktiven FXa's ist umgekehrt proportional zu der Menge an Heparin im Plasma des Patienten. Die Aktivität des ungehemmten Faktors wird durch Zugabe eines chromogenen Peptidsubstrats gemessen, das in seiner Sequenz der Spaltstelle des natürlichen Substrats von FXa ähnelt. FXa setzt durch die Spaltung des synthetischen Peptides ein Chromophor (p-Nitroanilin) frei, das photometrisch erfasst wird. Die Messung erfolgt entweder während der Reaktion (kinetische Messung) oder nach Stoppen der Reaktion, dann als End-Punkt-Messung. Das Ergebnis wird in Anti-Xa IE/ml (Internationale Einheit) angegeben.

Einsatzgebiet. Überwachung der Antikoagulationstherapie mit LMWH und Danaparoid bei Patienten mit Niereninsuffizienz, bei Schwangeren, bei Kindern, bei stark unter- oder übergewichtigen Patienten oder bei Patienten mit hohem Risiko einer Blutung oder Thrombose. Überwachung der Therapie mit nicht-fractioniertem Heparin, wenn ein Lupusantikoagulanz vorliegt, Faktorenmangel (FXII), Antithrombinmangel, kombinierte Warfarin/Heparin-Therapie.

Untersuchungsmaterial. Citratplasma

Instrumentierung. Validierte Adaptationsprotokolle existieren für die meisten Gerinnungsanalyser.

Spezifität. Bislang wurden keine Medikamenteninterferenzen berichtet. In einem weiten Bereich von 35–150 % beeinflussen Schwankungen des Antithrombinspiegels nicht das Ergebnis. Vermehrtes Freisetzen von Plättchenfaktor 4 kann das Ergebnis beeinflussen.

Sensitivität. 0–2,0 IE/ml, VK % in der Serie: < 5 %, zwischen den Serien: < 10 %

Fehlermöglichkeit. Probenentnahme zum falschen Zeitpunkt (4 Std. nach s.c. Injektion von LMWH, 6 Std. nach s.c. Danaparoid-Gabe). Transportdauer mehr als 2 Std. Heparinbeimengung, wenn die Probe aus einem venösen Zugang entnommen wurde.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Methode kann auf fast allen Gerinnungsanalyser adaptiert werden. Deutlich höhere Kosten als z.B. aPTT.

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Routinemethode mit guter Spezifität und Präzision.

Literatur. Laposata M, Green D, Van Cott EM et al (1998) College of American Pathologists Conference XXXI on Laboratory Monitoring of Anticoagulant Therapy: the Clinical Use and Laboratory Monitoring of Low-Molecular-Weight Heparin, Danaparoid, Hirudin and Related Compounds, and Argatroban. Arch Pathol Lab Med 122:799–807

Anti-Yo-Antikörper

▶ Yo-Antikörper

Antwortzeit

▶ Turnaround-Time

ANuA

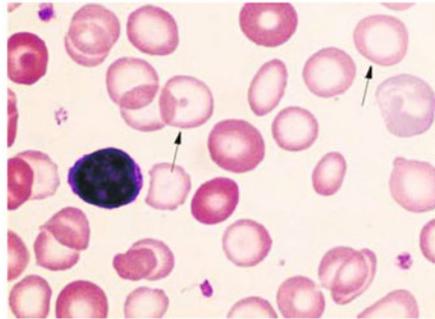
▶ Nukleosom-Antikörper

Anulozyt

Synonym(e). Leptozyt

Englischer Begriff. anulocytosis

Definition. Erythrozyt mit maximal herabgesetztem Hämoglobingehalt.



Anulozyt - Abb. 1 Anulozyten (Pfeile), 1000× MGG-Färbung

i Anulozyten sind Erythrozyten, in denen der Hämoglobingehalt so verringert ist, dass sie in der mikroskopischen Untersuchung im Zentrum praktisch nicht anfärbbar sind. Sie stellen die Maximalform der Hypochromasie dar und weisen in erster Linie auf eine Eisenmangelanämie hin.

Literatur. Koepfen KM, Heller S (1991) Differentialblutbild (panoptische Färbung). In: Boll I, Heller S (Hrsg.) Praktische Blutzell Diagnostik, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 173

Anwender

▶ User

Anwendungsprogramm

▶ Anwendungssoftware

Anwendungssoftware

Synonym(e). Anwendungsprogramm

Englischer Begriff. application software

Definition. Computerprogramm zur Bearbeitung von Aufgaben aus einem bestimmten Bereich.

i Typische Beispiele sind Textverarbeitungsprogramme, Homebanking-Programme oder Tabellenkalkulationen.

AP

▶ Phosphatase, alkalische

α_2 -AP▶ α_2 -Antiplasmin**APA**

▶ Antiphospholipid-Antikörper

Apache**Englischer Begriff.** Apache**Definition.** Die weltweit am häufigsten eingesetzte Web-Server-Software.

i Der Apache-Web-Server entstand 1995 aus dem bis dahin meist genutzten Webservern, dem NCSA httpd, der am National Center for Supercomputing Applications der University of Illinois entwickelt worden war. Da die Weiterentwicklung zunächst in der Form von Patches und Ergänzungen hierzu erfolgte, bekam das Produkt den Namen Apache, von "a patchy server".

Ende 1995 wurde die Version 1.0 des Apache-Webservers veröffentlicht. Nach einer längeren Betatestphase für die Version 2, die sich seit ungefähr 1998 in der Entwicklung befand, wurde im April 2002 mit der Version 2.0.35 die erste "Produktionsversion", freigegeben.

Die Software läuft unter verschiedenen Betriebssystemen, z.B. unter Unix und Windows NT.

APACHE-Score**Englischer Begriff.** acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) score

Definition. Ein für Intensivpatienten verwendetes Verfahren zur objektiven Erfassung der Krankheitsschwere, die durch das Sterberisiko des Patienten definiert ist und somit auch zur Outcome-Vorhersage eingesetzt wird.

i Das APACHE-basierte prognostische Score-System hat mehrere Modifikationen erfahren. Die jüngste Modifikation, APACHE III, wurde 1991 eingeführt und setzt sich aus der Summe von drei Komponenten mit einer Gesamtpunktzahl von 0 bis 299 zusammen:

- Akuter Physiologie-Score (0-252 Punkte) mit folgenden labormedizinischen Kenngrößen: ▶ Blutgase, ▶ Hämatokrit, ▶ Leukozytenzahl; ▶ Harnvolumen, Serumkenngrößen: ▶ Kreatinin, ▶ Harnstoff, ▶ Natrium, ▶ Albumin, ▶ Bilirubin, ▶ Glukose.
- Alters-Score (0-24 Punkte)
- Chronische co-morbide Bedingungen (0-23 Punkte)

Je höher die Punktzahl, desto schlechter ist die Prognose. Es werden 74 bis 79% korrekte Klassifikationen für die Abschätzung der Sterbewahrscheinlichkeit definierter Intensivpatientengruppen angegeben. In jüngerer Zeit wurde der *simplified acute physiology score* (SAPS) II als alternativer Prognose-Score und zur Beurteilung der Krankheitsschwere eingeführt.

Literatur. Yung-Chang Chen, Chen-Yin Chen, Hsiang-Hao Hsu, Chung-Wei Yang, Ji-Tseng Fang (2002) APACHE III Scoring System in Critically Ill Patients with Acute Renal Failure Requiring Dialysis. Dialysis Transplantation 31: 222-233

Apatit-Karbonatapatit (= Dahllit)

▶ Apatit-Kristalle

Apatit-Kristalle**Synonym(e).** Apatit-Karbonatapatit (= Dahllit); Struvit-Carbonatapatit; Hydroxylapatit**Englischer Begriff.** phosphate stones

Definition. Form der Phosphatkristallisation in Harnsteinen, die als basisches Calciumphosphat bei pH 7-8 kristallisieren.

Summenformel Hydroxylapatit: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
 Summenformel Carbonatapatit: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH}, \text{CO}_3)_2$
 Sie kommen aber auch in Zahnschmelz, Prostatasteinen und Speichelsteinen vor. Im Harnstein meist gemischt mit Calcium-Phosphaten (Struvit) mit Carbonaten (Carbonatapatite, Dahllit), die typischerweise bei Infekten der ableitenden Harnwege im Nierenbecken entstehen.

i Apatitkristalle entstehen vermischt mit anderen Formen der Phosphat- und Carbonatkristalle typischerweise bei Infekten der ableitenden Harnwege im Nierenbecken. Sie entstehen aus der Ammoniak- und Carbonatbildung durch Abbau des Harnstoffs bei bakterieller Infektion. Erscheint im Mikroskop als pseudoamorphes pulvriges Material.

Der Name ist kaum noch gebräuchlich, da Struvitstein bei der Analyse mit Röntgendiffraktion und/oder Infrarotspektroskopie als Diagnostikum genügt.

Literatur. Hesse A, Claßen A, Röhle G (1989) Labordiagnostik bei Urolithiasis. WVG, Stuttgart
 Asper A (1982) Harnsteinanalytik. Habilitationsschrift. Medizinische Fakultät Zürich

APC**Synonym(e).** Antigenpräsentierende Zellen**Englischer Begriff.** antigen presenting cells, (myeloid) dendritic cells, makrophages, B-cells

Definition. Antigenpräsentierende Zellen nehmen Antigene auf und präsentieren Peptide an MHC-Molekülen auf ihrer Zelloberfläche den T-Zellen. Sie sind somit Teil des adaptiven Immunsystems. Außerdem produzieren sie auf Antigenreiz hin Signalstoffe, die Proliferation und Differenzierung von Lymphozyten beeinflussen.

i Zu den antigenpräsentierenden Zellen zählen die dendritischen Zellen, Makrophagen und B-Lymphozyten.

1. Dendritische Zellen:

Zu den wichtigen physiologischen Funktionen von dendritischen Zellen zählt die Präsentation von Antigenen für naive CD4- und CD8-T-Zellen. Die an MHC-I gebundenen Antigene werden von CD8-positiven Zellen erkannt, während die an MHC-II gebundenen Peptide von CD4-positiven T-Zellen erkannt werden. Neben der Antigenpräsentation sezernieren sie Zytokine (▶ Interleukin-1, ▶ Interleukin-6, ▶ Interleukin-8, ▶ Tumornekrosefaktor- α). Als zusätzliche wichtige Differenzierungsreize exprimieren dendritische Zellen weitere akzessorische Moleküle (B7-1, B7-2, LFA-3), die für die Aktivierung der T-Zellen eine essentielle Rolle spielen. Naive T-Zellen werden aktiviert, sie proliferieren und differenzieren zu Effektor-T-Zellen.

Dendritische Zellen sind monozytärer Herkunft und werden auch als myeloide oder plasmazytoide dendritische Zellen bezeichnet. Sie werden in epithelalem Gewebe von Haut sowie Respirations- und Gastrointestinaltrakt nachgewiesen, kommen aber auch in lymphatischem Gewebe sowie im peripheren Blut vor. Nach Antigenkontakt und Aktivierung durch proinflammatorische ▶ Zytokine ver-

lassen die Vorläufer der dendritischen Zellen ihren Standort und werden über Lymphgefäße zu regionären Lymphknoten transportiert. Auf diesem Weg findet eine Reifung zu antigenpräsentierenden Zellen statt, die im Kortex der regionären Lymphknoten auf naive T-Zellen treffen.

Die Erkennung eines Antigens als Fremdanigen in Verbindung mit MHC-Molekül/TCR dient der Diskriminierung zwischen Fremd und Eigen. Ohne die Interaktion mit den kostimulatorischen Molekülen findet keine Aktivierung statt und die T-Zelle geht unter.

2. Makrophagen:

Eine der Funktionen von Makrophagen ist die Antigenpräsentation in erster Linie für CD4- und CD8-Effektor-T-Zellen. Ebenso wie dendritische Zellen entstammen sie der monozytären Zellreihe.

Naive T-Zellen differenzieren nach Interaktion mit APC je nach Zytokinmuster zu Th1- oder Th2-Effektor T-Zellen. CD4-Th1-Lymphozyten sezernieren Zytokine wie IFN- γ , IL-2, und TNF- α . Sie interagieren über ihren CD4/TCR-Komplex mit dem an MHC-II gebundenen Antigen auf der Zellmembran der Makrophagen. Zusätzlich entsteht eine Interaktion über kostimulatorische Moleküle auf CD4-Zellen (CD40) und den Liganden (B7, CD40L) auf Makrophagen. IFN- γ bindet an den zellständigen Rezeptor und aktiviert die Makrophagen. IL-2 und TNF- α fördern die Proliferation und Differenzierung von CD4-, CD8- und B-Lymphozyten.

3. B-Zellen:

B-Zellen erkennen Antigene über membranständige Immunglobuline. Dabei reichen geringe Antigen-Konzentrationen aus, die internalisiert und auf MHC-II-Molekülen präsentiert werden. Die Zellen kooperieren bei der Präsentation auf MHC-II-Molekülen vor allem mit CD4-Effektor-T-Zellen, die zu Th2-Zellen differenzieren. Die T-Zellen binden mit dem CD4/TCR-Komplex an die MHC II-Moleküle auf der B-Zelle. Die kostimulatorischen Moleküle (CD 28, CD 40) auf den T-Zellen binden ihre Liganden (B7, CD40L) auf den B-Zellen und aktivieren die CD4-Effektorzellen zur Sekretion von verschiedener Zytokine. IL-4, IL-5, IL-6 der Th2 Zellen stimulieren und aktivieren die B-Zellen zusammen mit IL-1 der Th1-Zellen zur Proliferation, Differenzierung zu Antikörpersezernierenden Plasmazellen und ermöglichen eine Änderung der produzierten Immunglobulinklasse.

Literatur. Klein J, Horejsi V (1997) Immunology. 2nd edn. Blackwell Sciences, Oxford, pp 466–468

APC Resistenz

► Protein C-Resistenz, aktivierte

APCI

► Massenspektrometrie

APCR

► Protein C-Resistenz (APCR), aktivierte

APCR

► Protein C-Resistenz (APCR), aktivierte · ► Protein C-Resistenz, aktivierte

A β 1-42-Peptid, im Liquor

► Liquor-AB1-42-Peptid

API

► Atmospheric Pressure Ionisation

AP-Isoenzyme

► Phosphatase, alkalische

aPL-Antikörper

► Phospholipid-Antikörper

APO1

► Fas-Rezeptor

ApoA-I

► Apolipoprotein A-I

ApoA-II

► Apolipoprotein A-II

ApoA-IV

► Apolipoprotein A-IV

ApoB

► Apolipoprotein B

ApoB, familiär defektes

► Apolipoprotein B-3500 Mutation

ApoB-3500

► Apolipoprotein B-3500 Mutation

ApoB Arg3500Gln

► Apolipoprotein B-3500 Mutation

ApoC-I

► Apolipoprotein C-I

ApoC-II

► Apolipoprotein C-II

ApoC-III

► Apolipoprotein C-III

ApoD

► Apolipoprotein D

ApoE

► Apolipoprotein E

Apoenzym

Englischer Begriff. apoenzyme

Definition. Reiner Protein-Anteil eines Enzyms, von dem alle ► prosthetischen Gruppen (Agone) und Cofaktoren wie ► Coenzyme, Metallionen und Effektoren (Aktivatoren oder Inhibitoren) abgespalten sind.

i Von griech.: apo = von etwas fort. Das Gegenstück ist das ► Holoenzym, das aus ► Enzym, prosthetische Gruppen und Cofaktoren besteht. Im Falle von Proteinen ohne enzymatische Aktivität spricht man in Abhängigkeit von der Präsenz prosthetischer Gruppen von ► Apoproteinen (früher Proteide) bzw. Holoпротеinen.

Literatur. Falbe J, Regitz M (1996) Römpp Chemie Lexikon. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

ApoF

▶ Apolipoprotein F

ApoH

▶ Apolipoprotein H

ApoJ

▶ Apolipoprotein J

Apolipoprotein**Synonym(e).** Apoprotein**Englischer Begriff.** apolipoprotein**Definition.** Apolipoproteine sind die Proteinkomponenten der Lipoproteinpartikel.

i Apolipoproteine haben sowohl lipophile als auch hydrophile Domänen, um sowohl mit Lipiden als auch wässrigen Lösungen zu interagieren. Hier gibt es immer wiederkehrende Strukturähnlichkeiten wie z.B. amphipathische Helixmotive, die auf phylogenetisch gemeinsame Wurzeln hinweisen. Einige Apolipoproteine wie ApoB sind Strukturkomponenten der Lipoproteine und bestimmen damit die metabolischen Eigenschaften der Partikel. Außerdem sind sie Liganden für zelluläre Lipoproteinrezeptoren, Cofaktoren für Enzyme und Lipidtransferproteine und haben z.T. selbst enzymatische Eigenschaften.

Apolipoprotein A-I**Synonym(e).** ApoA-I**Englischer Begriff.** apolipoprotein A-I**Definition.** Hauptapolipoprotein der High-density Lipoproteine**Struktur.** 243 Aminosäuren; geringe, nicht vollständige posttranslationale Modifikation durch Acylierung und Phosphorylierung**Molmasse.** 28,4 kD**Halbwertszeit.** 3,5 bis 5 Tage**Funktion und Pathophysiologie.** HDL und insbesondere prä-beta₁-HDL gilt als wichtiges Akzeptorpartikel für zelluläres Cholesterin. Insgesamt ist ApoA-I neben ApoE das für den Transport von überschüssigem Cholesterin aus der Peripherie zur Leber wichtigste Apolipoprotein. Defekte im ApoA-I Gen führen zu vollständigen HDL-Defizienzen oder verminderten HDL-Cholesterin Konzentrationen und erhöhen damit das Atheroskleroserisiko.**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, EDTA- oder Heparinplasma**Analytik.** Immunturbidimetrie, -nephelometrie, ELISA (nur bei sehr niedrigen Werten)**Konventionelle Einheit.** mg/dL**Internationale Einheit.** g/L**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.** 1:100**Referenzbereich — Frauen.** 100 bis 210 mg/dL (nur orientierend, da stark methodenabhängig)**Referenzbereich — Männer.** 90 bis 180 mg/dL (nur orientierend, da stark methodenabhängig)**Referenzbereich — Kinder.** Keine validen Angaben; aber außer in der Neugeborenenphase nicht grundsätzlich verschieden von den Erwachsenenwerten.**Indikation.** Differentialdiagnose von Veränderungen des HDL-Spiegels, v.a. HDL-Defizienzen; ansonsten klinisch keine zusätzliche Information zum HDL-Cholesterin**Interpretation.** ApoA-I Konzentrationen bieten gegenüber dem HDL-Cholesterin keine zusätzliche Information. Bei HDL-Mangelsyndromen kann die ApoA-I Konzentration Hinweise auf die Ursache geben (vollständiges Fehlen oder starke Verminderung).**Diagnostische Wertigkeit.** Zusätzlich zum HDL-Cholesterin gering**Literatur.** Schwandt P, Richter O, Parhofer KG (2001) Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Schattauer Verlag, Stuttgart**Apolipoprotein A-II****Synonym(e).** ApoA-II**Englischer Begriff.** apolipoprotein A-II**Definition.** Strukturprotein der HDL. Nach ApoA-I das Apolipoprotein der High-density Lipoproteine mit der höchsten Serumkonzentration.**Struktur.** Homodimer aus zwei identischen 77 Aminosäuren langen Peptiden, die über eine Disulfidbrücke kovalent verknüpft sind; teilweise glykosyliert.**Molmasse.** Monomer 8,7 kD**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** ApoA-II wird vorwiegend in der Leber, aber auch im Dünndarm als 100 Aminosäuren langes Präprotein synthetisiert. Kointranslational wird ein 18 Aminosäuren langes Signalpeptid, posttranslational aber fast ausschließlich intrazellulär ein 5 Aminosäuren langes Propeptid abgespalten. ApoA-II ist zum größten Teil an HDL gebunden; wenig ApoA-II wird auch in Chylomikronen und VLDL gefunden.**Halbwertszeit.** 3,5 bis 5 Tage**Funktion und Pathophysiologie.** Die physiologische Funktion von ApoA-II ist unklar. Ein vollständiger Mangel führt zu keinem erkennbaren klinischen Phänotyp. ApoA-II moduliert die Aktivität der hepatischen Lipase und der LCAT.**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, EDTA- oder Heparinplasma**Analytik.** Immunturbidimetrie, -nephelometrie, ELISA (nur bei sehr niedrigen Werten)**Konventionelle Einheit.** mg/dL**Internationale Einheit.** g/L**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.** 1:100**Referenzbereich — Erwachsene.** 20 bis 40 mg/dL (nur orientierend, da stark methodenabhängig)**Referenzbereich — Kinder.** siehe Erwachsene**Indikation.** Bestimmung ist in seltenen Fällen für die Diagnostik von HDL-Mangelsyndromen sinnvoll.**Diagnostische Wertigkeit.** Von Ausnahmen abgesehen gering.

Literatur. Schwandt P, Richter O, Parhofer KG (2001) Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Schattauer Verlag, Stuttgart

Apolipoprotein A-IV

Synonym(e). ApoA-IV

Englischer Begriff. apolipoprotein A-IV

Definition. Apolipoprotein der Chylomikronen, VLDL und HDL

i ApoA-IV ist ein 46 kD Apolipoprotein, das vorwiegend im Dünndarm synthetisiert und an Chylomikronen gebunden sezerniert wird. Geringere Synthese in der Leber. ApoA-IV kommt im Plasma in Chylomikronen, VLDL und HDL vor. Es aktiviert Lecithin Colesterin Acyltransferase und moduliert die Lipoproteinlipase-Aktivität. Beteiligung am reversen Cholesterintransport wird postuliert.

Apolipoprotein B

Synonym(e). ApoB

Englischer Begriff. apolipoprotein B

Definition. Hauptapolipoprotein der VLDL, IDL und LDL (ApoB-100) und der Chylomikronen (ApoB-48)

Struktur. ApoB kommt im Plasma in zwei Formen vor, ApoB-100 ist ein 4536 Aminosäuren langes Protein mit ca. 512 kD; ApoB-48 entspricht den aminoterminalen 2152 Aminosäuren des ApoB-100. Die Bindung an den LDL-Rezeptor hängt von Aminosäuren im C-terminalen Viertel des ApoB-100 ab.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. ApoB-100 wird ausschließlich in der Leber, ApoB-48 ausschließlich im Dünndarm synthetisiert. Durch RNA-Editing wird das Kodon für Aminosäure 2153 in Enterozyten zu einem Stopkodon umgewandelt. Die Sekretion beider ApoB-Formen hängt von der Assoziation mit neutralen Lipiden ab, die durch das mikrosomale Triglyceridtransferprotein katalysiert wird. Nach Sekretion mit Chylomikronen (ApoB-48) oder VLDL (ApoB-100) erfolgt die Umwandlung durch Lipasen zu sog. Remnant-Partikeln. ApoB-48 wird nahezu ausschließlich, ApoB-100 überwiegend hepatisch durch lysosomale Degradation abgebaut.

Halbwertszeit. ApoB-48 ca. 2 bis 4 h
ApoB 100 ca. 1 bis 2 Tage

Funktion und Pathophysiologie. ApoB-48 und ApoB-100 sind obligate Strukturproteine der Chylomikronen bzw. VLDL, IDL und LDL. Defekte führen zu Sekretions- oder Abbaustörungen, die mit Hyper- oder Hypobetalipoproteinämien einhergehen können (s. ApoB-3500).

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, EDTA- oder Heparinplasma

Analytik. Immunturbidimetrie, -nephelometrie, ELISA (nur bei sehr niedrigen Werten)

Konventionelle Einheit. mg/dL

Internationale Einheit. g/L

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit. 1:100

Referenzbereich — Frauen. 60 bis 150 mg/dL (nur orientierend, da stark methodenabhängig)

Referenzbereich — Männer. 60 bis 160 mg/dL (nur orientierend, da stark methodenabhängig)

Indikation. Differentialdiagnose von Hypolipoproteinämien. Derzeit als Alternative zur Bestimmung des LDL-Cholesterins nicht akzeptiert.

Interpretation. Die Interpretation der ApoB-Konzentration ist vergleichbar dem LDL-Cholesterin. Generell erfasst ApoB das gesamte nicht-HDL-Cholesterin. Einige Autoren sehen eine bessere kardiovaskuläre Risikoprädiktion durch ApoB. Die theoretischen Vorteile werden aber durch eine mangelnde Standardisierung und unbefriedigende Präzision wieder aufgehoben. Außerdem ist eine breite epidemiologische Datenbasis wie für das LDL-Cholesterin nicht verfügbar.

Diagnostische Wertigkeit. s.o.

Literatur. Schwandt P, Richter O, Parhofer KG (2001) Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Schattauer Verlag, Stuttgart

Apolipoprotein B-48

► Apolipoprotein B

Apolipoprotein B-100

► Apolipoprotein B

Apolipoprotein B-3500 Mutation

Synonym(e). ApoB-3500; ApoB Arg3500Gln; ApoB, familiär defektes

Englischer Begriff. apolipoprotein B-3500 mutation, familial defective ApoB

Definition. Austausch von Arginin in Position 3.500 des ApoB gegen Glutamin, der zu einer Störung der Bindung an den LDL-Rezeptor und Hypercholesterinämie führt. Im weiteren Sinne wird eine zweite Mutation, Arg3500Trp, dazugezählt, die ebenfalls zur Hypercholesterinämie führt.

Funktion und Pathophysiologie. Arginin 3.500 ist offenbar durch Interaktion mit Tryptophan 4.369 des ApoB wichtig für die Bindung von ApoB an den LDL-Rezeptor. Mutationen führen zu einer herabgesetzten Rezeptorbindung. Es besteht ein Gendosiseffekt auf den LDL-Cholesterinspiegel. Dies gilt offenbar auch für Arginin 3.531, allerdings ist hier der Effekt auf den Serumcholesterinspiegel umstritten. Die Arg3500Gln Mutation hat eine Allelfrequenz von ca. 1:1000 bis 1:1400, also eine Heterozygotenfrequenz von ca. 1:500 bis 1:700. Sie ist die häufigste ApoB-Variante, die zu einer relevanten Hypercholesterinämie führt.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Vollblut (EDTA, Citrat, ohne Zusätze)

Analytik. SNP-Analytik mittels PCR

Referenzbereich — Erwachsene. Keine Mutation; Arg3500

Referenzbereich — Kinder. siehe Erwachsene

Indikation. Differentialdiagnose autosomal dominanter Hypercholesterinämien

Apolipoprotein C-I

Synonym(e). ApoC-I

Englischer Begriff. apolipoprotein C-I

Definition. ApoC-I ist ein Apolipoprotein der triglyzeridreichen Lipoproteine und HDL

Funktion und Pathophysiologie. ApoC-I ist ein ca. 6,7 kD Protein, das als 83 Aminosäuren langes Proprotein in der Leber und gering auch im Dünndarm synthetisiert wird. Im Plasma überwiegend an VLDL und HDL gebunden. Wie ApoC-III moduliert ApoC-I die Interaktion von Remnant-Partikeln mit hepatischen Rezeptoren. Es hemmt die Phospholipase-A2 und evtl. auch LCAT im Plasma.

Apolipoprotein C-II

Synonym(e). ApoC-II

Englischer Begriff. apolipoprotein C-II

Definition. ApoC-II ist ein Apolipoprotein der triglyzeridreichen Lipoproteine und HDL

Molmasse. 8,9 kD

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. ApoC-II wird als 101 Aminosäuren langes Proprotein in der Leber synthetisiert. Im Plasma überwiegend an VLDL und HDL gebunden.

Funktion und Pathophysiologie. ApoC-II ist ein obligater Kofaktor der Lipoproteinlipase. Genetische Defekte führen zu autosomal rezessiv vererbten familiären Chylomikronämie und sind phänotypisch nicht von Lipoproteinlipase-Defekten zu unterscheiden. ApoC-II aktiviert die LCAT.

Bei Chylomikronämien wird ApoC-II im Rahmen der Lipoproteinlipase-Analytik in einer Stufendiagnostik mit untersucht.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. s. Lipoproteinlipase

Analytik. Isoelektrische Fokussierung, 2D-Gelelektrophorese, DNA-Sequenzierung

Indikation. Bei V.a. familiäre Chylomikronämie und Ausschluss eines Lipoproteinlipasedefekts kann ein ApoC-II-Defekt durch die o.g. Methoden gesichert werden.

Literatur. Schwandt P, Richter WO, Parhofer KG (2001) Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. 2. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart, S 115–139
Apolipoprotein C-III

Synonym(e). ApoC-III

Englischer Begriff. apolipoprotein C-III

Definition. ApoC-III ist ein Apolipoprotein der triglyzeridreichen Lipoproteine und der HDL

Funktion und Pathophysiologie. ApoC-III ist ein ca. 8,8 kD Glykoprotein, das als 99 Aminosäuren langes Proprotein in der Leber synthetisiert wird. Im Plasma überwiegend an VLDL und HDL gebunden. Macht etwa 50 % des Proteinanteils der VLDL aus. ApoC-III hemmt die Lipolyse triglyzeridreicher Partikel und deren Aufnahme über hepatische Rezeptoren und verzögert so die Clearance dieser Partikel.

Apolipoprotein D

Synonym(e). ApoD

Englischer Begriff. apolipoprotein D

Definition. ApoD ist ein Apolipoprotein der HDL

i ApoD ist ein ca. 19 kD schweres Glykoprotein, das zur Familie der **Lipocaline** gehört und als 189 Aminosäuren langes Proprotein in verschiedenen Organen einschließlich Leber, Dünndarm, Gehirn und Plazenta synthetisiert wird. Im Plasma ist es zu ca. 2/3 an HDL gebunden. Bildet Disulfid-Heterodimere mit **Apolipoprotein A-II**. ApoD bindet Bilin und eine Reihe anderer kleiner Moleküle; möglicherweise Radikalfänger. Die genaue Funktion ist nicht geklärt. ApoD wird von verschiedenen Tumoren produziert. Eine Rolle in der cerebralen Lipidhomöostase wird postuliert.

Apolipoprotein E

Synonym(e). ApoE

Englischer Begriff. apolipoprotein E

Definition. ApoE ist ein Apolipoprotein der triglyzeridreichen Lipoproteine (Chylomikronen, VLDL, IDL) und der HDL

Struktur. ApoE ist ein Glykoprotein, das als 317 Aminosäuren langes Proprotein synthetisiert wird. Das reife Plasmaprotein hat 299 Aminosäuren. Genetische Polymorphismen der Codons für die Aminosäuren 112 und 158 führen zu drei Allelen ϵ_2 , ϵ_3 und ϵ_4 . Dabei hat ApoE2 Cys112/Cys158; ApoE3 Cys112/Arg158 und ApoE4 Arg112/Arg158. Die Allelfrequenz beträgt ca. 0,1; 0,7 und 0,2. Daneben wurden eine Reihe seltener Varianten beschrieben.

Molmasse. ca. 35 kD

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. ApoE wird in der Leber, dem Gehirn und verschiedenen anderen Zellen synthetisiert und bindet im Plasma an VLDL, IDL und HDL. Dabei ist die Verteilung der drei genetischen Isoformen unterschiedlich. Auch die Konzentration ist vom Genotyp abhängig. ApoE2 hat die höchste, ApoE4 die niedrigste Plasmakonzentration. Bei Hypertriglyzeridämien ist ApoE regelmäßig erhöht. Der Abbau findet vorwiegend in der Leber nach rezeptorvermittelter Aufnahme statt. Neben dem LDL-Rezeptor kann ApoE an das LDL-receptor related protein binden.

Funktion und Pathophysiologie. ApoE ist zum einen relevant für den Stoffwechsel von Chylomikron- und VLDL-Remnant Partikeln. Dabei ist es sowohl für die rezeptorvermittelte Aufnahme wichtig als auch für die Konversion der VLDL-Partikel zu LDL. Die Mechanismen, die diesem letzten Prozess zugrunde liegen sind noch nicht geklärt. ApoE2-Homozygotie führt zu Störungen in der Konversion von VLDL zu LDL als auch der Clearance von VLDL-Remnants. ApoE ist weiter für die Aufnahme von HDL-Partikeln in die Leber verantwortlich und damit in den reversen Cholesterintransport involviert. Die Funktion von lipidarmen ApoE-Partikeln als Akzeptor für zelluläres Cholesterin wird postuliert, ist aber nicht eindeutig bewiesen. Das ApoE4-Allel ist mit der Alzheimer'schen Erkrankung assoziiert. Die genauen Pathomechanismen sind jedoch noch ungeklärt.

Diagnostisch spielt nur die Bestimmung des ApoE-Polymorphismus eine Rolle. Die Konzentration im Plasma bietet gegenüber anderen üblichen Analysen keine zusätzliche Information.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. EDTA-Blut; Serum, EDTA- oder Heparinplasma

Analytik. SNP-Analytik mittels PCR; isoelektrische Fokussierung/Western Blot

Referenzbereich — Erwachsene. E3/E3 (Wildtyp)

Referenzbereich — Kinder. siehe Erwachsene

Indikation. Diagnose der Typ III Hyperlipoproteinämie; fraglich – Differentialdiagnostik von Demenzen.

Interpretation. Homozygote für ApoE2 haben in der Regel abnorme VLDL-Partikel mit einem erhöhten Anteil von Cholesterin. Solange damit keine Hyperlipidämie verbunden ist, ist der Befund belanglos. Ca. 1 bis 2 % der Homozygoten entwickeln eine familiäre Dysbetalipoproteinämie (Typ III Hyperlipoproteinämie). Die Kombination aus E2-Homozygotie, gemischter Hyperlipidämie und einem cholesterinreichen VLDL-Partikel (beta-VLDL) ist beweisend für die Erkrankung.

Homozygote für ApoE4 haben ein ca. 10-fach erhöhtes Alzheimer-Risiko. Da der Befund derzeit keine therapeutischen Konsequenzen hat, sollte die Untersuchung nicht undiskriminiert durchgeführt werden. Viele Labors geben deshalb bei Diagnostik des Lipidstoffwechsels als Befund nur "ApoE2 homozygot" oder "nicht ApoE2 homozygot" an.

Literatur. Mahley RW, Rall SC Jr (2000) Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 1:507–537

Apolipoprotein F

Synonym(e). ApoF

Englischer Begriff. apolipoprotein F

Definition. ApoF ist ein Apolipoprotein der HDL

i ApoF ist ein ca. 31 kD Protein, das als 308 Aminosäuren langes Proprotein in der Leber synthetisiert wird. Im Plasma an HDL gebunden. Funktion des Proteins ist nicht geklärt.

Literatur. Day JR, Albers JJ, Gilbert TL et al (1994) Purification and molecular cloning of human apolipoprotein F. *Biochem Biophys Res Commun* 203:1146–1151

Apolipoprotein H

Synonym(e). ApoH; β_2 -Glykoprotein I; Activated Protein C binding protein

Englischer Begriff. apolipoprotein H, beta-2-glycoprotein I

Definition. ApoH ist ein Apolipoprotein der HDL

i ApoH ist ein ca. 54 kD Glykoprotein, das als 345 Aminosäuren langes Proprotein (38,3 kD) in der Leber synthetisiert und sezerniert wird (Anmerkung: Protein ist ohne KH-Seitenketten kalkuliert). Im Plasma z.T. an HDL gebunden. Die genaue Funktion des Proteins ist nicht geklärt. Modulation der Gerinnung mit potentiell antikoagulatorischen Eigenschaften wird diskutiert. Genetische Defizienz ist jedoch ohne klinischen Phänotyp. Unter dem Synonym β_2 -GPI ist ApoH als Cofaktor bzw. Zielantigen der Antiphospholipid-Antikörper bekannt. Wird dazu auch diagnostisch genutzt.

Apolipoprotein J

Synonym(e). ApoJ; Clusterin Complement-associated protein SP-40,40

Englischer Begriff. apolipoprotein J, clusterin

Definition. ApoJ ist ein sekretorisches Protein, das u.a. in der HDL-Fraktion gefunden wird.

i ApoJ ist ein ca. 75 bis 80 kD heterodimeres Glykoprotein, das als 449 Aminosäuren langes Proprotein nahezu ubiquitär synthetisiert wird und in fast allen Körperflüssigkeiten gefunden wird. Cotranslational wird ein 22 Aminosäuren langes Propeptid abgespalten. Die verbleibende Peptidkette wird nach Aminosäure 227 in eine α - und β -Kette gespalten, die über eine Disulfidbrücke gegenläufig kovalent verknüpft sind. Viele Funktionen von ApoJ werden diskutiert, die meist mit Zytprotektion zusammenhängen.

Literatur. Jones SE, Jomary C (2002) Clusterin. *Int J Biochem Cell Biol* 34:427–431

Apolipoprotein J, Sialinsäure-defizientes

Englischer Begriff. apolipoprotein J, sialic acid-deficient; apolipoprotein J, sialic-acid index; SIJ

Definition. Jene Isoformen des Apolipoproteins J, die unter chronischem Alkoholmissbrauch in erhöhter Konzentration im Plasma vorliegen.

i Apolipoprotein J ist Bestandteil der HDL-Lipoproteine (\triangleright Lipoproteine). Es ist physiologisch etwa siebenmal stärker sialyliert als \triangleright Transferrin. Eine durch Alkoholkonsum induzierte Sialylierungsstörung des Apo-J könnte deshalb chronischen Alkoholmissbrauch empfindlicher als das \triangleright Carbohydrate-deficient transferrin (CDT) anzeigen. Tatsächlich war der Sialylierungsgrad von Apolipoprotein J nach Aufnahme von 60 g Ethanol/Tag an 30 aufeinanderfolgenden Tagen um 50 % erniedrigt. Es wurde eine hohe diagnostische Sensitivität und Spezifität zur Kontrolle von Abstinenz und Rückfällen während Alkoholentzugstherapie beschrieben. Der derzeitige Mangel an weiterführenden klinischen Studien und die für den Routineeinsatz ungeeignete Analytik lassen einen breiten diagnostischen Einsatz des Parameters noch nicht zu.

Literatur. Ghosh P, Hale EA, Lakshman MR (2001) Plasma sialic acid index of apolipoprotein J (SIJ): a new alcohol intake marker. *Alcohol* 25:173–179

Apolipoprotein(a)

Englischer Begriff. apolipoprotein(a)

Definition. Hochpolymorphes Strukturprotein des Lipoprotein(a), Molmasse: 300 bis 700 kD

i Apolipoprotein(a) ist ein für Lipoprotein(a) spezifisches Glykoprotein, das kovalent über eine Disulfidbrücke mit ApoB-100 verknüpft ist. Es ist dem Plasminogen stark homolog. Apolipoprotein(a) enthält mehrere (11–52) Kringle-4 Domänen, eine Kringle-5 Domäne und eine nicht aktivierbare Protease-Domäne des Plasminogen. Die Gene liegen eng benachbart auf Chromosom 6. Aufgrund der genetisch determinierten Anzahl repetitiver Kringle-4 Domänen variiert das Molekulargewicht von Apo(a) zwischen 300 und 700 kD. Dies ist auch der Grund für den Lipoprotein(a)-Polymorphismus.

Apolipoproteine AI und AII, bei Alkoholmissbrauch

\triangleright Alkoholmissbrauchs-Kenngrößen

Apoprotein

▶ Apolipoprotein

Apoprotein

Englischer Begriff. apoprotein

Definition. Apoproteine sind in zusammengesetzten Proteinen (conjugated proteins, Proteide, Holoprotein) die reinen Proteinkomponenten, die relativ leicht von den Nichtproteinkomponenten getrennt werden können.

i Am besten bekannt sind die ▶ **Apolipoproteine**, die eine amphipatische Hülle um den Lipidkern bilden und in Gegenwart von Phosphoglyzeriden ihre endgültige Konformation einnehmen. Neben ihrer Kofaktoraktivität für Enzyme des Fettstoffwechsels sind sie Liganden für die Rezeptoren des Lipidtransports in die Zelle.

Andere Apoproteine gehören zu den ▶ **Metalloproteinen**, wie Ferritin, Hämosiderin, Transferrin, Coeruloplasmin, den metallhaltigen Enzymen sowie den Proteinen mit Eisen-Porphyrin-Komplexen (Myoglobin, Hämoglobin, Cytochrome, Katalase, Peroxidase). Weitere Apoproteine sind Protamine und Histone, die mit Nukleinsäuren (DNA, rRNA) assoziiert sind.

Die Bindung zwischen den Komplexpartnern wird mit der BIACORE-Technik untersucht: Das Protein oder sein Antikörper werden auf einem Chip fixiert und die Bindung der Liganden gemessen (Adsorptionsisotherme, verschiedene Varianten der Massenspektrometrie).

Apoptose

Synonym(e). Programmierter Zelltod

Englischer Begriff. apoptosis

Definition. Gezielter, durch zelleigene Mechanismen gesteuerter programmierter Zelltod.

i Die Apoptose hat eine wichtige regulatorische Funktion für die Entwicklung und den Erhalt des Organismus. Der Zweck dieses Prozesses, unerwünschte und nicht mehr benötigte körpereigene Zellen abzutöten, kann in folgenden Situationen physiologisch sein: Entwicklung und Homöostase, Abwehrmechanismus und Zellalterung. Dabei kann der Ablauf der Apoptose in vier Phasen eingeteilt werden: Stimulation, Detektion, Aktivierung und Abbau. Die Stimulation zur Apoptose kann sowohl durch exogene als auch endogene Stimulatoren (z.B. Fas- oder CD 95-Ligand, TRAIL, TNF α , Gifte, Strahlung, Arzneimittel, zytotoxische T-Zellen) ausgelöst werden. In der zweiten Phase, der Detektion, wird durch dieses Stimulationssignal oder der veränderte metabolische Zustand die Apoptose induziert. Die dritte Phase, die Aktivierung, ist gekennzeichnet durch die Aktivierung spezifischer Zelltötungsmechanismen. Dies schließt die Aktivierung spezifischer Enzyme (z.B. Caspasen) wie auch deren regulatorischer Komponenten (z.B. Bcl-2) ein. In der vierten Phase ist die Zelle bereits abgestorben. Charakteristisch für diese Phase ist die Kondensation und Degradation der DNA. Die apoptotische Zelle wird in dieser Phase bereits von anderen zur Phagozytose befähigter Zellen erkannt und eliminiert. Im Gegensatz zur Apoptose steht die Nekrose, die auch als akzidenteller Zelltod bezeichnet wird.

Literatur. Vaux DL, Strasser A (1996) The molecular biology of apoptosis. Proc Natl Acad Sci USA 93:2239–2244

AP01-Rezeptor

▶ Fas-Rezeptor

APP

▶ Akute-Phase-Proteine

APR

▶ Akute-Phase-Reaktion

APRT

▶ Adenin-phosphoribosyl-transferase

aPS/PT

▶ Prothrombin-Antikörper

aPT

▶ Prothrombin-Antikörper

Apt-Downey-Test

▶ Apt-Test

aPTT

▶ Thromboplastinzeit, partielle aktivierte

Apt-Test

Synonym(e). Apt-Downey-Test

Englischer Begriff. Apt-Downey-test

Definition. Qualitatives Verfahren zur Differenzierung von fetalem und adultem Hämoglobin im Stuhl oder Erbrochenem von Neugeborenen auf der Basis der Alkaliresistenz des fetalen Hämoglobins.

i Der Überstand einer mit Wasser aufgenommenen, zentrifugierten Stuhlprobe wird mit 1 %iger NaOH versetzt und der Farbumschlag registriert: Farbumschlag zu braungelb innerhalb von 2 min zeigt adultes ▶ **Hämoglobin** an, unveränderte rosarote Farbe zeigt alkaliresistentes fetales Hämoglobin an. Der Nachweis von adultem (braungelb) Hämoglobin deutet auf verschlucktes mütterliches Blut aus Geburtswegen und Brustwarzenrhagaden hin, während fetales Hämoglobin (rosarot) eine neonatale gastrointestinale Blutung anzeigt.

Äquilibrierung

Synonym(e). Gleichgewichtseinstellung

Englischer Begriff. equilibration

Definition. Spezialfall der Kalibrierung, bei welchem es darum geht, einen Gleichgewichtszustand herzustellen und aufrecht zu erhalten.

i Äquilibrierung bezeichnet das Verfahren, mit dem das Äquilibrium (Gleichgewicht) angestrebt wird. Der Begriff wird in seiner jeweilig spezifischen Definition universell in den Natur- und Gesellschaftswissenschaften angewandt. In der Analytik bezeichnet Äquilibrierung die Herstellung und Aufrechterhaltung eines Gleichgewichts im Messsystem, das gewöhnlich Voraussetzung für eine valide Analyse ist.

Äquimolarität

Englischer Begriff. equimolarity, equimolar

Definition. Zustand, in dem gleich viele Mole von Reaktionspartnern miteinander reagieren oder gleich viele

Mole von Einzelkomponenten z.B. in einer Verbindung oder Lösung vorliegen.

i Aus dem Vorliegen unterschiedlicher molarer Massen (g/mol) verschiedener Elemente und Verbindungen folgt, dass z.B. zur Herstellung einer äquimolaren Lösung von Fe^{3+} und Transferrin 55,8 g Fe^{3+} (Atommasse für Fe) \triangleright Eisen 55,8 g/mol) und 80000 g \triangleright Transferrin (molare Masse ca. 80 kD bzw. 80000 g/mol) eingewogen werden müssten.

Äquivalentgewicht

\triangleright Val

Äquivalenzbereich

Synonym(e). AG/AK-Reaktion

Definition. Konzentrationsbereich, in dem alle \triangleright Antigene durch die vorliegenden Antikörper gebunden sind. Es liegen unlösliche \triangleright Immunkomplexe vor.

i Der Begriff "Äquivalenzbereich" beschreibt bezogen auf immunchemische Untersuchungsmethoden ein bestimmtes Mengenverhältnis von Antigen und \triangleright Antikörper.

In diesem Bereich sind alle vorhandenen Antigenbindungsstellen von Antikörpern besetzt, es liegen unlösliche Immunkomplexe vor. Dieser Konzentrationsbereich wird bei bestimmten immunchemischen Methoden wie z.B. der radialen Immundiffusion oder Immunelektrophorese angestrebt.

Bei turbidimetrisch oder nephelometrisch auszuwertenden Reaktionen ist zu bedenken, dass die Bindungskapazität der vorliegenden Antikörper soweit ausgenutzt ist, dass zusätzlich vorhandene Antigene keine Zunahme der Präzipitänmenge (oder Lichtstreuung/Absorption) auslösen und somit der Messung entgegen gehen können (siehe Heidelberger-Kendall-Kurve).

Literatur. Thomas I (Hrsg) (2005) Labor und Diagnose. 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1918f

Äquivalenzpunkt

Synonym(e). Stöchiometrischer Punkt; Endpunkt, theoretischer

Englischer Begriff. equivalence point

Definition. Zustand der \triangleright Titration, bei dem die Menge der relevanten Inhaltsstoffe (Titrator) der zugeführten Titrantflüssigkeit derjenigen der titrierten Substanz (Titrant) chemisch äquivalent ist.

i Bei einer Säure-Basen-Titration handelt es sich um jenen Punkt, bei dem äquivalente Mengen der Reaktanden, z.B. H^+ und OH^- in der Analysenlösung vorliegen ("Neutralpunkt").

Der Äquivalenzpunkt einer Titration muss direkt erkennbar sein oder leicht erkennbar gemacht werden können. Dies kann durch Indikatoren, die bei einem bestimmten pH-Wert der Analysenlösung ihre Farbe ändern oder durch verschiedene spektrometrische und elektrochemische Methoden erfolgen.

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

Aräometer

\triangleright Urometer

Arbeitsanweisung

\triangleright Standardarbeitsanweisung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

Synonym(e). AWMF

Definition. Die AWMF ist ein nicht eingetragener Verein, in dem die wissenschaftlichen Fachgesellschaften der Medizin zusammengeschlossen sind zum Zwecke der Förderung der fächerübergreifenden Zusammenarbeit ihrer Mitgliedsgesellschaften bei der Wahrnehmung wissenschaftlich-medizinischer Aufgaben und Ziele gegenüber den damit befassten (politischen) Institutionen und Entscheidungsträgern.

i Die 1962 von damals 16 Gesellschaften auf Anregung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie in Frankfurt ins Leben gerufene AWMF ist ein nicht eingetragener, gemeinnütziger Verein, dem derzeit 145 wissenschaftliche Fachgesellschaften aus allen Bereichen der Medizin angehören. Die AWMF vertritt Deutschland im Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) und verfolgt im Einzelnen folgende Aufgaben und Ziele:

- Erarbeitung grundsätzlicher und fächerübergreifender Empfehlungen und Resolutionen und Vertretung gegenüber staatlichen Institutionen und Körperschaften der Politik und ärztlicher Selbstverwaltung
- Vertretung der Interessen der Medizinischen Wissenschaft nach außen
- Förderung einer leistungs- und zukunftsorientierten Weiterentwicklung der medizinischen Wissenschaften und der ärztlichen Praxis durch Zusammenarbeit mit der Bundesärztekammer, dem medizinischen Fakultätentag, der Gemeinschaft fachärztlicher Berufsverbände und den Einrichtungen der Wissenschaftsförderung
- Qualitätssicherung ärztlicher Berufsausübung
- Elektronische Publikation wissenschaftlicher Literatur
- Erstellung und Publikation von Leitlinien für Diagnostik und Therapie.

Die AWMF-Aktivitäten werden getragen von der Delegiertenkonferenz, dem Präsidium und dem Präsidenten. Für die Bearbeitung besonderer Themen werden Kommissionen aus dem Kreis der Delegierten und gegebenenfalls durch Hinzuziehen Sachverständiger aus den Mitgliedsgesellschaften gebildet.

Adresse:

AWMF-Geschäftsstelle

Moorenstr. 5

Gebäude 15.12

(Heinrich-Heine-Universität)

D-40225 Düsseldorf

Tel.: 0211 312828

Fax: 0211 316819

AWMF-Büro Berlin

Langenbeck-Virchow-Haus

Luisenstr. 58/59

D-10117 Berlin

Tel.: 030 2800-4410

Fax: 030 2800-4419

Internet: www.awmf.org

Arbeitsgemeinschaft Medizinische Laboratoriumsdiagnostik

Synonym(e). AML

Definition. Arbeitsgemeinschaft medizinisch-wissenschaftlicher Fachgesellschaften, die entweder ausschließ-

lich labordiagnostisch tätig sind oder deren labordiagnostische Tätigkeit wesentlich zu ihrem Berufsbild beiträgt.

i Die AML wurde am 21.4.1994 von 10 wissenschaftlichen Fachgesellschaften in Frankfurt gegründet. Später sind weitere Fachgesellschaften der AML beigetreten. Pendant auf Europäischer Ebene ist die European Confederation of Medical Laboratory (ECML) heute ▶ **European Laboratory Medicine (ELM)**. Die AML soll fächerübergreifend der Förderung medizinischer Labordiagnostik dienen. Zu diesem Zweck werden regelmäßig Beratungen abgehalten und nach Bedarf Kommissionen gebildet. Die AML vertritt die Interessen labordiagnostisch tätiger wissenschaftlicher Fachgesellschaften durch Empfehlungen und Stellungnahmen zu aktuellen Problemen. Die Geschäftsstelle ist wechselnd an die Adresse des jeweiligen Vorsitzenden gebunden, zur Zeit: Prof. Dr. C. Knabbe, Auerbachstr. 110, 70376 Stuttgart.

Literatur. Thomas L (1994) Arbeitsgemeinschaft Medizinische Laboratoriumsdiagnostik (AML) gegründet. Lab Med 18:342

Arbeitsliste

Synonym(e). Arbeitsplatzliste

Englischer Begriff. worklist

Definition. Vom Labor-EDV-System auf Anforderung generierte Zusammenfassung aller ausstehenden oder bearbeiteten Analysen eines Arbeitsplatzes.

i Die Arbeitsliste dient als Anweisung für den Arbeitsplatz, welche Proben zu bearbeiten sind. Arbeitslisten sollen im ▶ **LIS** für den Anwender konfigurierbar sein, um ihr Layout und zusätzlich ausgegebene Informationen den jeweiligen Bedürfnissen anpassen zu können (Ausdruck von patientenspezifischen Angaben, Vorwerten, Barcodes, Auflistung von Anforderungen nur des aktuellen Tages, Auflistung aller offenen Anforderungen).

Arbeitsoberfläche

Englischer Begriff. graphics user interface

Definition. Bildschirminterface zur Bedienung von Analysegeräten oder des Labor-Informationssystems.

i Schnittstelle zwischen Mensch und Maschine: Bildschirmmasken und -menüs für die Ein- und Ausgabe von Anweisungen, Daten und Ergebnissen.

Arbeitsplatzkonzentration, maximale

Synonym(e). MAK-Wert; MAK

Definition. Der MAK-Wert ist die höchstzulässige Konzentration eines Arbeitsstoffes als Gas, Dampf oder Schwebstoff in der Luft am Arbeitsplatz, die nach dem gegenwärtigen Stand der Kenntnis auch bei wiederholter und langfristiger, in der Regel täglich 8stündiger Exposition, jedoch bei Einhaltung einer durchschnittlichen Wochenarbeitszeit von 40 Stunden im allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten nicht beeinträchtigt und diese nicht unangemessen belastigt.

Literatur. DFG (2004) MAK- und BAT-Werte-Liste 2004. Wiley-VCH, Weinheim

Arbeitsplatzliste

▶ **Arbeitsliste**

Arbeitsstoff-Toleranzwert, biologischer

Synonym(e). BAT-Wert

Definition. Der BAT-Wert ist die beim Menschen höchst zulässige Quantität eines Arbeitsstoffes bzw. -metaboliten oder die dadurch ausgelöste Abweichung eines biologischen Indikators von seiner Norm, die nach dem gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Kenntnis im allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten auch dann nicht beeinträchtigt, wenn sie durch Einflüsse des Arbeitsplatzes regelhaft erzielt wird.

Literatur. DFG (2004) MAK- und BAT-Werte-Liste 2004. Wiley-VCH, Weinheim

Arber, Werner

Lebensdaten. Geb. 03. Juni 1929 in Gränichen im Aargau (Schweiz); Schweizer Naturwissenschaftler (Biowissenschaft); Nach Besuch öffentlicher Grundschulen und eines Gymnasiums in der Kantonsschule Aarau absolvierte er 1949–1953 ein Studium der Naturwissenschaften und promovierte 1958 in Genf. Nach einem Forschungsaufenthalt in Los Angeles (University of Southern California) kehrte er von 1959 bis 1970 an die Universität Genf zurück und arbeitet seit 1971 am Biologischen Zentrum Basel, einer der bedeutendsten biowissenschaftlichen Grundlagenforschungs-Einrichtungen Europas.



Arber, Werner

Verdienste. Isolation und Charakterisierung eines neuen ³⁴Cl-Isomers, wesentliche Entdeckungen der ▶ **Bakteriophagen-Genetik**, im Jahre 1967 lieferte er wesentliche Beiträge zu der Entdeckung der ▶ **Restriktionsenzyme**. Für die Entdeckung, Isolierung und Charakterisierung der Restriktionsenzyme erhielt er 1978 zusammen mit D. Nathans und H.O. Smith den Nobelpreis der Medizin.

Literatur. <http://www.nobel.se/medicine/laureates/1978/arber-autobio.html>

Archivauskunft

▶ **Archiv-Patientenauskunft**

Archivierung

Synonym(e). Dateiablage

Englischer Begriff. archiving

Definition. Sicherung von Daten der Labor-EDV durch Anlegen von Kopien mit der Möglichkeit, bei Bedarf darauf zurückgreifen zu können, falls die ursprünglichen Datenträger oder die darauf gespeicherten Daten zerstört werden.

i Zur Archivierung eignen sich Datenträger wie Magnetbänder (Streamer), beschreibbare CDs/DVDs oder Festplatten. Die zu sichernden Dateien der Labor-EDV sind mit einem Archivattribut versehen, welches die stattgehabte Archivierung codiert. Bei erneuter Sicherung werden diese dann - sofern seit der letzten Sicherung nicht verändert - ausgeklammert (inkrementelle Archivierung). Dies verkürzt die Archivierungszeit erheblich und eignet sich für die tägliche Datensicherung. Eine Komplettsicherung erstellt ein Abbild des gesamten Datenmaterials eines Datenträgers oder eines gesamten Systems. Eine Strategie zur Datensicherung für das medizinische Labor ist jeweils

auszuarbeiten (z.B. ständige Spiegelung aktueller Daten, tägliche Sicherung des gesamten Datenbestandes, quartalsweise Komplettsicherung des Datenbestandes etc.), die Verantwortlichkeit für die Durchführung der regelmäßigen Sicherung und ihrer Kontrolle ist festzulegen.

Eine besondere Verantwortung obliegt dem Laborleiter bei der Einhaltung der gesetzlichen Aufbewahrungsfristen für medizinische Daten sowie der Verfügbarkeit behandlungsrelevanter Befunde (etwa Verläufe von Tumormarkern oder des Antikörper-Archivs in der Transfusionsmedizin). Der z.T. vorgeschriebene jahrzehntelange Zugriff auf Patientendaten überdauert einen oder gar mehrere Systemwechsel der Labor-EDV. Es ist sicherzustellen, dass die Daten eines abgelösten Systems in einem nicht-proprietären Format verfügbar bleiben (z.B. durch Archivierung im universellen ASCII-Format) und der Datenbestand nicht durch die Alterung der Datenträger unbrauchbar wird.

Archiv-Patientenauskunft

Synonym(e). Archivauskunft

Englischer Begriff. archive queries

Definition. Einsichtsmöglichkeit in Untersuchungsergebnisse der Labor-EDV, welche im Datensicherungs-Archiv abgelegt sind.

i Im Labor-EDV-System muss dem Mediziner vor Ort eine Möglichkeit geboten werden, Einsicht in ältere Laborergebnisse zu nehmen, welche nicht mehr im aktuellen Datenbestand vorliegen, sondern archiviert wurden. Das System muss nach Eingabe des Namens des gesuchten Patienten eine eindeutige Aussage zum Ablageort der Daten treffen (i.d.R. Bezeichnung der Nummer oder des Zeitraums des Sicherungsdaträgers). Nach Einlegen des Archivdatenträgers werden die gesuchten Daten in den aktuellen Datenbestand einkopiert, um dann in gewohnter voller Funktionalität für Auskunfts- und Ausdruckzwecke zur Verfügung zu stehen.

Arcus-Sinus-Transformation

► Transformation, Arcus-Sinus-

Arg

► Arginin

Arginin

Synonym(e). Arg

Englischer Begriff. arginine

Definition. 2-Amino-5-guanidino-valeriansäure

Struktur. Bruttoformel: $C_6H_{14}N_4O_2$, α -Amino- δ -guanidyl-n-valeriansäure

Molmasse. 174,20 g

Löslichkeit (g in 1 kg Wasser bei 25 °C): 150

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Neben der Rolle als Proteinbaustein mit der Codierung CG(U,C,A,G) bildet Arg ein wichtiges Zwischenglied im zytoplasmatischen Teil der Harnstoffsynthese, wobei mit der Arginase der ► Harnstoff aus Arginin unter Bildung von Ornithin freigesetzt wird.

Ebenso spielt Arg eine wichtige Rolle bei der Synthese von Creatin durch die Übertragung des Harnstoffs auf Glycin zur Bildung des Guanidinoacetats, welches unter Mitwir-

kung von SAM (S-Adenosyl-Methionin) zu Creatin umgesetzt wird.

Arg ist das Substrat der NO-Synthasen zur Bildung von NO.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Proteinhydrolysate, Plasma, Urin, Liquor

Probenstabilität. Keine besonderen Stabilitätsprobleme im Rahmen der Gesamt-Aminosäuren-Analytik.

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

Referenzbereich — Erwachsene. 30 bis 140 $\mu\text{mol/L}$ (2,22 bis 4,16 %)

Indikation. Im Rahmen der Gesamtaminosäuren-Analytik.

Interpretation. siehe Alanin

Arginin-Provokationstest

► Arginin-Test

Arginin-Test

Synonym(e). Arginin-Provokationstest

Englischer Begriff. arginine test

Definition. Funktionstest in der Diagnostik des Wachstumshormonmangels

Durchführung. Infusion von Arginin (0,5 g/kg KG über ca. 30 min) führt zur Stimulation der Wachstumshormonsekretion. Dieser Effekt beruht vermutlich auf einer Potenzierung der Wirkung des Growth-Hormone Releasing Hormones (GHRH). Glukose und Wachstumshormon werden vor Infusion und nach 30, 60 und 90 Minuten bestimmt. Der Test wird auch in Kombination mit GHRH-Gabe (1 $\mu\text{g/kg}$ als Bolus) durchgeführt und wird von einigen Autoren als Alternative zum Insulin-Hypoglykämie-Test angesehen.

Zur Bestimmung von Glukose und Wachstumshormon siehe dort.

(Arginin-)Vasopressin

► Antidiuretisches Hormon

Arithmetisches Mittel

► Mittelwert, arithmetischer

ARMS-PCR

Synonym(e). Allel-spezifische PCR

Englischer Begriff. amplification-refractory mutation system; allele-specific amplification

Definition. Methode zur Detektion bekannter Punkt-► Mutationen oder ► Polymorphismen mittels ► Polymerase-Kettenreaktion und spezifischer Primersonden.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Ein ► Primer, der aufgrund eines Mismatches an seinem 3'-Ende nicht effektiv an die template DNA binden kann, ist in der PCR-Reaktion mit einem zweiten bindenden Primer nicht in der Lage, eine Neustrangsynthese zu initiieren. Ein zu der Mutationsstelle komplementärer Primer jedoch kann mit dem gemeinsam bindenden Primer ein ► Amplicon generieren. Für die Allel-spezifische PCR nutzt man diesen Umstand aus und konstruiert zwei unterschiedliche Primer,

die in zwei getrennten PCR-Reaktionen mit einem gemeinsamen Primer eingesetzt werden. Durch anschließende Auftrennung und Detektion der PCR-Produkte in einem ▶ Agarose- oder Polyacrylamidgel lässt sich so der ▶ Genotyp charakterisieren.

Einsatzgebiet. Die Methode kann ausgenutzt werden um ▶ Gen-Polymorphismen oder Mutationen (insbesondere Punktmutationen) nachzuweisen.

Untersuchungsmaterial. In der Regel wird bei dieser Methode genomische DNA eingesetzt. Sie kann jedoch auch auf ▶ cDNA eingesetzt werden.

Instrumentierung. Siehe PCR

Spezifität. Die Spezifität ergibt sich aus den verwendeten Primern. Die Methode wird so eingestellt, dass nur eine 100 %ige Homologie des Primers zu der template DNA zu einem PCR-Produkt führt.

Sensitivität. Wie alle auf der PCR-Technologie basierenden Nachweisverfahren lässt sich eine hohe Sensitivität erreichen.

Fehlermöglichkeit. Siehe auch PCR. Wichtig ist, dass die PCR-Bedingungen (insbes. die Annealing-Temperatur) penibel eingehalten werden, da sich die diskriminierenden Primer innerhalb der beiden verschiedenen Ansätze i.d.R. nur um ein ▶ Nukleotid unterscheiden. Eine zu niedrige ▶ Annealing-Temperatur führt zu ungewünschten Hybridisierungen und zu Produktion eines ungewünschten Extensionsproduktes. Eine Unterscheidung der beiden Allele ist unter diesen Bedingungen nicht möglich.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Die Verwendung der ARMS-PCR erlaubt eine elegante Bestimmung des Genotyps. Pro Patient werden jeweils zwei getrennte PCR-Reaktionen durchgeführt, die die beiden verschiedenen Primerkonstellationen enthalten. Auf diese Weise kann eindeutig zwischen den Genotypen (homozygot Wildtyp, heterozygot, homozygot Mutante) unterschieden werden.

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Das Verfahren ist geeignet, um eine Mutation molekularagnostisch darzustellen. Sie sollte zur Bestätigung einer genetischen Erkrankung, die aufgrund einer Mutation entsteht, verwendet werden.

Literatur. Newton CR, Graham A, Heptinstall IE et al (1989) Analysis of Any Point Mutation in DNA. The Amplification Refractory Mutation System (ARMS). Nucleic Acids Res 17:2503–2515

Aromate

Synonym(e). BTEX

Definition. Aromatische Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise Benzol, Toluol, Ethylbenzol und Xylole, die in Kraftstoff sowie Lackverdünnern und Pinselreinigern häufig vorkommen.



Aromate · Abb. 1 Benzol



Aromate · Abb. 2 Toluol



Aromate · Abb. 3 Xylol

Molmasse. Xylol: 106,17 g; Toluol: 92,14 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Benzol: Benzol wird überwiegend *per inhalationem* aufgenommen, aber auch über die Magenschleimhaut und die Haut. Es reichert sich im Fettgewebe an. Die Elimination erfolgt bis zu 50 % unverändert über die Lunge. Renal werden ganz überwiegend Abbauprodukte (z.B. Phenol) in Form von Sulfat- bzw. Glukuronsäure-Konjugaten ausgeschieden.

Toluol: Zufuhr s. Benzol. Anreicherung im Fettgewebe. Ca. 20 % wird unverändert abgeatmet, 80 % werden in der Leber oxidiert und - mit Glycin zu Hippursäure konjugiert - im Urin ausgeschieden.

Ethylbenzol: Aufnahme und Verteilung vermutlich ähnlich wie Toluol. Nach Metabolisierung u.a. zu Mandelsäure und Phenylglyoxylsäure, Ausscheidung im Urin.

Xylole: Aufnahme ähnlich Benzol. Anreicherung im Fettgewebe. In der Leber werden die Xylole oxidiert und durch anschließende Konjugation mit Glycin in Methylhippursäure umgewandelt. Außerdem entstehen Dimethylphenole, Methylbenzoesäure und Xylenole. Xylole werden unverändert abgeatmet, die Metabolite renal eliminiert.

Funktion und Pathophysiologie. Zu Vergiftungen mit den Aromaten kann es am Arbeitsplatz bei Nichtbeachtung der Vorschriften oder Unfällen kommen, sowie beim "Schnüffeln".

Benzol: Bei leichter Vergiftung werden Rauscherscheinungen mit Euphorie, aber auch Schwindel und Kopfschmerzen angegeben, bei schwerer Vergiftung finden sich Krämpfe, Koma, Herzrhythmusstörungen. Bei chronischer Exposition wird die Hämatopoese geschädigt mit erhöhtem Risiko für akute myeloische und Monozyten-Leukämie. Benzol gilt als genschädigend und karzinogen. Toluol: Ähnlich wie Benzol, besonders bei Schnüfflern beliebt.

Ethylbenzol: Schleimhautreizungen.

Xylole: Narkotische Wirkung, Atemwegsreizung, Funktionsstörung von Herz, Leber und Niere.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Blut, Urin

Analytik. Gaschromatographische Dampfphaseanalyse (Headspace GC) mit Flammenionisationsdetektor

Referenzbereich — Erwachsene.

Aromate · Tab. 1

Lösungsmittel	Bestandteil	System	Referenzbereich
Benzol	Benzol	Blut	< 0,2 µg/L
	Phenol	Urin	< 15 mg/L
Toluol	Toluol	Blut	< 1,14 µg/L
	<i>o</i> -Kresol	Urin	< 0,5 mg/L
Ethylbenzol	Ethylbenzol	Blut	< 0,5 µg/L
Xylole	Xylole	Blut	< 3,0 µg/L
	Methylhippursäure	Urin	< 10 mg/L

Diagnostische Wertigkeit. Die Bestimmungen sind erforderlich bei (beruflicher) Exposition und Verdacht auf Vergiftung. Zur Überprüfung von z.B. Asservaten: chromatrische Gasanalyse (Gasprüfröhrchen).

Benzol: 22,5 g Benzol/m³ Raumluft sollen nach ca. 30 min tödlich sein, ebenso Trinken von 10 ml Benzol.

Toluol: 0,3 bis 0,6 mg/L Blut werden bei mittelschweren, 10 mg/L und mehr bei tödlichen Intoxikationen gefunden. Bei Gewöhnung werden jedoch auch noch höhere Konzentrationen überlebt.

Ethylbenzol und Xylol: Keine bzw. wenige dokumentierte Fälle.

Literatur. Degel F, Gibitz H.J., Desel H (2002) Lösungsmittel und Schnüffelstoffe. In: Külpmann WR (Hrsg) Klinisch-toxikologische Analytik. Wiley-VCH, Weinheim S 419–426

ARPA

► Ribosomale Phosphoprotein-Antikörper

ARQ

► Aldosteron-Renin-Quotient

Array

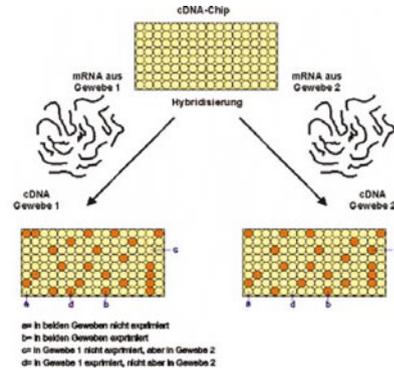
Synonym(e). Chip; Genchip; Biochip

Definition. Vorlage, welche benutzt wird, um biologisches Material wie z.B. ► Nukleinsäuren, ► Peptide oder Proteine in hoher Dichte aufzutragen und zu binden.

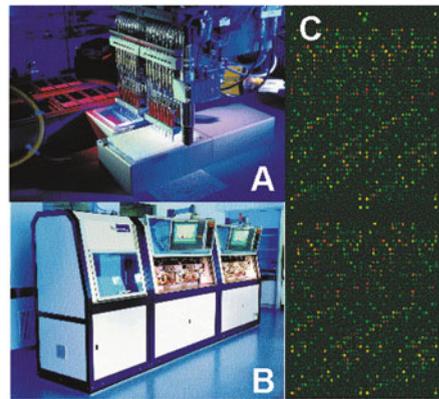
Physikalisch-chemisches Prinzip. Ein Array besteht aus oder beinhaltet feste Trägersubstanz, auf dem große Mengen an Proben (Nukleinsäuren, Proteine) in geregelten Abständen und nach festem Muster aufgebracht sind. Die einzelnen Arrays können auf diese Weise für parallele (vergleichende) Experimente (z.B. Analyse differenzieller Genaktivität) oder zur gleichzeitigen Analyse vieler verschiedener Proben (z.B. ► Mutationserkennung) genutzt werden.

Einsatzgebiet. Bei der Mutationserkennung mittels Array werden synthetisch hergestellte ► Oligonukleotide an einen Träger gekoppelt (aufgespottet) oder direkt am Träger synthetisiert und danach mit der zu testenden Patienten-DNA hybridisiert und der Genotyp des Patienten bzgl. eines oder vieler Allele festgelegt. An einem solchen Chip lassen sich tausende von Oligonukleotiden binden, sodass alle Sequenzvariationen an jeder Stelle der zu untersuchenden Gene parallel analysiert werden können. Bei der Verwendung von Chips zur differentiellen Genanalytik (► cDNA-Array) befinden sich auf dem Trägermaterial sehr viele verschiedene cDNAs, die mittels ► Hybridisierung mit markierten ► mRNA-Molekülen analysiert werden können. Durch parallele Hybridisierung zweier identischer Arrays mit unterschiedlichen Proben kann ein sog. vergleichendes Expressionsprofil aufgenommen und differenzielle Genaktivität nachgewiesen werden. Heutzutage werden solche Analysen oftmals auf einem Array durchgeführt, der gleichzeitig mit zwei unterschiedlich ► fluoreszenzmarkierten Proben hybridisiert wird, die aus den zu vergleichenden Biomaterialien stammen. Der anschließende Vergleich der einzelnen Fluoreszenzintensitäten erlaubt eine Aussage über die relative Expression in den beiden Proben. Die Arraytechnologie erlaubt nicht nur die Analyse von Nukleinsäuren. Protein-Arrays oder auch ► Antikörper-Arrays finden vielerlei Anwendung. Mit ihnen kann die Präsenz von Antikörpern (z.B. bei Autoimmunerkrankungen) oder Proteinen (z.B. bei der Erfassung von ► Tumormarkern) quantitativ und qualitativ erfasst werden.

Untersuchungsmaterial. Je nach verwendetem Array werden Nukleinsäuren (DNA, RNA) oder Proteine eingesetzt,



Array · Abb. 1



Array · Abb. 2 Zur Erstellung der Arrays werden Nukleinsäuren mit speziellen Präzisionsrobotern (sog. Spotter) auf eine geeignete Matrix aufgebracht. In (A) und (B) ist eine solche Hochdurchsatzanlage der Firma Memorec gezeigt. In (C) ist eine typisches Hybridisierungsmuster eines Arrays gezeigt. Mit freundlicher Genehmigung der Firma Memorec Biotec GmbH.

die je nach Fragestellung aus verschiedenen Zellen, Geweben oder auch Körperflüssigkeiten stammen.

Instrumentierung. Für die Herstellung der Arrays werden aufwendige, kostenintensive Instrumente (sog. Spotter) verwendet. Mit ihnen lassen sich die einzelnen Proben in genau definierten Konzentrationen und Lokalisationen auf dem Array aufbringen. Nach der eigentlichen Hybridisierung erfolgt die Auswertung eines Arrays i.d.R. mit einem speziell konzipierten Auswertesystem (Read out System). Dieses ist auf das Format des Arrays abgestimmt.

Fehlermöglichkeit. In der Anfangsphase war die Fehlerquote hoch und die Reproduzierbarkeit von Array zu Array gering. Insbesondere die Entwicklung neuerer Spotter- und Auswertesysteme hat die Arraytechnologie zuverlässiger gemacht. Heutzutage unterliegen Arrays, die in der molekularen Diagnostik eingesetzt werden, hohen Standards. Die Fehlermöglichkeit einer falschen Diagnose lässt sich dadurch reduzieren, dass die Analytik mehrfach durchgeführt wird bzw. indem die Hersteller der Arrays die zu untersuchenden Nuklein- oder Proteinproben mehrfach auf die Filter aufbringen.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Die Hersteller von Arrays sind bestrebt weitere Miniaturisierungen, bessere Reproduzierbarkeiten bei leichter Handhabung, sowie niedrigere Kosten pro Chip zu erreichen. Die weitere Verbreitung wird dazu führen, dass die Kosten pro Analyse in Zukunft fallen.

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Die Array-Technologie wird in Zukunft dazu beitragen, das pathogenetische Verständnis vieler Erkrankungen und deren Diagnose zu revolutionieren. Mit dieser Methode können mehrere zehntausend Biomoleküle in einem Ansatz untersucht werden, so dass zeitaufwendige Screeningverfahren abgelöst werden können. Auf der anderen Seite werden die sich daraus ergebenden rechtlichen und ethischen Fragestellungen kontrovers diskutiert.

ARS

► Sequenz, autonom replizierende

Arsen

Englischer Begriff. arsenic

Definition. Arsen (chemisches Symbol: As) ist ein Element der Stickstoffgruppe mit der Ordnungszahl 33. Es gehört zu den für den Menschen nicht essentiellen, in vielen Verbindungen toxisch wirkenden ► **Ultraspurenelementen**.

Struktur. As tritt in den Oxydationsstufen -3 bis +5 auf, freie Kationen sind nicht vorhanden. In den Körper gelangt Arsen in Form anorganischer (verbunden mit Wasserstoff, Sauerstoff, Schwefel) und organischer (verbunden mit Alkyl- oder Arylresten) Arsenverbindungen. In Knochen wird Arsen als Arsenat, in anderen Organen und Geweben als dreiwertige Verbindung gespeichert.

Molmasse. Relative Atommasse: 74,9216

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Die Aufnahme von As erfolgt hauptsächlich über Nahrungsmittel und Getränke, die Aufnahme über Inhalation und die Haut spielt eine untergeordnete Rolle. Die Resorptionsrate ist stark von der Art der Verbindung abhängig und kann bis zu 90 % betragen. Die Verteilung über das Blut erfolgt rasch in Leber, Nieren und Lunge. Zur Langzeitspeicherung dienen vorwiegend Haare, Nägel, Zähne, Knochen und Haut. Arsen passiert die Plazentaschranke. Die Ausscheidung verläuft in drei Phasen über die Nieren und ist von der Art der Arsenverbindung abhängig. Bei starker Exposition ist eine Elimination auch über die Galle möglich.

Tolerierbare Aufnahme pro Tag: 0,1 µg/kg KG.

Halbwertszeit. Wegen der dreiphasigen Ausscheidungskinetik werden drei Halbwertszeiten von 2 Tagen (66 %), 9 Tagen (30 %) und 38 Tagen (4 %) angenommen. Bei Arsenverbindungen marinen Ursprungs liegt die Halbwertszeit bei 20 h.

Funktion und Pathophysiologie. Beim Menschen konnte bisher keine physiologische Funktion von As nachgewiesen werden. Dagegen wurden bei mehreren Tierspezies Wachstums- und Funktionseinschränkungen beobachtet, wenn arsendefizitäres Futter verabreicht wurde. Von klinischer Bedeutung sind Vergiftungen durch Arsenverbindungen. Expositionsquellen sind Wasser, Boden und Luft in Gebieten mit hoher Belastung (Bangladesh, Taiwan, Mongolei u.a.), Präparate für die Landwirtschaft (Tierproduktion, Baumwolle, Weinbau), Holzschutzmittel, früher auch Farben und Arzneimittel. Akute Intoxikationen, die meist kriminelle oder suizidale Hintergründe haben, sind

heute selten. Es kommt zu schweren Schädigungen der meisten Organe, zu hämatologischen, neurologischen und kardiovaskulären Komplikationen und zu Hautveränderungen. Die letale Dosis liegt für Erwachsene bei 70 bis 180 mg Arsenik. Chronische Intoxikationen äußern sich an der Haut durch Hyperpigmentierung und Hyperkeratosen sowie in Nerven- und Gefäßkrankungen. Arsenverbindungen wirken darüber hinaus kanzerogen. Da die einzelnen Arsenspezies sich in ihrer toxikologischen und kanzerogenen Wirkung unterscheiden, ist eine ► **Speziationsanalyse** im Urin zu empfehlen. Die Behandlung der As-Vergiftung erfolgt mit Chelatbildnern (BAL, DMPS) oder Dialyse.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Blut, Serum, Urin, Haare, Nägel

Probenstabilität. Vollblut, Serum, Plasma: 20 °C: 7 Tage, 4 bis 8 °C: 14 Tage, -20 °C: 1 Jahr. Urin: 20 °C: 3 Tage, 4 bis 8 °C: 7 Tage, -20 °C: 1 Jahr. Gewebe: -20 °C: 1/2 Jahr

Präanalytik. Vor der Blutabnahme und Urinsammlung drei Tage lang keinen Fisch und keine Meeresfrüchte. Empfohlen wird 24-h-Sammelurin oder Morgenurin. Hohe Kontaminationsgefahr durch Wasser, Reagenzien und Geräte. Spurenelementfreie Abnahmegeräte und Sammel- bzw. Transportgefäße verwenden. Matrixeffekte können erheblich sein, deshalb ist Mineralisation der Probe oder Reduktion zu AsH₃ nötig.

Analytik. Flammenlose Atomabsorptionsspektrometrie, Hydrid-AAS, elektrochemische Methoden, ICP-MS, Neutronenaktivierungsanalyse.

► **Speziationsanalyse** im Urin mittels HPLC/Hydrid-AAS.

Konventionelle Einheit. µg/L, µg/d, µg/g Kreatinin, µg/g

Internationale Einheit. nmol/L, nmol/d, nmol/g Kreatinin, µmol/kg

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.

nmol/L(d,g) = 13,347 × µg/L(d,g),
µg/L(d,g) = 0,074922 × nmol/L(d,g)

Referenzbereich — Erwachsene. Blut, Serum: <12 µg/L, Urin: <15 µg/L, Haare: <0,5 µg/g, Nägel: <1,2 µg/g

Referenzbereich — Kinder. siehe Erwachsene

Indikation. As im Blut oder Serum bei Verdacht auf akute Intoxikation, im Urin, in Haaren oder Nägeln bei Verdacht auf chronische Intoxikation bei Langzeitexposition.

Interpretation. Die Arsenaufnahme und die Referenzwerte sind ernährungsabhängig, reich an Arsen sind Fisch und Meeresfrüchte. Bei Werten über 50 µg/L Blut, über 60 µg/L Urin oder über 2 µg/g Haare wurden klinische Symptome beobachtet, sodass Kontrollen zu empfehlen sind. Die MAK-Kommission hat als biologischen Leitwert 50 µg As/L Urin festgelegt.

Diagnostische Wertigkeit. Nachweis einer übermäßigen Aufnahme oder einer Vergiftung

Literatur. Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes (2003) Stoffmonographie Arsen – Referenzwert für Urin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 46:1098–1106

ARS-Sequenz

► Sequenz, autonom replizierende

Arylamidase

▶ Leuzinarylamidase(n)

Arylsulfatase B

▶ Mukopolysaccharide

Arzneimittleffekte

Synonym(e). Medikamente als Störfaktoren; Arzneimittelinterferenzen; Arzneimittelstörungen; Drogeninterferenzen

Englischer Begriff. drug effects, drug interference, drug action

Definition. Unter Arzneimittelwirkungen versteht man sowohl die therapeutisch gewollten oder als Nebenwirkung erfolgenden Veränderungen eines Analyten im jeweiligen Untersuchungsmaterial als auch Störungen von analytischen Verfahren durch Anwesenheit eines Arzneimittels oder seiner Metabolite in der analytischen Probe. Das Messergebnis des vom Arzneimittel verschiedenen Analyten wird falsch hoch oder falsch niedrig durch die Störung.

Pathophysiologie. Arzneimittelwirkungen als Einflussgrößen auf Laboratoriumsergebnisse (siehe ▶ Drogen als Einflussgrößen):

Arzneimittel verändern in vivo die Konzentrationen gemessener Analyten durch eine Fülle von Wirkungsmechanismen, die teils Ausdruck der gewünschten therapeutischen Effekte, teils oft unbekannt Nebenwirkungen des Medikaments darstellen. Als Beispiele seien die Enzyminduktion der γ GT durch Phenytoin und die Senkung der Harnsäure durch Hemmung des Purinumbaus durch Allopurinol genannt.

Arzneimittel – Interferenzen entstehen durch verschiedene Mechanismen:

Arzneimittel, die mit der Probe in den analytischen Prozess transferiert werden, können durch verschiedene Mechanismen als ▶ Störgrößen wirken. So stört Spironolacton durch Kreuzreaktivität bei der Bestimmung von Digoxin, Cephalotine reagieren bei der Jaffé-Reaktion positiv und erhöhen dadurch das Ergebnis des Kreatinins.

Während Arzneimittelwirkungen auf die Konzentration des Analyten per Definition unabhängig von der angewendeten Methode sind, können Störgrößen durch Wahl einer spezifischeren Methode eliminiert werden. Die Fülle beschriebener Arzneimittelwirkungen ist in Sammelbänden verfügbar, die auch die jeweiligen Literaturstellen angeben. Aus diesem Grunde sollten alle angewendeten Arzneimittel dem Analytiker bekannt sein und in die Interpretation des Ergebnisses einfließen.

Literatur. Tryding N, Tufvesson C, Sonntag O (1996) Drug Effects in Clinical Chemistry. Clinically Important Analytical Interferences and Biological Effects of Drugs on Biochemical and Haematological Laboratory Investigations. 7th edn. AB Realtryk, Stockholm
Young DS (2000) Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests. 5th edn. AACC Press, Washington DC

Arzneimittleffekte

▶ Drogen als Einflussgrößen

Arzneimittelinterferenzen

▶ Arzneimittelwirkungen

Arzneimittelstörungen

▶ Arzneimittelwirkungen

Arzneistoffkonzentration, freie

Englischer Begriff. free drug concentration

Definition. Konzentration des nicht (an Protein) gebundenen Pharmakons.

i Im Plasma sind viele Pharmaka teilweise oder überwiegend an Proteine, wie z.B. Albumin oder α_1 -saures Glykoprotein, gebunden. Meist ist nur der ungebundene Arzneistoff wirksam. Bei der Beurteilung der Gesamtkonzentration geht man von einem festen Verhältnis zwischen freier und gebundener Fraktion aus. Wenn das Pharmakon aber ganz überwiegend z.B. an Albumin gebunden vorliegt, kann eine ausgeprägte Hypalbuminämie zu einem Anstieg der freien Konzentration führen. Es treten toxische Symptome auf, obwohl die Gesamtkonzentration im therapeutischen Bereich liegt. Ähnliche Effekte treten auf, wenn ein Arzneistoff durch eine andere Substanz aus der Bindung verdrängt wird.

Literatur. Gladtko E, von Hattingberg HM (1973) Pharmakokinetik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

ASAT

▶ Aspartat-Aminotransferase

ASCA

▶ Anti-Saccharomyces cerevisiae Antikörper

Aschheim-Zondek-Schwangerschaftstest

▶ Schwangerschaftstest nach Ashheim und Zondek

ASCII-Oberfläche

Englischer Begriff. ASCII-based user interface

Definition. Text- bzw. zeichenorientierte Benutzeroberfläche für die Benutzung von Programmen wie etwa einem Labor-EDV-System (befehlsorientierte Benutzerschnittstelle).

i Die ASCII-Oberfläche stellt die ursprüngliche Form der Bildschirmoberfläche eines Softwareprogramms dar. Dem Nutzer steht eine leere Bildschirmfläche zur Verfügung, die über die Tastatur mit Befehlen gefüllt werden kann. Zur Bildschirmdarstellung steht nur ein begrenzter Satz an Zeichen (ASCII-Zeichensatz) zur Verfügung (Textmodus).

ASCII-Text

Englischer Begriff. ASCII-based text

Definition. Text, dessen Zeichen gemäß dem ASCII-Standard kodiert sind.

i Zur Codierung werden sieben Bits verwendet, daher umfasst der Zeichensatz $2^7=128$ Zeichen. Die ersten 32 Zeichen sind Steuerzeichen, die restlichen umfassen sämtliche Groß- und Kleinbuchstaben (außer Umlauten), die Ziffern 0 bis 9 sowie einige Sonderzeichen. Der erweiterte ASCII-Zeichensatz (engl. extended ASCII) verwendet zur Kodierung acht Bits und kann daher $2^8=256$ Zeichen darstellen. Die dadurch neu hinzukommenden Zeichen mit den ASCII-Nummern 128 bis 255 enthalten Sonderzeichen.

Ascorbinsäure

▶ Vitamin C

ASGPR-Antikörper

▶ Asialoglykoprotein-Rezeptor-Antikörper

ASI, im Liquor

▶ Liquor-Antikörper-spezifischer Index

Asialo-Fe₂-Transferrin

▶ Asialotransferrin

Asialoglykoprotein-Rezeptor-Antikörper

Synonym(e). Autoantikörper gegen ASGPR; ASGPR-Antikörper

Englischer Begriff. asialoglycoprotein receptor antibodies

Definition. Antikörper gegen den Asialoglykoprotein-Rezeptor, ein Leber-spezifischer, membranständiger Rezeptor (ASGPR), der an der Endocytose Galaktose-haltiger Glykoproteine beteiligt ist. Der Asialoglykoprotein-Rezeptor ist wesentlicher Bestandteil der komplexen Antigenpräparation LSP (Leber-spezifische Proteine).

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Probenstabilität. Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

Analytik. Antikörper gegen Asialoglykoprotein-Rezeptoren können mittels Radioimmuntest, Enzymimmuntest und Immunblot nachgewiesen werden.

Referenzbereich — Erwachsene. negativ

Referenzbereich — Kinder. negativ

Indikation. Autoantikörper gegen Asialoglykoprotein-Rezeptoren haben eine zu niedrige Krankheitspezifität für die Autoimmunhepatitis und werden deshalb nur sporadisch untersucht (im Vordergrund steht hier die Bestimmung der Antikörper gegen Zellkerne, dsDNS, Actin glatter Muskeln, Leberzytosol LC-1, LKM und vor allem SLA). Prävalenzen: Aktive Autoimmun-Hepatitis 83 bis 87 %, virale Hepatitis 2 bis 57 %, Primär-biliäre Leberzirrhose 14 %, alkoholische Lebererkrankungen 8 %, nicht-hepatische Autoimmunerkrankungen 0 bis 11 %, Lebertumoren 11 %.

Literatur. McFarlane BM, McSorley CG, Vergani D et al (1986) Serum autoantibodies reacting with the hepatic asialoglycoprotein receptor protein (hepatic lectin) in acute and chronic liver disorders. *J Hepatol* 3:196–205

Asialotransferrin

Synonym(e). Asialo-Fe₂-Transferrin

Englischer Begriff. asialotransferrin

Definition. Eine Isoform des Eisentransportproteins ▶ **Transferrin**. Während Transferrin (Tetrasialotransferrin) gewöhnlich zwei Kohlenhydrat-Seitenketten mit jeweils zwei endständigen Sialinsäuremolekülen besitzt, fehlen diese N-Glycan-Strukturen im Asialotransferrin-Molekül vollständig.

i Asialotransferrin ist nach Disialotransferrin die zweitwichtigste Fraktion der zur Diagnose eines chronischen Alkoholmissbrauchs bestimmten Fraktion von Sialinsäure-defizienten Transferrin-Isoformen (▶ **Carbohydrate-**

deficient transferrin, CDT). Unter Abstinenz und normalem Alkoholkonsum ist Asialotransferrin im Serum praktisch nicht nachweisbar. Bei chronischem Alkoholkonsum zeigt es im Serum von den CDT-Isoformen den am stärksten ausgeprägten Konzentrationsanstieg. Der klar definierte Analyt Asialotransferrin wurde, auch im Hinblick auf eine verbesserte Validität der quantitativen Analyse, als Ersatz für die (häufig unterschiedlich definierte) Analytgruppe CDT vorgeschlagen. Die von einigen Autoren beschriebene höhere diagnostische Aussagekraft des Asialotransferrins im Vergleich zum CDT wurde von anderen jedoch nicht beobachtet. Für eine abschließende Bewertung ist der Kenntnisstand noch nicht ausreichend.

Literatur. Arndt T (2003) Asialotransferrin – An alternative to carbohydrate-deficient transferrin? *Clin Chem* 49:1022–1023

Asialo-Transferrin (aTf) im Liquor

▶ Liquor-Asialotransferrin

ASL

▶ Antikörper, gegen Streptolysin O

ASLO

▶ Antikörper, gegen Streptolysin O

Asn

▶ Asparagin

ASO

▶ Antikörper, gegen Streptolysin O

ASO-Sonde

Synonym(e). Allel-spezifisches Oligonukleotid

Englischer Begriff. allele-specific oligonucleotide

Definition. Kurze, chemisch synthetisierte Oligonukleotid-Sonde, die zur Analyse von ▶ **PCR**-Fragmenten mittels ▶ **Hybridisierung** verwendet wird.

i Angewendet werden ASO-Sonden zum Nachweis von ▶ **Mutationsstellen**. Dabei ist die ASO-Sonde so konstruiert, dass sie den Bereich einer bekannten Mutationsstelle in einem ▶ **Gen** beinhaltet. Unter den gewählten Bedingungen, unter denen die ASO-Sonde an ein PCR-Amplikon hybridisiert, kann dann unterschieden werden, ob die ▶ **Gensonde** perfekt komplementär zu der zu testenden DNA ist oder nicht. Auf diese Weise kann zwischen der Konstellation Wildtyp bzw. Mutation unterschieden werden.

Literatur. Wallace RB, Johnson MJ, Hirose T et al (1981) The Use of Synthetic Oligonucleotides as Hybridization Probes. II. Hybridization of Oligonucleotides of Mixed Sequence to Rabbit β-Globin DNA. *Nucleic Acids Res* 9:879–894

Asp

▶ Asparaginsäure

Asparagin

Synonym(e). Asparaginsäure-β-monoamid; Asn

Englischer Begriff. asparagine

Definition. 2-Amino-succinamidsäure

Struktur. Summenformel: $C_6H_8N_2O_3$
Struktur: $H_2NOCCH_2CH(NH_2)COOH$

Molmasse. 132,12 g
Löslichkeit (g in 1 kg Wasser bei 25 °C): 24,6

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Asparagin wird über Aspartat zu Oxalacetat, einem Zwischenprodukt des Citronensäure-Zyklus abgebaut.

Die AST-katalysierte Transaminierungsreaktion zwischen Aspartat und Oxalacetat, sowie die ALT-katalysierte Transaminierungsreaktion zwischen Alanin und Pyruvat sind die wichtigsten Reaktionen des Ammoniaktransports.

Genetische Codierung AA(U,C)

Funktion und Pathophysiologie. Die neutrale, hydrophile Aminosäure hat eine polare Amidgruppe, die aber nicht sauer reagiert.

Asn ist an der Bildung von Wasserstoffbrücken beteiligt. Asn wurde von Vauquelin und Robiquet 1806 aus Spargelsaft isoliert und 1826 von Dulong als Asparagin benannt.

Probenstabilität. Asn ist wie Glutamin sehr instabil, sodass das Probenmaterial zur Aminosäureanalytik besonders wegen dieser Aminosäuren gekühlt aufbewahrt werden muss. Bei 4 °C ist die Probe auch für die Amide über 12 Stunden stabil.

Analytik. ▶ Aminosäuren

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

Referenzbereich — Erwachsene. 39 bis 79 $\mu\text{mol/L}$ (0,73 bis 1,95 %)

Indikation. Im Rahmen der Gesamtaminosäuren-Bestimmung.

Asparaginsäure

Synonym(e). Aminobornsteinsäure; Asp

Englischer Begriff. aspartic acid

Struktur. 2-Amino-bernsteinsäure
 $HOOCCH_2CH(NH_2)COOH$

Molmasse. 133,10 g
Löslichkeit (g in 1 kg Wasser bei 25 °C): 5,0

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Asp wird wie Asn zu Oxalacetat abgebaut.

Die Carboxylgruppe dissoziiert bei physiologischem pH, sodass sich aktive Zentren in Enzymproteinen bilden.

Metabolisch spielt Asp als Aminogruppen-Donator in der durch ▶ Aspartat-Aminotransaminase (AST) katalysierten Transaminierung eine Rolle.

Asp ist in der Harnstoffsynthese bei der Umwandlung von Citrullin in Arginin sowie bei der Biosynthese von ▶ Purinen und ▶ Pyrimidinen beteiligt.

Funktion und Pathophysiologie.

- Bestandteil als Baustein der Peptide und Proteine Codierung GA(U,C)
- Transaminasereaktion der AST-katalysierten Transaminierung

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Pro-
teinhydrolysate, Plasma, Urin, Liquor

Probenstabilität. hoch.

Verfälschung mit falsch hohen Werten durch die Instabilität von Asn.

Analytik. ▶ Aminosäuren

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

Referenzbereich — Erwachsene. bis 35 $\mu\text{mol/L}$ (0,42 bis 0,71 %)

Asparaginsäure- β -monoamid

▶ Asparagin

Aspartat

▶ Asparaginsäure

Aspartat-/Alaninaminotransaminase-Quotient

▶ De Ritis-Quotient

Aspartat-Aminotransaminase

Synonym(e). AST; Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT); GOT; SGOT; L-Aspartat-2-Oxoglutarat-Aminotransferase; EC 2.6.1.1

Englischer Begriff. aspartate aminotransferase, aspartate aminotransaminase, glutamate oxaloacetate-transaminase, GOT

Definition. AST ist ein mit höchsten spezifischen Aktivitäten in Myokard und Leber (Hepatozyten) vorkommendes Enzym, welches die reversible Transaminierung zwischen L-Aspartat und 2-Oxoglutarat zu Oxalacetat und L-Glutamat katalysiert und dessen Aktivität im Serum diagnostisch als Kenngröße der Zellekrose von Myokard, Skelettmuskel und Leber eingesetzt wird.

Molmasse. ca. 92 kD

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. AST ist ein nahezu ubiquitär vorkommendes Enzym, welches mit höchsten spezifischen Aktivitäten in Myokard, Leber (Hepatozyten), Skelettmuskel und Niere auftritt aber auch in Pankreas, Milz, Lunge und Erythrozyten (15-mal höher als im Serum) feststellbar ist. In der Leber (Hepatozyten) liegt das Enzym zu etwa 80 % mitochondrial und 20 % zytosolisch lokalisiert vor und besitzt eine Molmasse von ca. 92 kD. Extrazellulär kommt es außer im Blut in Gallenflüssigkeit, Liquor und Speichel vor, im Urin ist es bei normaler Nierenfunktion nicht messbar. AST katalysiert die reversible Transaminierung zwischen L-Aspartat und 2-Oxoglutarat zu Oxalacetat und L-Glutamat und benötigt dazu als Coenzym Pyridoxal-5'-Phosphat (▶ Vitamin B₆). Im Serum liegt neben der Holoaminotransferase auch das Koenzym-defiziente ▶ Apoenzym vor, sodass durchschnittlich 50 %ige Aktivitätssteigerungen im Serum nach Zugabe von Pyridoxalphosphat erreicht werden, wobei allerdings interindividuelle Schwankungen beträchtlich und krankheitsbedingte Änderungen signifikant sein können. Die Halbwertszeit der AST im Blut beträgt 17 ± 5 h.

Funktion und Pathophysiologie. Auf Grund überwiegender intrazellulärer Kompartimentierung in den Mitochondrien und Strukturbindung führen Zellmembranpermeabilitäts erhöhungen im Rahmen von Nekrosen relativ zur zytosolischen ▶ Alanin-Aminotransaminase, später zum Austritt dieses Enzyms. Bei Hepatozyten erfolgt die Freisetzung direkt in die Blutbahn (Sinusoide), in anderen Geweben zunächst in die Lymphbahnen und sekundär in den Blutkreislauf. Es folgt eine Verteilung in den intra- und extravasalen Flüssigkeitsraum, die Elimination erfolgt mit

Aspartat-Aminotransaminase · Tab. 1. Erkrankungen, die zu Erhöhungen der Serumaktivitäten der Transaminasen und GLDH führen

Ausmaß der Erhöhung	Aspartat-Aminotransaminase (AST)	Alanin-Aminotransaminase (ALT)	Glutamatdehydrogenase (GLDH)
stark	Akute Hepatitis, akute toxische Leberschädigung (z.B. CCl ₄ - oder Halothan-Intoxikation)	Akute Hepatitis, akute toxische Leberschädigung	Akute Leberstauung (z.B. Rechtsherzinsuffizienz), akute toxische Leberschädigung, nekrotisierende Hepatitis, Verschlussikterus, biliäre Zirrhose, Lebermetastasen
mäßig	Myokardinfarkt, Traumata, post operationem, progressive Muskeldystrophie, neurogene Muskelatrophie, Stauungsleber, akute Pankreatitis, Lungenembolie, Nieren- und Hirninfarkt	Mononucleosis infectiosa, Leberzirrhose (abhängig vom Aktivitätsgrad), chronisch aktive Hepatitis, Stauungsleber (z.B. bei Rechtsherzinsuffizienz)	Chronisch aktive Hepatitis, Leberzirrhose, alkoholische Fettleber, schwere diabetische Azidose
gering	Leberzirrhose (abhängig vom Aktivitätsgrad), Myokarditis, Mononucleosis infectiosa, lokale Strahlenschäden, schwere Insektenstiche. Iatrogen: z.B. i.m.-Injektionen, externe Herzmassage, Defibrillation, hochdosierte Salicylat- und Heparintherapie	Myokardinfarkt, akute Pankreatitis, Lebertumoren, -metastasen, Iatrogen: z.B. hochdosierte Salicylat- und Heparintherapie	

einer Halbwertszeit von 17 ± 5 h durch Organe wie Lunge, Leber, Niere und Magen-Darm-Trakt.

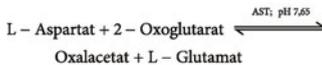
Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Heparin-, EDTA- oder Oxalat-Plasma

Probenstabilität. Bei Raumtemperatur bis 4 Tage, bei 4 bis 8 °C bis 7 Tage (Aktivitätsverlust ca. 12 %/Woche), bei -20 °C bis 12 Wochen.

Stärkere Hämolyse führt zu erhöhten Aktivitäten (80 % der Vollblut-AST ist in Erythrozyten).

Analytik. Für die Bestimmung der katalytischen Aktivität ist eine primäre Referenzmethode der IFCC bei 37 °C vorhanden, die folgendem Reaktionsprinzip folgt:

I) Messreaktion



II) Indikatorreaktion



Die Aktivitätsbestimmung erfolgt im zusammengesetzten optischen Test (► **Enzymaktivität**) mit Messreaktion (I) und Indikatorreaktion (II) mit ► **Malatdehydrogenase** (MDH, EC 1.1.1.37). Die in der Zeiteinheit gemessene Abnahme der Absorption bei 334, 340 oder 366 nm durch Oxidation von NADH zu NAD⁺ entspricht der Bildungsgeschwindigkeit von Oxalacetat und somit der AST-Aktivität. Bei der IFCC-Standardmethode ist das Coenzym Pyridoxal-5'-Phosphat (0,1 mmol/L) in den Ansatz integriert, was durch die Überführung des Apoenzyms in das ► **Holoenzym** zu erhöhter AST-Aktivität führt. Die Methode ist präzise (VK <3 %), praktikabel und gut mechanisierbar.

Referenzbereich — Frauen. IFCC-Methode mit Pyridoxal-phosphat, 37 °C: 10 bis 35 U/L (0,17 bis 0,60 µkat/L)

Referenzbereich — Männer. IFCC-Methode mit Pyridoxal-phosphat, 37 °C: 10 bis 50 U/L (0,17 bis 0,85 µkat/L)

Referenzbereich — Kinder. IFCC-Methode mit Pyridoxal-phosphat, 37 °C: Neugeborene bis 10 Tage: 47 bis 150 U/L, >10 Tage bis 2 Jahre: 9 bis 80 U/L

Indikation. Diagnose und Verlaufskontrolle von Myokard- (besser mit ► **Troponin-T** oder -I), Skelettmuskel- und Leberzellnekrosen (besser mit ALT).

Interpretation. Die AST ist weder ein leber- noch ein (herz-)muskelspezifisches Enzym. Starke Erhöhungen treten bei akuter Hepatitis und schweren toxischen Leberschädigungen (Leberdystrophie), mäßige Erhöhungen bei Myokardinfarkt, Muskeldystrophie, Stauungsleber, akuter Pankreatitis, Lungenembolie, Nieren- und Hirninfarkt und geringe Erhöhungen bei Leberzirrhose (abhängig vom Aktivitätsgrad), Myokarditis und iatrogen nach intramuskulären Injektionen, Herzmassage, Defibrillation und postoperativ auf (siehe Tabelle 1). Stärkere Hämolyse *in vivo* oder *in vitro* führen zu hohen AST-Aktivitäten im Serum, da sich die AST-Aktivität im Vollblut wie folgt verteilt: 80 % Erythrozyten, 13 % Thrombozyten, 5 % Leukozyten und 2 % im Serum. Zusammen mit der ► **Alanin-Aminotransaminase** wird der ► **De Ritis-Quotient** aus AST/ALT zur Differenzialdiagnostik akuter und chronischer Lebererkrankungen eingesetzt, der heute jedoch nur noch selten in Gebrauch ist. Das mitochondriale Isoenzym der AST ist bisher nur vereinzelt für die Differenzialdiagnostik, insbesondere der Schwere der strukturellen Leberschädigung, eingesetzt worden. Eine klinische Relevanz des im Normalserum nicht nachweisbaren mitochondrialen Isozyms ist nicht gegeben. In sehr seltenen Fällen tritt in der Zirkulation eine Makro-Aspartat-Aminotransferase auf, die aus einem hochmolekularen Komplex von AST und Immunglobulinen, vorwiegend der IgG-, seltener der IgA-Klasse besteht und aufgrund einer verlängerten biologischen Halbwertszeit zu einer zunächst unerklärlichen, isolierten und persistierenden AST-Aktivität bei fehlenden klinischen oder histologischen

Zeichen einer Leber- oder Muskelschädigung führt. Makroenzyme (Molmasse ca. 250 kD) können jedoch auch im Rahmen von Muskel- oder Lebererkrankungen auftreten.

Literatur. Schumann G et al (2002) IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37 °C, Part 5: Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Concentration of Aspartate Aminotransferase. Clin Chem Lab Med 40:725–733

Aspartat-Aminotransaminase, mitochondriale

▶ Alkoholmissbrauchs-Kenngrößen

L-Aspartat-2-Oxoglutarat-Aminotransferase

▶ Aspartat-Aminotransaminase

ASR

▶ Antikörper, gegen Streptolysin O

Assay

▶ Messverfahren

Asservat

Definition. Alle Materialien, die in einem direkten Zusammenhang mit einer Intoxikation stehen könnten und entsprechend gekennzeichnet sichergestellt und aufbewahrt werden.

❶ Beispiele: Blut des Patienten, Tablettenschachteln (leer oder mit Inhalt), Trinkglas mit Bodensatz in der Wohnung des Patienten.

Assoziationskonstante

Synonym(e). Bindungskonstante; Stabilitätskonstante

Englischer Begriff. association constant

Definition. Unter Assoziation versteht man allgemein die Zusammenlagerung von gleichförmigen (z.B. Wasser: (H₂O)_n) oder verschiedenartigen Molekülen (z.B. Ligand und Rezeptor) zu größeren Komplexen (Assoziaten). Die Assoziationskonstante ist ein Maß für die Bindungsstärke zwischen den Bindungspartnern.

❶ Je höher die Affinität der Bindungspartner zueinander, desto größer ist die Assoziationskonstante. Für eine Reaktion nach der Gleichung
Ligand + Rezeptor ⇒ Ligand-Rezeptor-Komplex
ist die Assoziationskonstante nach
 $K_a = \frac{[\text{Ligand-Rezeptor-Komplex}]}{[\text{Konzentration Ligand}] \cdot [\text{Konzentration Rezeptor}]}$
definiert. Sie ist damit ein Spezialfall der aus dem ▶ **Massenwirkungsgesetz** ableitbaren Gleichgewichtskonstante. Die Umkehrung der o.g. Gleichung führt zur Dissoziationskonstante ($K_d = 1/K_a$).

Im klinisch-chemischen Labor werden Assoziationskonstanten gewöhnlich nicht ermittelt. Sie sind jedoch von grundlegender Bedeutung in vielen Analysenverfahren, wie z.B. Enzym- und Radioimmunoassays, komplexometrische Bestimmung von (Spuren)Elementen.

Literatur. Berzofsky JA, Epstein SL, Berkower IJ (1989) Antigen-antibody interactions and monoclonal antibo-

dies. In: Paul WA (ed) Fundamental Immunology. 2nd edn. Raven Press, New York

AST

▶ Antikörper, gegen Streptolysin O · ▶ Aspartat-Aminotransaminase

AST/ALT-Quotient

▶ De Ritis-Quotient

ASTM-Schnittstelle

Englischer Begriff. ASTM interface

Definition. Standarddefinition der American Society of Testing and Materials für den Datenaustausch z.B. auch zwischen Labor-EDV-System und Analysegeräten.

❶ Zwei einflussreiche Organisationen in der Entwicklung der medizinischen Datenaustauschstandards sind ASTM (American Society of Testing and Materials) und HL7 (Health Level 7). Das grundlegende Prinzip ist der Austausch von ▶ ASCII-codierten Nachrichten. ASTM-Nachrichten bestehen aus Segmenten, welche sich auf klinische Entitäten beziehen und eine hierarchische Struktur ermöglichen. ASTM definiert eine gemeinsame Nachrichtenstruktur für verschiedene Anwendungen wie z.B. Krankenhausinformationssysteme, Labor-EDV-Systeme und Analysegeräte.

Astroglia-Proteine

▶ Nervenzell-spezifische Proteine

Astrup, Poul

Lebensdaten. 1915–2000

Verdienste. Professor für Klinische Chemie in Kopenhagen. Entwickelte Methoden der Blutgas- und Säure-Basen-Analytik sowie in Zusammenarbeit mit der Fa. Radiometer den ersten kompakten Blutgasanalysator. Wurde 1981 mit der Scherer-Medaille der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie ausgezeichnet.

Literatur. Sigaard-Andersen O, Engel K, Jorgensen K, Astrup P (1960) A Micro Method for the Determination of pH, Carbon Dioxide Tension, Base Excess and Standard Bicarbonate in Capillary Blood. Scand J Clin Lab Invest 12:172–176

Asymmetrisches Dimethylarginin

Synonym(e). Asymmetrisches dimethyliertes Arginin; ADMA; SDMA

Englischer Begriff. asymmetric dimethylarginine

Definition. Im Plasma vorkommender, endogener Inhibitor der Stickoxid (NO)-Synthetase mit der klinischen Bedeutung eines unabhängigen Risikofaktors für kardiovaskuläre und peripher atherosklerotische Erkrankungen, speziell bei chronischer Niereninsuffizienz.

❶ Stickstoffmonoxid (NO) wird aus L-Arginin durch das Enzym NO-Synthetase vorwiegend in vaskulären Endothelzellen gebildet. NO hat als endogenes anti-atherosklerotisches Molekül positive Effekte auf die Hämorrhéologie, wirkt blutdrucksenkend durch Vasodilatation, hemmt die Thrombozytenaggregation, die Proliferation vaskulärer glatter Muskelzellen, die Leukozytenadhäsion am Ge-

fäßendothel und die Bildung von oxidiertem *low-density-lipoprotein* (LDL).

Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) ist als kompetitiver endogener Inhibitor der NO-Synthetase identifiziert worden, der mit L-Arginin um die gleiche Bindungsstelle am Enzym konkurriert. Damit ist ADMA ein pathophysiologisch wichtiger Gegenspieler der genannten positiven NO-Effekte. ADMA entsteht durch posttranslationale Methylierung von Argininresten in Proteinen und wird proteolytisch aus diesen freigesetzt. Pro Tag werden ca. 300 µmol ADMA gebildet, davon werden 50 µmol über den Urin ausgeschieden. Der größte Anteil von ADMA wird jedoch durch das Enzym Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolase (DDAH) zu Citrullin und Dimethylamin abgebaut, die renal eliminiert werden. Neben einer Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) ist eine verminderte Aktivität der DDAH, eventuell aufgrund einer Inhibition durch Homocystein, verantwortlich für die Erhöhung der ADMA-Konzentration im Blut. Da die DDAH-Aktivität besonders in renalen Endothel- und Tubuluszellen ausgeprägt ist, können renoparenchymale Schädigungen, zusätzlich zur Einschränkung der GFR, für die ADMA-Erhöhung bei chronischer Niereninsuffizienz (Dialysepatienten) ausschlaggebend sein.

ADMA-Erhöhlungen führen zu einer Verminderung der NO-Bildung und damit über zahlreiche Mechanismen zu koronarer Myokardschädigung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, cerebrovaskulären Insulten, Hypertonie, Präeklampsie, Restenose von Stents, erektiler Dysfunktion und möglicherweise zum metabolischen Syndrom. Diesbezügliche Komplikationen bei chronischer Niereninsuffizienz (Dialyse) korrelieren mit der ADMA-Konzentrationserhöhung im Blut. Das auf ähnlichem Wege entstehende Symmetrische Dimethylarginin (SDMA) hat eine bisher noch nicht definitiv geklärte, pathophysiologische Bedeutung, die möglicherweise in der Inhibition des transmembranösen Arginintransportes liegt.

Die angegebenen ADMA-Konzentrationen im EDTA-Plasma bewegen sich methodenabhängig zwischen 0,1 und 1,5 µmol/L. Als analytische Methoden kommen Gaschromatographie/Tandemmassenspektrometrie (GC-MS/MS), Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie mit Fluoreszenzdetektion, Flüssigkeitschromatographie/Tandemmassenspektrometrie (LC-MS/MS), Kapillarelektrophorese mit Laser-induzierter Fluoreszenz und neuerdings auch ein kompetitiver ELISA in Frage.

Literatur. Cannon RO (1998) Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. *Clin Chem* 44:1809–19

Böger RH (2003) The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res* 59:824–33

Asymmetrisches dimethyliertes Arginin

▶ Asymmetrisches Dimethylarginin

AT

▶ Antithrombin

α₁-AT

▶ α₁-Antitrypsin

¹³C₂-Atemtest nach Laktose

Englischer Begriff. ¹³C-Lactose breath test

Definition. ¹³C-Atemtest für die Diagnostik der Laktosemalabsorption.

Durchführung. Nach oraler Applikation von ¹³C-Laktose wird die ¹³CO₂-Exhalation über 4 Std. in der Ausatemluft kumulativ gemessen.

Funktion und Pathophysiologie. Bei gestörter Spaltung von ¹³C-Laktose zu ¹³C-Glukose und ¹³C-Galaktose infolge primären oder sekundären Laktasemangels sowie bei Malabsorption anderer Gene werden ¹³C-Glukose und ¹³C-Galaktose vermindert im Dünndarm resorbiert und zu ¹³CO₂ verstoffwechselt. Im Vergleich zum Gesunden ist die ¹³CO₂-Exhalation vermindert.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Ausatemluft

Analytik. Isotopenverhältnis- ▶ Massenspektrometrie (IR-MS) oder nicht dispersive isotopenselektive ▶ Infrarot-Spektrometrie.

Indikation. Verdacht auf primären oder sekundären Laktasemangel. Störung der intestinalen Kohlenhydratresorption anderer Gene.

Interpretation. Eine gegenüber Gesunden verminderte ¹³CO₂-Exhalation zeigt einen ▶ Laktasemangel oder eine Störung der intestinalen Kohlenhydratresorption anderer Gene an.

Diagnostische Wertigkeit. Wegen der hohen Substratkosten ist der ¹³C-Laktose-Atemtest dem H₂-Atemtest nach Laktose unterlegen.

Literatur. Braden B, Lembcke B, Caspary WF (2003) Nichtinvasive Funktionsdiagnostik aus der Atemluft mit ¹³C-Atemtests. *Dt Ärzteblatt* 100, A3376–A3381

¹⁴C₂-Atemtest nach Laktose

Englischer Begriff. ¹⁴C-Lactose breath test

Definition. Obsoleter ¹⁴C-Atemtest für die Diagnostik der Laktosemalabsorption

Durchführung. Wegen des Verbots des Einsatzes des radioaktiven Kohlenstoffisotops ¹⁴C für klinische Zwecke ist die Durchführung des ¹⁴CO₂-Atemtests mit ¹⁴C Laktose obsolet.

Literatur. Braden B, Lembcke B, Caspary WF (2003) Nichtinvasive Funktionsdiagnostik aus der Atemluft mit ¹³C-Atemtests. *Dt Ärzteblatt* 100:A3376–A3381

Atemteste

Englischer Begriff. breath tests

Definition. Verfahren der Funktionsdiagnostik, bei denen nach oraler oder parenteraler Applikation (a) einer mit dem stabilen Kohlenstoffisotop ¹³C markierten Substanz (¹³C-Atemtests) oder (b) eines Kohlenhydrats, das durch Bakterien im Gastrointestinaltrakt zu H₂-Gas und anderen Abbauprodukten metabolisiert wird (H₂-Atemteste), die Metabolisierung der Testsubstanz anhand (a) der ¹³CO₂-Anreicherung oder (b) der H₂-Menge in der Atemluft verfolgt wird.

Durchführung. ¹³C-Atemteste: nach oraler oder parenteraler Applikation einer mit dem stabilen Kohlenstoffisotop ¹³C markierten Substanz wird deren Metabolisierung durch Bestimmung der ¹³CO₂-Anreicherung in der Ausatemluft

mungsluft gemessen. Hierzu werden in bestimmten zeitlichen Intervallen Proben von Ausatemungsluft gewonnen und analysiert. Einzelheiten s. Beschreibung der unterschiedlichen ^{13}C -Atemtests. Die Verwendung des radioaktiven Kohlenstoffisotops ^{14}C zu klinischen Zwecken ist verboten.

H_2 -Atemteste: Nach oraler Applikation des Testkohlenhydrats wird dieses bei fehlender oder nicht quantitativer Resorption im Dünndarm durch Kolonbakterien abgebaut, wobei H_2 -Gas freigesetzt wird. Das Ausmaß der bakteriellen Metabolisierung wird in bestimmten zeitlichen Intervallen durch Bestimmung der H_2 -Menge in der Ausatemluft bestimmt. Einzelheiten s. Beschreibung der unterschiedlichen H_2 -Atemtests.

Funktion und Pathophysiologie. ^{13}C -Atemteste:

Abhängig von den eingesetzten ^{13}C -markierten Testsubstanzen sind an deren Stoffwechsel von der Aufnahme der Testsubstanz bis zur Abatmung des Stoffwechselerzeugnisses $^{13}\text{CO}_2$ unterschiedliche Teilschritte beteiligt: orale Aufnahme und Magenpassage, Metabolisierung im Gastrointestinaltrakt, Resorption durch die intestinale Bürstensaummembran, spätere Metabolisierungsprozesse, Transport zur Lunge und Ausatmung. Mittels des Atemtests wird der geschwindigkeitsbestimmende, d.h. mutmaßlich pathologisch veränderte Schritt unter der Annahme erfasst, dass alle weiteren Stoffwechselschritte vernachlässigt werden können.

H_2 -Atemteste:

Die Tests beruhen darauf, dass im menschlichen Organismus H_2 -Gas ausschließlich im Gastrointestinaltrakt durch den bakteriellen Abbau von Kohlenhydraten entsteht. Eine H_2 -Bildung durch bakteriellen Abbau wird beobachtet bei

- fehlender oder nicht quantitativer Resorption einer Testsubstanz im Dünndarm, Passage in den Dickdarm und Metabolismus durch Kolonbakterien (z.B. bei Laktasemangel)
- bakterielle Fermentation bereits im Dünndarm bei bakterieller Fehlbesiedlung
- Zufuhr physiologischerweise nicht-resorbierbarer Kohlenhydrate wie z.B. Laktulose oder nicht abbaubarer pflanzlicher Oligosaccharide.

Das im Gastrointestinaltrakt gebildete H_2 -Gas wird zu etwa 10–20 % über die Darmwand resorbiert und gelangt via Blutstrom in die Lunge, wo es ca. 4–8 min nach seiner intestinalen Bildung abgeatmet wird. Die mit der Atemluft abgeatmete Menge an H_2 -Gas korreliert nicht linear mit seiner Bildung im Darm und nicht linear mit dem Grad der Malresorption des Testkohlenhydrats. In 5–10 % der Bevölkerung ist keine H_2 -Abatmung nachzuweisen (Non-responder), wobei ein Fehlen wasserstoffbildender Bakterien, die Abhängigkeit des Bakterienwachstums vom pH im Kolon und eine besonders effektive H_2 -Verwertung durch Methanbildung als Ursachen diskutiert werden.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Ausatemungsluft

Analytik. ^{13}C -Atemtests: Isotopenverhältnis-► Massenspektrometrie (IR-MS) oder nicht dispersive isotopenselektive ► Infrarot-Spektrometrie

H_2 -Atemtests: Elektrochemisch oder gaschromatographisch.

Referenzbereich — Erwachsene. s. Beschreibung der unterschiedlichen Atemtests

Indikation. ^{13}C -Atemtests: Mit unterschiedlichen ^{13}C -markierten Testsubstanzen können Transport- und Verdauungsprozesse, metabolische und sekretorische Organfunktionen, die intestinale Resorption oder bakterielle en-

zymatische Aktivitäten untersucht werden. Indikationen sind Störungen der:

- Magenentleerung z.B. bei diabetischer Neuropathie oder funktioneller Dyspepsie,
- Leberfunktion
- exokrinen Pankreasfunktion
- intestinalen Resorption
- Kohlenhydratassimilation
- *Helicobacter pylori*-Nachweis und
- Nachweis einer bakteriellen Überwucherung des Dünndarms.

H_2 -Atemtests: Verdacht auf primäre oder sekundäre Störung der Kohlenhydrat-Assimilation, Verdacht auf bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms, Bestimmung der Mund-Zökum-Transitzeit (mit Laktulose als Testsubstanz).

Interpretation. Siehe Beschreibung der einzelnen unterschiedlichen Testverfahren.

Diagnostische Wertigkeit. Wegen der Nichtinvasivität der Verfahren und der vereinfachten Gewinnung der Atemluftproben sowie durch ihre Zuverlässigkeit werden Atemteste klinisch häufig eingesetzt.

Literatur. Braden B, Lembcke B, Caspary WF (2003) Nichtinvasive Funktionsdiagnostik aus der Atemluft mit ^{13}C -Atemtests. Deutsches Ärzteblatt 100:A3376–A3381
Henning BF, Doberauer C, Tepel M, Gillessen A (1997) H_2 -Atemtests. Internist Praxis 37:745–757

Atemteste für Leberfunktionsdiagnostik

Englischer Begriff. breath tests for assessment of liver function

Definition. Patientennah durchgeführte Funktionsteste zur Erfassung der hepatischen Metabolisierungskapazität für oral oder intravenös applizierte [^{13}C] - oder [^{14}C] - markierte Substrate durch Messung der exhalierten Menge des isotopmarkierten Kohlendioxids als Stoffwechselerzeugnis.

i Atemteste dienen der Erfassung der metabolischen Partialfunktion der Leber und reflektieren vorzugsweise (aber nicht ausschließlich) die Aktivität spezifischer mikrosomaler Cytochrom-P450-Enzyme. Dabei kommen [^{13}C] - oder [^{14}C] - markierte Substrate nach intravenöser oder oraler Applikation zum Einsatz (siehe Tab. 1). Einflusssgrößen können Enzyminduktionen, z.B. durch Langzeitapplikation von Barbituraten, Phenytoin, Rifampicin, Enzyminhibitoren, z.B. Cimetidin, orale Kontrazeptiva, Alkoholabusus, Veränderungen der Leberdurchblutung, Niereninsuffizienz, Störungen der Magenentleerung und Resorption (bei oraler Applikation) sowie Veränderungen des Grundumsatzes sein. Die verwendeten Substrate sind überwiegend nicht-toxisch und kommerziell verfügbar.

^{13}C -Analytik in der Atemluft:

Da das Kohlenstoffisotop ^{13}C in ca. 1,1 % aller Kohlenstoffatome natürlich vorkommt, muss bei jeder Anwendung von [^{13}C] - Substraten der Ausgangswert vor Applikation des Tracersubstrats ermittelt und die relative Zunahme nach Substratapplikation festgestellt werden. Hierzu eignen sich:

- Isotopenverhältnismassenspektrometrie (IRMS), die die aufwendige, durch hohe Genauigkeit und Präzision gekennzeichnete Referenzmethode darstellt
- Nichtdispersive Infrarotspektrometrie als preisgünstige und praktikable Methode
- Laser assisted ratio analyzer (LARA), der das Isotopenverhältnis von $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ mittels optogalvanischer Spektrometrie quantifiziert.

Atemteste für Leberfunktionsdiagnostik · Tab. 1. Atemteste zur Erfassung der Leberfunktion (nach Schneider et al, 2004)

Testsubstanz	isotopenmarkierte Verbindung	gemessene Enzymfunktion
Aminopyrin	4,4'-Di[¹³ C]methylaminopyrin	Cytochrom-P1A2 Cytochrom-P3A
Coffein	[N-1,3,7-Trimethyl- ¹³ C]coffein	Cytochrom-P1A2
Diazepam	[N-1-Methyl- ¹⁴ C]diazepam	Cytochrom-P2C19
Erythromycin	[N-Methyl- ¹⁴ C]-erythromycin	Cytochrom-P3A
Galaktose	[U- ¹³ C]D-Galaktose	Galaktosekinase (zytosolisch)
Ketoisocaprinsäure	2-Keto[1- ¹³ C]isocaprinsäure	Decarboxylase
Methacetin	(N-[4-Methoxy- ¹³ C-phenyl])-acetamid	Cytochrom-P450
Methionin	[1- ¹³ C]-L-Methionin	
Octanoat	Natrium-[1- ¹³ C]-octanoat	β-Oxidation
Phenacetin	[N-Acetyl- ¹³ C]-phenacetin	Cytochrom-P1A2/2E1
Phenylalanin	[1- ¹³ C]-L-Phenylalanin	zytosolische Enzyme

Anwendung der Atemteste:

Aufgrund des relativ großen Aufwandes ist die hepatologische Atemfunktionsdiagnostik auf wenige Zentren beschränkt und für Routineuntersuchungen nicht gebräuchlich.

Literatur. Schneider ARJ, Caspary WF, Stein J (2004) ¹³C-basierte Atemtests in der Leberfunktionsdiagnostik. Z Gastroenterol 42:269–275

i Unter API werden alle massenspektrometrischen Methoden zusammengefaßt, die Ionen unter Atmosphärendruck erzeugen [z.B. Electrospray Ionisation (ESI) und Atmospheric pressure chemical ionisation (APCI)].

aTf in CSF

► Liquor-Asialotransferrin

Äthanol

► Ethanol

Ätiocholanolon

► 17-Ketosteroide

Atmospheric Pressure Ionisation

Synonym(e). API

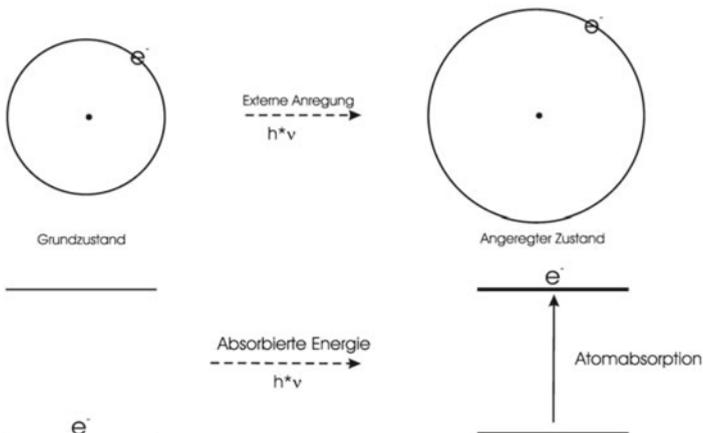
Atomabsorptionsspektrometrie

Synonym(e). Atomabsorptionsspektroskopie

Englischer Begriff. atomic absorption spectrometry

Definition. Ein durch ein angeregtes Atom emittiertes Lichtteilchen wird durch ein Atom des gleichen Elements, das sich im Grundzustand befindet, absorbiert (Resonanzabsorption). Die Schwächung des von einer ► Hohlkathodenlampe ausgehenden Lichts wird gemessen.

i Bei der Atomabsorptionsspektrometrie (AAS) unterscheidet man zwischen der Flammenanregung (F-AAS = Flame-Atomic absorption spectrometry), der elektrothermischen Anregung – heute meist durch ein Graphitrohr – (ET-AAS = Electrothermal-Atomic absorption spectrometry) und bei einigen Elementen der Hydridmethode (HG-AAS = Hydride generation-AAS)



Atomabsorptionsspektrometrie · Abb. 1

sowie beim Quecksilber der Kaldampfmethod (CV-AAS = Cold vapour-AAS).

Bei der Flammen-AAS wird eine Lösung des zu bestimmenden Elements als Aerosol in die Flamme (entweder Luft-Acetylen (C,H₂) (2400 °C) oder Lachgas (N₂O)-Acetylen (2800 °C)) gesaugt und dort versprüht. Hierbei laufen folgende Schritte ab:

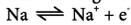
- Desolvation des Aerosols (das Wasser der Lösung wird verdampft, zurück bleiben feste Teilchen)
- Verdampfung der festen Teilchen zu Molekülen
- Dissoziation der Moleküle in Atome
- Teilweise Ionisation der Atome (unerwünscht, da nur die Konzentration der Atome in der Flamme gemessen werden kann)
- Reaktion der Atome mit anderen Teilchen, die in der Flamme sind (unerwünscht, da die Konzentration an freien Atomen in der Flamme verringert wird).

Bei der elektrothermischen Anregung wird eine kleine, genau abgemessene Menge (meist zwischen 5 und 100 µL) der zu untersuchenden Lösung in ein Graphitrohr eingespritzt. Danach wird zuerst durch geringeres Erwärmen (durch das elektrisch leitende Graphitrohr fließt ein elektrischer Strom) das Lösungsmittel verdampft, danach bei höheren Temperaturen die organischen Anteile der Probe verbrannt (= verascht) und anschließend durch sehr schnelles Aufheizen der Probe auf bis zu 3000 °C die Probe atomisiert.

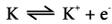
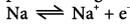
Bei der Hydrid- und Kaldampfmethod, die nur bei einigen Elementen (bei As, Bi, Sb, Se, Sn und Hg) angewendet werden kann, wird in einem ersten Schritt entweder der Metalldampf direkt (bei Quecksilber) oder zunächst ein thermisch instabiles Hydrid (bei As, Bi, Sb, Se und Sn) gebildet. Dieses wird dann durch Erwärmen in die Elementatome zersetzt und anschließend wird die Konzentration der Elementatome gemessen.

Wenn die Flammen- oder Graphitrohrtemperatur hoch genug ist, um eine Ionisierung der Atome zu ermöglichen (Punkt 4. oben), versucht man diese zu unterdrücken, indem man einen Ionisationspuffer zugebt. Dieser dient dazu, dass die Konzentration der Atome in der Flamme proportional der Konzentration des Elements in der Lösung ist. Am Beispiel der Natriumbestimmung wird dies gezeigt:

In der Flamme bzw. im Graphitrohr liegt folgendes chemische Gleichgewicht vor:



Setzt man jetzt Kalium in größerem Überschuss zu (ca. die hundertfache Na-Menge), ein Element das leichter ionisiert als das Natrium, so sind in der Flamme bzw. im Graphitrohr folgende Gleichgewichte:



Die vom Kalium freigesetzten Elektronen reagieren auch und sogar bevorzugt mit den Natriumionen, da das Natrium schwerer ionisierbar als das Kalium ist, und stellen so sicher, dass praktisch keine Natriumatome ionisieren.

Dies nennt man den Zusatz eines Ionisationspuffers. Der Zusatz ist für eine richtige Messung der Natriumkonzentration unerlässlich! Besonders bei der Bestimmung der Alkali- und Erdalkalimetalle (hauptsächlich Na, K, Mg und Ca) ist die Zugabe eines Ionisationspuffers (beim K setzt man Rb-, Cs- oder Sr-Salze zu) unbedingt erforderlich.

Die Atomisierungsrate von Lösungen hängt auch von den Begleitstoffen des zu bestimmenden Elementes ab. So werden sich in einer Flüssigkeit größerer Viskosität (z.B. Blut oder Serum) beim Versprühen in der Flamme größere Tropfen bilden als beim Versprühen einer verdünnten wässrigen Lösung. Entsprechend sind die Festkörperteilchen vor der Verdampfung zu Molekülen größer und die Verdampfung ist unvollständig. Demgemäß ist die Atomi-

sierungsrate und damit das Messsignal geringer. Um diesen Fehler zu eliminieren, wird die Matrix (= alle Komponenten in der untersuchten Lösung außer dem zu bestimmenden Element) möglichst angeglichen. In den Blindwert und alle Kalibrierproben gibt man dann neben dem zu bestimmenden Element alle Matrixbestandteile zu. Falls dies nicht möglich ist, kann die Bestimmung auch nach dem Standard-Additionsverfahren durchgeführt werden.

Das von der elementspezifischen Hohlkathodenlampe oder elektrodenlosen Entladungslampe ausgehende Licht wird nicht nur von den Atomen des zu bestimmenden Elements, sondern auch unspezifisch durch kontinuierlichen Untergrund geschwächt. Um die das Messsignal störende unspezifische Untergrundabsorption zu beseitigen, wird dies entweder mit einem Kontinuumstrahler (meist mit einer ▶ Deuteriumlampe) oder mit der sogenannten ▶ Zeeman-Kompensation korrigiert.

In neuerer Zeit wird manchmal die Fließinjektionsanalyse mit der Flammen-AAS gekoppelt, um diese gerade im Routinebetrieb noch vielseitiger einzusetzen. Damit ermöglicht man:

- Online Aufkonzentrierung des zu bestimmenden Elements, um die Nachweisgrenzen zu erniedrigen
- Verdünnungen durchzuführen, um den linearen Bereich zu erweitern
- Die teilweise Entfernung der Matrix, um deren Störungen zu verringern.

Literatur. Welz B, Sperling M (1997) Atomabsorptionsspektrometrie. 4. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim

Atomabsorptionsspektroskopie

▶ Atomabsorptionsspektrometrie

Atomemissionsspektrometrie

Synonym(e). Atomemissionsspektroskopie; Optische Emissionsspektroskopie; ICP-AES

Englischer Begriff. atomic emission spectrometry, optical emission spectrometry

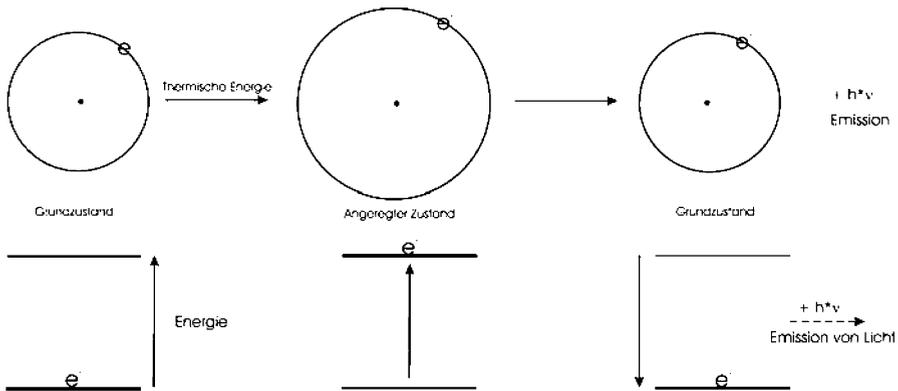
Definition. Eine Methode der Spektrometrie, bei der Atome thermisch zur Emission von elektromagnetischer Strahlung angeregt werden. Diese Strahlung ist element-spezifisch.

① Bei der Atomemissionsspektrometrie wird den Atomen zuerst Energie in Form einer heißen Flamme (Luft-Acetylen (C₂H₂): 2400 °C oder Lachgas (N₂O)-Acetylen: 2800 °C) oder durch ein Ar-Plasma (ca. 6000 °C) zugeführt und die Atome gehen in einen angeregten Zustand über. Die Atome fallen in den Grundzustand und senden die freiwerdende Energie in Form von Lichtquanten aus. Die Menge und Intensität des ausgesandten Lichtes wird gemessen.

Ein Atomemissionsspektrometer besteht aus folgenden Komponenten:

- Atomquelle (Flamme bei der FES und Plasma bei der AES)
- Monochromator, um die spezifischen Wellenlängen des untersuchten Elements zu separieren
- Detektor, um die Lichtmenge zu messen
- Elektronik, um das Detektorsignal umzusetzen
- Auswerteeinheit (heute meist ein Computer,) um die Ergebnisse zu berechnen.

Die zu untersuchende Lösung wird in eine Flamme (bei FES) oder ein Plasma (bei AES) gesprüht und dort vernebelt. Die Tropfen sollen möglichst klein und gleich groß sein, um eine effektive und reproduzierbare Atomisierung zu gewährleisten. Die Atome werden durch die hohe Tem-



Atomemissionsspektrometrie · Abb. 1

peratur in einen angeregten Zustand gebracht und fallen von dort unter Emission von elementspezifischem Licht in den Grundzustand zurück. Die Intensität des Lichts ist proportional der Anzahl der Atome des untersuchten Elements in der Flamme bzw. im Plasma und damit proportional der Konzentration des Elements in der Lösung.

Die FES ist eine einfache und preiswerte Methode zur Bestimmung der Alkali- und Erdalkalimetalle in Lösungen. Für die Bestimmung der anderen Elemente mittels AES wird als Anregungsquelle meist das Induktiv-gekoppelte Argon-Plasma verwendet (ICP-AES = Inductively coupled plasma – Atomic emission spectrometry).

Um die oft sehr starke unspezifische Untergrundstrahlung zu eliminieren, wird das Spektrum in der Nähe der Atomemissionslinie gescannt und der Untergrund von der Emissionslinie subtrahiert. In der Praxis ist dies nicht immer einfach und eindeutig, sodass man die Korrektur oft manuell am Rechner vornimmt.

Literatur. Broekaert JAC (2002) Analytical Spectrometry with Flames and Plasmas. Wiley-VCH, Weinheim

Atomemissionsspektroskopie

► Atomemissionsspektrometrie

Atomfluoreszenzspektrometrie

Synonym(e). Atomfluoreszenzspektroskopie; AFS

Englischer Begriff. atomic fluorescence spectrometry

Definition. Bei der Atomfluoreszenzspektrometrie werden die Atome durch Licht mit charakteristischer Wellenlänge angeregt. Bei der Rückkehr in den Grundzustand wird Licht dieser Wellenlänge wieder emittiert und dessen Intensität gemessen.

i In der Atomfluoreszenzspektrometrie (AFS = Atomic fluorescence spectrometry) wird die anregende Quelle rechtwinklig zur Flamme und zur optischen Achse des Spektrometers angeordnet. Ein Teil der von der Lichtquelle ausgehenden Strahlung wird durch die freien Atome des Analyten absorbiert, die sich in der Flamme des Spektrometers gebildet haben. Die Atome werden in den angeregten Zustand gehoben, wobei die Energiedifferenz genau der Frequenz der anregenden Strahlung entspricht.

Unmittelbar nach der Absorption gehen die Atome unter Emission von Licht wieder in den Grundzustand zurück. Die Menge des ausgesandten Lichts ist proportional der Konzentration des zu bestimmenden Elements in der Lösung.

Ein AF-Spektrometer ist ähnlich aufgebaut wie ein AA-Spektrometer, außer dass die Lichtquelle rechtwinklig zur Flamme und zur optischen Achse des Spektrometers angeordnet ist.

Die Intensität der Fluoreszenzstrahlung ist direkt proportional zur Intensität der anregenden Strahlung, weshalb man eine sehr intensive Primärstrahlungsquelle benötigt. Das Messsignal des Analyten ist über viele Größenordnungen linear und ermöglicht eine simultane Multielementanalyse mit geringer spektraler Interferenz (Störung). Als Atomisierungsquelle verwendet man oft ein induktiv gekoppeltes Argonplasma (ca. 6000 °C), wie es in der Atomemissionsspektrometrie verwendet wird. Als Primärstrahlungsquelle verwendet man entweder gepulste Hohlkathodenlampen, analog den in der Atomabsorptionsspektrometrie üblichen, oder neuerdings schmalbandige Laser.

Literatur. Broekaert JAC (2002) Analytical Spectrometry with Flames and Plasmas. Wiley-VCH, Weinheim

Atomfluoreszenzspektroskopie

► Atomfluoreszenzspektrometrie

Atomfluoreszenzspektroskopie/-spektrometrie (AFS)

► Fluoreszenzspektrometrie/-spektroskopie

Atomgewicht

► Masse, molare

Atomisierung

► Atomabsorptionsspektrometrie

Atommasse

► Masse, molare

Atommasse, relative

► Masse, molare

Atom-schwingungen

► Infrarot-Spektrometrie

Atom-spektrometrie

Synonym(e). Atom-spektroskopie

Englischer Begriff. atomic spectrometry; atomic spectroscopy

Definition. Die Atom-spektrometrie, genauer die Analytische Atom-spektrometrie, befasst sich mit der Emission oder Absorption der von den Atomen ausgehenden oder absorbierten Strahlung, die auf Prozessen in der Elektronenhülle beruhen.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Die analytische Atom-spektrometrie handelt von allen analytischen Techniken, die die Emission und/oder die Absorption von elektromagnetischer Strahlung durch einzelne Atome ausnutzen. Daneben hat sich eine neue Methode etabliert, die Atommassenspektrometrie.

Es gibt drei Arten von Emissionsspektren:

1. Kontinuierliche Spektren, die durch glühende Festkörper emittiert werden
2. Linienspektren, die durch zuvor angeregte Atome oder Ionen emittiert werden, die auf diese Art ihre Überschussenergie abgeben
3. Bandenspektren, die durch angeregte Moleküle emittiert werden.

Da die von einem Atom absorbierte und emittierte Strahlung für dieses charakteristisch ist, kann man anhand der emittierten oder absorbierten Spektren das Element identifizieren (Qualitative Analyse). Die Intensität der bei der spezifischen Wellenlänge emittierten oder absorbierten Strahlung ist proportional der Menge dieses Elements (Quantitative Analyse).

Bei drei Methoden entsteht die „Atomwolke“ durch Vernebeln einer Probenlösung in einer heißen Flamme. Es sind dies die ► **Atomabsorptionsspektrometrie** mit Flamme (F-AAS = Flame-Atomic absorption spectrometry), die ► **Flammenemissionsspektrometrie** (FES = Flame emission spectrometry) und die ► **Atomfluoreszenzspektrometrie** (AFS = Atomic fluorescence spectrometry). Daneben verwendet man zur Atomisierung auch die elektrothermische Anregung (ET-AAS = Electrothermal-AAS) sowie für einige Elemente die Hydridmethodentechnik (HG-AAS = Hydride generation-AAS) und für das Quecksilber die Kaldampftechnik (CV-AAS = Cold vapour-AAS).

Bei den Atomemissionsmethoden geschieht die Anregung entweder mit einer elektrischen Entladung oder mit einem Plasma. Hier ist das Plasma im physikalischen Sinne eine Bezeichnung für überhitzte Gase, deren Eigenschaften durch die Aufspaltung der Atome oder Moleküle in Ionen und Elektronen bestimmt sind. Man spricht auch von einem „vierten Aggregatzustand“.

Nähere Informationen werden unter den einzelnen Methoden gegeben.

Einsatzgebiet. Die analytische Atom-spektrometrie wird zur Bestimmung der Elementkonzentration in Feststoffen, aber vor allem in Lösungen angewendet. So ist es nach geeigneter Kalibrierung möglich, viele Metalle, aber auch einige Nichtmetalle, direkt in ► **Serum** und Blut zu bestimmen. Oft ist aber ein Aufschluss notwendig, wenn höhere Präzision und/oder Richtigkeit der Ergebnisse notwendig ist. Auch die Bestimmung in Gewebe, Knochen usw. ist

möglich, allerdings erst nach einem geeigneten Aufschluss.

Untersuchungsmaterial. Mit der Analytischen Atom-spektrometrie kann man die meisten Metalle in biologischem Gewebe, Blut, Serum, Urin, Wasser, Arzneimitteln usw. bestimmen. Je nach Konzentration der zu bestimmenden Elemente werden verschiedene atom-spektrometrische Methoden angewendet. Die verschiedenen Methoden ergänzen sich und stehen nicht in Konkurrenz zueinander. Normalerweise muss vor der eigentlichen Bestimmung die Probe vorbehandelt werden. Dies kann eine Verdünnung, ein Zusatz von einem oder mehreren Reagenzien oder auch ein spezieller Probenaufschluss sein.

Instrumentierung. Für die verschiedenen atom-spektrometrischen Methoden werden auch unterschiedliche Messgeräte verwendet. So werden flammenspektrometrische Bestimmungen mit einem Flammenphotometer aber auch mit einem in einem anderen Modus arbeitenden Atomabsorptionsspektrometer durchgeführt. Atomabsorptionsspektrometrische Messungen führt man mit einem Flammen- oder Graphitrohr-AAS durch. Atomemissionsspektrometrie wird meist mit einem ICP-OES oder auch teilweise mit einem Flammenphotometer durchgeführt. Für die Elementbestimmungen mit Hilfe der ICP-MS muss als Atomisierungsquelle ein ICP und als Massendetektor ein Massenspektrometer gekoppelt sein. Bei der Messung der Atomfluoreszenz wird ein Atomfluoreszenzspektrometer als Messinstrument benötigt.

Spezifität. Die Spezifität der Messung hängt von der Methode, dem zu bestimmenden Element und auch von der Matrix (= Summe aller Begleitsubstanzen der Analysenprobe) ab. In der Atomabsorptionsspektrometrie sind die gemessenen Signale im allgemeinen weitgehend spezifisch für das zu bestimmende Element, da die Emissionslinien der Hohlkathodenlampe spezifisch für das in der Kathode enthaltene Element sind. Allerdings ist die Untergrundabsorption zum Teil ein ernstes Problem, weshalb diese kompensiert werden muss. Dies geschieht entweder durch einen Kontinuierstrahler wie eine Deuterium-Lampe oder bei der Graphitrohr-AAS durch Zeeman-► **Untergrundkompensation**.

Bei der Atomemissionsspektrometrie hängt die Spezifität u.a. von dem Auflösungsvermögen des ► **Monochromators** ab. Trotzdem kann es viel häufiger als bei der Atomabsorptionsspektrometrie zu Linienüberlappungen kommen. Falls man auf keine anderen Emissionslinien ausweichen kann, bleibt nur noch die rechnerische Korrektur, die man heute teilweise durch Spektrensimulation macht.

Bei der ICP-MS kann bei der Verwendung von Quadrupolmassenspektrometern als Detektor eine Massenüberlagerung auftreten, besonders mit den Massen vom Anregungsgas (meist Ar) oder mit Massen von Matrixkomponenten. Man versucht durch in der dynamischen Reaktionszelle (DRC = Dynamic Reaction Cell) vorgeschaltete Reaktionen diese Interferenz mit recht großem Erfolg zu kompensieren.

Wenn man bei der Atomfluoreszenzspektrometrie elementenspezifische Anregungsquellen oder schmalbandige ► **Laser** einsetzt, ist die Spezifität etwa so wie bei der Atomabsorptionsspektrometrie.

Sensitivität. Die Empfindlichkeit der Flammen-Photometrie und der Flammen-AAS ist am geringsten, danach kommt die ICP-AES (= ICP-OES), die Atomfluoreszenzspektrometrie, die Graphitrohr-AAS und die empfindlichste Methode ist bei den meisten Elementen die ICP-Massenspektrometrie.

Fehlermöglichkeit. Allgemein werden die meisten und schwerwiegendsten Fehler bei der Probenahme und der Probenvorbereitung gemacht. Mehr dazu ist unter dem Stichwort Probenvorbereitung für die Atomspektrometrie zu finden.

Neben den Fehlern wie falscher Kalibrierung, Überschreitung des kalibrierten Messbereichs usw. sind die verschiedenen atomspektrometrischen Methoden unterschiedlich empfindlich gegen Fehler, wobei die hier gegebene Aufstellung naturgemäß stark vereinfacht ist.

Die Atomabsorptionsspektrometrie mit Flamme ist die am einfachsten durchzuführende Methode. Sie kann oft auch von angelerntem Personal durchgeführt werden. Die Flammenphotometrie und die Atomemissionsspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-AES) stellen höhere Anforderungen an das Bedienerpersonal. Noch höhere Anforderungen stellen u.a. wegen der hohen Empfindlichkeit die Plasma-Massenspektrometrie (ICP-MS) und die Atomabsorptionsspektrometrie mit dem Graphitrohr (GF-AAS). Die Atomfluoreszenzspektrometrie wird selten eingesetzt, so dass man über die "Alltagstauglichkeit" noch keine Angaben machen kann.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Im Prinzip sind alle atomspektrometrischen Methoden automatisierbar. Nach der entsprechenden Probenvorbereitung können unter Zuhilfenahme eines PC-gesteuerten Probenautomats die einzelnen Messschritte einschließlich der Kalibrierung vollautomatisch durchgeführt werden. Bei der Atomabsorptionsspektrometrie als Einelementmethode ist allerdings die Automatisierbarkeit eingeschränkt durch die Anzahl der in den Lampenhalter passenden Hohlkathodenlampen (meist 6–8). Da es auch einige Zweielementhohlkathodenlampen gibt, kann man etwa 10–12 Elemente in den verschiedenen Proben vollautomatisch bestimmen.

Bei den Mehrelementmethoden wie den Atomemissionsmethoden (Flammenemissionsspektrometrie, ICP-AES) und der Plasmamassenspektrometrie (ICP-MS) gibt es in der Automatisierbarkeit praktisch keine Einschränkungen.

Bei der Atomfluoreszenzspektrometrie mit Hohlkathodenlampen als Anregungsquellen ist die Automatisierbarkeit ähnlich wie bei der Atomabsorptionsspektrometrie. Wenn man aber zur Anregung schmalbandige Laser verwendet, kann man wie bei der ICP-AES oder der ICP-MS den vollständigen Analysenablauf automatisieren.

Da die Einelementmethoden (Flammen-AAS und Graphitrohr-AAS) mit einfacheren Geräten möglich sind als die Mehrelementmethoden wie ICP-AES oder ICP-MS, sind erstere auch in der Anschaffung deutlich günstiger.

Bei den Verbrauchskosten pro Element liegt die Flammen-AAS und die Flammenatomemissionsspektrometrie (FAES) konkurrenzlos weit vorn, gefolgt von der ICP-AES, der ICP-MS und der Graphitrohr-AAS, die etwa alle auf dem gleichen Kostenniveau pro zu bestimmendem Element liegen, falls man nur die laufenden Verbrauchskosten berücksichtigt. Wenn man die Anschaffungskosten noch in Rechnung stellt, rückt die Graphitrohr-AAS noch vor die Atomemissionsmethoden wie ICP-AES oder gar die Plasma-Massenspektrometrie (ICP-MS).

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Bei sachgemäßer Anwendung liefern alle atomspektrometrischen Methoden richtige Ergebnisse. Am flexibelsten ist die ICP-MS, mit der man auch als einziger Methode Isotopenbestimmungen durchführen kann.

Literatur. Welz B, Sperling M (1997) Atomabsorptionsspektrometrie. 4. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim
Broekaert JAC (2002) Analytical Atomic Spectrometry with Flames and Plasmas. Wiley-VCH, Weinheim

Atomspektrometrie, Vergleich ausgewählter Methoden

Englischer Begriff. atomic spectrometry, comparison of chosen methods

Definition. Die wichtigsten analytischen atomspektrometrischen Methoden werden in ihrer Leistungsfähigkeit miteinander verglichen.

i Vergleich der atomspektrometrischen Methoden (AAS mit ICP-AES und ► **Plasmamassenspektrometrie**). Alle drei Methoden werden fast ausschließlich in der Analyse von Lösungen eingesetzt. Für den Bereich der Klinischen Analytik eignen sich alle drei, wobei die Methoden nicht in Konkurrenz zueinander stehen, sondern jede je nach Analysenproblem ihre spezifischen Vorteile hat.

Bei der Atomabsorptionsspektrometrie kann man in der Atomquelle mit einer Lachgas-Acetylenflamme maximal 2800 °C erreichen. Die mittlere Aufenthaltsdauer der Atome im optischen Strahl des Spektrometers, die ja die Absorption des von der Anregungsquelle (meist eine ► **Hohlkathodenlampe**) ausgehenden Strahls bestimmt, beträgt etwa 1 ms, eine sehr kurze Zeit. Für viele Elemente (Alkali-, Erdalkali-, viele Übergangsmetalle und auch einige andere Schwermetalle) ist die Nachweisgrenze ausreichend. Für die refraktären Metalle (z.B. V, Zr, Mo, W, usw.) ist eine empfindliche Bestimmung mit der Flammen-AAS nicht möglich. Die Bestimmung dieser Elemente wird am besten mit der ICP-AES (► **inductively coupled plasma**) oder noch besser mit der Plasma-Massenspektrometrie durchgeführt, da das Plasma Temperaturen von etwa 6000 °C erreicht. Generell ist die Nachweisgrenze der ICP-AES um etwa den Faktor 2–100, bei der Plasma-Massenspektrometrie 10–1000 niedriger als bei der Flammen AAS.

Die Nachweisgrenzen der elektrothermischen AAS mit einem Graphitrohr sind etwa 100mal niedriger als bei der Flammen-AAS. Zwar erreicht man mit dem Graphitrohr auch nur Temperaturen von ungefähr 2800 °C, aber die mittlere Aufenthaltsdauer der Atome im optischen Strahl des Spektrometers beträgt bis zu 1000 ms.

Ein wichtiger Aspekt bei der Durchführung von Analysen ist oft auch die zur Verfügung stehende Probenmenge. So sind von Körperflüssigkeiten oft weniger als 1 ml vorhanden, wobei unter Umständen auch noch eine ganze Reihe von Elementen bestimmt werden soll. Bei diesen geringen Probenmengen ist eigentlich nur eine Analyse mit der Graphitrohr-AAS möglich. Sie ist im allgemeinen die Methode der Wahl bei der Untersuchung von Körperflüssigkeiten und biologischen Gewebeproben. Um den Matrixeinfluss in den teilweise hochviskosen und salzhaltigen Flüssigkeiten zu vermindern, werden diese oft vor der Messung verdünnt.

In der ICP-AES oder der Plasma-Massenspektrometrie ist ohne Aufschluss eine direkte Analyse dieser Flüssigkeiten nicht möglich.

Für die Praxis sind sowohl die Zeit für die Durchführung einer Analyse als auch die Kosten von großer Bedeutung. Die simultane ICP-AES ist ungefähr 3–5mal so schnell wie die Flammen-AAS, wenn bis zu 6 Elemente bestimmt werden sollen, die sequentielle ICP-AES und die Plasma-Massenspektrometrie ist etwa so schnell wie die Flammen-AAS. Generell gilt, dass der Vorteil der höheren Analysengeschwindigkeit bei der ICP-AES um so größer wird, je mehr Elemente bestimmt werden sollen, weil beim Wechsel von einem zum anderen Element nicht erst eine jeweils Element-spezifische Hohlkathodenlampe „eingebrennt“ werden muss. Die Graphitrohr-AAS ist sehr viel langsa-

mer als die drei oben genannten Methoden, weil der einzelne Messzyklus pro Element etwa 3–5 Min. dauert.

Die Atomabsorptionsspektrometrie ist eine typische Elementmethode. Da man für die Bestimmung jeweils eine elementenspezifische Anregungsquelle benötigt, muss man beim Wechsel zu einem anderen Element normalerweise auch die Anregungsquelle wechseln (es gibt auch Hohlkathodenlampen mit zwei oder mehreren Elementen. Diese sind jedoch in der Intensität des ausgesandten Lichts und/oder der Lebensdauer den Einelementlampen unterlegen.).

Für die Messung von Proben ist es wichtig, wie groß der lineare Bereich ist, d.h. der Bereich, in dem das Messsignal der Konzentration direkt proportional und damit die Kalibrierkurve eine Gerade ist. Der lineare Bereich ist bei der Atomabsorptionsspektrometrie und der Flammenemissionsspektrometrie etwa 2 bis maximal 3 Zehnerpotenzen, während er bei der Atomemissionsspektrometrie, der Plasmamassenspektrometrie und der Atomfluoreszenzspektrometrie ungefähr 5 Zehnerpotenzen beträgt. Je größer der lineare Bereich ist, um so weniger muss man vor der Messung Probenverdünnungen vornehmen.

Wichtig ist im täglichen Routinebetrieb auch die Störanfälligkeit der Methoden. Hier schneidet die Atomabsorptionsspektrometrie am günstigsten ab, was die Linienüberlagerung angeht. Dagegen werden AES-Methoden sehr viel häufiger durch die Überlagerung der Atomemissionslinien gestört und können so falsche Messergebnisse liefern. Die Störung durch unterschiedliche Matrices ist aufgrund der hohen Temperaturen im Plasma (ca. 6000 °C) bei den ICP-Methoden (ICP-AES und Plasmamassenspektrometrie) geringer als bei den Methoden, die sich als Anregungs- bzw. Atomisierungsquelle einer Flamme oder eines Graphitrohrs bedienen (Flammen-AAS, Graphitrohr-AAS und Flammen-ES.)

Für den täglichen Routinebetrieb sind die Kosten pro Elementbestimmung sehr wichtig. In der Anschaffung ist ein Flammen- und auch ein Graphitrohr-AAS Gerät teurer als ein Flammenphotometer, aber deutlich billiger als ein ICP-AES oder gar ein Plasma-Massenspektrometer.

Auch die Kosten des laufenden Betriebs sind wichtig. So sind die Kosten des Gasverbrauchs bei der Flammen-AAS bei der Verwendung einer Lachgas-Acetylen-Flamme etwa genauso hoch wie bei der Verwendung eines Argon-Plasmas bei ICP-AES oder beim ICP-Massenspektrometer. Bei Verwendung einer Luft-Acetylen-Flamme bei der Flammen-AAS und der Flammen-FES sind die Betriebskosten jedoch deutlich niedriger. Auch bei der Graphitrohr-AAS dürften die Kosten pro Elementbestimmung noch niedriger sein als bei der Bestimmung mit ICP-Geräten.

Zusammenfassend wird festgestellt, dass die Fehlermöglichkeiten bei den atomabsorptionsspektrometrischen Methoden deutlich geringer sind als bei den Atomemissionsmethoden oder der Plasmamassenspektrometrie. Dies ist besonders dann zu beachten, wenn die entsprechenden Messgeräte nicht von Spezialisten bedient werden.

Literatur. Kellner R et al (eds) (2004) Analytical Chemistry, 2nd edn. Wiley-VCH, Weinheim

Atomspektroskopie

► Atomspektrometrie

ATP-binding-cassette Transporter

► ABC-Transporter

Atraumatische Kanüle

► Sprotte-Nadel

Atrialer natriuretischer Faktor

► Natriuretisches Peptid, atriales

Attenuation

Synonym(e). Verzögerung

Englischer Begriff. attenuation

Definition. Die (transkriptionelle) Attenuation ist eine Form der kontrollierten Genregulation, die bei der ► Genexpression der ► Prokaryonten vorkommt.

i Die Attenuation wurde von C. Yanofsky im Jahre 1977 bei Untersuchungen des Tryptophanoperons entdeckt. Dabei wird die Ablesung und Übersetzung der DNA in die mRNA während der ► Transkription der Proteinbiosynthese verzögert. Dies geschieht dadurch, dass das Ribosom die ► Translation stoppt, noch ehe das erste Strukturgen eines ► Operons transkribiert worden ist. Voraussetzung für diesen Mechanismus ist, dass die Translation in der Nähe der Transkription stattfindet und das mRNA-Molekül noch transkribiert wird, während bereits ein Ribosom an anderer Stelle desselben mRNA-Moleküls sitzt. Dies kann nur bei ► Prokaryonten der Fall sein, da bei ► Eukaryonten die DNA im Zellkern bleibt und die Translation außerhalb des Zellkerns stattfindet. Der Stoppvorgang kommt dadurch zustande, dass die mRNA an der sog. ► Attenuator-Stelle durch komplementäre Basenpaarung eine Schleife bildet. Dadurch wird am Bakterienribosom selbst durch sterische (räumliche) Behinderung die weitere Synthese der mRNA abgebrochen. Diese Art der Genregulation ist heute für viele verschiedene Operons beschrieben.

Literatur. Lee F, Yanofsky C (1977) Transcriptional Termination at the Trp Operon Attenuators of E. Coli and S. Typhimurium: RNA Secondary Structure and Regulation of Terminations. Proc Natl Acad Sci USA 74:4365–4368

Attenuator

Synonym(e). Abschwächer; Attenuator-Region

Englischer Begriff. attenuator, attenuator region

Definition. Spezielle Form eines Terminators der ► Transkription, dessen Stärke gesteuert werden kann, siehe auch ► Attenuation.

i Der Attenuator ist bei einer stattfindenden Attenuation die Stelle auf der mRNA-Kette, die über komplementäre Basenpaarungen eine Sekundärstruktur erzeugt, die verhindert, dass Ribosomen von diesem mRNA-Strang ein Proteinprodukt produzieren.

Attenuator-Region

► Attenuator

AUC

Synonym(e). Fläche unter der Kurve

Englischer Begriff. area under the curve

Definition. AUC steht als Akronym für das englische "Area Under the Curve". Die AUC ist definiert als die über

dem Wertebereich zwischen der Kurve und der x-Achse eingeschlossene Fläche.

i Die AUC kann allgemein als Integral einer Funktion ermittelt werden. In einfachen Fällen führt die Zerlegung der Fläche in Rechtecke und Dreiecke zu einer geeigneten Schätzung des Wertes der AUC (Trapezoidregel).

Die AUC einer **ROC-Kurve** ist ein Maß für die globale Bewertung der Leistungsfähigkeit (accuracy) eines diagnostischen Tests. Die Fläche entspricht der Wahrscheinlichkeit, dass ein (zufällig ausgewählter) Erkrankter ein höheres Testergebnis aufweist als ein (zufällig ausgewählter) Gesunder. Für einen uninformativen Test beträgt diese Wahrscheinlichkeit 0.5.

Literatur. Altman DG, Bland JM (1994) Statistical Notes: Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots. *BMJ* 309:188

Audit

Synonym(e). Qualitätsaudit; Qualitätssicherungs-Audit

Englischer Begriff. audit

Definition. Systematischer, unabhängiger und dokumentierter Prozess zur Erlangung von Auditnachweisen und zu deren objektiver Auswertung, um zu ermitteln, inwieweit Auditkriterien erfüllt sind.

i Das Qualitätsaudit wird typischerweise auf ein Qualitätsmanagementsystem oder Elemente davon, auf Prozesse oder auf Produkte (einschließlich Dienstleistungen) angewendet, ist jedoch nicht darauf beschränkt.

Qualitätsaudits werden durch Personen durchgeführt, die keine direkte Verantwortung in den zu auditierenden Bereichen haben, wo es aber wünschenswert ist, dass sie mit den betreffenden Personal zusammenarbeiten.

Ein Zweck eines Qualitätsaudits ist die Beurteilung der Notwendigkeit von Verbesserungen oder Korrekturmaßnahmen. Dagegen sollte ein Qualitätsaudit nicht mit Tätigkeiten der „Überwachung“ oder der „Prüfung“ verwechselt werden, die zum Zweck der Prozesslenkung oder Produktanahme durchgeführt werden.

Qualitätsaudits können für interne oder externe Zwecke durchgeführt werden.

Literatur. DIN EN ISO 9000:2000 „Qualitätsmanagementsysteme – Grundlagen und Begriffe“

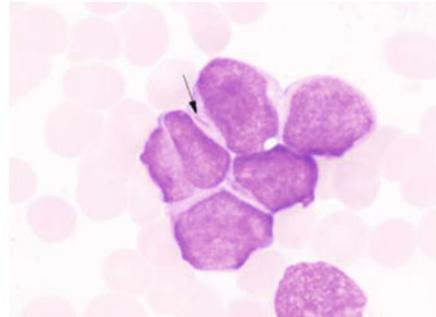
Auer-Stäbchen

Englischer Begriff. Auer bodies, Auer rods

Definition. Azurophile, leukämiespezifische Kondensate primärer Granula in leukämischen Zellen der myeloischen Reihe.

i Auerstäbchen, benannt nach ihrem Erstbeschreiber John Auer (1878 bis 1948), sind Abkömmlinge der Primärgranula der neutrophilen **Promyelozyten**. Sie entstehen durch Verschmelzung der Primärgranula und besitzen dieselbe Enzymsausstattung wie diese. Auer-Stäbchen sind die einzigen leukämiespezifischen Zelleinschlüsse und können in myeloischen Leukämien der **FAB-Klassifikation** M1, M2 und M3 gefunden werden.

Literatur. Auer J (1906) Some hitherto undescribed structures found in the large lymphocytes of a case of acute leukaemia. *Am J Med Sci* 131:1002–1015



Auer-Stäbchen · Abb. 1 Auer-Stäbchen (Pfeil) bei einer akuten myeloischen Leukämie, peripheres Blut, 1000× MGG-Färbung

Aufbewahrung der Probe im gekühlten Zustand

► Kühlung, der Proben

Auffüllreaktion mit Hilfe der Klenow-Polymerase

► Fill-in Reaktion

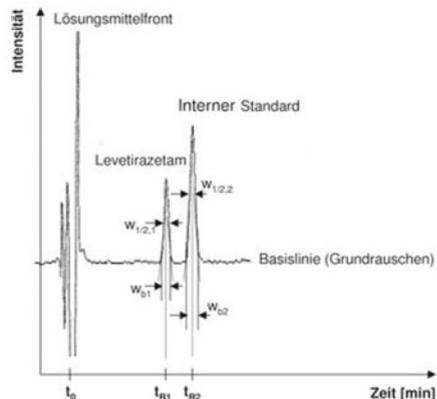
Auflösung

Synonym(e). Auflösungsvermögen; Signal-Auflösung; Peak-Auflösung; Trennschärfe

Englischer Begriff. resolution, peak resolution

Definition. In der analytischen Chemie synonym zu Trennschärfe oder Trennwirkung benutzter Begriff, der die Leistungsfähigkeit eines Systems zur räumlichen Trennung von benachbarten Signalen z.B. in Spektren und Chromatogrammen beschreibt.

i Die Signal-Auflösung R_s berechnet sich aus dem Abstand der Signalmaxima (z.B. der Differenz der Retentionszeiten t_R zweier Signale eines **Chromatogramms**) und dem Mittelwert der Signalbreiten (w_s) zwischen den die **Basislinie** schneidenden Wendepunktstangenten nach



Auflösung · Abb. 1 Kenngrößen der chromatographischen Auflösung am Beispiel der Levitiracetam-Bestimmung mit HPLC.

$$R_t = \frac{(t_{R2} - t_{R1})}{(w_{b1} - w_{b2})} = \frac{2(t_{R2} - t_{R1})}{(w_{b1} - w_{b2})}$$

Unter Verwendung der sog. Halbwertsbreiten ($w_{1/2}$) ergibt sich

$$R_t = \frac{t_{R2} - t_{R1}}{w_{1/2,2} - w_{1/2,1}}$$

R_t -Werte von ≥ 1 entsprechen einer ausreichenden bis vollständigen Auflösung. Diese ist zumeist eine unabhängige Voraussetzung für die valide Auswertung und damit eine richtige und präzise Quantifizierung der Analyte. Analoge Überlegungen gelten für die Spektrometrie/Spektroskopie.

Literatur. Etre LS (1993) Nomenclature for Chromatography. Pure Appl Chem 65:819–872

Auflösung, chromatographische

► Auflösung

Auflösungsvermögen

► Auflösung

Aufnahmenummer

► Patientendaten

Auftragsnummer

► Laborauftrag

Auftragspriorität

Englischer Begriff. order priority

Definition. Hinterlegung der Dringlichkeit von Laboraufträgen in der Labor-EDV.

Die Kennzeichnung dient etwa zur bevorzugten, schnellen Bearbeitung von Notfall-Proben an den Arbeitsplätzen und Analysegeräten. Die Hinterlegung der Auftragspriorität wird beim Erfassen des Auftrags anhand des Notfall-Markierungsbelegs oder bei der Proben-Eingangsbestätigung der Notfallmaterialien durch einen entsprechenden **Automatismus** der Labor-EDV vorgenommen oder kann manuell eingetragen werden.

Auftragsquery

► Abfrage

Auftragsstatus

Synonym(e). Bearbeitungsstatus

Englischer Begriff. order status

Definition. Kennzeichnung des Bearbeitungsfortschritts eines Laborauftrags in der Labor-EDV.

Mögliche Kennzeichnungen sind: Auftrag angefordert, Eingang bestätigt, Analytik im Gange, in technischer Validation, in medizinischer Validation, teilweise fertig, abgeschlossen. Dient der Information des Einsenders bei Online-Laboraaskunft, der Übersicht für den Verantwortlichen im klinischen Labor (etwa Überwachung der zeitlichen Vorgaben für Notfallanforderungen), der Steuerung des Befunddrucks (Hinterlegung eines Regelwerks zum Druck unvollständiger Befunde aufgrund von Zeitvorgaben oder Analysengruppen in den Stammdaten) und der

Abrechnung (Rechnungsstellung erst nach Komplettierung eines Auftrags).

Aufzeichnungen, gentechnische

Definition. Gentechnikrechtlicher Begriff; wer gentechnische Arbeiten oder Freisetzungen durchführt, muss Aufzeichnungen gemäß Gentechnik-Aufzeichnungsverordnung führen.

Die gesetzliche Grundlage ergibt sich aus der Verordnung über Aufzeichnungen bei gentechnischen Arbeiten und bei Freisetzungen (Gentechnik-Aufzeichnungsverordnung – GenTAufzV) in der Fassung der Bekanntmachung vom 4. November 1996. Die Aufzeichnungen sind aufzubewahren und der zuständigen Behörde auf Ersuchen vorzulegen (§1 GenTAufzV). An die Aufzeichnungen über gentechnische Arbeiten werden jeweils unterschiedliche Anforderungen gestellt, je nach **Sicherheitsstufe** und ob die Arbeit zu Forschungs- oder gewerblichen Zwecken durchgeführt wird.

Literatur. Guschhausen-Denker G, Deitenbeck D (1995) Sicherheit in der Gentechnik. Handbuch für Projektleiter und Mitarbeiter in gentechnischen Anlagen. Ed. Temmen, Bremen

Augenmuskel-Autoantikörper

► Autoantikörper gegen Augenmuskelprotein

Ausfällen

Synonym(e). Ausfällung; Präzipitieren; Präzipitation; Fällung

Englischer Begriff. precipitation

Definition. Beschreibt jenen Vorgang, bei dem durch Zusatz geeigneter Substanzen zu einer Lösung ein in dieser Lösung befindlicher Stoff ganz oder teilweise in den festen Zustand überführt und damit aus der Lösung ausgeschieden wird.

Physikochemischer Hintergrund für das Ausfällen sind die durch den Zusatz von Salzen, Säuren, Basen oder Lösungsmitteln ausgelösten Veränderungen im Lösungs-gleichgewicht, die zum Überschreiten des Löslichkeitsproduktes der auszufällenden Substanz und damit zum Auskristallisieren oder Ausflocken führen. Eine wichtige Anwendung im klinisch-chemischen Labor ist die Präzipitation von Proteinen in Blut- und Urinproben durch Säure (oft Perchlorsäure, HClO_4).

Hierbei werden die in Lösung befindlichen Proteine durch Zerstörung ihrer Quarternärstruktur präzipitiert. Dieser auch als Deproteinierung oder **Proteinfällung** bezeichnete Vorgang wird häufig im Rahmen der Probenvorbereitung eingesetzt, um Störungen durch Proteine im Analyseprozess auszuschließen. Einige qualitative und quantitative Analyseverfahren beruhen direkt auf dem Prinzip der Ausfällung. Als Beispiele seien die Ausfällung von schwerlöslichem Silberchlorid mittels Salzsäure zum Nachweis von Silberionen oder die gravimetrische Bestimmung von Nickel durch Fällung als Nickeldiacetylglyoxym genannt.

Literatur. Falbe J, Regitz M (Hrsg) (1989) Römpp Chemie Lexikon. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Ausfallorganisation

Englischer Begriff. failure precautions

Definition. Sicherstellung einer definierten Laborfunktionalität bei Ausfall des Labor-EDV-Systems auf verschiedenen Stufen.

i Festlegung von Ersatzstrategien, angebotenen Leistungen, der Anforderungsübermittlung, Patientendatenübermittlung, Übergabe der angeforderten Analysen an die Analysengeräte, Sicherstellung der technischen und medizinischen Validation und Befundübermittlung im Falle der Nicht-Verfügbarkeit von EDV-Systemen (► **KIS** - Online-Anforderung, Patientendaten; ► **LIS**-Komplettausfall; Ausfall der Datenstationen wesentlicher Analysengeräte; Ausfall von Anforderungskarten-Begleesern).

Ausfallswinkel

► Reflexion

Ausfällung

► Ausfällen

Ausgabezeitraum

Englischer Begriff. printout period

Definition. Eingrenzung des Zeitraums für den Ausdruck eines Laborbefundes in der Labor-EDV.

i Funktion des LIS zur Selektion des Zeitraums beim Druck eines Patientenbefundes etwa aus dem Archiv. Beispiel: Nachbetrachtung der Laborbefunde eines Langzeit-Patienten nur für einen definierten perioperativen Zeitraum.

auskreuzen

Englischer Begriff. outcrossing, outbreeding

Definition. Bezeichnung für die Kreuzung von genetisch unverwandten Pflanzen oder Tieren.

Auskunft

► Befundauskunft

Auslagerung von Laboruntersuchungen

► Outsourcing

Ausprägungshäufigkeit

► Penetranz

Ausreißer, statistischer

Englischer Begriff. outlier

Definition. Wert in einem Satz von Werten, der so weit von den übrigen entfernt ist, dass der Eindruck erweckt wird, dass er zu einer anderen Population gehört oder dass es sich um einen Messfehler handelt.

i So genannte robuste statistische Verfahren dienen der Identifizierung und adäquaten Berücksichtigung von Ausreißern bei der Berechnung statistischer Kenngrößen. Beispielsweise sind die Quantile, z.B. der ► **Median**, weniger ausreißerempfindlich als der ► **arithmetische Mittelwert**. Dieser wird hingegen bei der Erstellung von ► **Kontrollkarten** im Rahmen der statistischen ► **Qualitätskontrolle** dem Median vorgezogen, da in diesem Kontext die Identifizierung von Ausreißern einen Hinweis auf mögliche Fehler im Verlauf des Produktionsprozesses liefert. Ein

geeignetes grafisches Verfahren zur Identifizierung möglicher Ausreißer ist der ► **Box-Whisker-Plot** (Weiß 1999).

Das statistische Prüfverfahren zusammen mit der Irrtumswahrscheinlichkeit als Grundlage für die Einstufung eines Wertes als Ausreißer ist anzugeben (ISO Statistics 1993).

Literatur. Weiß C (1999) Basiswissen Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York
ISO Statistics (1993) Vocabulary and symbols. Part 1. Probability and general statistical terms. ISO 3534-1, Geneva

Aussalzen

Englischer Begriff. salting out

Definition. Aussalzen bezeichnet die durch Zugabe von kristallinen oder gelösten Salzen bedingte Ausscheidung einer Substanz aus einer Lösung oder ► **Dispersion**.

i Im klinisch-chemischen Labor beschränkt sich die Anwendung des Aussalzens auf die Probenvorbereitung durch Flüssig-Flüssig-Extraktion. Die Zugabe von Salz oder hochkonzentrierter Salzlösung (z.B. NaCl) zu einer wässrigen Lösung (z.B. Serum oder Urin) treibt unpolare Analyte verstärkt aus der wässrigen Phase in die organische Phase. Dadurch wird die Effizienz der Flüssig-Flüssig-Extraktion (d.h. die Anreicherung der Analyte in der organischen Phase) erhöht.

■ Durch eine Erhöhung der Salzkonzentration bzw. der Ionenstärke in einer Proteinlösung wird der Wassermantel der Proteine und damit deren Löslichkeit verringert. Dieser Effekt kann zur Trennung von Proteinen angewendet werden. Die Fällung der Proteine erfolgt ohne Denaturierung und ist durch Herabsetzung der Ionenkonzentration (Verdünnung oder Dialyse) reversibel. In Kombination von wenigpolaren Lösungsmitteln mit verschiedenen Puffern werden diese Aussalzeffekte bei den Cohnschen Fraktionierungsschemata der Plasmaproteine genutzt.

Einige globuläre Proteine sind in reinem Wasser schlechter löslich als in verdünnten Neutralsalzlösungen. Diese Erscheinung wird als Einsalzeffekt bezeichnet. Er beruht auf der Kompensation jener Ladungen, die für die Aggregation von Proteinmolekülen verantwortlich sind.

Literatur. Falbe J, Regitz M (Hrsg) (1989) Römpp Chemie Lexikon. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Ausscheidungsrate von Leukozyten und Erythrozyten im Urin

► Addis-Count

Ausschlusschromatographie

Synonym(e). Gelfiltration; Gelpermeations-Chromatographie (GPC); GPC

Englischer Begriff. exclusion chromatography, size exclusion chromatography

Definition. Sonderform der ► **Chromatographie**.

i Entscheidend für eine optimale Trennung der Probenbestandteile ist die Auswahl eines Trägermaterials mit geeignetem Porengrößenbereich. Basierend auf einem vor allem sterischen Ausschlussmechanismus eluieren die Analyte in der Reihenfolge abnehmender Molekülgröße. Bezeichnungen wie Größenausschluss- oder Molekülgrößenausschluss-Chromatographie sind Synonyme dieses Verfahrens, Gelfiltration und Gelpermeations-Chromato-

graphie ältere Bezeichnungen für die Verwendung von Gelen als stationäre Phase.

Hochleistungs-Größenausschlusschromatographie (high performance size exclusion chromatography) bezeichnet eine besonders Trennleistungs-starke Ausschlusschromatographie, wird aber oft synonym für Ausschlusschromatographie im Allgemeinen benutzt.

Literatur. Ettore LS (1993) Nomenclature for Chromatography. Pure Appl Chem 65:819–872
Unger KK (Hrsg) (1989) Handbuch der HPLC. Teil 1 Leitfaden für Anfänger und Praktiker. GIT Verlag, Darmstadt

Ausschlussdiagnostik

Englischer Begriff. exclusion diagnosis

Definition. Diagnostik, bei der die An- bzw. Abwesenheit eines bestimmten Zustandes oder eines Analyten überprüft wird.

Literatur. (2003) Entscheidungsgrenzen DIN 58985. Beuth-Verlag, Berlin

Ausschütteln

► Flüssig-Flüssig-Extraktion

Australia-Antigen (Au-Antigen)

► Hepatitis-B-Oberflächenantigen

Auswahl klinisch-chemischer Kenngrößen

► Indikation, einer Laboruntersuchung

Autoagglutination

Englischer Begriff. autoagglutination

Definition. Agglutination der patienteneigenen Erythrozyten bei der Blutgruppenbestimmung ohne Zugabe eines spezifischen Antiserums.

i Die Autoagglutination entsteht durch das Vorhandensein von präformierten, agglutinierenden Autoantikörpern des Patienten, die - meist bei Kälte - Erythrozyten zur Agglutination bringen (Kältehämagglutinine).

Autoantigene

Englischer Begriff. autoantigen, self-antigen

Definition. Körpereigene Antigene, die auf Grund pathologischer Prozesse vom Immunsystem nicht als körpereigen erkannt werden und Autoimmunreaktionen auslösen.

Autoantikörper

Englischer Begriff. autoantibody

Definition. Autoantikörper sind Immunglobuline, die gegen Antigene des eigenen Organismus (Autoantigene) gerichtet sind. Je nach Lokalisation ihrer Zielantigene werden sie in "Autoantikörper mit Organspezifität" und "Autoantikörper ohne Organspezifität" unterteilt, beide können mit "systemischen" oder "organspezifischen" Autoimmunerkrankungen assoziiert sein.

Autoantikörper ohne Organspezifität: Hierzu gehören Autoantikörper, deren Zielantigene in nahezu allen Zellen des Körpers vorkommen, wie beispielsweise antinukleäre Antikörper (ANA, z.B. Antikörper gegen DNS, Sm, Centromere) oder Antikörper gegen Bestandteile des Cyto-

plasma (z.B. gegen Mitochondrien, Actin, Gewebstransglutaminase). Das Vorliegen dieser Autoantikörper kann zu systemischen Autoimmunreaktionen ohne Organspezifität führen. Es handelt sich dabei vorwiegend um Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (Kollagenosen), z.B. progressive Systemisklerose oder systemischer Lupus erythematoses. Manche nicht-organspezifischen Autoantikörper stellen jedoch auch Marker für organspezifische Autoimmunreaktionen dar, wie z.B. ANA für die Autoimmun-Hepatitis, Antikörper gegen Mitochondrien für die primär-biliäre Leberzirrhose und Antikörper gegen Gewebstransglutaminase für die Gluten-sensitive Enteropathie.

Organspezifische Autoantikörper: Zu dieser Gruppe gehören Antikörper, deren Zielantigene nur in bestimmten Organen lokalisiert sind. Ein Auftreten dieser Autoantikörper hat häufig eine lokale Immunreaktion unter besonderer Einbeziehung des betroffenen Organs zur Folge, wie z.B. Autoantikörper gegen die Schilddrüsen-spezifische Peroxidase (SD-Mikrosomen) bei Autoimmunthyreoiditis (M. Basedow, Hashimoto-Thyreoiditis). Ein Beleg dafür, dass organspezifische Autoantikörper auch bei systemischen Autoimmunerkrankungen vorkommen können, ist die Autoimmun-Polyendokrinopathie, bei der Autoantikörper gegen verschiedene endokrine Organe, aber auch gegen quergestreifte Muskulatur und Belegzellen des Magens einzeln oder mit anderen Antikörpern zusammen mit endokrinologischen Erkrankungen, Myasthenia gravis und Perniziöser Anämie assoziiert sind.

Physiologische Autoantikörper: Autoantikörper treten auch beim Gesunden auf, jedoch nur in geringen Konzentrationen. Sie verfügen über eine niedrige Antigenaffinität und gehören hauptsächlich der Immunglobulinklasse IgM an. Es ist noch unklar, ob sie eine Rolle bei der Elimination von Zellabbauprodukten spielen.

Pathologische Autoantikörper: Sie sind vor allem bei Personen mit Autoimmunerkrankungen in höheren Konzentrationen im Blut nachweisbar, haben eine hohe Antigenaffinität und sind den Immunglobulinklassen IgG oder (seltener) IgA zuzurechnen. Diese Autoantikörper können durch verschiedene Mechanismen zu einer Störung physiologischer Vorgänge im Körper führen.

Funktion und Pathophysiologie. Die Rolle, die Autoantikörper in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen spielen, ist sehr unterschiedlich: In einigen Fällen können sie ätiologisch direkt mit der Erkrankung in Zusammenhang gebracht werden, es gibt eine große Bandbreite von Pathomechanismen. Bei vielen Autoantikörpern ist noch unklar, ob bzw. wie sie zur Entstehung der entsprechenden Krankheit beitragen. Autoantikörper stellen oft spezifische Marker für die assoziierten Autoimmunerkrankungen dar, ihr Nachweis im Serum lässt sich diagnostisch nutzen.

Pathomechanismen von Autoantikörpern.

Aktivierung/Blockierung von Rezeptoren: Die Autoantikörper binden sich an einen Rezeptor und können diesen entweder aktivieren (z.B. TSH-Rezeptor bei Morbus Basedow) oder blockieren (z.B. Acetylcholin-Rezeptor bei Myasthenia gravis).

Zerstörung von Zellen/Gewebe: Autoantikörper binden sich an Zellen oder Gewebebestandteile und bewirken deren Zerstörung durch Komplementaktivierung oder Antikörper-vermittelte zelluläre Cytotoxizität (ADCC; antibody dependent cellular cytotoxicity), wie z.B. Autoantikörper gegen Erythrocyten bei autoimmuner hämolytischer Anämie.

Neutralisierung löslicher Substanzen: Autoantikörper binden sich an lösliche Substanzen und inhibieren deren Wirkung, z.B. von Intrinsic Faktor, wodurch die Resorption des Vitamins B12 blockiert wird (Perniziöse Anämie).

Immunkomplexbildung und Entzündungsreaktionen: Reagieren die Autoantikörper mit löslichen Antigenen, kommt es zur Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen (Immunkomplexen), die sich im Gewebe ablagern können. Normalerweise werden diese Immunkomplexe durch Makrophagen entfernt. Da im Körper von Patienten mit Autoimmunerkrankungen aber meistens Autoantigene und Autoantikörper in sehr großen Mengen vorliegen, bilden sich immer wieder neue Komplexe, die nicht alle beseitigt werden können. Durch Kontakt von Natürlichen-Killer-Zellen, Makrophagen oder Bestandteilen des Komplementsystems mit diesen Immunkomplexen kann es zur Freisetzung entzündungsfördernder Mediatoren kommen, wie z.B. Cytokine, Prostaglandine oder Leukotriene. Durch chemotaktisch wirkende Substanzen (z.B. den Komplementbestandteil C5a oder Leukotrien B4) werden weitere inflammatorische Zellen zum Ort des Geschehens herangeführt, die Entzündung intensiviert sich und kann eine ausgedehnte Gewebeerstörung zur Folge haben. Ein Beispiel für solch eine Reaktion ist die beim systemischen Lupus erythematoses beobachtete Gewebeschädigung durch abgelagerte Immunkomplexe aus Autoantikörpern und Doppelstrang-DNS oder die bei Pemphigus vulgaris bzw. bullösem Pemphigoid auftretende Blasenbildung als Konsequenz der Autoantikörper gegen Desmosomen bzw. epidermale Basalmembran.

Diaplazentare Autoantikörper-Übertragung auf Ungeborene: Autoantikörper können Komplikationen in der Schwangerschaft hervorrufen, wenn sie von der Mutter über die Plazenta auf das Kind übertragen werden. Das kann zu einer Erkrankung des Fetus führen, die beim Neugeborenen so lange anhält, bis die mütterlichen Autoantikörper abgebaut sind. Dieses Phänomen tritt beispielsweise auf, wenn die Mutter an Morbus Basedow, Myasthenia gravis oder Lupus erythematoses disseminatus erkrankt ist. Die Auswirkungen letzterer Erkrankung werden beim Neugeborenen als neonatales Lupus-Syndrom bezeichnet; es kann beim Neugeborenen einen kongenitalen Herzblock herbeiführen. In gleicher Weise wirken sich nach neuesten Erkenntnissen Antikörper gegen Ro/SS-A aus dem Blut von Schwangeren mit Lupus erythematoses disseminatus aus, die bei Feten und Neugeborenen eine Bradykardie bis zum kongenitalen Herzblock verursachen (diese Antikörper reagieren mit Proteinen der Calciumkanäle des Reizleitungsgewebes und verzögern dadurch die Erregungsleitung).

Autoantikörper mit unklarer Beteiligung an der Pathogenese

In einigen Fällen ist der Zusammenhang zwischen den auftretenden Autoantikörpern und der Ursache der Erkrankungen unklar. Die Assoziation der Antikörper mit einer bestimmten Autoimmunerkrankung beruht eher auf statistischen und epidemiologischen Beobachtungen als auf einer Ursachen-Wirkung-Beziehung. Sie stellen jedoch einen spezifischen, sensiblen und frühzeitig nachweisbaren Marker für die jeweilige Krankheit dar, wie z.B. Antikörper gegen Proteinase 3 bei der Wegener'schen Granulomatose.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma, Liquor

Probenstabilität. Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

Analytik. Autoantikörper können mit Hilfe folgender serologischer Nachweisverfahren untersucht werden:

- Indirekter Immunfluoreszenztest (IIFT)

- Enzymimmunoassay (EIA), z.B. ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), Immunoblot (Linienblot, Punktblot, Westernblot)
- Radioimmunoassay (RIA)
- Flüssigphasen-Tests (Nephelometrie, Turbidimetrie, Agglutinationstests).

Autoantikörper gegen Aminoacyl-transfer-RNS-Synthetase

▶ tRNA-Synthetase-Antikörper

Autoantikörper gegen Amphiphysin

▶ Amphiphysin-Antikörper

Autoantikörper gegen Annexin AV

▶ Annexin V-Antikörper

Autoantikörper gegen Antigene des Golgi-Apparates

▶ Autoantikörper gegen Golgi-Apparat-Antigene

Autoantikörper gegen ASGPR

▶ Asialoglykoprotein-Rezeptor-Antikörper

Autoantikörper gegen Augenmuskelgewebe

▶ Autoantikörper gegen Augenmuskelprotein

Autoantikörper gegen Augenmuskelprotein

Synonym(e). Augenmuskel-Autoantikörper; Autoantikörper gegen Augenmuskeltissue

Englischer Begriff. eye muscle autoantibodies, extra ocular muscle autoantibodies

Definition. Autoantikörper, die gegen Proteine der Augenmuskeln gerichtet sind. Sie stehen in Verdacht, an Autoimmunprozessen in Zusammenhang mit der endokrinen Orbitopathie beteiligt zu sein. Hierfür gibt es noch keine ausreichenden Beweise, gegen TSH-Rezeptoren des retrobulbären Bindegewebes gerichtete Autoimmunreaktionen scheinen eine größere Rolle zu spielen.

Struktur. Die Augenmuskeln enthalten mehrere Proteine, die Zielstrukturen für Autoimmunprozesse darstellen könnten. Zu diesen Proteinen gehören das G2s-Protein, welches als Untereinheit des Transkriptionsfaktors FOXP1 identifiziert wurde, das D1-Membranprotein (Leiomodulin) und das Fp-Protein, die Flavoprotein-Untereinheit des Enzyms Succinat-Dehydrogenase.

Funktion und Pathophysiologie. Die Basedow'sche Erkrankung stellt eine autoimmune Form der Schilddrüsenüberfunktion dar, die oft zusammen mit einer endokrinen Ophthalmopathie (Orbitopathie, Exophthalmus) einhergeht. Es gibt auch Fälle einer Ophthalmopathie ohne Schilddrüsenfunktionsstörung. Autoantikörper gegen TSH-Rezeptoren der Schilddrüse sind ein pathogenetisch relevantes Kennzeichen des Morbus Basedow, sie richten sich außer gegen Schilddrüsenengewebe auch gegen Fibroblasten des Binde- und Fettgewebes der Augenhöhlen, der prätibialen Haut und mehrerer Organe. Damit in Zusammenhang stehen die extrathyreoidalen Manifestationen wie Exophthalmus und Myxödem, mit Entzündung und Schwellung des Binde- und Fettgewebes in den entsprechenden Bereichen. Im Frühstadium der Krankheit erken-

nen T-Lymphozyten Antigene des retrobulbären Bindegewebes. Es konnte gezeigt werden, daß auch die Fibroblasten des Augenhöhlengewebes TSH-Rezeptoren an ihrer Oberfläche tragen. Sie werden damit zum Ziel für die T-Zellen und die Antikörper. Die Fibroblasten der Augenhöhle bilden vermehrt flüssigkeitsbindende Moleküle, die sogenannten Glykosaminoglykane. Im Laufe der Zeit hypertrophiert das Bindegewebe, drängt die Muskelfasern auseinander und beeinträchtigt sie in ihrer Funktion. Die Augenmuskeln schwellen an (Ödem). Mononukleäre Zellen wandern vermehrt in das Binde-, Fett- und Muskelgewebe der Augenhöhlen ein. Die ausgelöste Reaktion kann sich durch Bildung von Zytokinen, Interleukinen, Wachstumsfaktoren, Prostaglandinen und anderen Faktoren selbst unterhalten und verstärken. Die Schwellung des Gewebes und die mechanische Beeinträchtigung führen zu einer Raumnot in den Augenhöhlen.

Neben den TSH-Antikörpern sind weitere Antikörper gegen Augenmuskulgewebe beschrieben worden. Diese Antikörper sind unter anderem gegen die G2s-, D1- und Fp-Proteine gerichtet. Es wird schon seit 20 Jahren darüber spekuliert, ob sie bei der Pathogenese der Orbitopathie eine Rolle spielen.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Probenstabilität. Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

Analytik. Die Bestimmung der Antikörper gegen das D1-Protein erfolgt durch einen Westernblot, Antikörper gegen die G2s- und Fp-Proteine werden mittels Radioimmunpräzipitation untersucht. Die Immunfluoreszenz liefert keine brauchbaren Ergebnisse.

Referenzbereich — Erwachsene. negativ

Referenzbereich — Kinder. negativ

Indikation. Endokrine Ophthalmopathie

Interpretation. Antikörper gegen die G2s- und Fp-Proteine werden von einigen Autoren als sensitive Marker für die Schädigung der Augenmuskeln aufgefasst.

Literatur. Mizokami T, Salvi M, Wall JR (2004) Eye muscle antibodies in Graves' ophthalmopathy: pathogenic or secondary epiphenomenon? J Endocrinol Invest 27:221–229

Autoantikörper gegen Ausführungsgänge der Speicheldrüsen

► Speicheldrüsendangepithel-Antikörper

Autoantikörper gegen Belegzellen des Magens

► Parietalzell-Antikörper

Autoantikörper gegen BPI

► BPI-Antikörper

Autoantikörper gegen bullöses Pemphigoid-Antigen 1

► Epidermale Basalmembran-Antikörper

Autoantikörper gegen bullöses Pemphigoid-Antigen 2

► Epidermale Basalmembran-Antikörper

Autoantikörper gegen Cardiolipin

► Cardiolipin-Antikörper

Autoantikörper gegen CENP-F Kinetochor Protein

► CENP-F-Antikörper

Autoantikörper gegen Centrosomen

► Centriol/Centrosom-Antikörper

Autoantikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide

► CCP-Antikörper

Autoantikörper gegen das Nukleäre Mitoseapparat-(NuMA-)-Protein

► NuMA-Antikörper

Autoantikörper gegen das nukleäre Poren-Glykoprotein 210

► Glykoprotein 210-Antikörper

Autoantikörper gegen das Zytoplasma der neutrophilen Granulozyten, zytoplasmatischer (cANCA) und perinukleärer (pANCA) Typ

► Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper

Autoantikörper gegen den AMPA-GluR3-Rezeptor

► Glutamat-Rezeptor Typ3-Antikörper

Autoantikörper gegen den Tumorsuppressor-Faktor p53

► p53-Antikörper

Autoantikörper gegen Desmoglein

► Desmoglein-Antikörper

Autoantikörper gegen die Azinuszellen des Pankreas

► Pankreas Azinuszell-Antikörper

Autoantikörper gegen die Basalmembran der Nierentubuli

► Tubuläre Basalmembran-Antikörper

Autoantikörper gegen die C3-Konvertase

► C3-Nephritisfaktor

Autoantikörper gegen die Komplement-Komponente C1q

► C1q-Antikörper

Autoantikörper gegen die Nebennierenrinde

► Nebennierenrinden-Antikörper

Autoantikörper gegen Doppelstrang-DNA

Englischer Begriff. antibodies to double stranded DNA, anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA)

Definition. Antikörper gegen Doppelstrang-DNA (ds-DNA), die vor allem beim systemischen Lupus erythematoses (SLE) auftreten, gehören zur Gruppe der antinukleären Autoantikörper.

Funktion und Pathophysiologie. Autoantikörper gegen Antigene des Zellkerns (► antinukleäre Antikörper, ANA) treten bei verschiedenen Erkrankungen, insbesondere aber bei systemisch-entzündlichen Erkrankungen, z.B. SLE, Sjögren-Syndrom, Dermatomyositis, mixed connective tissue disease aber auch bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen auf. Antikörper gegen ds-DNA werden überwiegend beim SLE gefunden. Die Antikörper gegen ds-DNA sind wahrscheinlich nicht gegen eine spezifische DNA-Sequenz gerichtet. Antikörper gegen ds-DNA sind für die Pathogenese des SLE von Bedeutung. In Form von Immunkomplexen werden sie in den Glomeruli der Niere, in der Synovialmembran der Gelenke oder in den Gefäßen anderer Organe abgelagert und lösen dort eine chronische Entzündungsreaktion aus. Die Vielzahl der betroffenen Gefäße ist die Ursache des vielfältigen klinischen Bildes.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum

Probenstabilität. Antikörper sind bei -20 °C über mehrere Monate stabil.

Analytik. Für die Bestimmung stehen neben dem indirekten Immunfluoreszenz-Test (IFT), der Farr-Test, der überwiegend hochaffine Antikörper erfasst, und verschiedene Enzymimmunoassays zur Verfügung.

Beim IFT wird der Flagellat *Crithidia luciliae* verwendet. Der Kinetoplast dieses Einzellers enthält eine zirkuläre ds-DNA. Auf einem Objektträger wird *Crithidia luciliae* zunächst mit dem Patientenserum in verschiedenen Verdünnungsstufen und anschließend mit FITC-markierten Antikörpern gegen humanes Immunglobulin (hIg) oder gegen IgG, IgA und IgM inkubiert. Die Fluoreszenz wird bewertet und in Titerstufen angegeben.

Beim Farr-Test wird das Patientenserum mit ¹²⁵J-markierter ds-DNA inkubiert, anschließend mit Ammoniumsulfat gefällt und die gebundene Radioaktivität gemessen. Bei den Enzymimmunoassays, überwiegend auf Mikrotiterplatten-Basis, werden häufig auch niedrig-affine Antikörper gegen ds-DNA erfasst.

Konventionelle Einheit. Die Ergebnisse des IFT werden als Titerstufen angegeben.

Internationale Einheit. Die Ergebnisse des Farr-Tests und der Enzymimmunoassays werden als IU/mL, die in der Regel mit der internationalen Standardpräparation Wo/80 der WHO standardisiert wurden, angegeben.

Referenzbereich — Erwachsene. Die Referenzbereiche sind stark methodenabhängig.

Referenzbereich — Kinder. Die Referenzbereiche sind stark methodenabhängig.

Indikation. Verdacht auf SLE, Verlaufskontrolle des SLE, Differentialdiagnose entzündlich-rheumatischer Erkrankungen.

Interpretation. Der Nachweis von Antikörpern gegen ds-DNA ist Teil der Kriterien der American Rheumatism Association (ARA) für die Klassifizierung des SLE. Der Nachweis von Antikörpern gegen ds-DNA hat bei Verwendung eines spezifischen Assays eine diagnostische Spezifität von 85 %. Antikörper gegen ds-DNA werden aber auch bei der "mixed connective tissue disease" und beim Sjögren-Syndrom bei bis zu 10 % und bei der rheumatoiden Arthritis bei bis zu 1 % der Patienten gefunden.

Diagnostische Wertigkeit. Der Nachweis von Antikörpern gegen ds-DNA ist ein wichtiger Bestandteil der Differentialdiagnose entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. Im Gegensatz hierzu sind Antikörper gegen Einzelstrang-DNA nicht spezifisch für bestimmte Krankheitsbilder und differentialdiagnostisch wertlos.

Literatur. Feltkamp TE, Kirkwood TB, Maini RN et al (1988) The first international standard for antibodies to double stranded DNA. *Ann Rheum Dis* 47:740–746
Tan EM, Smolen JS, McDougal JS et al (1999) A critical evaluation of enzyme immunoassays for detection of antinuclear autoantibodies of defined specificities. Precision sensitivity, and specificity. *Arthritis & Rheum* 42:455–464
Derksen RH, Bast EJ, Strooisma T et al (2002) A comparison between the Farr radioimmunoassay and a new automated fluorescence immunoassay for the detection of antibodies against double stranded DNA in serum. *Ann Rheum Dis* 61:1099–1102
von Mühlen CA, Tan EM (1995) Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. *Sem Arthritis Rheum* 24:323–358

Autoantikörper gegen dsDNA

► Doppelstrang-DNA-Antikörper

Autoantikörper gegen Elastin

► Elastin-Antikörper

Autoantikörper gegen endokrines Pankreasgewebe

► Inselzell-Antikörper

Autoantikörper gegen Enterozyten

► Kolonepithel-Antikörper

Autoantikörper gegen epidermale Basalmembran

► Epidermale Basalmembran-Antikörper

Autoantikörper gegen Epithelkörperchen

► Nebenschilddrüsen-Antikörper

Autoantikörper gegen erythrozytäre Antigene

Synonym(e). Erythrozytenantikörper; EA;

Englischer Begriff. erythrocyte antibodies, red blood cell antibodies

Definition. ► Antikörper, die sich gegen Antigene auf Erythrozyten richten.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Natürliche EA kommen regelhaft bei allen Individuen vor, denen das korrespondierende Antigen fehlt, ohne dass der Anlass

der Immunisierung nachvollziehbar ist (wichtigste Vertreter: anti-A/B/AB).

Irreguläre EA (Vertreter: anti-Rhesus-D, -Kell) werden als Immunreaktion auf einen nachvollziehbaren Antigenkontakt gebildet (Bluttransfusion, Schwangerschaft).

Funktion und Pathophysiologie. EA mit Spezifität gegen Blutgruppenmerkmale, die das Individuum selber *nicht* besitzt (Alloantikörper), können mit transfundierten Erythrozyten reagieren und hämolytische Transfusionsreaktionen hervorrufen. Falls von schwangeren Frauen gebildete Antikörper diaplazentar übertragen werden und mit Blutgruppenmerkmalen des Feten reagieren, kann es zu einer fetalen \blacktriangleright **Hämolyse** kommen (Morbus haemolyticus neonatorum).

EA mit Spezifität für Blutgruppenmerkmale, die das Individuum selber besitzt (Autoantikörper), können zu einer autoimmunhämolytischen Anämie führen. Solche Antikörper treten idiopathisch oder in Verbindung mit anderen Erkrankungen (z.B. Lupus erythematoses) auf. Außerdem können verschiedene Medikamente erythrozytäre Autoantikörper induzieren.

In vielen Fällen kommt es zu einem beschleunigten Abbau von EA-beladenen Erythrozyten, entweder intravasal oder im retikulo-endothelialen System von Leber und Milz (intravasale bzw. extravasale Hämolyse). Insbesondere eine intravasale Hämolyse kann hochakut (innerhalb weniger Minuten) verlaufen. Dies geht einher mit lebensbedrohlichen systemischen Reaktionen (Beispiel: Akute Transfusionsreaktion nach der versehentlichen Gabe einer ABO-unverträglichen Blutkonserve).

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Indirekter Coombstest: Serum oder Plasma. Hämolysetest: Serum. Direkter Coombstest: Erythrozytensediment aus Plasma.

Probenstabilität. Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

Analytik. Indirekter Coombstest: Inkubation Antigenpositiver Testerythrozyten mit Patientenserum; Bindung der EA an die Erythrozyten; Agglutination der EA-beladenen Erythrozyten mittels Anti-human-Immunglobulin zum Nachweis von Alloantikörpern. Wird meist mit Testerythrozyten der Blutgruppe Null durchgeführt, damit die nachzuweisenden irregulären Antikörper nicht durch natürliche anti-A- und anti-B-Antikörper überdeckt werden.

Direkter Coombstest: Nachweis in vivo an Patientenerythrozyten gebundener EA mittels Agglutination durch Anti-human-Immunglobulin, evtl. mit anschließender Elution und Spezifitätsbestimmung zum Nachweis von Autoantikörpern.

Die Verwendung von Enzymen zur Erhöhung der Sensitivität wird heute nicht mehr als sinnvoll erachtet. Das gleiche gilt für Tests in der "Kochsalzphase" ohne Anti-Humanglobulin.

Gelegentlich werden für die Bestimmung der Anti-A/B-EA Hämolysetests anstelle der Agglutinationstests eingesetzt.

Referenzbereich — Erwachsene. Indirekter Coombstest: (irreguläre Antikörper): negativ. Direkter Coombstest: negativ. Anti-A/B-Hämolysetest: Referenzwerte müssen anhand eines Kontrollkollektives laborspezifisch ermittelt werden.

Indikation. Irreguläre (Allo-)Antikörper gegen EA werden vor jeder Bluttransfusion und im Rahmen der Schwangerenvorsorge bestimmt (indirekter Coombstest).

Zur Abklärung einer immunhämolytischen Anämie wird ein direkter Coombstest durchgeführt. Beide Untersuchungen erfolgen bei Verdacht auf eine hämolytische Transfusionsreaktion.

Literatur. Mueller-Eckhard C (1996) Transfusionsmedizin. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Autoantikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene

Synonym(e). Anti-ENA

Englischer Begriff. autoantibodies against extractable nuclear antigens

Definition. Autoantikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENA) sind eine Untergruppe der \blacktriangleright **antinukleären Antikörper (ANA)**. Sie reagieren mit bestimmten Zellkernproteinen, die sich aus Thymus, Milz und kultivierten Zellen mit physiologischen Pufferlösungen extrahieren lassen. Diese Zielantigene wurden bisher unter dem (inzwischen überflüssigen) Begriff "extrahierbare nukleäre Antigene" (ENA) zusammengefasst. Hierzu gehören im engeren Sinne die Ribonukleoproteine U1-nRNP, Sm und Ro/SS-A, das Phosphoprotein La/SS-B, und im weiteren Sinne die Antigene Scl-70 und Jo-1.

Literatur. Tan EM, Chan EKL, Sullivan KF et al (1988) Antinuclear antibodies (ANAs): Diagnostically specific immune markers and clues toward the understanding of systemic autoimmunity. Clin Immunol Immunopathol 47:121–141

Autoantikörper gegen α -Fodrin

\blacktriangleright α -Fodrin-Antikörper

Autoantikörper gegen Formiminotransferase-Cyclodeaminase

\blacktriangleright LCI-Antikörper

Autoantikörper gegen GAD

\blacktriangleright Glutamatdecarboxylase-Antikörper

Autoantikörper gegen Ganglioside

\blacktriangleright Gangliosid-Antikörper

Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase

\blacktriangleright Gewebstransglutaminase-Antikörper

Autoantikörper gegen glatte Muskeln (GMA), ASMA (anti-smooth muscle antibodies)

\blacktriangleright SMA

Autoantikörper gegen glomeruläre Basalmembran

\blacktriangleright Glomeruläre Basalmembran-Antikörper

Autoantikörper gegen β 2-Glykoprotein I

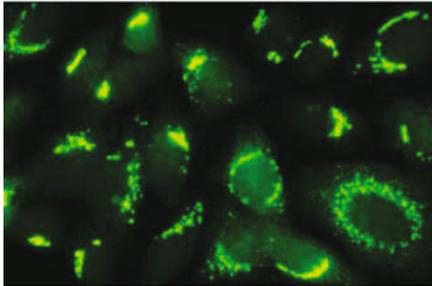
\blacktriangleright β 2-Glykoprotein I-Antikörper

Autoantikörper gegen Golgi-Apparat-Antigene

Synonym(e). Autoantikörper gegen Antigene des Golgi-Apparates; Anti-Golgi-Apparat-Antikörper

Englischer Begriff. anti-Golgi antibodies, autoantibodies against the Golgi apparatus, Golgi apparatus antibodies

Definition. Autoantikörper, die sich gegen Antigene des Golgi-Apparates im Zytoplasma richten. Der Golgi-Komplex beinhaltet die in Tabelle 1 genannten antigene Determinanten.



Autoantikörper gegen Golgi-Apparat-Antigene - Abb. 1 Antikörper gegen Golgi-Apparat. Substrat HEp-2-Zellen.

Autoantikörper gegen Golgi-Apparat-Antigene - Tab. 1

Autoantigen	Molmasse
Giantin/Makrogolgin	376–364 kDa
Golgin-245	245 kDa
Golgin-160	160 kDa
Golgin-97	97 kDa
Golgin 95/gm130	130 kDa
Golgin-67	67 kDa

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Probenstabilität. Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

Analytik. Autoantikörper gegen den Golgi-Apparat stellen sich in der indirekten Immunfluoreszenz auf HEp-2-Zellen als netzig-granuläre Strukturen dar, die dem Zellkern einseitig anliegen. Das Zytoplasma der Hepatozyten ist ebenfalls angefärbt. Bei HEp-2-Zellen, die sich in Mitose befinden, ist der Golgi-Apparat weitestgehend aufgelöst. Die Antikörper zeigen dort keine Reaktion.

Die Ausgangsverdünnung für das Serum ist 1:100.

Referenzbereich — Erwachsene. negativ

Referenzbereich — Kinder. negativ

Diagnostische Wertigkeit. Diagnostische Relevanz: Autoantikörper gegen die Antigene des Golgi-Apparates treten bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen auf, insbesondere bei Lupus erythematodes disseminatus und Sjögren-Syndrom. Wegen der geringen Krankheitspezifität hat der Nachweis keine große diagnostische Bedeutung.

Literatur. Stinton LM, Eystathioy T, Selak S et al (2004) Autoantibodies to protein transport and messenger RNA processing pathways: endosomes, lysosomes, Golgi complex, proteasomes, assemblyosomes, exosomes, and GW bodies. Clin Immunol 110:30–44

Autoantikörper gegen Granulozytenmembran

Synonym(e). Anti-GMA (Granulozytenmembran-Antigen)

Englischer Begriff. granulocyte antibodies, anti-human neutrophil alloantigens

Definition. Antikörper gegen Proteine der Membran von Granulozyten. Nicht zu verwechseln mit ANCA (Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper)

Pathophysiologie. GMA gehören zu den Blutgruppenantigenen und werden kodominant vererbt. Im wesentlichen werden 5 Antigen-systeme (HNA1-5) unterschieden, von denen jeweils eine bis drei verschiedene Ausprägungen bekannt sind. Ein Teil der Antigene ist auf dem Fc-Rezeptor der Granulozyten lokalisiert.

Klinisch sind GMA-Inkompatibilitäten hauptsächlich bei der neonatalen Immungranulozytopenie von Bedeutung, in diesem Fall werden die Antikörper von der Mutter plazentär übertragen. Weiterhin sind sie verantwortlich für schwere pulmonale Transfusionsreaktionen (TRALI-Syndrom, transfusion associated lung injury). Dabei aktivieren GMA eines Blutspenders alveoläre Granulozyten des Patienten und verursachen ein Lungenödem.

Untersuchungsmaterial. Serum

Analytik. GIFT (Granulozyten-Immunfluoreszenztest) mit Granulozytenausstrichen oder im Flow-Zytometer: Suchtest.

MAIGA (monoclonal antibody immobilisation of granulocyte antigens)-Test: Antigen-spezifischer Test bei positiven GIFT-Resultaten.

Referenzbereich. negativ

Bewertung. Positive Testergebnisse in Verbindung mit der entsprechenden Klinik sind wegweisend für die Diagnose. Negative Ergebnisse schließen insbesondere das Vorliegen eines TRALI-Syndroms nicht aus!

Literatur. Stroncek D (2002) Neutrophil alloantigens. Transfus Med Rev 16:67–75

Autoantikörper gegen Herz-spezifische Antigene

► Herzmuskel-Antikörper

Autoantikörper gegen Histone

► Histon-Antikörper

Autoantikörper gegen Hitzeschockproteine

Synonym(e).

Englischer Begriff. heat shock protein antibodies

Definition. Autoantikörper gegen verschiedene Zellproteine, die bei Stress (z.B. erhöhter Körpertemperatur) vermehrt exprimiert werden.

Pathophysiologie. Möglicherweise spielen HSP-Antikörper (anti-HSP-60) eine ursächliche Rolle bei der Pathogenese der Atherosklerose. Auch bei Autoimmunerkrankungen (rheumatoide Arthritis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen) wurden gelegentlich erhöhte anti-HSP-Titer beschrieben. Ursache könnten hierbei entweder Kreuzreaktionen mit bakteriellem HSP oder vermehrte HSP-Expression der chronisch entzündeten bzw. geschädigten Gewebe mit nachfolgender Autoimmunisierung sein.

Untersuchungsmaterial. Serum, Plasma

Analytik. ELISA oder Westernblot

Referenzbereich. HSP-Antikörper kommen auch bei Gesunden vor. Daher müssen laborspezifische Grenzwerte festgelegt werden.

Bewertung. Es gibt derzeit keine gesicherte Indikation für die Bestimmung von anti-HSP-Antikörpern.

Literatur. Xu Q, Kiechl S, Mayr M et al (1999) Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with carotid atherosclerosis: clinical significance determined in a follow-up study. *Circulation* 100:1169–1174

Autoantikörper gegen H^+/K^+ -ATPase

► Parietalzell-Antikörper

Autoantikörper gegen IgA

Synonym(e). Anti-IgA

Englischer Begriff. autoantibodies against IgA, anti-IgA antibodies

Definition. Autoantikörper gegen IgA richten sich gegen Immunglobuline der Klasse IgA, sie können prinzipiell allen Immunglobulinklassen angehören, auch der Klasse IgA selbst. Es handelt sich allerdings in den meisten Fällen nicht um Autoantikörper im eigentlichen Sinne, sondern um Alloantikörper, da zumindest bei absolutem IgA-Mangel dieses Immunglobulin nicht zum Autoantigenrepertoire gehört.

Funktion und Pathophysiologie. Wirkliche Autoantikörper gegen IgA kommen sehr selten vor, sie wirken sich in gleicher Weise aus wie durch Immunisierung IgA-defizienter Personen induzierte Antikörper gegen IgA, wie sie häufig bei Personen mit absolutem oder relativem selektivem IgA-Mangel nach parenteraler Verabreichung von Blut oder Blutbestandteilen gefunden werden. Die Reaktion gegen das IgA erneut verarbeiteten Spenderbluts kann bei diesen Personen schwere nichthämolytische Transfusionsreaktionen auslösen.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Probenstabilität. Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

Analytik. Die meisten Anti-IgA-Autoantikörper gehören der Immunglobulinklasse IgG an. Der Nachweis geschieht in der Regel durch passive Hämagglutination. Empfindliche ELISA sind in der Lage, entsprechende Autoantikörper auch in geringer Konzentration bei Normalpersonen ohne Immunglobulindefizienz nachzuweisen. Dabei wird zur Beschichtung der Festphase aus mehreren Myelomeren gewonnenes und hochgereinigtes IgA über Streptokokken-Protein B an die Oberfläche gebunden.

Referenzbereich — Erwachsene. negativ

Referenzbereich — Kinder. negativ

Indikation. Abklärung einer Transfusionsreaktion, Vorbereitung einer Transfusion.

Diagnostische Wertigkeit. Autoantikörper gegen IgA werden bei 20 % der Patienten mit relativem IgA-Mangel (Werte unter 5 mg/dL) gefunden, liegt gleichzeitig ein Lupus erythematoses disseminatus vor, beträgt die Prävalenz nahezu 100 %.

Bei Kaukasern wird für den selektiven IgA-Mangel eine Prävalenz von 1:500 bis 1:100 angegeben. Die oft damit assoziierten Autoantikörper gegen IgA haben für die betroffenen Personen normalerweise keine negativen Folgen, abgesehen von der Möglichkeit schwerer Transfusionsreaktionen.

Ist eine Transfusion bei Patienten mit Anti-IgA-Antikörpern erforderlich, müssen in jedem Fall gewaschene Erythrocyten-Konzentrate verabreicht werden.

Literatur. Cunningham-Rundles, C (1996) IgA Autoantibodies. In: Peter JB, Shoenfeld Y (eds) Autoantibodies. Elsevier, Amsterdam, pp 417–422

Strober W, Wochner RD, Barlow MH et al (1968) Immunoglobulin metabolism in ataxia telangiectasia. *J Clin Invest* 47:1905–1915

Autoantikörper gegen IgE-Rezeptoren

► Fc-Epsilon-Rezeptor-Antikörper

Autoantikörper gegen Inselzell-spezifische Tyrosinphosphatase

► IA2-Antikörper

Autoantikörper gegen Insulin

Synonym(e). Insulin-Autoantikörper; IAA

Englischer Begriff. Insulin autoantibodies

Definition. Das Proteohormon Insulin wird in den Beta-Zellen der Pankreas-Inseln aus Proinsulin gebildet und bei physiologischem Bedarf an das Blut abgegeben. Es hat ein Molekulargewicht um 5,8 kDa und besteht aus zwei durch zwei Disulfidbrücken verknüpften Peptidketten. Insulin ist das wichtigste Hormon der Blutzuckerregulation. Es senkt den Blutglucosespiegel und hat auch einen direkten oder indirekten Einfluss auf andere Stoffwechselreaktionen, zum Beispiel den Fettstoffwechsel. Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels infolge Insulinmangel oder verminderter Insulinwirkung ergeben das Krankheitsbild des Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2.

Im Zuge der Autoimmunreaktion kommt es bei einem Insulin-abhängigen Diabetes mellitus (IDDM) sehr früh zur Bildung von Autoantikörpern gegen verschiedene Inselzell-Antigene, deren Bestimmung für die Diagnose des Typ-1-Diabetes und dessen Prädiktion bei Verwandten ersten Grades von Diabetikern eine große Bedeutung erlangt hat: Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase (GAD), Tyrosin-Phosphatase (insulinoma associated antigen IA2) und weitere cytoplasmatische Inselzellbestandteile.

Obwohl das Immunsystem schon vor der Geburt mit dem Insulin als unentbehrlichem Proteohormon Kontakt hat, kommt es bei Zerstörung der Insulin-produzierenden Inselzellen sekundär auch zur Bildung von Autoantikörpern gegen Insulin, die wahrscheinlich durch die Insulinvorstufen, das Präproinsulin und das Proinsulin, ausgelöst wird. Einer oder mehrere dieser Autoantikörper gegen GAD

(GADA), IA2 (IA2A), cytoplasmatische Inselzellantigene (ICA) und Insulin (IAA) sind bei fast allen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose des Typ-1-Diabetes nachweisbar. Die Prävalenz der IAA ist stark mit dem Lebensalter der Patienten korreliert. Bei fast allen Kindern mit einer Neumanifestation des Typ-1-Diabetes vor dem fünften Lebensjahr werden IAA gefunden, während sich diese Autoantikörper bei neumanifesten Erwachsenen nur selten nachweisen lassen.

Die IAA reagieren mit humanem Insulin, zeigen aber auch eine Kreuzreaktivität mit Insulin anderer Spezies. Bei insulinpflichtigen Diabetikern können auch Antikörper gegen exogenes Insulin induziert werden. Diese Antikörper werden als Insulinantikörper (IAK) bezeichnet, sind nicht mit den Autoantikörpern gegen Insulin zu verwechseln und werden zur Abklärung einer Insulinresistenz bestimmt.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum.

Probenstabilität. Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4°C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20°C über Monate und Jahre hinweg.

Analytik. Autoantikörper gegen Insulin (IAA) lassen sich durch Radioimmuntests und Enzymimmuntests (ELISA) bestimmen, wobei sich die ELISA-Methoden bisher nicht bewährt haben. Die mittels Radioimmuntest (Flüssigphasen-¹²⁵I-Insulin-Bindungsassay) bestimmten IAA haben eine höhere Diabetesrelevanz als die im ELISA gemessenen: Beim Flüssigphasen-Radioimmuntest sind alle Epitope des Insulinmoleküls für die IAA zugänglich, außerdem wird das Insulin in geringerer Konzentration als im ELISA eingesetzt. Beim ELISA ist das Insulin an der Festphase gebunden, wodurch einige Epitope verdeckt sein können.

Diagnostische Wertigkeit. Diabetiker im Alter von weniger als fünf Jahren weisen IAA in 90–100 % aller untersuchten Fälle auf, während die Antikörperprävalenz bei Kindern von über zwölf Jahren nur noch bei etwa 40 % liegt – im Erwachsenenalter nimmt sie noch weiter ab. Besondere Bedeutung besitzen die IAA als additiver Marker für die Diabetesprädiaktion im Kindesalter, besonders in Kombination mit den GADA, wobei eine höhere Konzentration der IAA mit einem höheren Erkrankungsrisiko assoziiert ist. Der prognostische Wert der IAA allein ist unbedeutend. Um ein mögliches Diabetesrisiko im individuellen Fall gut abschätzen zu können, sollte eine Kombination aller Diabetes-mellitus-relevanten Autoantikörper (GADA, IA2A, IAA, ICA) getestet werden. Ist einer der Parameter positiv, kann man versuchen, den Ausbruch eines Diabetes mellitus durch geeignete Maßnahmen zu verhindern: Immunsuppression oder Diabetiker-Diät (unbeschäftigte Pankreasinseln exponieren weniger Autoantigene) über mehrere Jahre.

Literatur. Pozzilli P, Manfrini S, Monetini L (2001) Biochemical markers of type 1 diabetes: clinical use. *Scand J Clin Lab Invest* 61 (Suppl 235):38–44
Kiechle FL, Moore KH (2001) Insulin action and the clinical laboratory. *J Clin Ligand Assay* 24:217–228

Autoantikörper gegen intestinale Becherzellen

▶ Becherzell-Antikörper

Autoantikörper gegen Kollagen

▶ Kollagen-Antikörper

Autoantikörper gegen Ku

▶ Ku-Antikörper

Autoantikörper gegen Laktoferrin

▶ Laktoferrin-Antikörper

Autoantikörper gegen Lamin-B-Rezeptoren

▶ Lamin-B-Rezeptor-Antikörper

Autoantikörper gegen Leber-Niere-Mikrosomen

▶ LKM-1-Antikörper

Autoantikörper gegen Leber-Pankreas-Antigen

▶ SLA-Antikörper

Autoantikörper gegen Leber-Zytosol-Antigen 1

▶ LCI-Antikörper

Autoantikörper gegen lösliches Leberantigen

▶ SLA-Antikörper

Autoantikörper gegen Mi-2

▶ Mi-2-Antikörper

Autoantikörper gegen Mitochondrien

▶ Antimitochondriale Antikörper

Autoantikörper gegen muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK)

▶ MuSK-Antikörper

Autoantikörper gegen Myelin

▶ Myelin-Antikörper

Autoantikörper gegen Myelin-assoziiertes Glykoprotein

▶ Myelin-assoziiertes Glykoprotein-Antikörper

Autoantikörper gegen Myeloperoxidase

▶ Myeloperoxidase-Antikörper

Autoantikörper gegen Nukleoli

▶ Antinukleoläre Antikörper

Autoantikörper gegen Nukleosomen

▶ Nukleosom-Antikörper

Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene

Synonym(e). Anti-neuronale Autoantikörper

Englischer Begriff. autoantibodies against onco-neuronal antigens

Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene - Tab. 1

Name	alternative Bezeichnung	Antigen	Funktion	neurologisches Syndrom	häufigste Tumore
Anti-Hu	ANNA-1	Hu-Proteine	RNA-Bindung	Enzephalomyelitis, Neuropathie	SCLC, Neuroblastom
Anti-Ri	ANNA-2	NOVA	RNA-Bindung	POMA	Mamma-Ca, SCLC
Anti-PP	ANNA-3	170 kDa	Unbekannt	Neuropathie, PKD, PLE	SCLC
Anti-Yo	PCA-1	cdr2, cdr62	DNA-Bindung	PKD	Ovarial-, Mamma-, Uterus-Ca
Anti-Amphiphysin		Amphiphysin	Vesikel Endozytose	Stiff-Man-Syndrom	Mamma-Ca, SCLC
Anti-CV-2	Anti-CRMP5	CRMP5	Neuronale Entwicklung	Enzephalitis	SCLC, Thymom
Anti-Ma		Ma Proteine	Unbekannt	Rhombenzephalitis, PLE	Mamma-Ca, verschiedene
PCA-2	Purkinjenzell-Antikörper	280 kDa	Unbekannt	Enzephalitis, LEMS, Neuropathie	SCLC
Anti-Recoverin		Recoverin	Retina	Retinopathie	Lungen-Ca
Anti-Ta/Ma2		Ma Proteine	Unbekannt	PLE, Rhombenzephalitis	Hoden-Ca
Anti-Titin		Titin	Muskelfilament	Myasthenia gravis	Thymom
Anti-Tr	PCA-Tr	Unbekannt	Unbekannt	PKD	M. Hodgkin

Definition. Onkoneuronale Antigene sind sowohl in verschiedenen Tumoren, als auch in normalen Zellen des Zentralen Nervensystems zu finden. Sie stehen in Zusammenhang mit paraneoplastischen neurologischen Syndromen - denjenigen Komplikationen von Tumorerkrankungen, die nicht durch den Tumor, seine Metastasen oder durch vaskuläre, infektiöse, metabolische bzw. therapiebedingte Ursachen ausgelöst werden.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma, Liquor

Probenstabilität. Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

Analytik. Goldstandard für die Untersuchung der Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene und die Abgrenzung zu nicht-neuronenspezifischen Autoantikörpern ist der indirekte Immunfluoreszenztest (IIFT) mit Gefrierschnitten folgender Primatengewebe: Peripherer Nerv, Kleinhirn, Großhirn, fetaler Darm, Leber. Es werden zwei Ausgangsverdünnungen parallel angesetzt, 1:10 und 1:100, untersucht werden die Immunglobulinklassen IgA, IgG und IgM. Positive Ergebnisse können mit Hilfe von Immunblots bestätigt werden: Dazu verwendet man Westernblots mit Kleinhirnextrakt oder Linienblots mit rekombinanten Antigenen. Westernblots bieten das komplette Antigenespektrum, wohingegen Linienblots nur eine Auswahl rekombinanter Antigene aufweisen; sie sind jedoch in einigen Fällen leichter abzulesen.

Referenzbereich — Erwachsene. negativ

Referenzbereich — Kinder. negativ

Diagnostische Wertigkeit. Zwei Drittel der Patienten mit paraneoplastischen neurologischen Syndromen weisen

Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene im Serum oder im Liquor auf. Dieser Befund ist oft das erste Zeichen des zugrundeliegenden Tumors. Er beweist nicht nur die paraneoplastische Ätiologie, sondern erleichtert auch aufgrund der Assoziation mit bestimmten Tumortypen die Tumorsuche.

Klinisch relevante Antikörper als Marker einer paraneoplastischen Ätiologie (zum Teil nach Voltz, 2002)

(In der Tabelle 1 verwendete Abkürzungen: CRMP collapsin response mediator protein, Anti-PP Autoantikörper gegen Purkinjenzellkerne und Podocytenkerne der Nierenglomeruli = ANNA 3, LEMS Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom, PKD paraneoplastische Kleinhirndegeneration, PLE paraneoplastische limbische Enzephalitis, POMA paraneoplastische Opsoklonus-Myoklonus-Ataxie, SCLC kleinzelliges Bronchialkarzinom).

Literatur. Voltz R (2002) Paraneoplastische neurologische Autoimmunerkrankungen. Nervenarzt 73:909-929

Autoantikörper gegen oxidiertes LDL

► oxLDL-Antikörper

Autoantikörper gegen p53

► p53-Antikörper

Autoantikörper gegen Pankreasinseln

► Inselzell-Antikörper

Autoantikörper gegen Pankreassekret

► Pankreas Azinuszell-Antikörper

Autoantikörper gegen Parietalzellen

► Parietalzell-Antikörper

Autoantikörper gegen PCNA

▶ PCNA-Antikörper

Autoantikörper gegen Phospholipide

▶ Phospholipid-Antikörper

Autoantikörper gegen PM-1

▶ PM/Scl-Antikörper

Autoantikörper gegen PM/Scl

▶ PM/Scl-Antikörper

Autoantikörper gegen Proteinase 3

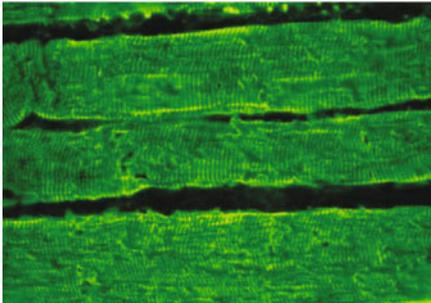
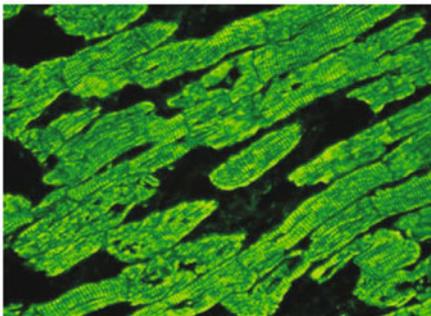
▶ Proteinase 3-Antikörper

Autoantikörper gegen Prothrombin

▶ Prothrombin-Antikörper

Autoantikörper gegen Purkinjezell-Zytoplasma

▶ Yo-Antikörper

Autoantikörper gegen quergestreifte Muskulatur**Englischer Begriff.** autoantibodies against striated muscle**Definition.** Autoantikörper gegen quergestreifte Muskulatur reagieren mit verschiedenen Proteinen der Skelett- oder Herzmuskulatur. Eines der Zielantigene ist das Pro-**Autoantikörper gegen quergestreifte Muskulatur** · Abb. 1 Antikörper gegen quergestreifte Muskulatur. Substrat Skelettmuskel, Prim.**Autoantikörper gegen quergestreifte Muskulatur** · Abb. 2 Antikörper gegen quergestreifte Muskulatur. Substrat Herzmuskel, Prim.

tein Titin, dessen physiologische Funktion darin besteht, eine Überdehnung der Muskelfasern zu verhindern.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma**Probenstabilität.** Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.**Analytik.** Im indirekten Immunfluoreszenztest mit den Substraten Skelett- und/oder Herzmuskulatur (Ausgangsverdünnung 1:100) ergibt sich bei einer positiven Reaktion eine charakteristische Querstreifung des Gewebes.Zum Nachweis der Autoantikörper gegen ▶ **Titin** bedient man sich monospezifischer ELISA, da sie mittels IIFT nicht eindeutig von anderen Autoantikörpern mit dem gleichen Fluoreszenzbild abgegrenzt werden können.**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ**Referenzbereich — Kinder.** negativ**Indikation.** Autoantikörper gegen quergestreifte Muskulatur kommen bei Myasthenia-gravis-Patienten mit einer Prävalenz von 70 % vor und können die Diagnose absichern. Allerdings haben nur hohe Antikörper-Titer ab 1:1.000 diagnostische Relevanz. Darüber hinaus sind diese Antikörper auch bei der serologischen Untersuchung von Patienten mit verschiedenen entzündlichen Myopathien (in niedrigeren Titern) feststellbar (Polymyositis und andere). Ebenso finden sich diese Autoantikörper bei Chagas-Kranken im chronischen Stadium. Sie können asymptomatisch gelegentlich bei Patienten mit M. Basedow oder Autoimmun-Polyendokrinopathie auftreten.**Literatur.** Strauss AJ, Seegal BC, Hsu KC et al (1960) Immunofluorescence demonstration of a muscle binding, complement-fixing serum globulin fraction in myasthenia gravis. Proc Soc Exp Biol Med 105:184–191**Autoantikörper gegen ribosomales P-Protein**

▶ Ribosomale Phosphoprotein-Antikörper

Autoantikörper gegen Ribosomen

▶ Antiribosomale Antikörper

Autoantikörper gegen Schilddrüsen-Mikrosomen

▶ Thyreoperoxidase-Antikörper

Autoantikörper gegen Signal-Erkennungspartikel

▶ SRP54-Antikörper

Autoantikörper gegen Sm

▶ Sm-Antikörper

Autoantikörper gegen spannungsgesteuerte (spannungabhängige) Calciumkanäle

▶ Calciumkanal-Antikörper

Autoantikörper gegen Spermatozoen (beim Mann)

▶ Spermatozoen-Antikörper

Autoantikörper gegen SS-A

▶ Ro/SS-A-Antikörper

Autoantikörper gegen SS-B

▶ La/SS-B-Antikörper

Autoantikörper gegen ssDNA

▶ Einzelstrang-DNA-Antikörper

Autoantikörper gegen Stachelzell-Desmosomen

▶ Desmoglein-Antikörper

Autoantikörper gegen Steroidhormonproduzierende Zellen

▶ Autoantikörper gegen steroidproduzierende Zellen

Autoantikörper gegen Steroidhormonproduzierende Zellen der Nebennierenrinde

▶ Nebennierenrinden-Antikörper

Autoantikörper gegen steroidproduzierende Zellen

Synonym(e). Autoantikörper gegen Steroidhormonproduzierende Zellen

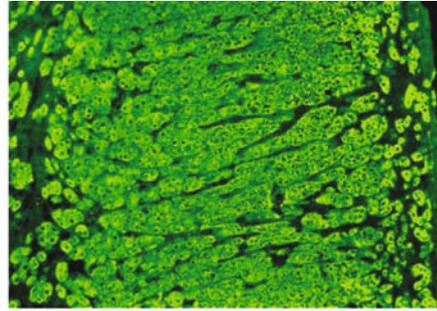
Englischer Begriff. steroid hormone producing cell autoantibodies

Definition. Autoantikörper gegen Steroidhormonproduzierende Zellen richten sich gegen Zielantigene folgender endokriner Organe: Nebennierenrinde (Zonae glomerulosa, fasciculata und reticularis), Ovarien (Thecazellen, Corpus luteum), Testes (Leydig'sche Zwischenzellen) und Plazenta (Syncytiotrophoblast).

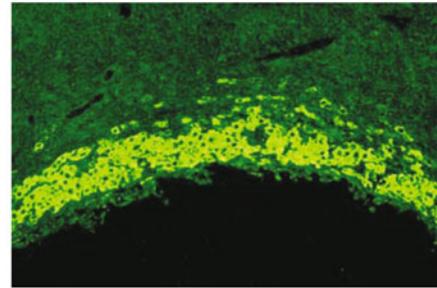
Funktion und Pathophysiologie. Zielantigene dieser Autoantikörper sind mehrere an der Synthese der Steroidhormone beteiligte Enzyme, vor allem die Steroid-21-Hydroxylase (21-OH), die Steroid-17- α -Hydroxylase (17-OH) und das Cytochrom-P450 side chain cleavage enzyme (P450_{sc}). 21-OH kommt nur in der Nebennierenrinde vor und wandelt dort 17- α -Progesteron und Progesteron in 11-Desoxykortisol und Desoxykortikosteron um. 17-OH wird in den Gonaden und in der Nebenniere exprimiert, während P450_{sc} in Nebenniere, Gonaden und Plazenta exprimiert wird.

Die Autoantikörper sind assoziiert mit dem Morbus Addison und mit verschiedenen Formen der Autoimmun-Polyendokrinopathie (APE). Von diesen ist der seltene Typ 1 ein Syndrom mit mukocutaner Candidiasis, Hypoparathyreoidismus, Morbus Addison und hypergonadotropem Hypogonadismus. Die häufigeren APE-Typen 2 und 3 sind definiert als Kombinationen von Autoimmunthyreoiditis, Autoimmun-Diabetes-mellitus, Vitiligo, Perniziöse Anämie und (nicht Typ 3) Morbus Addison.

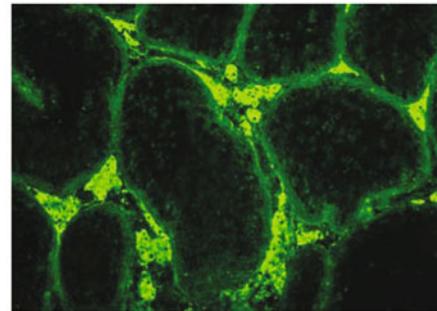
Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum



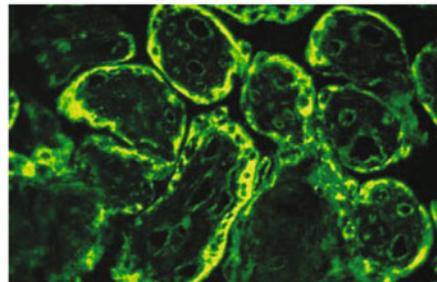
Autoantikörper g. steroidproduzierende Zellen · Abb. 1 Antikörper gegen Nebennierenrinde. Substrat Nebenniere, Prim.



Autoantikörper g. steroidproduzierende Zellen · Abb. 2 Antikörper gegen Thecazellen. Substrat Ovar, Prim.



Autoantikörper g. steroidproduzierende Zellen · Abb. 3 Antikörper gegen Leydig'sche Zwischenzellen. Substrat Testis, Prim.



Autoantikörper g. steroidproduzierende Zellen · Abb. 4 Antikörper gegen Syncytiotrophoblast. Substrat Plazenta, Prim.

Probenstabilität. Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

Analytik. Die indirekte Immunfluoreszenz mit Gefrierschnitten der Organe Nebennierenrinde, Ovar, Plazenta und Testis ist die Hauptnachweismethode für Autoantikörper gegen Steroidhormon-produzierende Zellen. Einstiegsverdünnung ist 1:10. Untersucht werden mit trivalenten FITC-markierten Antisera alle drei Immunglobulinklassen: IgA, IgG und IgM.

Daneben werden Antikörper gegen die einzelnen an der Hormonsynthese beteiligten Enzyme mit Radioimmunoassays unter Anwendung der Immunpräzipitation bestimmt.

Wegen des Zusammenhangs der Autoimmun-Polyendokrinerkrankungen mit weiteren relevanten Autoantikörpern werden in der Immunfluoreszenz zusätzlich zu den oben genannten Organen oft auch noch eingesetzt: Primatmagen (Belegzell-Antikörper), Schilddrüse (Antikörper gegen Thyreoperoxidase), Nebenschilddrüse, Pankreas (Antikörper gegen Inselzellen) und quergestreifte Muskeln. Solche Antikörper-Profile werden am einfachsten unter Verwendung moderner "Biochip-Mosaiken" untersucht.

Indikation. Autoantikörper gegen Steroidhormon-produzierende Zellen sind mit Morbus Addison (vgl. ▶ **Nebennierenrinden-Antikörper**) und Autoimmun-Polyendokrinerkrankungen (APE) assoziiert. Bei isolierter Unterfunktion der Gonaden außerhalb eines Morbus Addison oder einer APE spielen diese Autoantikörper nur ausnahmsweise eine Rolle.

Interpretation. Im Vordergrund stehen Antikörper gegen 21-OH, die in einem gemischten Autoimmunadrenalis-Kollektiv bei 64 bis 76 % der Fälle gefunden werden. Erfasst man nur die frisch erkrankten Patienten, dann steigt die Prävalenz auf nahezu 100 %. Anti-21-OH können bereits vor dem Ausbruch der Erkrankung im Serum festgestellt werden (ein M. Addison wird erst manifest, wenn 90 % der Nebenniere verloren sind). Anti-17OH und Anti-P450_{sc} sind bei Autoimmunadrenalis selten, wenn sie aber bei dieser Krankheit auftreten, deuten sie die Entwicklung einer Autoimmun-Polyendokrinerkrankung (Typen 1 und 2) an.

Ein Fünftel der Anti-17OH- und Anti-P450_{sc}-positiven Seren enthält kein Anti-21OH (bei Verdacht auf eine APE Typ 2 reicht es also nicht aus, sich allein auf das Anti-21OH-Ergebnis (bzw. auf die IIFT mit Nebenniere als Substrat) zu verlassen, auch in der Fluoreszenz müssen zusätzlich zur Nebenniere Testis und Ovar einbezogen werden).

Autoantikörper gegen steroidproduzierende Zellen - Tab. 1

Prävalenz (%)	Anti-21-OH	Anti-17-OH	Anti-P450 _{sc}
Morbus Addison	64-100	5	9
APE Typ 1	64	55	45
APE Typ 2	96	33	42
Nur Ovarialinsuff.	0	6	0

Literatur. Anderson JU, Goudie RB, Gray K et al (1968) Immunological features of idiopathic Addison's disease:

an antibody to cells producing steroid hormones. Clin Exp Immunol 3:107-117

Betterle C, Dal Pra C, Mantero F et al (2002) Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: Autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. Endocrine Reviews 23:327-364

Seissler J, Schott M, Steinbrenner H et al (1999) Autoantibodies to adrenal cytochrome P450 antigens in isolated Addison's disease and autoimmune polyendocrine syndrome type II. Exp Clin Endocrinol Diabetes 107:208-213

Autoantikörper gegen Thyreoglobulin

▶ Thyreoglobulin-Antikörper

Autoantikörper gegen Titin

▶ Titin-Antikörper

Autoantikörper gegen TSH-Rezeptoren

▶ TSH-Rezeptor-Antikörper

Autoantikörper gegen U1-RNP

▶ U1-RNP-Antikörper

Autoantikörper gegen Vasopressin-produzierende Zellen

Synonym(e). Anti-VPZ

Englischer Begriff. autoantibodies to arginine vasopressin producing cells, AVPCAb

Definition. Autoantikörper gegen Vasopressin-produzierende Zellen kommen beim zentralen idiopathischen Diabetes insipidus vor. Autoimmunprozesse in Hypothalamus und Hypophyse führen dabei zu einer verminderten Synthese und Sekretion des Hormons Vasopressin (Alduretin).

Funktion und Pathophysiologie. Das Antidiuretische Hormon (ADH, Alduretin, Vasopressin) wird in den Nuclei supraoptici und paraventriculares des Hypothalamus produziert und in Abhängigkeit von der Plasma-Osmolalität vom Hinterlappen der Hypophyse ausgeschüttet. In den Sammelrohren der Niere werden durch das Hormon Aquaporine aktiviert, die die Sammelrohre für Wasser durchlässig machen und dadurch die Konzentrationsleistung der Niere erhöhen. Ein Mangel an ADH führt zu einem Diabetes insipidus.

Autoimmunreaktionen gegen den Hypothalamus und gegen die Hypophyse tragen zur Hälfte der Fälle mit Diabetes insipidus centralis bei. Sie sind mit Autoantikörpern gegen Vasopressin-produzierende Zellen assoziiert.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Probenstabilität. Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

Analytik. Autoantikörper gegen Vasopressin-produzierende Zellen werden durch indirekte Immunfluoreszenz bestimmt. Als Substrate setzt man Gefrierschnitte des Hypothalamus (Primatengewebe, suprasellärer Bereich: Es ist nicht erforderlich, die Nuclei supraoptici und paraventricularis herauszupräparieren) und des Hypophysenhinterlappens ein. Die Ausgangsverdünnung des Serums liegt

bei 1:10, es werden Antikörper der Immunglobulinklassen IgA, IgG und IgM untersucht.

Bei einem Teil der Patienten mit autoimmunbedingtem Diabetes insipidus centralis lassen sich keine Anti-VPZ nachweisen. Wegen der Assoziation der Erkrankung mit verschiedenen Formen der Autoimmun-Polyendokrinoopathie ist es daher sinnvoll, die bei diesen Krankheitsbildern relevanten Autoantikörper mitzuerfassen: Für die indirekte Immunfluoreszenz werden zusätzlich Gefrierschnitte der Organe Nebenniere, Ovar, Plazenta und Testis, Schilddrüse, Primatenmagen, Pankreas und quergestreifte Muskeln eingesetzt. Solche Antikörper-Profile werden am einfachsten unter Verwendung moderner "Biochip-Mosaiken" erstellt.

Referenzbereich — Erwachsene. negativ

Referenzbereich — Kinder. negativ

Indikation. Anti-VPZ werden untersucht bei Verdacht auf autoimmunogenen Diabetes insipidus centralis. Es empfiehlt sich, Anti-VPZ auch bei Patienten mit Autoimmun-Polyendokrinoopathie zu bestimmen, zum Nachweis eines latenten Diabetes insipidus mit der Chance, durch eine prophylaktische Therapie mit Desmopressin einen Ausbruch der Erkrankung zu verzögern oder zu vermeiden.

Interpretation. Der Autoantikörper-Nachweis zeigt einen Autoimmun-Hintergrund des zentralen Diabetes insipidus an.

Diagnostische Wertigkeit. Die Bestimmung der VPZ-Antikörper kann dazu beitragen, einen autoimmunen zentralen von einem renalen Diabetes insipidus und von verschiedenen anderen Ursachen des zentralen Diabetes insipidus zu unterscheiden: Tumoren, Tuberkulose und Sarkoidose im Bereich der Hypophyse, vererbte Formen, Hypoxie, Ischämie, intracraniale Verletzungen und andere. Prävalenz und Titer der VPZ-Antikörper sind bei Ausbruch des autoimmun bedingten Diabetes insipidus sehr hoch, fehlen sie zu diesem Zeitpunkt, kann man eine Autoimmunpathogenese nahezu ausschließen.

Ein kleiner Teil der Patienten mit endokrinen Autoimmunerkrankungen ohne manifesten Diabetes insipidus entwickelt diese Symptomatik im Laufe weniger Jahre, hier haben die Anti-VPZ einen hohen prädiktiven Aussagewert.

Für eine Autoimmunpathogenese eines zentralen Diabetes insipidus spricht neben der Präsenz der Anti-VPZ ein Alter des Patienten von weniger als 30 Jahren, das gleichzeitige Vorliegen anderer endokriner Autoimmunerkrankungen und eine durch Nuklearmagnetresonanztomographie nachweisbare Verdickung des Hypophysenstiels – das sichtbare Zeichen der vorhandenen lymphozytären Infundibuloneurohypophysitis.

Literatur. Scherbaum WA, Bottazzo GF (1983) Autoantibodies to vasopressin cells in idiopathic diabetes insipidus: evidence for an autoimmune variant. *Lancet* 23:897–901
Pivonello R, De Bellis A, Faggiano A et al (2003) Central diabetes insipidus and autoimmunity: relationship between the occurrence of antibodies to arginine vasopressin-secreting cells and clinical, immunological, and radiological features in a large cohort of patients with central diabetes insipidus of known and unknown etiology. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1629–1636

Autoantikörper gegen Zellkerne

▶ Antinukleäre Antikörper

Autoantikörper gegen Zellkerne neuronaler Zellen Typ 1

▶ Hu-Antikörper

Autoantikörper gegen Zellkerne neuronaler Zellen Typ 2

▶ Ri-Antikörper

Autoantikörper gegen Zentriolen

▶ Centriol/Centrosom-Antikörper

Autoantikörper gegen Zentromere

▶ Anti-Centromer-Antikörper

Autoantikörper gegen zytosolisches Leberantigen Typ 1

▶ LCI-Antikörper

Autoantikörperbildung

Synonym(e). Bildung von Antikörpern gegen Autoantigene

Englischer Begriff. production of autoantibodies

Definition. Bildung von Antikörpern, die gegen Antigen-Determinanten des eigenen Organismus gerichtet sind.

i Die Bildung von Autoantikörpern geschieht durch Plasmazellen, die sich aus autoreaktiven B-Zellen entwickeln.

Mechanismen, die zur Bildung von Autoantikörpern führen, siehe ▶ Autoimmunität.

Autoimmunantwort, zelluläre

▶ T-Lymphozyten, autoreaktive

Autoimmunität

Synonym(e). Autoimmunreaktion

Englischer Begriff. autoimmunity, autoimmune reaction

Definition. Reaktivität des Immunsystems gegen körpereigenes Gewebe.

i Der Organismus verliert partiell die Fähigkeit, eigene von körperfremden Antigenen zu unterscheiden. Autoimmunreaktionen treten auf, sobald Schutzmechanismen ausfallen, die eine Reaktion des Immunsystems eines Organismus gegen seine Autoantigene verhindern, oder wenn durch besondere Ereignisse Autoimmunreaktionen stimuliert werden. Mehrere Pathomechanismen können zur Autoimmunität führen:

Aktivierung autoreaktiver Lymphozyten: Während der Selektionsprozesse, mit deren Hilfe autoreaktive Zellen aussortiert werden sollen, gelingt es den Lymphozyten, einer Eliminierung oder Inaktivität zu entgehen. Diese Zellen können später entweder spezifisch durch Autoantigene oder unspezifisch durch endogene oder exogene Faktoren aktiviert werden und Autoimmunreaktionen auslösen. Zelluläre Autoimmunität: Autoreaktive T-Lymphocyten infiltrieren die betroffenen Gewebe und eliminieren die tragenden Zellen durch cytotoxische Effektormechanismen. Ein Beispiel für eine T-Lymphocyten-vermittelte Autoimmunreaktion ist die Zerstörung der Langerhans'schen Zellen im Pankreas bei Diabetes mellitus Typ I. Humorale Autoimmunität: Autoreaktive B-

Lymphocyten entwickeln sich zu Plasmazellen, die gegen Autoantigene gerichtete Antikörper produzieren (Autoantikörper). Infolge der Immunreaktion mit den entsprechenden Zielantigenen wird das Komplementsystem aktiviert und schließlich eine Entzündungsreaktion herbeigeführt, mit nachfolgender Gewebeschädigung, an der Makrophagen und Granulozyten beteiligt sind. Zu den humoral vermittelten Autoimmunerkrankungen mit der hier geschilderten Pathogenese gehören beispielsweise Lupus erythematoses disseminatus, Goodpasture-Syndrom oder Bullöses Pemphigoid.

Fehlende Schutzmechanismen: Im Rahmen physiologischer Vorgänge sterben Zellen im Körper ab und werden durch das Immunsystem eliminiert. Dazu muss es in der Lage sein, zwischen lebenden und toten körpereigenen Zellen zu unterscheiden. Vermutlich senden lebende Zellen bestimmte Signale aus, die sie vor einem Angriff durch das Immunsystem schützen (diskutiert wird in diesem Zusammenhang beispielsweise die Oberflächenexpression von HLA-DR). Tote Zellen sind dazu nicht mehr in der Lage und werden vom Immunsystem angegriffen und beseitigt. Wenn dieser Schutzmechanismus bei einem lebensfähigen Organ nicht mehr funktioniert, kommt es zu Autoimmunreaktionen, die sich aber gegen das ganze Organ richten und nicht gegen ein einzelnes, etwa abgewandeltes Autoantigen. Möglicherweise lässt sich dadurch erklären, weshalb man z.B. bei einer Autoimmun-Thyreoiditis häufig nebeneinander Autoantikörper gegen mehrere Schilddrüsenantigene findet: gegen den TSH-Rezeptor, gegen Thyreoglobulin und gegen Thyreoperoxidase. Auch bei Autoimmun-Diabetes-mellitus kommen oft beim selben Patienten mehrere, gegen den endokrinen Pankreasanteil gerichtete Autoantikörper vor, die Inseln zeigen eine (frustrante?) Überexpression von HLA-DR. Ein weiteres Beispiel ist die Myasthenia gravis.

Genetische Prädisposition: Bei vielen Autoimmunerkrankungen ist über einen Zusammenhang zwischen dem HLA-Phänotyp und dem Auftreten der Krankheit berichtet worden. Darüber hinaus spielt offenbar auch das Geschlecht eine Rolle, da manche Erkrankungen deutlich häufiger bei Frauen auftreten (z.B. Multiple Sklerose, Lupus erythematoses disseminatus, Primär-biliäre Leberzirrhose, Bullöses Pemphigoid).

Freisetzung isolierter Antigene: Im Körper gibt es mehrere sog. immunprivilegierte Bereiche, die durch spezielle Barrieren (z.B. Blut-Hirn-Schranke) vom Immunsystem getrennt sind. Dazu zählen unter anderem Hoden, Auge und Gehirn. Eine Immunreaktion gegen Autoantigene dieser Gewebe findet normalerweise nicht statt. Werden sie jedoch als Folge von Gewebeschädigungen (Verletzungen, Operationen o.ä.) dem Immunsystem in ungewöhnlicher Weise exponiert, rufen sie eine Autoaggression hervor. So findet man z.B. nach Vasektomien gelegentlich Autoantikörper gegen Spermatozoen. Ebenso kann nach der Verletzung eines Auges und dem Freisetzen Augen-spezifischer Antigene in den Blutkreislauf eine Autoimmunreaktion sowohl gegen das betroffene, als auch gegen das gesunde Auge erfolgen (sympathische Ophthalmie).

Kreuzreaktionen bei Infektionen: Die Infektion des Organismus mit Bakterien, Viren oder Parasiten führt zu einer Immunreaktion und zur Bildung von Antikörpern. Wenn die Zielantigene dieser Antikörper eine große Ähnlichkeit mit körpereigenen Antigenen aufweisen (molekulare Mimikry), können Kreuzreaktionen auftreten. Eine Immunreaktion gegen körpereigenes Gewebe ist die Folge, wie z.B. eine Autoimmunreaktion gegen Nieren- oder Herzwewebe nach einer Streptokokkeninfektion oder eine Enzephalitis nach Tollwutimpfung.

Paraneoplastische Syndrome: Entwickelt sich ein Tumor im Körper, kann es zu einer tumorspezifischen Immunre-

aktion und zur Bildung von Antikörpern kommen. Falls die Antikörper, die ursprünglich gegen Tumorantigene gerichtet sind, mit Autoantigenen kreuzreagieren, können verschiedene Erkrankungen die Folge sein, wie z.B. das paraneoplastische Kleinhirnsyndrom: Hier entwickeln sich im Zusammenhang mit z.B. einem Ovarialkarzinom Autoantikörper gegen die Purkinjezellen des Kleinhirns (Yo).

Autoimmunreaktion

► Autoimmunität

Autoimmunreaktion, T-Zell-vermittelte

► T-Lymphozyten, autoreaktive

Autoimmun-Regulator

Synonym(e). AIRE

Englischer Begriff. autoimmune regulator (AIRE)

Definition. Mit Autoimmun-Regulator (AIRE) wird das defekte Gen bezeichnet, welches für die autoimmun bedingte Polyendokrinopathie Candidiasis ektodermale Dystrophie (APECED), eine seltene monogenetische, systemische Autoimmunerkrankung, charakteristisch ist.

i APECED (Autoimmunbedingte Polyendokrinopathie Candidiasis ektodermale Dystrophie) ist eine seltene monogenetische, systemische Autoimmunerkrankung, bei der es zu einer großen Vielfalt von Autoimmunreaktionen gegen endokrine und nichtendokrine Organe kommt. Das klinische Spektrum von APECED wird durch autoimmunbedingte Polyendokrinopathien, chronische Candidiasis der Schleimhäute und ektodermale Dystrophien gekennzeichnet. Die Polyendokrinopathien schließen Hypoparathyreose, adrenokortikalen Ausfall, Insulin-abhängigen Diabetes mellitus, Fehlentwicklung der Keimdrüsen und Hypothyreose mit ein. Die Symptome beginnen normalerweise in der Kindheit und prägen sich im Laufe des Lebens zunehmend aus. APECED ist eine autosomal rezessive Erkrankung und wird nach den Mendel'schen Regeln vererbt. Die Krankheit ist nicht mit der HLA-Region assoziiert. Der APECED-Locus wurde auf Chromosom 21q22.3 kartiert. Das APECED-Gen wurde durch die genomische Sequenzierung identifiziert und AIRE (Autoimmun-Regulator) genannt. Veränderungen im AIRE-Gen (Mutationen) wurden in allen analysierten APECED-Patienten gefunden. Das AIRE-Gen wird in größerem Maß im Thymus (medulläre Epithelzellen, Monozyten/dendritische Zellen), Pankreas, der Nebennierenrinde und der Testes sowie in den Lymphknoten, der Milz und den peripheren Blutzellen exprimiert. Es codiert für ein Protein mit einer Molmasse von 58 kD (545 Aminosäuren), welches hauptsächlich im Zellkern lokalisiert ist. Das Protein enthält Strukturmodule, die charakteristisch für Transkriptionsregulatoren sind. Es spielt eine Rolle bei der Ausbildung der Immuntoleranz.

Literatur. Notarangelo LD, Mazza C, Forino C et al (2004) AIRE and immunological tolerance: insights from the study of autoimmune polyendocrinopathy candidiasis and ectodermal dystrophy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 4:491–496

Meriluo T, Halonen M, Peltö-Huikko M et al (2001) The autoimmune regulator: a key toward understanding the molecular pathogenesis of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Keio J Med* 50:225–239

Nagamine K, Peterson P, Scott HS et al (1997) Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet* 17:393–398

Autoklav

Synonym(e). Dampfdruckapparat

Englischer Begriff. autoclave

Definition. Spezialgefäß für die Anwendung von Überdruck und erhöhter Temperatur, z.B. für die Sterilisation mit gespanntem Dampf.

i von griech.: autos = selbst und lat.: clavis = Schlüssel; abgeleitete Bezeichnung für einen Dampfdruckapparat zur Entkeimung oder Sterilisation von festen oder flüssigen Materialien sowie medizinischer Geräte unter erhöhtem Druck. Dabei werden die zu sterilisierenden Güter bei einer bestimmten Temperatur (i.d.R. 120 °C) eine bestimmte Zeit lang der Einwirkung gesättigten, gespannten Wasserdampfes (i.d.R. bei einem Dampfdruck von ~ 196 kPa) ausgesetzt. Im Wesentlichen besteht ein Autoklav aus einem metallenen gelochten Kessel, in den das Desinfektionsgut gepackt wird, und einem Wasserdampf-erzeuger. Die in der Inaktivierungskammer und im Inaktivierungsgut befindliche Luft wird vor Beginn der Einwirkdauer durch Verdrängen oder Evakuieren entfernt. Die Abnahme der Keime beim Autoklavieren folgt einer Reaktion 1. Ordnung. Zur Überwachung der Sterilisation verwendet man spezielle Sterilisationsindikatoren und -etiketten bzw. Sporen von *Bacillus stearothermophilus*, die in gebrauchsfertiger Form z.B. als Sterikon-Testampulle bezogen werden können.

Literatur. Lindl T, Bauer J (1994) Zell- und Gewebekultur: Einführung in die Grundlagen sowie ausgewählte Methoden und Anwendungen. 3. Aufl. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart Jena New York

Automatisierung

Englischer Begriff. automation

Definition. Bezeichnet den Einsatz von Kombinationen instrumenteller und mechanischer Einrichtungen zum Ersatz, zur Verbesserung, Erweiterung oder Unterstützung der menschlichen Arbeitsleistung und -fähigkeiten in einem Prozess, in dem zumindest ein Hauptarbeitsgang ohne Eingriff durch das Bedienungspersonal durch ein rückkoppelndes System gesteuert wird.

i Der Vorgang einer klinisch-chemischen Analyse beinhaltet die präanalytische Phase mit Patientenvorbereitung und Primärproben(Spezimen-)nahme, die analytische Phase mit Probenvorbereitung, Probenaufbereitung, Messvorgang und Messwertverarbeitung sowie die postanalytische Phase mit Befundung und klinischer Befundverwertung (s. a. ► **Befunderstellung**, Teilschritte der). Die Schritte der analytischen Phase sind heute für die meisten klinisch-chemischen Analysen weitgehend mechanisiert. Dies betrifft z.B. den Einsatz von Schüttelmaschinen, Zentrifugen, Pipettierstationen und Dilutoren. Analysenverfahren unter Einsatz derartiger mechanischer Module werden als teilmechanisiert oder wenn Probenvorbereitung und Messvorgang kombiniert mechanisiert durchgeführt werden als vollmechanisiert bezeichnet.

Von Automation spricht man erst, wenn ein bestimmter Prozessablauf nicht nur vollmechanisiert ist, sondern sich auch selbst steuern kann. Einfachstes Modell eines Automaten ist ein Thermostat, der die Temperatur eines Wasserbades selbständig misst, mit der Solltemperatur vergleicht und nach Bedarf die Heizung ein- oder ausschaltet. Es liegt eine geschlossene Prozesssteuerung durch einen Regelkreis vor, der u.a. einen Informationsrückfluss vom

Produkt (Wasserbadtemperatur) zum Regelement (hier Bimetallstreifen) beinhaltet.

Mechanisierung und Automatisierung haben die Entwicklung der klinisch-chemischen Analytik zu einem wesentlichen und validen Bestandteil der medizinischen Diagnostik entscheidend beeinflusst und gewinnen noch immer an Bedeutung. Zunächst standen einfache Teilfunktionen wie Zentrifugation, Schütteln, Rotation von Proben oder o.g. Thermostat im Vordergrund. Ein wichtiger Durchbruch gelang mit sog. Pipettierstationen, die das für eine richtige und präzise Analyse grundlegende Pipettieren von Proben mechanisieren und damit frei von zufälligen Fehlern durch das Laborpersonal machen.

Ein wichtiger Schritt in Richtung Automatisierung war die Einführung von ► **Analysegeräten** (Analyzer), die Probenvorbereitung, Messvorgang und Messwertverarbeitung in einem System vereinen, ohne dass manuelle Zwischenschritte erforderlich sind. Es handelt sich hierbei um vollmechanisierte Analysengeräte, die oft schon als Analysenautomaten ("Autoanalyzer") bezeichnet werden, ohne dass sie die o.g. Kriterien für Automatisierung vollständig erfüllen. Die Fähigkeit moderer Analysengeräte z.B. ein zu geringes Probenvolumen, ein zu hohes Untergrundsignal (► **Grundrauschen**) oder ein über der Linearitätsgrenze liegendes Messsignal zu erkennen und eine entsprechende Zurückweisung der Probe, Kommentierung des Messergebnisses oder eine selbständige Probenverdünnung zu realisieren, rücken diese allerdings nahe an Analysenautomaten heran (wenn derartige Arbeitsgänge entsprechend o.g. Definition als Hauptarbeitsgänge bezeichnet werden können).

Mechanisierung und Automatisierung werden auch in den nächsten Jahren die Entwicklung der klinisch-chemischen Analytik prägen, wobei Personalreduktion und damit Kostensenkung sowie der Einsatz von sog. ► **Expertensystemen** zur (vollständigen) Interpretation einzelner oder mehrerer miteinander in direktem oder indirektem Zusammenhang stehender ► **Messgrößen** im Zentrum des Interesses stehen dürften.

Literatur. Kingston HM, Kingston ML (1994) Nomenclature in laboratory robotics and automation. IUPAC recommendations 1994. Pure & Appl Chem 66:609-630
Haeckel R et al (1995) Rationalisierung quantitativer Analysenverfahren. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart New York

Automatismen

Englischer Begriff. automatic calculations

Definition. Erzeugung, Veränderung oder Löschung von Daten aufgrund einer anderen Dateneingabe in der Labor-EDV.

i Aufgrund der Eingabe eines Laborwerts manuell oder via Online-Datenübertragung aus einem Analysegerät werden bestimmte Einträge für andere Analysen oder errechnete Kenngrößen generiert, bestimmte andere Werte gelöscht bzw. mit errechneten Werten überschrieben oder neue Analysen im Auftrag ergänzt.

Beispiel: Erweiterung des Laborauftrags um die Analyse CK-MB bei pathologisch gemessener Gesamt-CK, Löschung der Anforderung für direktes ► **Bilirubin** bei normalem Gesamt-Bilirubin.

Autopolyploidie

Englischer Begriff. autopolyploidy

Definition. Genommutation, bei der es zu einer Vervielfältigung (Polyploidisierung) des Genoms kommt.

i Bei dieser speziellen Form der Polyploidie kann es zur Ausbildung ganzzahliger Vielfacher (bis zum 8fachen und höher) des ursprünglichen ▶ **Chromosomensatzes** kommen.

Autoprothrombin II-A

▶ Protein C

Autoradiogramm

Englischer Begriff. autoradiograph

Definition. Expositionsbild einer ▶ **Autoradiographie**

i Eine radioaktiv markierte Verbindung (z.B. DNA, Protein) wird über die Schwärzung einer hochempfindlichen Filmemulsion, der ▶ **Autoradiographie**, nachgewiesen. Die Verbindung kann sich z.B. in einem Gel, auf einem Filter, in einem Chromatogramm oder in einem Gewebeschnitt befinden.

Autoradiographie

Synonym(e). Radioautographie

Englischer Begriff. autoradiography, radioautography

Definition. Indirekter Nachweis einer radioaktiven Substanz durch Exposition eines photographischen Films (Röntgenfilm).

Physikalisch-chemisches Prinzip. Bei der Autoradiographie wird die bei dem Zerfall freiwerdende Energie genutzt, um eine photographische Emulsion zu färben. Die zu erreichende Schwärzung ist abhängig von der Intensität der Strahlung und der Expositionszeit. Die Autoradiographie basiert auf den gleichen Prinzipien wie die Photographie, nur dass die Energie für die Umwandlung von Silberhaliden in metallisches Silber aus der im Untersuchungsobjekt selbst entstehenden, ionisierenden Strahlung und nicht aus dem Licht stammt. Bei der direkten Autoradiographie wird die strahlende Substanz direkt mit dem Röntgenfilm in Kontakt gebracht. Bei der Fluorographie wird die strahlende Fläche mit fluoreszierenden Chemikalien (z.B. 2,5-Diphenyloxyzol, Natriumsalicylat) überschichtet, die die radioaktive Strahlungsenergie in Fluoreszenz umwandeln. Bei der indirekten Autoradiographie werden spezielle Verstärkerfolien (intensifyer screens) eingesetzt, die die hochenergetische Strahlung absorbiert und in sichtbares Licht umwandelt, das zu einer Schwärzung der Photoemulsion führt.

Einsatzgebiet. In der Molekularbiologie wird dieses Verfahren eingesetzt, um radioaktiv markierte DNA, RNA oder Proteine nachzuweisen. Das Ergebnis dieser Analysen wird auch als ▶ **Autoradiogramm** bezeichnet.

Sensitivität. Die Sensitivität dieser Methode ergibt sich aus den charakteristischen Eigenschaften des verwendeten Radioisotops und der Art der von ihr erzeugten Strahlung. Die Methode wird insbesondere für die β -Strahler ^{32}P , ^{35}S , ^3H , sowie den β - und γ -Strahler ^{125}I verwendet.

Fehlermöglichkeit. Lichtdurchlässige oder mit Radioaktivität kontaminierte Expositionsammern oder Verstärkerfolien können spezifische Signale vortauschen.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Der Umgang mit radioaktiven Stoffen erfordert die Einrichtung spezieller Labors, die einer gesonderten Genehmigung durch zu-

ständige Behörden benötigen. Die Verwendung von Radioisotopen wird zunehmend durch nicht-radioaktive Markierungen, wie Fluoreszenzmarkierungen oder das Digoxigenin-System abgelöst.

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Die Autoradiographie ist in der Molekularbiologie, Biochemie und der klinischen Forschung weit verbreitet. Insbesondere die mit einzelnen Strahlern zu erreichenden hohen Sensitivitäten sind die Grundlage vieler spezifischer Nachweismethoden (z.B. ▶ **Southern-Blot** und ▶ **Northern-Blot**). Da der Umgang mit Radionukleotiden eine Gefahr für Leben und Gesundheit darstellt, erfordern radioaktive Verfahrenstechniken umsichtiges Arbeiten. Belehrungen des Personals sind in der Strahlenschutzverordnung vorgeschrieben.

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

Autoreaktive T-Zellen

▶ T-Lymphozyten, autoreaktive

Autosomen

Englischer Begriff. autosomes

Definition. Nicht-geschlechtsgebundene Chromosomen

i Alle ▶ **Chromosomen**, außer den Geschlechtschromosomen (Heterosomen, Gonosomen) X und Y, werden als Autosomen bezeichnet. Der Mensch besitzt 22 Autosomenpaare sowie ein Heterosomenpaar (XX = weiblich; XY = männlich).

Auxotrophe

▶ Defekt-Mutante

Auxotrophie

Synonym(e). Defektmutation

Englischer Begriff. auxotrophy

Definition. Unfähigkeit von Mikroorganismen bestimmte, zum Wachstum erforderliche Faktoren (z.B. Aminosäuren) aus einfachen Vorläufermolekülen synthetisieren zu können.

i Von lat.: auxilium= Hilfe; Oftmals beruht diese Unfähigkeit darauf, dass der entsprechende Mikroorganismus einen bestimmten Syntheseschritt nicht vollziehen kann. Im Gegensatz zu den entsprechenden ▶ **Wildtyp**-Stämmen wachsen auxotrophe Mutanten dabei nicht auf sog. Minimalmedien. Stattdessen benötigen sie ein Vollmedium, das die für das Wachstum notwendigen Komponenten (sog. Supplie) enthält.

Avery, Oswald Theodore

Lebensdaten. Geb. 21. Oktober 1877 in Nova Scotia (Kanada), gest. 2. Februar 1955 in Nashville. Avery studierte an der Columbia Universität Medizin und erlangte 1904 sein Master Degree. 1904–1913 arbeitete er an verschiedenen Krankenhäusern, bis er im Jahre 1913 als Bakteriologe an das Rockefeller Institut wechselte wo er bis 1948 auf dem Gebiet der Bakteriologie arbeitete.



Avery, Oswald T.

Verdienste. Er hatte einigen Anteil an der Erforschung der Bakterien (Pneumokokken), welche die Lungenentzündung verursachen; so gelang ihm 1932 die Identifizierung der Polysaccharide, die für die Kapseln verschiedener Serotypen spezifisch sind. Seine gewissenhafte Untersuchung des transformierenden Prinzips dauerte mehrere Jahre, bis sie 1944 mit der eindeutigen Identifizierung der DNA als aktive Substanz ihren Höhepunkt fand.

Literatur. Brown TA (Hrsg.) *Moderne Genetik*. 2. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg-Berlin, S 19

Avidin

► Biotin

Avidin-Biotin

► Biotin

Avidität

Englischer Begriff. avidity (functional affinity)

Definition. Als Avidität eines Antikörpers wird die Stärke der Bindung zwischen einem polyvalenten Antigen und dem polyvalenten Antikörper bezeichnet.

i Als **Affinität** (intrinsische Affinität) wird die Stärke der Bindung eines monovalenten Antigens bzw. Haptens durch einen Antikörper bezeichnet. Hierbei ist die Stärke der Interaktion des Antigens mit einer Antigenbindungsstelle des Antikörpers davon abhängig, wie gut das Antigen in die Antigenbindungsstelle des Antikörpers, die aus der hypervariablen Region jeweils einer Schwer- und Leicht-Kette des Antikörpers besteht, passt (Schlüssel-Schloss-Prinzip). Die nichtkovalente Bindung des Antigens über Wasserstoffbrücken, van der Waals-Kräfte, elektrostatische und hydrophobe Interaktionen ist reversibel und unterliegt dem Massenwirkungsgesetz:

$$\text{Affinitätskonstante } K = \frac{[\text{Antigen} - \text{Antikörper}]}{[\text{Antigen}] \cdot [\text{Antikörper}]}$$

Allerdings besitzen intakte Immunglobulin-Moleküle (Antikörper) mindestens zwei (IgG, IgD, IgE), vier (IgA) bzw. 10 (IgM) Antigenbindungsstellen und auch viele Antigene, z.B. Viren oder Bakterien, exprimieren zahlreiche identische Antigen-Determinanten auf ihrer Oberfläche. Die Stärke der Interaktion von multivalenten Antikörpern mit multivalenten Antigenen wird als **Avidität** bezeichnet (funktionelle Affinität). Bindet z.B. ein divalenter Antikörper mit beiden Bindungsstellen an ein solches polyvalentes Antigen (divalente Bindung), müssen zur Auflösung des Antigen-Antikörper-Komplexes beide Bindungen gleichzeitig gelöst werden. Die Wahrscheinlichkeit hierfür ist erheblich geringer als für die Lösung einer Einzelbindung. Die Stärke der Bindung (Avidität) ist dadurch beträchtlich größer als die Summe der Stärken der beiden Einzelbindungen. Die Avidität polyvalenter Bindungen ist dementsprechend 10^3 bis 10^7 -fach stärker als die entsprechende Affinität. Die Avidität und Affinität eines Antikörpers sind darüber hinaus von der Temperatur, dem pH und der Ionen- bzw. Salzkonzentration abhängig. Die Bestimmung der Affinität bzw. der Avidität erfolgt mit Hilfe sog. Scatchard Blots.

Während einer Immunreaktion, d.h. der Auseinandersetzung des Immunsystems des Organismus mit einem Fremdatigen, vor allem aber bei wiederholter Antigen-Exposition bzw. Immunisierung, erhöht sich häufig die Affinität der gebildeten Antikörper. Dieser Prozess wird als **Affinitätsreifung** bezeichnet und ist für eine effiziente Immunabwehr von großer Bedeutung. Der Affinitätsrei-

fung liegen gehäufte Punktmutationen (Erhöhung der Mutationsfrequenz um den Faktor 10^6) im Gen für die hypervariable (VDJ-) Region der Antigenbindungsstelle während der B-Zell-Reifung und Proliferation in den Keimzentren der lymphatischen Gewebe zugrunde. B-Lymphozyten, deren Oberflächen-Immunglobulin (Antigen-Rezeptor) dadurch eine erhöhte Affinität für das Antigen erhalten, werden dadurch bei erneutem Antigen-Kontakt verstärkt aktiviert, proliferieren und bilden als Plasmazellen Antikörper mit der entsprechend höheren Affinität, während B-Lymphozyten bei denen die Affinität durch die Mutationen abgenommen hat durch Apoptose elimiert werden.

Zum Nachweis von Antikörpern oder Antigenen werden bevorzugt hochaffine/hochavide Antikörper eingesetzt. Sie ermöglichen aufgrund der großen Stabilität des Antigen-Antikörper-Komplexes eine bessere Reproduzierbarkeit des ► **Immunoassays**. Bei einer Reihe von Immunoassays wird auch die Avidität der Antikörper erfasst, um zwischen hoch- und niedrig-aviden Antikörpern zu unterscheiden. Dies kann z.B. durch die Bestimmung eines **Aviditäts-Index** erfolgen, bei dem das Verhältnis der Signalintensität der Proben vor und nach Waschen mit einer Harnstofflösung, durch die niedrig-affine/avide Antigen-Antikörper-Bindungen gelöst werden, ermittelt wird.

Literatur. Berzowsky JA, Epstein SL, Berkower IJ (1989) Antigen-antibody interactions and monoclonal antibodies. In: Paul WE (ed) *Fundamental Immunology*. 2nd edn. Raven Press, New York, S 315–356
Klein J (1990) Antigen-antibody interactions. In: Klein J, Horejsi V (eds) *Immunology*. Blackwell Scientific, Cambridge MA, S 294–310

Aviditätsindex

► Avidität

Aviditätsreifung

► Avidität

Avogadro'sche Zahl

► Masse, molare

AWMF

► Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

Azeton

► Aceton

Azidität, titrierbare im Urin

► Säureausscheidung, renale

Azoreaktion nach Gries-Ilosvay

► Nitrit im Urin

Azurgranula

► Granula, azurophile

Azurophile Granula

► Granula, azurophile