

IAA

▶ Autoantikörper gegen Insulin

IA2-Antikörper

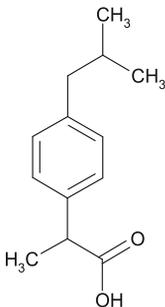
▶ Autoantikörper gegen Insulinoma-assoziiertes Antigen 2

Ibuprofen

W.-R. KÜLPMANN, C. VIDAL

Englischer Begriff. ibuprofen

Definition. Analgetikum, Antirheumatikum: Struktur ▶ Abb. 1



Ibuprofen. Abb. 1. Strukturformel

Molmasse. 206,27 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Bei oraler Gabe zusammen mit z. B. Lysin beträgt die Bioverfügbarkeit fast 100 %. Ibuprofen wird in der Leber zu zwei inaktiven Metaboliten abgebaut, die renal eliminiert werden. Nur 1 % der applizierten Dosis findet sich unverändert im Urin wieder.

Halbwertszeit. 2–3 h (Plasma)

Funktion und Pathophysiologie. Bei leichten Intoxikationen mit dem nicht verschreibungspflichtigen Arzneistoff finden sich Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe, bei schweren Vergiftungen, Sehstörungen, Ödembildung, Atemdepression.

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

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

Indikation. Therapeutisches Drug Monitoring, Verdacht auf Intoxikation

Interpretation. Therapeutischer Bereich (S, P): 10–30 mg/L; toxisch: > 100 mg/L; komatös-letal: unbekannt.

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

IC

▶ Ionenaustauschchromatographie

ICAM-1

▶ Intercellular adhesion molecule

ICAM4

▶ Landsteiner-Wiener-Blutgruppensystem

ICDH

▶ Isocitrat-Dehydrogenase

ICG-Test

▶ Indocyaningrün-Test

ICP

▶ Inductively coupled plasma

ICP-AES

▶ Atomemissionsspektrometrie

ICP-Massenspektrometrie

▶ Plasma-Massenspektrometrie

ICP-MS

▶ Plasma-Massenspektrometrie

ICTP

▶ Carboxyterminales Typ-I-Kollagen-Telopeptid

IDC

▶ Agglutinationstest

Identifikation

O. COLHOUN

Englischer Begriff. identification

Definition. Zuordnung eines Erkennungs-codes zum Laborauftrag und den zugehörigen Probengefäßen eines Patienten zur Verarbeitung im ▶ Labor-EDV-System und in Analysegeräten.

i Es muss eine eindeutige Probenidentifizierung erfolgen, die keine Verwechslungen zulässt. Am sichersten und eindeutigsten ist es, die Zuordnung der Auftragsnummer durch den Einsender vornehmen zu lassen: Ausfüllen eines Anforderungsbelegs an das Labor, der mit einer eindeutigen, vom Laboratorium zentral vergebenen und damit einmaligen Auftrags-ID-Nummer versehen ist und eine genügende Anzahl von barcodierten Klebeetiketten für die Identifikation der Proben bereitstellt. Der Anforderungsbogen wird idealerweise mit einem Patientenetikett (Patientenname und -daten, Patientenaufnahmenummer im Klartext sowie barcodiert) und Einsenderidentifikation (z. B. Bezeichnung der anfordernden Station im Krankenhaus in Klartext und Barcode) versehen. Nach diesem Anforderungsverfahren ist prinzipiell auch die beleglose Online-Anforderung im Labor durchführbar (s. a. ▶ Probenidentifikation).

Iditol-Dehydrogenase

▶ Sorbitdehydrogenase

IDL

▶ Intermediate Density Lipoprotein

Idraparinux

- ▶ Faktor-Xa-Inhibitoren

Iduronat-2-sulfatase

- ▶ Mukopolysaccharide

IEF

- ▶ Isoelektrische Fokussierung

IFCC

- ▶ International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

IFE

- ▶ Immunfixation

Ig

- ▶ Antikörper; ▶ Immunglobuline

Ig A, sekretorisch

- ▶ Immunglobulin A, sekretorisches

IgA

- ▶ Immunglobulin A

IgA-Index

T.O. KLEINE

Synonym(e). Link-Index IgA

Englischer Begriff. Link index IgA

Definition.

$$\frac{[\text{IgA}_{\text{CSF}}] / [\text{Albumin}_{\text{CSF}}]}{[\text{IgA}_{\text{Serum}}] / [\text{Albumin}_{\text{Serum}}]} \quad \text{oder} \quad \frac{[\text{IgA}_{\text{CSF}}] \cdot [\text{Albumin}_{\text{Serum}}]}{[\text{IgA}_{\text{Serum}}] \cdot [\text{Albumin}_{\text{CSF}}]}$$

oder QIgA : QAlbumin = ≤ 0,4; CSF = Liquor

i Formel zur nicht quantitativen Berechnung der intrathekalen (autochtonen) IgA-Produktion in Lumbal-, Subokzipital- und Ventrikel-Liquorproben; Ausschlussgrenze: > 0,4 (Grenzbereich: 0,3–0,4) ▶ CRM-470-Standard unabhängig; falsch-negative Werte: [Albumin_{serum}] < Referenzbereich; falsch-positive Werte: [IgA_{serum}] < Referenzbereich; QIgA-Verzerrung durch monomere und dimere IgA im Serum; falsch negative Werte bei intrathekaler dimer-IgA-Synthese bei ZNS-Entzündungen, wenn immunnephelometrisch auf IgA-Monomer kalibriert wird (▶ Liquor/Serum-IgA-Quotient).
Störfaktor: Blutkontamination in CSF mit Hämolyse

Literatur. Kleine TO, Hackler R, Schlenska GK, Hase HL, Rytlewski D (1991) Zur Evaluierung der intrathekalen Immunglobulin-Produktion. Lab Med 15:193–203

IgD

- ▶ Immunglobulin D

IgE

- ▶ Immunglobulin E

IgE, allergen-spezifisches

- ▶ Immunglobulin E, allergenspezifisches

IgE-binding Protein

- ▶ Galectin

IGeL

- ▶ Gesundheitsleistungen, individuelle

IGF-1

- ▶ Insulin-like growth factor 1

IGF-Bindungsprotein(BP) 3

- ▶ Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3

IgG

- ▶ Immunglobulin G

IgG-Antikörper

- ▶ Inkomplette Antikörper

IgG 1–4

- ▶ Immunglobulin-G-Subklassen

IgG im Urin

- ▶ Immunglobulin G im Urin

IgG/IgM-Anti-HAV

- ▶ Hepatitis-A-Virus-Antikörper

IgG/IgM-Anti-HBc

- ▶ Hepatitis-B-Virus-core-Antigen-Antikörper

IgG/IgM-Anti-HEV

- ▶ Hepatitis-E-Virus-Antikörper

IgG-Index

T.O. KLEINE

Synonym(e). Link-Index IgG

Englischer Begriff. Link index IgG

Definition.

$$\frac{[\text{IgG}_{\text{CSF}}] / [\text{Albumin}_{\text{CSF}}]}{[\text{IgG}_{\text{Serum}}] / [\text{Albumin}_{\text{Serum}}]} \quad \text{oder} \quad \frac{[\text{IgG}_{\text{CSF}}] \cdot [\text{Albumin}_{\text{Serum}}]}{[\text{IgG}_{\text{Serum}}] \cdot [\text{Albumin}_{\text{CSF}}]}$$

oder QIgG : QAlbumin = ≤ 0,7; CSF = Liquor

i Formel zur nicht quantitativen Berechnung der intrathekalen (autochtonen) IgG-Produktion in Lumbal-, Subokzipital- und Ventrikel-Liquorproben; Ausschlussgrenze: > 0,7 (Grenzbereich: 0,6–0,7) ▶ CRM-470-Standard unabhängig; falsch-negative Werte: [Albumin_{serum}] < Referenzbereich; falsch-positive Werte: [IgG_{serum}] < Referenzbereich

Literatur. Kleine TO, Hackler R, Schlenska GK, Hase HL, Rytlewski D (1991) Zur Evaluierung der intrathekalen Immunglobulin-Produktion. Lab Med 15:193–203

IgG-Subklassen

- ▶ Immunglobulin-G-Subklassen

IgM

- ▶ Immunglobulin M

IgM-Anti-HAV

▶ Hepatitis-A-Virus-IgM-Antikörper

IgM-Anti-HBc

▶ Hepatitis-B-Virus-core-Antigen-IgM-Antikörper

IgM-Antikörper

▶ Komplette Antikörper

IgM-Antikörper gegen Hepatitis-A-Virus

▶ Hepatitis-A-Virus-IgM-Antikörper

IgM-Antikörper gegen Hepatitis-B-(Virus)-core-Antigen

▶ Hepatitis-B-Virus-core-Antigen-IgM-Antikörper

IgM-Index

T.O. KLEINE

Synonym(e). Link-Index IgM

Englischer Begriff. Link index IgM

Definition.

$$\frac{[\text{IgM}_{\text{CSF}}] / [\text{Albumin}_{\text{CSF}}]}{[\text{IgM}_{\text{Serum}}] / [\text{Albumin}_{\text{Serum}}]} \text{ oder } \frac{[\text{IgM}_{\text{CSF}}] \cdot [\text{Albumin}_{\text{Serum}}]}{[\text{IgM}_{\text{Serum}}] \cdot [\text{Albumin}_{\text{CSF}}]}$$

oder $\text{QIgM} : \text{QAlbumin} = \leq 0,1$; CSF = Liquor

i Formel zur nicht quantitativen Berechnung der intrathekalen (autochtonen) IgM-Produktion in Lumbal-, Subokzipital- und Ventrikel-Liquorproben; Ausschlussgrenze: $> 0,1$ (Grenzbereich: $0,07-0,1$) ▶ CRM-470-Standard unabhängig; falsch-negative Werte: $[\text{Albumin}_{\text{Serum}}] < \text{Referenzbereich}$; falsch-positive Werte: $[\text{IgM}_{\text{Serum}}] < \text{Referenzbereich}$; falsch erhöhte Werte bei intrathekaler monomer-IgM-Synthese, wenn immunnephelometrisch auf IgM-Pentamer kalibriert wird (▶ Liquor/Serum-IgA-Quotient).
Störfaktor: Blutkontamination in CSF mit Hämolyse

Literatur. Kleine TO, Hackler R, Schlenska GK, Hase HL, Rytlewski D (1991) Zur Evaluierung der intrathekalen Immunglobulin-Produktion. Lab Med 15:193–203

IgM-Paraprotein

H. BAUM

Synonym(e). Monoklonales IgM

Englischer Begriff. IgM paraproteinemia

Definition. Monoklonale Vermehrung von ▶ Immunglobulin M bei Morbus Waldenström.

i Die IgM-Paraproteinämie ist ein charakteristischer Befund des Morbus Waldenström. Die Erhöhung der γ -Globuline des Serums ist allein durch die Vermehrung eines monoklonalen IgM bei meist gleichzeitiger Verminderung der anderen Immunglobuline bedingt. Das IgM-Paraprotein kann Autoantikörpereigenschaften besitzen (▶ Kälteagglutinine, ▶ Rheumafaktor), gegen Antigene der Haut, des Skelettmuskels oder des Nervensystems gerichtet sein und einer mit entsprechender Symptomatik einhergehen.

Literatur. Nachbaur D, Pohl P, Pastner D et al (1991) Monoklonale Gammopathien – Die Waldenström-Makroglobulinämie. In: Huber H, Löffler H, Pastner D (Hrsg) Diagnostische Hämatologie. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 589–592

IHAG

▶ Agglutinationstest

IHT

▶ Insulin-Hypoglykämie-Test

Ii-Blutgruppensystem

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, C. GÖTTING, M. SCHMIDT

Englischer Begriff. Ii antigen system

Definition. Erythrozytäres Blutgruppensystem, welches aus dem verzweigten Kohlenhydratantigen I und seiner Vorstufe, dem Antigen i, besteht.

i Die Ii-Blutgruppenkollektion besteht aus den beiden Antigenen I und i und weist als Besonderheit auf, dass die bei anderen ▶ Blutgruppensystemen ausgeprägte Trennung zwischen zwei allelen Antigenen, wie z. B. C/c oder M/N, fehlt. Obwohl das I-Antigen bei Geburt nur sehr schwach ausgeprägt ist und erst ab dem zweiten Lebensjahr die Ausprägungsstärke wie bei Erythrozyten von Erwachsenen aufweist, findet sich sowohl auf Erythrozyten Neugeborener in geringer Menge I-Antigen als auch etwas i-Antigen auf adulten Erythrozyten. Das Fehlen des I-Antigens, also der ii-Phänotyp, tritt bei Erwachsenen nur sehr selten auf. Ii-Antigen-heterozygote Träger können in blutgruppenserologischen Tests in der Regel nicht erfasst werden, da das i-Antigen nur bei fast vollständigem Fehlen des I-Antigens nachweisbar ist. Das i-Antigen scheint ein Kennzeichen unreifer Erythrozyten zu sein, das man bei vielen Anämien und Leukämien detektieren kann. Die i- und I-Antigene sind Kohlenhydratstrukturen, die sich als O- oder N-verknüpfte Glykane auf den extrazellulären Domänen von erythrozytären Membranproteinen und Glykosphingolipiden finden. Sie bestehen aus linearen und verzweigten Zuckereinheiten (N-Acetylglucosamin, Galaktose- β 1,4-N-Acetylglucosamin- β 1,3-Galaktose- β 1,4-N-Acetylglucosamin, Galaktose- β 1,4-N-Acetylglucosamin- β 1,3-(Galaktose- β 1,4-N-Acetylglucosamin- β 1,6)-Galaktose- β 1,4-N-Acetylglucosamin), die sich beim i-Antigen durchschnittlich 6-mal und beim I-Antigen 8- bis 25-mal wiederholen. Die Synthese dieser Kohlenhydratstrukturen erfolgt durch die enzymatische Addition von Monosacchariden, die durch unterschiedliche Glykosyltransferasen katalysiert werden. Das i-Antigen stellt eine Vorstufe des I-Antigens dar und wird durch die beiden Glykosyltransferasen β 1,3-Acetylglucosaminyltransferase und β 1,4-Galaktosyltransferase synthetisiert. Die Glykosyltransferase β -1,6-N-Acetylglucosamin-Transferase (I β -1,6-GlcNAcT, GCNT2) ist verantwortlich für die Umwandlung der linearen Kohlenhydratkette des i-Antigens in die verzweigte Zuckerstruktur des I-Antigens. Das für diese Glykosyltransferase kodierende Gen konnte auf Chromosom 6p24-p23 lokalisiert werden und Mutationen, die zu einem inaktiven Enzym führen, bei adulten Personen mit ii-Phänotyp identifiziert werden. Antikörper gegen die Ii-Antigene sind ▶ Kälteagglutinine vom IgM-Typ, wobei Autoantikörper der Spezifität Anti-I bei vielen Personen beobachtet werden. Diese haben ein Optimum der Antigen-Antikörperbindung von 4°C und sind in der Regel ohne klinische Relevanz. Allerdings müssen sie in der Transfusionsmedizin bei bestimmten Situationen berücksichtigt werden, z. B. bei operativen Eingriffen in Hypothermie, wie sie in der kardiovaskulären Chirurgie durchgeführt werden. Hierbei muss bei der Bereitstellung von kompatiblen Blutprodukten eine temperaturabhängige Kreuzprobe (▶ serologische Verträglichkeitsprobe) durchgeführt werden, um die Wärmeamplitude des Kälteantikörpers zu ermitteln. Im Rahmen der Hypothermie darf die Körpertemperatur des Patienten nicht niedriger sein, als die Reaktivitätsgrenze des Kälteantikörpers, um eine durch den Kälteantikörper ausgelöste Agglutination der Erythrozyten im Körper oder in der Herz-Lungen-Maschine zu verhindern. Die Transfusion körperwarmen Bluts ist bei Kälteantikörpern der Spezifität Anti-I und Anti-i in der Regel problemlos möglich. Eine Stimulierung von Anti-I-Antikörpern, die zu einer erweiterten Wärmeamplitude oder zu einem deutlichen Anstieg des Antikörpertiters führt, kann zu einer klinischen Manifestation in Form einer ▶ autoimmunhämolytischen

Anämie vom Kälteantikörpertyp führen. Autoantikörper der Spezifität Anti-i können aufgrund der unvollständigen Umwandlung des i-Antigens in das I-Antigen auch bei I-Antigen-positiven Personen auftreten und können vereinzelt ebenfalls zu hämolytischen Anämien führen.

Literatur. Eckstein R (2005) Immunhämatologie und Transfusionsmedizin. Urban & Fischer, München
Metaxas-Bühler M (1993) Blutgruppen und Transfusionsmedizin. Verlag Hans Huber, Bern Göttingen Toronto Seattle
Mollison PL, Engelfriet CP (1993) Blood transfusion in clinical medicine. Blackwell Scientific Publications, London
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gv/mhc/xslcgi.cgi?cmd=bgmut/systems_info&system=i

IIF(T)

► Immunfluoreszenz, indirekte

IL-2-Rezeptor

► CD 25

IL-2-Rezeptor, löslicher

► Interleukin-2-Rezeptor, löslicher

IL-6

► Interleukin-6

IL-10

► Interleukin-10

Ile

► Isoleucin

IMA

► Kobaltbindungssay, Albumin

Imipramin

► Antidepressiva, trizyklische

Immunblot

W. STÖCKER, W. SCHLUMBERGER

Synonym(e). Western Blot; Linienblot

Englischer Begriff. immunoblot; Western blot

Definition. Als „Immunblot“ wird eine Technik bezeichnet, bei der Proteine oder andere Antigene auf Nitrocellulose-, Nylon- oder andere Membranen aufgetragen oder übertragen werden, und Streifen der Membranen dann nacheinander mit Patientenproben, enzymmarkierten Antikörpern und einem präzipitierenden Substrat inkubiert werden. Positive Reaktionen stellen sich auf den Membranstreifen als Farbbanden dar, die visuell oder automatisch mit Scanner- oder Kamerasystemen ausgewertet werden.

Eine Sonderform des Immunblots ist der ► **Western Blot**, hier werden die Antigene zunächst elektrophoretisch aufgetrennt, bevor man sie durch einen Elektrottransfer auf die Membran überträgt.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Das Immunblotting (Variante Western Blot) besteht aus drei Arbeitsschritten. Beim ersten Schritt, der elektrophoretischen Trennung eines Proteingemischs in Einzelproteinfraktionen, werden als Trenntechniken vorwiegend die hochauflösende ein- oder zweidimensionale Flachgel-► **Elektrophorese** oder die ► **isoelektrische Fokussierung** eingesetzt. Trägermaterialien sind ► **Polyacrylamid** oder ► **Agarose**. Der sekundäre Träger immobilisiert die Proteine, sodass keine Diffusion mehr stattfinden kann, er besteht

z. B. aus Nitrocellulose oder Nylon. Der Proteintransfer vom primären auf den sekundären Träger erfolgt durch einfache oder unterstützte Diffusion (Vakuum, Überdruck, Unterdruck), oder elektrophoretisch (Elektroblotting). Nach dem Transfer der Proteine werden durch Blockierungssubstanzen (► **Blockieren**) unspezifische Bindungsstellen des sekundären Trägers abgesättigt. Der dritte Arbeitsschritt beinhaltet die spezifische Immunreaktion unter Verwendung spezifischer Antikörper, die bei Einsatz eines enzymmarkierten Zweitantikörpers in einer Farbreaktion sichtbar gemacht wird. Beurteilt wird das entstandene Bandenmuster. Alternativ zu Enzymen kommen auch andere Marker (Betastrahler, ► **Lumineszenzmarker**) zur Anwendung.

Einsatzgebiet. Nachweis von Antigenen verschiedenster Art und Antikörpern.

Untersuchungsmaterial. Serum, Plasma

Instrumentierung. Inkubationsautomaten, Scanner, Kamerasysteme, Software für die automatische Auswertung.

Sensitivität. Je nach Detektionssystem gelingen mit der Methode sehr empfindliche und spezifische Nachweise.

Literatur. Peters JH, Baumgarten H (1990) Monoklonale Antikörper – Herstellung und Charakterisierung. 2. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 444–450

Immunchromatographie

► Immunoassay, homogener

Immundiffusion, doppelte radiale

R. WESTERMEIER

Synonym(e). Ouchterlony-Immundiffusion; Immundoppeldiffusion

Englischer Begriff. immunodiffusion

Definition. Nachweisteknik für Antigene oder Antikörper mittels Immunpräzipitation, bei der beide Reaktionspartner in einem Gel aufeinander zu diffundieren.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Eine der technisch einfachsten Formen von Immuntests. Eine Glasplatte wird mit einem Gel (Agar-Agar) beschichtet, und in das Gel werden Löcher gestanzt. Antigen- und Antikörper-Lösung werden in sich gegenüberliegende Löcher getropft, sodass sie gegeneinander diffundieren können. Im Falle einer positiven Reaktion bildet sich ein Präzipitat (Präzipitationslinie).

Einsatzgebiet. Die Ouchterlony-Technik wird heute nur noch bei speziellen Fragestellungen eingesetzt. Sie eignet sich besonders zur Reinheitsbestimmung von Antigenen, für das Überwachen der Antikörperantwort bei immunisierten Tieren und für einen Spezifitätsvergleich verschiedener Antikörper. Man kann feststellen, ob zu untersuchende Antigene oder Antikörper mit bekannten Antigenen oder Antikörpern übereinstimmen. Im Falle einer Übereinstimmung gehen die Präzipitationslinien bogenförmig ineinander über, im Falle der Nichtidentität überkreuzen sich die Präzipitationslinien und im Falle der Teilidentität entsteht ein Bogen mit einem Sporn.

Sensitivität. Diese Methode kann zwischen 0,1 und 10 g/L Antikörper oder Antigen nachweisen. Es ist möglich, durch empfindliche Färbungen und Auswertung mit einem Lupe nmikroskop die Nachweisgrenze auf 1 mg/L zu reduzieren.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Es ist keine spezielle Apparatur erforderlich und als Reagenzien können gewöhnlich ungereinigter Extrakte eingesetzt werden. Die Durchführung der Methode ist aber mit einem hohen Aufwand verbunden und kaum automatisierbar.

Literatur. Kemeny DM (1994) ELISA. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, S 7–10

Immundiffusion, einfache

► Immundiffusion, lineare nach Oudin

Immuddiffusion, lineare nach Oudin

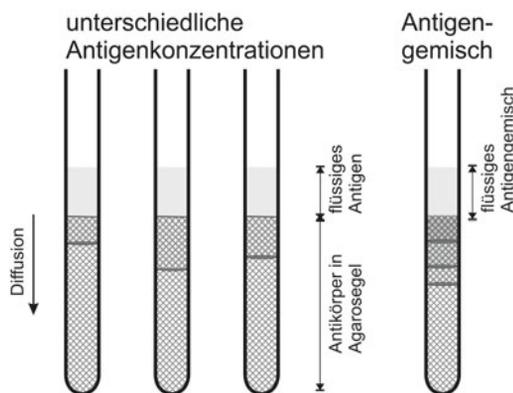
R. WESTERMEIER

Synonym(e). Immuddiffusion, einfache

Englischer Begriff. immunodiffusion according to Oudin

Definition. Die einfache Immuddiffusion nach Oudin ist eine ▶ Immunpräzipitationsmethode zur quantitativen Bestimmung von Antigen in einer Probe. Hierzu füllt man ein antikörperhaltiges ▶ Agarosegel in ein enges Röhrchen. Nach dem Erkalten überschichtet man entweder mit gelöstem Antigen oder mit antigenhaltigem Agarosegel. An der Kontaktstelle entsteht eine Präzipitationsbande, welche im Antikörper-Gel nach unten wandert. Am Äquivalenzpunkt stoppt die Bande und fällt als deutliches Präzipitat aus. Die Distanz der Präzipitatbande zur Kontaktstelle ist proportional zur Antigenkonzentration.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Bei dieser einfachen Immuddiffusion im Röhrchen dient das Agarosegel der Fixierung und Stabilisierung der entstehenden Immunpräzipitate. Während der Diffusion der Präzipitinbande in das antikörperhaltige Gel verringert sich die Antigenkonzentration. Wenn das Antigen genügend verdünnt ist, bildet sich in der Äquivalenzzone an der Front ein unlöslicher Immunkomplex aus. Somit ist die Wanderungsdistanz proportional zur Antigenkonzentration (▶ Abb. 1).



Immuddiffusion, lineare nach Oudin. Abb. 1. Schematische Darstellung für ein Antigen und für drei verschiedene Antigene

Es ist wichtig polyklonale Antikörper (▶ Antikörper, polyklonale) zu verwenden, da monoklonale Antikörper (▶ Antikörper, monoklonale) keine dreidimensionalen Immunkomplexe bilden.

Bei Antigenmischungen bilden sich in Abhängigkeit von der Antigenanzahl mehrere Präzipitatabanden, deren Abstände von der Kontaktfläche jeweils proportional zur Konzentration sind.

Einsatzgebiet. Quantitative Messungen von Antigenen.

Untersuchungsmaterial. Serum

Instrumentierung. Glasröhrchen

Spezifität. Die Spezifität ist abhängig von der Qualität des Antikörpers. Bei hoher Qualität ist sie sehr hoch.

Sensitivität. Die Empfindlichkeit liegt im μg -Bereich der Antigenkonzentrationen. Die Empfindlichkeit der Coomassie-gefärbten Immunpräzipitate liegt bei 18 ng/mm^2 .

Fehlermöglichkeit. Leider sind die Immunpräzipitatabanden bei der einfachen Immuddiffusion nicht stabil, da die Antikörperkonzentration konstant ist. Es muss also der richtige Zeitpunkt zur Auswertung eingehalten werden.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Es gibt keine Automatisierung. Es werden hohe Mengen an Antikörpern benötigt, daher sind die Kosten hoch.

Literatur. Lottspeich F, Engels JW (Hrsg) (2012) Bioanalytik. 3. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

Immuddiffusion, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans

R. WESTERMEIER

Synonym(e). Einfache Radialimmuddiffusion; Mancini-Technik

Englischer Begriff. mancini radial immunodiffusion

Definition. Bei der radialen Immuddiffusion nach Mancini, Carbonara und Heremans werden die antigenhaltigen Proben in runde gestanzte Löcher einer antikörperhaltigen Agarosegelschicht einpipettiert. Die Antigene diffundieren kreisförmig in das Gel. Dabei entstehen Präzipitatzonen, deren Durchmesser (zum Quadrat erhoben) proportional zur Antigenmenge in der Probe sind.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Die einfache radiale Immuddiffusion nach Mancini, Carbonara und Heremans ist eine ▶ Immunpräzipitationsmethode zur quantitativen Bestimmung von Antigen in einer Probe. Hierzu gießt man ein antikörperhaltiges ▶ Agarosegel in eine Petrischale oder auf eine Glasplatte. Nach dem Erkalten stanzt man Löcher mit 1–2 mm Durchmesser 1–2 cm voneinander entfernt in die Schicht und befüllt diese mit den Probenlösungen. Es entstehen kreisförmige Präzipitatzonen, welche im Antikörpergel durch die Diffusion nach außen wandern. Die Flächen der Präzipitinkreise sind proportional zur jeweiligen Antigenmenge. Nach einigen Tagen ist der Gleichgewichtspunkt erreicht: die Kreise bleiben konstant. Am Äquivalenzpunkt stoppt die Diffusion und es bilden sich deutliche Präzipitatzonen aus (▶ Abb. 1).

Während der Diffusion der Präzipitinkreise in das antikörperhaltige Gel verringert sich die Antigenkonzentration. Wenn das Antigen genügend verdünnt ist, bildet sich in der Äquivalenzzone an der Front ein unlösliches Präzipitat aus. Somit ist die Kreisfläche proportional zur Antigenkonzentration.

Es ist wichtig polyklonale Antikörper (▶ Antikörper, polyklonale) zu verwenden, da monoklonale Antikörper (▶ Antikörper, monoklonale) keine dreidimensionalen Immunkomplexe bilden.

Bei Antigenmischungen bilden sich in Abhängigkeit von der Antigenanzahl mehrere Präzipitatzonen, deren Flächen jeweils proportional zur Konzentration sind.

Die Präzipitatzonen werden nach Auswaschung der Antikörper mit physiologischer Salzlösung mit ▶ Coomassie-Färbung detektiert.

Untersuchungsmaterial. Serum

Instrumentierung. Man benötigt Glasplatten oder Petrischalen und eine Stanze, die an ein Vakuum oder eine Wasserstrahlpumpe angeschlossen ist.

Spezifität. Die Spezifität ist abhängig von der Qualität des Antikörpers. Bei hoher Qualität ist sie sehr hoch.

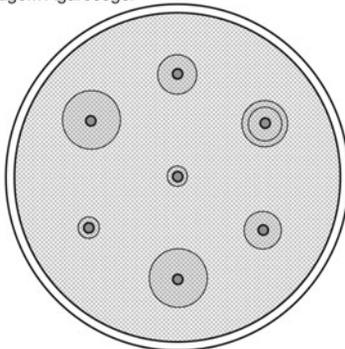
Sensitivität. Die Empfindlichkeit liegt im μg -Bereich der Antigenkonzentrationen. Die Empfindlichkeit der Coomassie-gefärbten Immunpräzipitate liegt bei 18 ng/mm^2 .

Fehlermöglichkeit. Die Immunpräzipitatzonen sind bei der einfachen radialen Immuddiffusion nicht stabil, da die Antikörperkonzentration im Gel konstant ist. Es muss also der richtige Zeitpunkt zur Auswertung eingehalten werden.

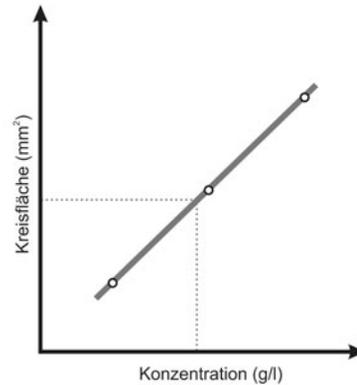
Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Es gibt keine Automatisierung. Es werden hohe Mengen an Antikörpern benötigt, daher sind die Kosten hoch.

Literatur. Mancini G, Carbonara AO, Heremans JF (1965) Immunochimical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 2:235

Petrischale mit Antikörperhaltigem Agarosegel



Proben mit unterschiedlichen Antigenkonzentrationen



Immundiffusion, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans. Abb. 1. Schematische Darstellung der radialen Immundiffusion im Antikörperhaltigen Agarosegel. Bei der Diffusion der Antikörper entstehen Präzipitatkreise, deren Flächen proportional zur Antigenmenge sind.

Immundiffusion, zweidimensionale

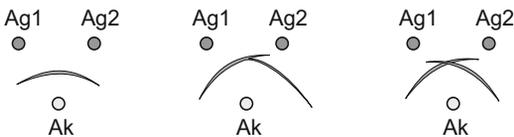
R. WESTERMEIER

Synonym(e). Ouchterlony-Technik; Radiale Doppeldiffusion

Englischer Begriff. Ouchterlony double diffusion in two dimensions

Definition. Bei der zweidimensionalen Immundiffusion nach Ouchterlony werden Antigen- und Antikörperlösungen in kleine Löcher einpipettiert, welche in eine leere Agarosegelschicht gestanzt wurden. An den Äquivalenzpunkten der kreisförmig gegeneinander diffundierenden Antigene und Antikörper bilden sich Präzipitatbögen.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Mit der Ouchterlony-Technik erhält man in kurzer Zeit mit wenig Aufwand Informationen über immunologische Identität von Antigenen. Bei dieser Technik enthält das Gel keine Antikörper. Sowohl Antigen als auch Antikörper diffundieren ringförmig aus dem jeweiligen gestanzten Loch und bilden Konzentrationsgradienten. Während beide ineinander diffundieren, bildet sich am Äquivalenzpunkt eine scharfe Präzipitatlinie. Man kann um das Antikörperloch herum mehrere Antigenlöcher stanzen und eine Anzahl verschiedener Proben aufgeben. Die Präzipitattbögen werden mit **Coomassie-Färbung** detektiert. Aus dem Vorhandensein/Nichtvorhandensein und der Form der Präzipitattbögen wird auf immunologische Identität der Probenantigene geschlossen (► Abb. 1).



Antigene sind identisch

Antigene sind partiell identisch

Antigene sind nicht identisch

Immundiffusion, zweidimensionale nach Ouchterlony. Abb. 1. Schematische Darstellung von möglichen Ergebnissen. Antigene könne auf immunologische Identität überprüft werden. Ag Antigen, Ak Antikörper

Einsatzgebiet. Test auf immunologische Identität von Antigenen.

Untersuchungsmaterial. Serum

Instrumentierung. Man benötigt Glasplatten oder Petrischalen und eine Stanze, die an ein Vakuum oder eine Wasserstrahlpumpe angeschlossen ist.

Spezifität. Diese Methode ist hochspezifisch.

Sensitivität. Die Empfindlichkeit liegt im µg-Bereich der Antigenkonzentrationen. Die Empfindlichkeit der Coomassie-gefärbten Immunpräzipitate liegt bei 18 ng/mm².

Fehlermöglichkeit. Ungleichmäßige Gelschicht.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Die Methode ist einfach, leistungsfähig und in wenigen Stunden durchführbar. Kein automatisiertes Verfahren verfügbar. Die Materialkosten sind wegen der geringen Antikörpermenge im Gel vergleichsweise niedrig.

Literatur. Ouchterlony Ö (1949) Antigen-antibody reactions in gels. Acta Path 26:507

Lottspeich F, Engels JW (Hrsg) (2012) Bioanalytik. 3. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

Immundoppeldiffusion

► Immundiffusion, doppelte radiale

Immunodot

► Immunodot

Immunelektrophorese

R. WESTERMEIER

Englischer Begriff. immunoelectrophoresis

Definition. In der Immunelektrophorese wird eine elektrophoretische Auftrennung von Proteingemischen im **Agarose-** oder **Polyacrylamidgel** mit einer **Immundiffusion** oder **Elektroimmundiffusion** im Agarosegel gegen ein mono- oder multispezifisches Antiserum kombiniert.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Immunelektrophoresen ermöglichen qualitative und quantitative immunologische Analysen von Antigenmischungen. Dabei gibt es eine Reihe von unterschiedlichen Techniken (s. dort bzw. unter **Elektrophorese, zweidimensionale**):

- ► Immunelektrophorese, eindimensionale nach Grabar und Williams
- ► Immunelektrophorese, zweidimensionale nach Clarke und Freeman
- Tandemkreuzimmunelektrophorese
- Kreuzimmunelektrophorese mit Zwischengel
- Raketen-Immunelektrophorese nach Laurell
- Linien-Immunelektrophorese
- Fused-rocket-Immunelektrophorese

Allen Techniken gemeinsam sind eine elektrophoretische Wanderung

von Antigenen in einem Agarosegel und die Bildung von Präzipitabögen am Äquivalenzpunkt.

Es ist wichtig polyklonale Antikörper zu verwenden, da monoklonale Antikörper keine dreidimensionalen Immunkomplexe bilden.

Ursprünglich wurden Tris-Barbituratpuffer pH 8,2 oder 8,6 verwendet. Wegen des **Betäubungsmittelgesetzes** bekommt man nur noch sehr schwer Zugang zu Barbitursäure. Deshalb wird heutzutage meist ein Tris-Tricin-Calciumlactat Puffer eingesetzt.

Die Präzipitabögen werden mit **Coomassie-Färbung** detektiert.

Einsatzgebiet.

- Qualitativer Nachweis und quantitative Bestimmung von spezifischen Proteinen
- Identifizierung monoklonaler Immunglobuline
- Identifizierung einzelner Proteinkomponenten in komplexen Proteingemischen

Die Immunelektrophorese zum Nachweis monoklonaler Gammopathien wurde weitestgehend von der sensitiveren und aussagekräftigeren **Immunfixation** abgelöst.

Untersuchungsmaterial. Serum, Plasma, Liquor, Urin, Bakterienlysat.

Instrumentierung.

- Elektrophoresekammer
- Stanzschablone
- Umlaufkühler
- Stromversorger
- Färbeschalen

Spezifität. Diese Methoden sind hochspezifisch.

Sensitivität. Die Empfindlichkeit liegt im Allgemeinen im μg -Bereich der Antigenkonzentrationen. Die Empfindlichkeit der Coomassie-gefärbten (**Coomassie-Färbung**) Immunpräzipitate liegt bei 18 ng/mm^2 .

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Der Aufwand des Verfahrens ist analytabhängig. Großer Zeitbedarf durch Immundiffusion ohne elektrisches Feld. Fertiggele kaum verfügbar, weil für jede Applikation, respektive den Nachweis eines spezifischen Proteins ein entsprechender Antikörper im Gel vorliegen muss. Automatisierung ist kaum möglich. Die Kosten sind wegen der großen Mengen an benötigten Antikörpern relativ hoch.

Literatur. Grabar P, Williams CA (1953) Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques d'un mélange de protéines. *Biochim Biophys Acta*. 10:193

Lottspeich F, Engels JW (Hrsg) (2012) *Bioanalytik*, 3. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

Scheidegger JJ (1955) Une micro-méthode de l'immuno-électrophorese. *Intern Arch Allergy Appl Immunol* 7:103–110

Immunelektrophorese, eindimensionale nach Grabar und Williams

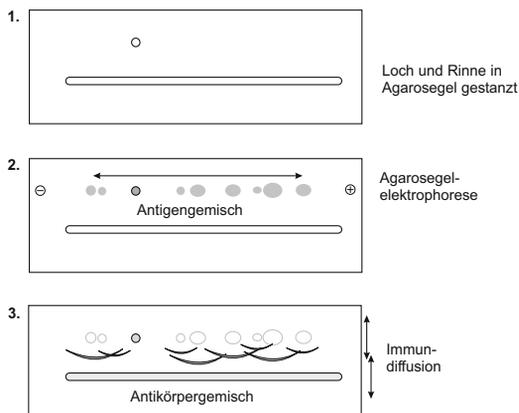
R. WESTERMEIER

Englischer Begriff. immunoelectrophoresis according to Grabar and Williams

Definition. Die eindimensionale Immunelektrophorese nach Grabar und Williams ist eine zweistufige Technik, die in einem einzelnen Gel durchgeführt wird. In einem **Agarosegel** werden erst die Proteinelektrophoretisch aufgetrennt. Anschließend wird Antikörperlösung in eine seitlich der Trennspur angeordnete Rinne einpipetiert. Bei der Diffusion der Proteinfractionen gegen die Antikörper entstehen im Gel zwischen der Trennspur und der Rinne Präzipitabögen (**Abb. 1**, **Abb. 2**). Scheidegger hat die Methode so modifiziert, dass sie auf einem Objektträger durchgeführt werden kann.

Einsatzgebiet. Die Einsatzgebiete sind vielfältig, beispielsweise:

- Qualitative und quantitative Untersuchungen auf Vorhandensein bestimmter Proteine und deren Mengen



Immunelektrophorese, eindimensionale nach Grabar und Williams. **Abb. 1.** Schematische Darstellung: In das Agarosegel werden Probenlöcher gestanzt und Antiserum-Rinnen geschnitten. Zunächst wird die Probe elektrophoretisch getrennt, danach diffundieren die Antigenfraktionen radial gegen die linear diffundierenden Antikörper. An den Äquivalenzpunkten entstehen Präzipitabögen.



Immunelektrophorese, eindimensionale nach Grabar und Williams. **Abb. 2.** Beispiel eines Immunelektrophoresegeles, gefärbt mit Coomassie Brilliant Blau

- Identifizierung monoklonaler Immunglobuline
- Identifizierung einzelner Proteinkomponenten in komplexen Proteingemischen

Untersuchungsmaterial. Serum, Plasma, Liquor, Urin, Bakterienlysat.

Instrumentierung.

- Elektrophoresekammer
- Stanzschablone
- Umlaufkühler
- Stromversorger
- Färbeschalen

Spezifität. Diese Methode ist hochspezifisch.

Sensitivität. Die Empfindlichkeit liegt im μg -Bereich der Antigen-

konzentrationen. Die Empfindlichkeit der Coomassie-gefärbten (► **Coomassie-Färbung**) Immunpräzipitate liegt bei 18 ng/mm².

Fehlermöglichkeit. Die quantitative Aussage der Methode ist sehr limitiert, könnte deshalb überinterpretiert werden.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Der Aufwand des Verfahrens ist analytisch abhängig. Großer Zeitbedarf durch Immundiffusion ohne elektrisches Feld. Automatisierung ist kaum möglich. Die Kosten sind nicht besonders hoch, weil kein antikörperhaltiges Gel verwendet wird.

Literatur. Grabar P, Williams CA (1953) Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques d'un mélange de protéines. *Biochim Biophys Acta*. 10:193
 Lottspeich F, Engels JW (Hrsg) (2012) *Bioanalytik*, 3. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg
 Scheidegger JJ (1955) Une micro-méthode de l'immuno-électrophorèse. *Intern Arch Allergy Appl Immunol* 7:103–110

Immunelektrophorese, zweidimensionale nach Clarke und Freeman

R. WESTERMEIER

Synonym(e). Kreuzimmunelektrophorese

Englischer Begriff. crossed immunoelectrophoresis according to Clarke and Freeman

Definition. Bei der zweidimensionalen Immunelektrophorese nach Clarke und Freeman erfolgt erst eine elektrophoretische Trennung eines Proteingemisches in einem ► **Agarosegel**. Die Trennspur wird ausgeschnitten und an eine antikörpergemischhaltige Agarosegelschicht angegossen. Dann lässt man die getrennten Fraktionen elektrophoretisch in das antikörpergemischhaltige Agarosegel einwandern. An den Positionen von Antigenen entstehen raketenförmige Präzipitatbögen, deren Integralfächen proportional zu den jeweiligen Antigenmengen sind.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Die zweidimensionale Immunelektrophorese nach Clarke und Freeman ist eine Kombination einer elektrophoretischen Trennung mit einer ► **Elektroimmundiffusion**, auch Raketechnik genannt. Sie wird verwendet als qualitative und zugleich quantitative Analysemethode für Antigengemische. Im Gegensatz zur eindimensionalen Immunelektrophorese nach Grabar und Williams (► **Immunelektrophorese, eindimensionale nach Grabar und Williams**) verwendet man zwei verschiedene Gele. Normalerweise ist die erste Dimension eine ► **Agarosegelelektrophorese**; es können

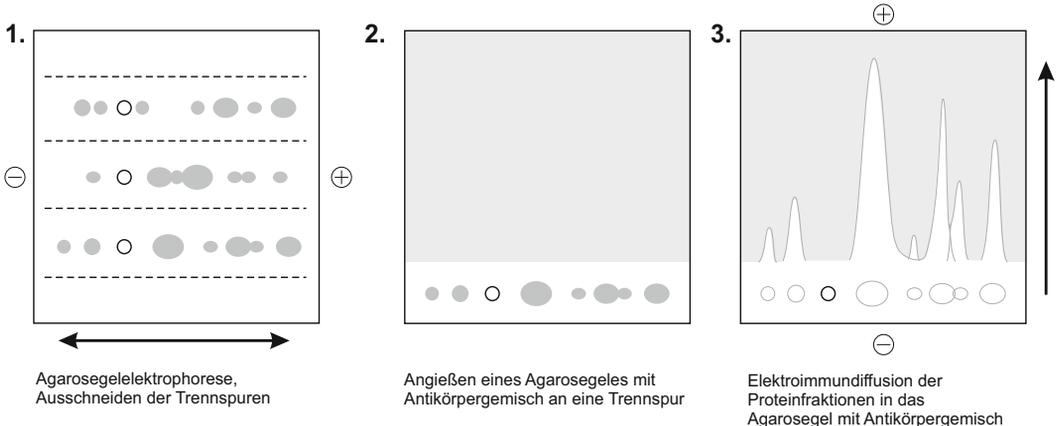
auch andere, hochauflösendere Methoden angewandt werden wie die ► **isoelektrische Fokussierung** im Agarose- oder Polyacrylamidgel. Nach der Trennung in der ersten Dimension wird die Trennspur ausgeschnitten und auf eine Glasrägerplatte gelegt. Nachdem zu einem 55 °C warmen Agarosegel das Antikörpergemisch zugegeben wurde, wird es an den Elektrophoresestreifen angegossen (► **Abb. 1**). Hierbei gelten die gleichen Regeln wie bei der Elektroimmundiffusion nach Laurell. Man lässt nun bei niedriger Feldstärke die Antigenfraktionen in das Antikörpergel einwandern. An den Äquivalenzpunkten bilden sich zwischen Antigenen und Antikörper unlösliche Immunkomplexe in der Form von Raketen aus (► **Abb. 2**).

Es ist wichtig polyklonale Antikörper (► **Antikörper, polyklonale**) zu verwenden, da monoklonale Antikörper (► **Antikörper, monoklonale**) keine dreidimensionalen Immunkomplexe bilden.

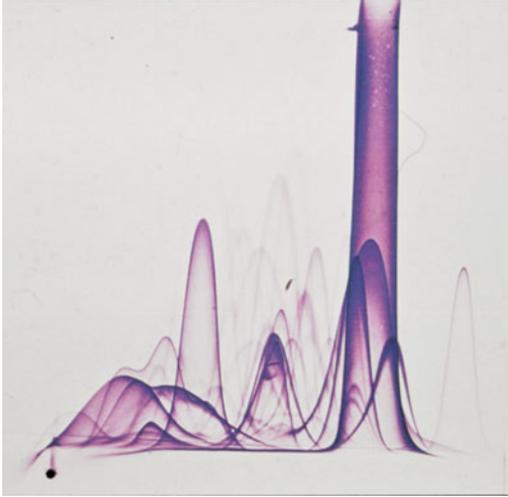
Ursprünglich wurde Tris-Barbituratpuffer pH 8–6 verwendet. Wegen des ► **Betäubungsmittelgesetzes** bekommt man nur noch sehr schwer Zugang zu Barbitursäure. Deshalb wird heutzutage meist ein Tris-Tricin-Calciumlactat-Puffer eingesetzt.

Die Präzipitatbögen werden mittels ► **Coomassie-Färbung** detektiert. Strenge genommen, ist das Integral der Präzipitabogenflächen proportional zur jeweiligen Antigenmenge. Zur Vereinfachung der Methode wird aber meist die Peakhöhe der Bögen verwendet; dies kommt dem Flächenwert sehr nahe. Zur Quantifizierung von Antigenen wird eine Verdünnungsreihe analysiert und eine Kalibrationskurve erstellt. Von dieser Technik gibt es einige spezielle Varianten:

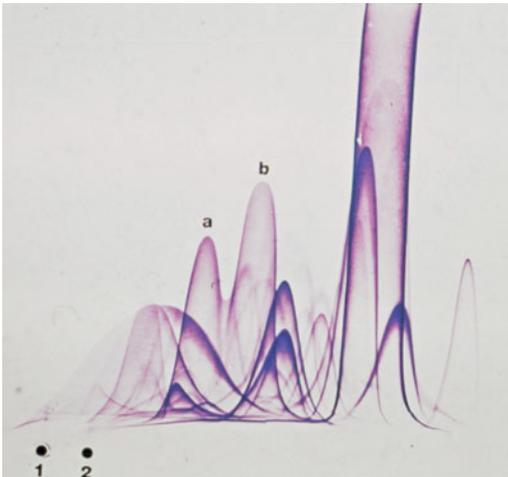
- Bei der Tandem-Kreuzimmunelektrophorese wird ein gereinigtes Protein (Antigen) in ein zweites Loch hinter der Probe aufgetragen und ebenfalls aufgetrennt (► **Abb. 3**, Punkte 1 und 2). Dieses wandert im konstanten Abstand dem entsprechenden Antigen in der Probe voraus (wie bei einem Tandem) und bildet in der zweiten Dimension ebenfalls eine Präzipitarakete mit dem Antikörper im entsprechenden Abstand (► **Abb. 3**, Peaks a und b). Auf diese Weise kann ein Antigen identifiziert und quantifiziert werden.
- Bei der Zwischengel-Kreuzimmunelektrophorese wird ein Gelstreifen mit monospezifischem Antikörper zwischen Elektrophoresegel und multispezifischem Antikörpergel eingegossen. Bei der Wanderung in der zweiten Dimension beginnt sich der Präzipitatpeak des „gesuchten“ Antigens bereits in der Zone des Zwischengels auszubilden, während die anderen Präzipitatpeaks erst hinter dem Zwischengel beginnen.
- Die Fused-rocket-Immunelektrophorese ist eine zweidimensionale Technik mit einer Trennung im flüssigen Medium in der ersten Dimension. Hierbei werden in einen Gelstreifen Löcher in Zick-Zackform versetzt eingestanz. Die Probenfraktionen aus z. B. einer Flüssigchromatographie werden nacheinander in die Löcher einpipettiert. Man lässt die Proben ineinanderdiffundieren, schneidet dann den Gelstreifen ab und verfährt wie oben bei der Immunelektrophorese nach Clarke und Freeman beschrieben. Wegen der



Immunelektrophorese, zweidimensionale nach Clarke und Freeman. Abb. 1. Schematische Darstellung der Technik: nach einer Agarosegelelektrophorese werden die einzelnen Trennschichten ausgeschnitten und an ein Agarosegel angegossen, welches multispezifisches Antiserum enthält. Die elektrophoretisch einwandernden Antigene bilden mit dem gegen sie gerichteten Antikörper jeweils einen Präzipitatpeak.



Immunelectrophorese, zweidimensionale nach Clarke und Freeman. Abb. 2. Beispiel der Auftrennung von Humanserum gegen multispezifisches Antiserum.



Immunelectrophorese, zweidimensionale nach Clarke und Freeman. Abb. 3. Beispiel einer Tandem-Kreuzimmunelectrophorese von Humanserum. Gereinigtes Transferrin wurde in ein versetzt gestanztes Loch (2) in der Elektrophorese mit aufgetrennt. In der zweiten Dimension bildet sich im Abstand des zweiten Lochs ein zweiter Peak (b) des gesuchten Antigens (a) aus.

Diffusionsphase wird ein Antigen, das auch in benachbarten Fraktionen vorhanden ist, mit diesen einen gemeinsamen Peak bilden.

Einsatzgebiet. Die Einsatzgebiete sind vielfältig, beispielsweise:

- Qualitative und quantitative Untersuchungen auf Vorhandensein bestimmter Proteine und deren Mengen
- Identifizierung monoklonaler Immunglobuline
- Identifizierung einzelner Proteinkomponenten in komplexen Proteingemischen

Untersuchungsmaterial. Serum, Plasma, Liquor, Urin, Bakterienlysat.

Instrumentierung.

- Elektrophoresekammer
- Stanzschablone

- Umlaufkühler
- Stromversorger
- Färbeschalen

Spezifität. Die Methode ist hoch spezifisch.

Sensitivität. Die Empfindlichkeit liegt im Allgemeinen im µg-Bereich der Antigenkonzentrationen. Die Empfindlichkeit der Coomassiegefärbten Immunpräzipitate liegt bei 18 ng/mm².

Fehlermöglichkeit. Es gibt eine Reihe von Fehlermöglichkeiten: Keine oder die falschen Antikörper werden verwendet, das Antigen-Antikörper-Verhältnis ist inkorrekt, die Feldstärke ist zu hoch gewählt, der Antikörper ist polyvalent. Bei der Quantifizierung wurde extrapoliert; korrekt ist interpolieren innerhalb der Kalibrationskurve.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Fertiggele werden nicht angeboten, unter anderem weil antikörperhaltige Gele verwendet werden. Automatisierung ist kaum möglich. Die Kosten sind wegen der großen Mengen an Antikörpern relativ hoch.

Literatur. Clarke HGM, Freeman T (1968) Quantitative immunoelectrophoresis of human serum proteins. Clin Sci 35:403–413
Lottspeich F, Engels JW (Hrsg) (2012) Bioanalytik. 3. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

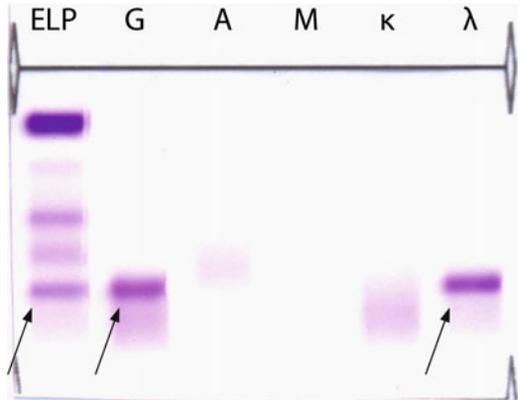
Immundefixation

H. RENZ, B. GIERTEN

Synonym(e). Immundefixationselektrophorese; IFE

Englischer Begriff. immunofixation (-electrophoresis)

Definition. Qualitativer Test zur Darstellung von Immunglobulinen mittels Antiseren gegen Fc-Teile zur Identifikation der Immunglobulinklassen und Antiseren gegen Leichtketten zur Identifikation des Leichtkettentyps (► Abb. 1).



Immundefixation. Abb. 1. Beispiel für Immundefixation aus Serum: Nachweis von monoklonalem IgG lambda (s. Pfeile in der Abbildung)

Physikalisch-chemisches Prinzip. Proteine in Serum oder Urin werden elektrophoretisch in basischem Milieu auf einem ► Agarosegel aufgetrennt. Sie werden anschließend fixiert und mit Antiserum inkubiert. Das Antiserum präzipitiert die Proteine im Gel. In einem anschließenden Waschschritt werden die nicht-präzipitierten Proteine aus der Probe entfernt. Die verbleibenden Komplexe aus Immunglobulin(-bruchstücken) und Antiseren werden mit einem Proteinfarbstoff (z. B. ► Ponceaurot-Färbung, ► Amidoschwarz-Färbung, ► Coomassie-Färbung) angefärbt.

Die eingesetzten Antiseren sind gegen die Fc-Teile der Immunglobuline gerichtet, um deren Klassenzugehörigkeit zu ermitteln. Zusätzlich werden Antiseren gegen ► Kappa-Ketten und ► Lambda-Ketten verwendet, die vorliegende ► Leichtketten identifizieren können. Polyklonal gebildete Immunglobuline stellen sich als diffus ange-

färbte Präzipitatzonen dar. Monoklonale Immunglobuline dagegen bilden scharf begrenzte Banden mit hoher Farbtintensität. Deren Immunglobulinklasse und Leichtkettentyp sind an den scharf begrenzten Banden, die sich auf derselben Höhe auf der Folie befinden, zu charakterisieren.

Oligoklonale Gammopathien sind durch Darstellung von mindestens drei schmalen Banden definiert.

► **Bence-Jones-Proteine**, also Leichtketten, im Urin werden als schmale Präzipitatabande im Bereich des Leichtketten-Antiserums dargestellt. Im Urin ausgeschiedene polyklonale Immunglobulinmoleküle zeigen Banden in den Bereichen einer oder mehrerer Schwerketten-Antiseren sowie der beiden Leichtkettenantiseren.

Einsatzgebiet. Darstellung und Identifizierung monoklonaler Immunglobuline in Serum und Urin z. B. bei Myelom, Plasmozytom, Amyloidose.

Untersuchungsmaterial. Serum, Urin

Instrumentierung. Elektrophoresekammer, Blotsystem

Fehlermöglichkeit. Sehr geringe Ausscheidungsmengen (< 20 mg/L) können übersehen werden.

Immunkomplexe verbleiben bei der elektrophoretischen Auftrennung an der Auftragsstelle, sie binden dort die Leichtkettenantiseren und können so fälschlich als Leichtketten identifiziert werden.

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Immundefixation stellt eine sensitive Methode zur qualitativen Beurteilung bestimmter Dysproteinämien dar. Quantitative Aussagen anhand der Farbtintensität der dargestellten Proteinbanden sind wegen der nicht-konzentrationsabhängigen Proteinfärbung nur in sehr begrenztem Maße möglich. Sie können durch den Einsatz spezifischer Antikörper gegen freie Leichtketten immunnephelometrisch getroffen werden.

Die Immundefixation bietet einen eindeutigen Nachweis der Monoklonalität isoliert nachgewiesener Immunglobulinketten. Eine Aussage, die im immunnephelometrischen Test nicht getroffen werden kann. Empfehlenswert ist daher zum Nachweis einer monoklonalen Gammopathie die einmalige parallele Durchführung einer Immundefixation in Serum und Urin. Verlaufskontrolle und Therapieüberwachung sollten jedoch wegen der quantitativen Aussagemöglichkeit immunnephelometrisch durchgeführt werden.

Literatur. Thomas L (2005) (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1089
Baus M, Müller T et al (1986) Immundefixations-Elektrophorese zum Nachweis monoklonaler Gammopathien: Durchführung, Interpretation, Fehlermöglichkeiten. Lab Med 10:192–200
Renz H (Hrsg) (2003) Integrative Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin. Pathophysiologie, Pathobiochemie, Hämatologie. De Gruyter, Berlin New York

Immundefixationselektrophorese

► Immundefixation

Immundefluoreszenz, indirekte

W. STÖCKER

Synonym(e). Indirekter Immundefluoreszenztest; IIF(T)

Englischer Begriff. indirect immunofluorescence assay (IIFA)

Definition. Die indirekte Immundefluoreszenz ist ein Nachweisverfahren für Antikörper, das auf einer spezifischen Reaktion der Antikörper mit einem geeigneten Antigen-Substrat (z. B. Zellen, Gewebe) und einer darauffolgenden Markierungsreaktion mit einem Fluoreszenzfarbstoff-gekoppelten Zweitantikörper beruht.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Als Substrate für die indirekte Immundefluoreszenz verwendet man Kulturzellen, Gewebeschnitte, Zellausstriche oder mit aufgereinigten, biochemisch charakterisierten Substanzen beschichtete Oberflächen. Die Substrate befinden sich auf Objektträgern und werden mit verdünntem Patientenserum im-

kubiert. Bei positiven Proben binden sich die nachzuweisenden Autoantikörper spezifisch an das Substrat-Antigen. Überschüssige, nicht gebundene Antikörper werden gewaschen und die gebundenen Autoantikörper daraufhin mit einem gegen humane Antikörper gerichteten Zweitantikörper markiert. An diesen ist ein ► **Fluoreszenzfarbstoff** gekoppelt, z. B. das oft verwendete FITC (► **Fluoreszein**-Isothiocyanat; FITC-Anti-Human-Immunglobulin). Nach einem weiteren Waschschriff, der überschüssige Zweitantikörper beseitigt, wird das Fluoreszenzmuster des Substrats unter dem Fluoreszenzmikroskop untersucht und dabei auch die Intensität der Reaktion beurteilt.

Einsatzgebiet. Der IIFT wird insbesondere zur Bestimmung von Autoantikörpern und Antikörpern gegen Infektionserreger eingesetzt. Zur Quantifizierung der Antikörper bei positiven Reaktionen wird eine Titration der Serumproben vorgenommen, zum Beispiel in Schritten von 1:10 oder 1:3,2 (Quadratwurzel aus 10). Die einzelnen Verdünnungsstufen lassen sich ohne Zahlenakrobatik leicht angeben (1:3,2, 1:10, 1:32, 1:100, 1:320, 1:1.000 usw.). Wer engere Abstände vorzieht, kann mit einem Verdünnungsfaktor von 2,2 arbeiten (dritte Wurzel aus 10; 1:10, 1:22, 1:46, 1:100, 1:220, 1:460, 1:1.000 usw.). Bisher hat man mit quadratischen Verdünnungsstufen die Genauigkeit übertrieben, mit Titrationsschritten um den Faktor 4 dagegen ein zu grobes Raster vorgegeben.

Für jeden Testparameter gibt es eine geeignete Ausgangsverdünnung. Zur Vereinfachung des Testablaufs und der Befundung unterscheidet man zwei Autoantikörper- (AAK-) Kategorien: Antikörper der Gruppe I (meiste organspezifische AAK, ANCA, AAK gegen dsDNS) sind bereits bei einem Titer von 1:10 diagnostisch relevant, Antikörper der Gruppe II (ANA, AMA, ASMA, AAK gegen Skelettmuskel) dagegen erst bei 1:100. Dem für jede Probe ermittelten Titer werden die Symbole (+) bis ++++ zugeordnet, wobei der für beide Gruppen unterschiedlichen klinischen Bedeutung der Antikörpertiter Rechnung getragen wird (► Tab. 1).

Immundefluoreszenz, indirekte. Tab. 1.

Gruppe I	1:10 = +	1:100 = ++	1:1000 = +++
Gruppe II	1:100 = +	1:1000 = +++	1:10.000 = ++++

Untersuchungsmaterial. Serum, Plasma

Spezifität. Unter den vielen Nachweistechiken für Autoantikörper bietet die indirekte Immundefluoreszenz die höchste Spezifität – vorausgesetzt, die Probe wird in einer geeigneten Verdünnung untersucht. Da diese nicht von vornherein bekannt ist, werden Experten für die Bestimmung vieler Autoantikörper zwei unterschiedliche Verdünnungen parallel inkubieren. Mehrere Gesichtspunkte spielen dabei eine Rolle:

- **Blockierungseffekt:** Bei zwei von 100 hochtitrigen Seren ergibt sich in der üblichen Ausgangsverdünnung ein untypisches Bild. Manche hochpositiven Seren reagieren sogar falsch-negativ, wenn sie nicht ausreichend verdünnt wurden. Die spezifischen Antikörper scheinen sich gegenseitig zu blockieren.
- **Überdeckung eines Autoantikörpers:** Bei zu geringer Verdünnung können unspezifische Antikörper oder zusätzlich vorliegende, optisch dominierende Autoantikörper einen relevanten Autoantikörper überdecken.
- **Unterschiedliches Abklingverhalten bei Titration:** Der Titer eines Autoantikörpers sollte ausreichend zuverlässig bestimmt werden: Je höher der Titer, desto höher ist im Allgemeinen die Krankheitsrelevanz des Antikörpers. Autoantikörper verhalten sich aber bei der Titration je nach ► **Avidität** sehr unterschiedlich: Manche Proben mit einer schwachen Reaktion in der Ausgangsverdünnung ergeben oft unerwartet hohe Titer, andere Proben mit initial starker Fluoreszenz können niedrige Titer aufweisen. Daher ist es unmöglich, ein positives Ergebnis aus einer einzigen Verdünnung zu quantifizieren: Photometrische Systeme sowohl auf enzymimmunozytochemischer, als auch auf Fluoreszenzbasis, die das zu leisten versprechen, sind nicht akzeptabel. Ein Parallelansatz mit zwei Verdünnungen im Abstand um den Faktor 10 ermöglicht es dagegen ohne weiteres, einen Titer mit ausreichender Genauigkeit in Schritten von Wurzel aus 10 zu schätzen. Der Befund kann

bereits nach dem ersten Testansatz ausgegeben werden, bei realer Titration erst am Folgetag.

Fehlermöglichkeit. Die Herstellung standardisierter Reagenzien für den IIFT in zertifizierbarer Qualität ist kein leichtes Unterfangen. Darüber hinaus setzen die Durchführung der Inkubation und die Befundung der Fluoreszenzmuster ein hohes Maß an Erfahrung voraus. Sind die entsprechenden Voraussetzungen nicht gegeben, bietet die IIFT ein weites Feld an Störquellen. Man hat sich exakt an die Arbeitsanleitungen zu halten. Qualitätsmängel der verwendeten Diagnostika und gravierende Fehler bei der Analysetechnik werden größtenteils durch mitgeführte positive und negative Kontrollproben aufgedeckt.

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Die indirekte Immunfluoreszenz gilt als Standardtechnik für den Nachweis von Autoantikörpern. Ihre hohe Kompetenz basiert auf folgenden Leistungsmerkmalen: **Einfachste Präparation der Test-Substrate:** Gefrierschnitte, Kulturzellen und Zellausstriche lassen sich ohne großen technischen Aufwand herstellen. Die Antigene müssen nicht mit komplizierten biochemischen Verfahren extrahiert oder an Oberflächen gekoppelt werden.

Ein Substrat – Screening 100 verschiedener Autoantikörper: Mit HEP-2-Zellen oder verschiedenen Gefrierschnitten kann man in einem einzigen Analysenansatz eine Vielzahl von Autoantikörpern gleichzeitig untersuchen. Bei einem negativen Befund wird die Präsenz aller dieser Antikörper ausgeschlossen.

Eine Methode (eine SOP) – 1000 verschiedene Testparameter: Die Prozedur der Inkubationen ist bei der Immunfluoreszenz für viele Autoantikörper identisch und lässt sich sehr leicht standardisieren. Die Kombination verschiedener Substrate auf einem Testfeld eignet sich hervorragend zur Diagnostik von Autoantikörper-Profilen.

Hohe Spezifität durch visuelle Diskriminierung: Die Antikörper sind morphologisch punktgenau wie das korrespondierende Antigen lokalisiert, für jeden Antikörper ergibt sich ein charakteristisches Fluoreszenzmuster, das oft auch bei unspezifischen Begleitreaktionen identifiziert werden kann. Dagegen können viele Antikörper mit histochemischen Enzymimmunfärbungen nicht differenziert werden, da sich hier das Farbprodukt diffus und ungenau um das Antigen herum verteilt.

Methode der Wahl, wo definiertes Testantigen nicht verfügbar: Im Gegensatz zu ELISA oder RIA ist bei der Immunfluoreszenz das gesamte Antigenspektrum der Ausgangssubstrate vorhanden. Daher kann man auch Autoantikörper gegen noch unbekannte Antigene untersuchen oder gegen Antigene, die man bisher nicht isolieren kann. Die meisten der heute bekannten Autoantikörper wurden durch indirekte Immunfluoreszenz entdeckt!

Die indirekte Immunfluoreszenz ist und bleibt eine hochmoderne serologische Technik, auf die ein gewissenhafter Diagnostiker nicht verzichten wird. Sie wird sinnvoll ergänzt durch Methoden wie ELISA, Western Blot oder Linienblot.

Immunglobulin, autochton

► Liquor-Immunantwort, humoral

Immunglobulin, monoklonales

S. HOLDENRIEDER, P. STIEBER

Englischer Begriff. monoclonal immune globuline

Definition. Monoklonale Immunglobuline sind Produkte eines Plasmazellklons, der ausschließlich leichte und schwere Immunglobulinketten einer einzigen Art synthetisiert.

Struktur. Monoklonale Immunglobuline bestehen aus ja zwei Schwerketten der Klassen γ , α , μ , δ oder ϵ (≈ 50 kDa) und zwei Kappa- oder Lambda-Leichtketten (≈ 25 kDa), die über eine Disulfidbrücke mit dem aminoterminalen Ende der Schwerketten verbunden sind. Während IgG, IgA, IgD und IgE im Serum vornehmlich als Monomere auftreten, liegen das sekretorische IgA als Dimer, das IgM im Serum als Pentamer vor.

Molmasse. 150 bzw. 300 kDa (IgA-Dimer) oder 900 kDa (IgM-Pentamer)

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Physiologischerweise werden die Immunglobuline G im Rahmen der primären Antikörperantwort bei Erstinfektion als Zweitantikörper, bei wiederholter Infektion mit dem gleichen Erreger (sekundäre Antikörperantwort) als Erstantikörper von Plasmazellen produziert. IgM hingegen wird bei Erstinfektion als primärer Antikörper gebildet. Das sekretorische IgA wird insbesondere im Rahmen von Infekten des Gastrointestinaltrakts von Plasmazellen des MALT-Systems vermehrt synthetisiert. Daneben kommt es in Körpersekreten des Respirationstrakts, in Speichel, Tränen und Muttermilch vor. Eine Erhöhung der IgE findet sich im Zuge einer Typ I Hypersensitivitätsreaktion des Soforttyps, außerdem bei einer Infektion durch Parasiten oder Würmer.

Der Katabolismus der Immunglobuline ist proportional der Plasmakonzentration bei IgG, unabhängig von der Plasmakonzentration bei IgM und IgA, invers dazu hingegen bei IgD reguliert. Die Halbwertszeit der Immunglobuline kann bei niedriger Synthese von IgG bis zu 70 Tage betragen; IgE hat die höchste Katabolisierungsrate mit einer Halbwertszeit von 2,5 Tagen.

Halbwertszeit. 2,5–70 Tage

Funktion und Pathophysiologie. Bei den Immunglobulinen handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Proteinen mit Antikörperfunktion. Sie haben folgende Funktionen:

- Immunkomplexbildung mit Antigenen,
- Bindung an Membranrezeptoren von Abwehrzellen und deren Aktivierung,
- Reaktion mit Plasmaproteinen wie Komplementkomponenten und Aktivierung derselben zur Elimination des Antigens

IgG sind die Immunglobulinklasse mit der physiologisch höchsten Plasmakonzentration, gefolgt von IgA und IgM. Sie werden von Plasmazellen zur wirkungsvollen Bekämpfung von viralen, bakteriellen und parasitären Erregern produziert.

Dabei hat das Fc-Fragment durch die Bindung an Fc-Rezeptoren von Immunzellen eine wichtige Bedeutung in der Immunabwehr. Es vermittelt:

- Aufnahme von mit Immunglobulinmolekülen beladenen Bakterien durch Makrophagen;
- Beseitigung von Immunglobulin-haltigen Immunkomplexen;
- Antikörper-abhängige zelluläre Toxizität durch Effektorzellen wie Monozyten, Makrophagen, Granulozyten und Lymphozyten.

Daneben können von B-Zellen des Knochenmarks oder extramedullärer Lokalisation monoklonale Immunglobuline im Überschuss synthetisiert werden mit der Folge eines Plasmozytoms oder einer klinischen noch unauffälligen monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS). IgG-Plasmozytome stellen mit etwa 60 % das Gros der multiplen Myelome dar. IgA-Plasmozytome machen einen Anteil von 15–20 %, IgM-Plasmozytome von 10–15 %, Bence-Jones-Plasmozytome etwa 5 % aus. IgD- und IgE-Plasmozytome sind mit einem Anteil von < 1 % sehr selten. Entartete Plasmazellen schließen sich zu Knochenzellnestern zusammen, die Osteolysen verursachen und die physiologische Blutbildung beeinträchtigen können. Es kann zu einem Antikörpermangelsyndrom mit der Konsequenz gehäuft auftretender Infektionserkrankungen sowie zu Schädigungen der Nieren kommen.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma, Urin, Körperflüssigkeiten

Analytik. Quantitativ: Radiale Immundiffusion, Immunnephelometrie, Immunturbidimetrie.

Qualitativ: Immunelektrophorese, Immundefixationselektrophorese.

Konventionelle Einheit. g/L, mg/dL (IgG, IgA, IgM); kU/L, U/mL (IgD, IgE)

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

Indikation. Diagnose, Therapiemonitoring, Prognose, Nachsorge bei

- Plasmozytom
- monoklonaler Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)
- Morbus Waldenström

Interpretation. Zur qualitativen Charakterisierung der monoklonalen Immunglobuline ist die Durchführung einer ▶ **Elektrophorese** (M-Gradient) sowie einer ▶ **Immunelektrophorese** und/oder einer ▶ **Immundefixation** vorzunehmen. Durch Einsatz von monovalenten Antisera gegen die Schwer- und Leichtketten kann die Art des Plasmozytoms eindeutig bestimmt werden. Hinsichtlich der Sensitivität ist die Immundefixationselektrophorese der Immunelektrophorese deutlich überlegen. Allerdings werden dadurch auch vermehrt monoklonale Gammopathien unbestimmter Signifikanz (MGUS) diagnostiziert, die noch nicht therapiebedürftig sind. Insbesondere bei Personen nach Knochenmarkstransplantation empfiehlt sich jedoch die sensitivere Methode, da sie eine potentielle Rezidivierung früher entdeckt und gegen häufig auftretende oligoklonale Gammopathien besser abgrenzen kann.

Die quantitative Charakterisierung erfolgt über die Bestimmung der Immunglobuline, insbesondere von IgG, IgM und IgA. Dadurch kann in Zusammenschau mit der Elektrophorese die Ausprägung eines Plasmozytoms und ein möglicherweise begleitendes Antikörpermangelsyndrom beurteilt werden. Ferner sind eine quantitative Proteinbestimmung sowie eine elektrophoretische und immunelektrophoretische Untersuchung des Urins durchzuführen, um eine eventuell zusätzlich bestehende Bence-Jones-Proteinurie (▶ **Bence-Jones-Protein**) und/oder eine Schädigung der Niere (Bence-Jones-Tubulopathie, Myelomnie) nachzuweisen. Im Falle eines Leichtkettenmyeloms oder einer begleitenden Bence-Jones-Proteinurie können zur Verlaufskontrolle zusätzlich die freien Leichtketten im Serum quantitativ bestimmt werden

Diagnostische Wertigkeit.

- Plasmozytom: Diagnose, Therapiemonitoring, Prognose, Nachsorge
- Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz: Diagnose, Verlaufsbeobachtung
- Morbus Waldenström: Diagnose, Therapiemonitoring, Prognose, Nachsorge

Literatur. Thomas L (2008) Angeborene und erworbene Immunantwort. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose, 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1052–1065

Thomas L (2008) Monoklonale Immunglobuline. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose, 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1085–1105

Immunglobulin A

H. RENZ, B. GIERTEN

Synonym(e). IgA

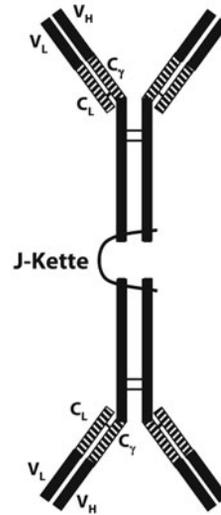
Englischer Begriff. immunoglobulin A

Definition. Antikörper der Immunglobulinklasse A, der durch die α-Schwerkette definiert wird.

Struktur. α₂κ₂ oder α₂λ₂ (▶ Abb. 1)

Molmasse. 160 kDa

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Die Synthese der Proteinkette und deren Zusammenbau zu Immunglobulinmolekülen erfolgt in IgA-B-Zellen. Nachweisbar sind neben den zwei verschiedenen ▶ **Leichtketten**formen κ und λ auch zwei unterschiedliche ▶ **Schwerketten** α1 und α2, die zwei IgA-Subklassen definieren. Zusätzlich können IgA-Moleküle als Monomere, Dimere, Trimere und Multimere vorliegen. Die große Anzahl an Molekülformen ist einzigartig in der Gruppe der Immunglobuline. IgA-B-Zellen im Knochenmark produ-



Immunglobulin A. Abb. 1. IgA-Dimer

zieren meist monomere Moleküle der Subklasse IgA1. Mucosaassoziierte B-Zellen hingegen produzieren zum weit überwiegenden Teil polymere Moleküle der Klasse IgA2.

Die Einzelmoleküle werden, wie die ▶ **Immunglobulin-M**-Moleküle mit der 137 Aminosäuren langen, 17,6 kDa schweren J-Kette miteinander verbunden. Zusätzlich kann den Polymeren noch eine „secretory component“ angefügt werden, diese stellt eine Bindungsstelle für den polyklonalen Immunglobulinrezeptor dar und sorgt für die aktive Ausschleusung des Moleküls aus den Epithelzellen und damit die Expression auf internen Schleimhautoberflächen. (▶ **Immunglobulin A, sekretorisches**).

Der Abbau wird wahrscheinlich über auf Granulozyten und Monozyten nachweisbaren Rezeptoren für die Fc-Fragmente von IgA (FcαR) vermittelt. Diese könnten auch am Katabolismus von zirkulierenden IgA-Immunkomplexen beteiligt sein.

Halbwertszeit. 6 Tage

Funktion und Pathophysiologie. Über die physiologische Funktion von Serum-IgA ist wenig bekannt. Wichtig ist die Schleimhautbarriere, die von sekretorischem IgA gebildet wird (s. dort). Eigenschaften ▶ **Tab. 1**.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, EDTA- oder Heparin-Plasma, Liquor, andere Körperflüssigkeiten

Probenstabilität. Serum (▶ **Tab. 2**)

Immunglobulin A. Tab. 2. Probenstabilität			
Temperatur (°C)	-20	4–8	Raumtemperatur
Haltbarkeit (Monate)	6	3	3

Analytik. ▶ **Immunelektrophorese**, ▶ **Immunturbidimetrie**, ▶ **Immendiffusion**, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans

Immunglobulin A. Tab. 1. Eigenschaften von IgA

	Syntheserate (mg/kg KG/Tag)	Komplementfixierung	Opsonisierung	Bakterienlyse	Viruslyse	Fc-Bindung an Makrophagen	Neutrophile	Plazentransfer
IgA	65	+ (alt. Weg)	–	+	+++	–	+	–

Konventionelle Einheit. g/L

Internationale Einheit. g/L

Referenzbereich — Erwachsene. 0,78–4,11 g/L

Referenzbereich — Kinder. ▶ Tab. 3

Alter (Jahre)	IgA-Konzentration (g/L)
0,5–1	0,03–1,01
1–2	0,06–1,12
2–3	0,11–1,34
3–4	0,16–1,55
4–8	0,31–2,14
8–12	0,43–2,68
12–18	0,65–3,56

Indikation.

- Diarrhoe, glutensensitive Enteropathie
- gehäufte Infektionen im Respirations-, Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt
- sinopulmonale Infektionen
- Purpura Schoenlein-Henoch, IgA-Nephritis
- andere Antikörpermangelsyndrome (bes. IgG-Subklassenmangel)
- Asthma, atopisches Ekzem.

Interpretation. IgA-Mangel ist das häufigste nachgewiesene Antikörpermangelsyndrom mit einer Frequenz von 1:600. Jedoch sind weit aus die meisten Patienten asymptomatisch.

IgA-Mangel kann zusammen mit IgG 2- und IgG 4-Mangel auftreten, daher sollten diese Parameter bei gehäuft auftretenden Infektionen im Respirationstrakt und Autoimmunerkrankungen (z. B. SLE, rheumatische Arthritis) bestimmt werden.

Gehäuft tritt der IgA-Mangel bei Patienten mit glutensensitiver Enteropathie auf (~15 %). Die pathophysiologischen Ursachen sind noch nicht endgültig geklärt. Diskutiert wird eine erhöhte Permeabilität der Darmschleimhaut für allergen-wirksame Substanzen wie Gliadin durch verminderte Oberflächenexpression von IgA. Wahrscheinlich trifft diese Annahme ebenso auf die Schleimhäute des oberen Respirationstraktes zu.

Purpura Schoenlein-Henoch und IgA-Nephritis gehen häufig mit erhöhten Serum-IgA-Spiegeln einher, das in Form von Immunkomplexen im Mesangium der Niere deponiert wird. Die Ursache der erhöhten IgA-Spiegel liegt in der vermehrten Produktion und nicht, wie zunächst vermutet in vermindertem Abbau des Immunglobulins.

Nach bestimmten Infektionen wie Masern oder Toxoplasmose sind familiär gehäuft permanente IgA-Mangelzustände zu beobachten.

Diagnostische Wertigkeit. IgA-Mangel kann zusammen mit IgG 2- und IgG 4-Mangel auftreten, daher sollten diese Parameter bei gehäuft auftretenden Infektionen im Respirationstrakt und Autoimmunerkrankungen bestimmt werden.

Literatur. Cruise JM, Lewis RE (1999) Atlas of Immunology. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 115
Cunningham-Rundles C (2001) Physiology of IgA and IgA Deficiency. J Clin Immunol 21:303–309

Immunglobulin A, sekretorisches

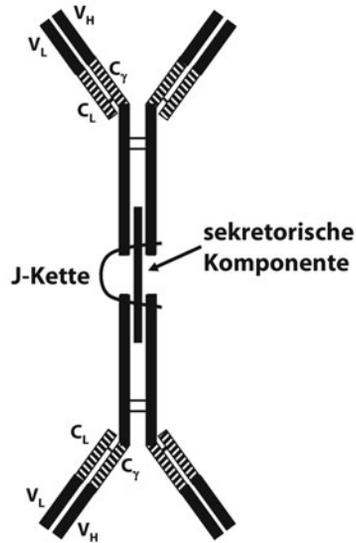
H. RENZ, B. GIERTEN

Synonym(e). Ig A, sekretorisch

Englischer Begriff. secretory IgA

Definition. Zwei IgA-Moleküle, die durch eine 71 kDa schwere Polypeptidkette (secretory component) verbunden sind.

Struktur. $(\alpha_2\kappa_2)_2$ oder $(\alpha_2\lambda_2)_2$ (▶ Abb. 1)



Immunglobulin A, sekretorisches. Abb. 1. Struktur

Molmasse. 390 kDa

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Sekretorisches IgA wird überwiegend von mukosanahen IgA-B-Zellen gebildet und verbleibt überwiegend in und auf der Schleimhaut selbst. Die IgA-Moleküle gehören zur Subklasse IgA₂. Sie liegen meist als Dimer vor. Die Verbindung der IgA-Monomere wird durch die 17,6 kDa schwere J-Kette hergestellt, die die beiden CH3-Domänen verbindet. Die genetische Information liegt auf Chromosom 4q21. Außerdem enthält sekretorisches IgA noch eine Bindungsstelle für polymere Immunglobulinrezeptoren („secretory component“), die für die aktive Ausschleusung des Moleküls aus den Epithelzellen sorgt und vor proteolytischem Abbau schützt.

Halbwertszeit. Die Sekretkomponente schützt sekretorisches IgA vor proteolytischem Abbau, daher ist die Halbwertszeit länger als die von IgA-Monomeren.

Funktion und Pathophysiologie. Sekretorisches IgA kommt überwiegend auf Schleimhäuten und in Schleimhautsekreten vor. Dort bindet es Toxine, agglutiniert Bakterien und verhindert so deren Bindung und Penetration in die Epithelzellen. Es bindet an verschiedene Nahrungsmittelantigene (auch nach Durchtritt durch die Lamina propria des Darms) intrazellulär und verhindert so deren Eintritt in die Blutzirkulation. Zusätzlich ist polymeres IgA in der Lage, die intrazelluläre Vermehrung von Viren zu unterdrücken.

Der Mangel an sekretorischem IgA ist der häufigste angeborene Immundefekt. Er ist häufig in den produzierenden B-Zellen zu suchen. Produktion und Oberflächenexpression sind unverändert, jedoch differenzieren die IgA-B-Zellen nicht zu Plasmazellen und setzen so kein IgA frei. Sehr selten besteht ein Mangel der Sekretkomponente in den Schleimhautepithelzellen, sodass produziertes IgA nicht sezerniert werden kann.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Speichel, Tränenflüssigkeit, Dünndarminhalt, Stuhl

Analytik. Enzymimmunoassay, radiale Immundiffusion

Konventionelle Einheit. mg/L

Internationale Einheit. mg/L

Referenzbereich — Erwachsene. Speichel: 80–200 mg/L

Referenzbereich — Kinder. s. Erwachsene

Indikation.

- IgA-Mangel
- häufige bakterielle Infektionen oberhalb des Zwerchfells

Diagnostische Wertigkeit. Der selten auftretende Mangel an Sekretkomponente lässt sich durch Bestimmung des sekretorischen IgA z. B. im Speichel ausschließen. Dabei muss bei Säuglingen eine Kontamination mit Muttermilch durch vorhergehende Nahrungskarenz ausgeschlossen werden.

Literatur. Cunningham-Rundle C (2001) Physiology of IgA and IgA Deficiency. J Clin Immunol 21:303–309

Immunglobulin-A-Subklassen

H. RENZ, B. GIERTEN

Englischer Begriff. Immunglobulin A subclasses

Definition. Antikörper der Immunglobulinklasse A, der durch verschiedene α -Schwerketten definiert wird.

Struktur. $(\alpha_1)_2\kappa_2$, $(\alpha_2)_2\kappa_2$, $(\alpha_1)_2\lambda_2$, $(\alpha_2)_2\lambda_2$

Molmasse. 160 kDa

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Die Synthese der IgA-Subklassen findet in IgA-B-Zellen statt.

Ein B-Zell-Klon ist nur zur Synthese einer Leichtkettenart fähig. Die Gene für die Schwerketten α_1 und α_2 sind im Genom in Leserichtung hintereinander angeordnet, sodass die Produktion von $\alpha 1$ -Ketten zeitlich nach der von α_2 -Ketten möglich ist. Die umgekehrte Reihenfolge kann nicht auftreten, da ein **B-Lymphozyt** nicht benötigte Genabschnitte in dieser Region nicht mehr exprimiert. α_1 - und α_2 -Ketten unterscheiden sich, wie auch die Schwerketten der **Immunglobulin-G-Subklassen**, hauptsächlich im Bereich der Hinge-Region.

Im Knochenmark nachweisbare IgA-B-Zellen produzieren überwiegend monomeres IgA1, dass dann im Serum nachweisbar ist.

Von Mucosa-assoziierten IgA-B-Zellen hingegen werden weitaus mehr polyklonale Molekülformen der Subklasse IgA2 synthetisiert, die lokale Schutzfunktionen übernehmen.

Halbwertszeit. ▶ Tab. 1.

	IgA ₁	IgA ₂
Halbwertszeit (Tage)	6	6

Funktion und Pathophysiologie. Die Funktion der IgA-Subklassen lässt sich anhand des Bildungsortes herleiten. IgA₂ welches überwiegend in den mukosaassoziierten Lymphknoten (z. B. Peyer-Plaques) in polymerer Form gebildet wird, hat überwiegend schleimhautprotektive Eigenschaften. Es verhindert eine intrazelluläre Vermehrung von Viren. Zusätzlich werden Fremddantigene komplexiert, die die Lamina propria bereits überschritten und damit die Schleimhautbarriere überwunden haben.

IgA₁, vorwiegend als Monomer in Knochenmark-B-Zellen synthetisiert und im Serum nachweisbar, aktiviert das Komplementsystem über den alternativen Weg. Man nimmt an, dass dadurch eingedrungene Fremddantigene in Immunkomplexen gebunden und so über das phagozytäre System ohne resultierenden Entzündungsprozess eliminiert werden können.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, EDTA- oder Heparin-Plasma, andere Körperflüssigkeiten

Analytik. ▶ Immunnephelometrie, ▶ Immunturbidimetrie, ▶ Immundiffusion, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans

Konventionelle Einheit. g/L

Internationale Einheit. g/L

Referenzbereich — Frauen. ▶ Tab. 2.

Alter (Jahre)	IgA1-Konzentration (g/L)	IgA2-Konzentration (g/L)
> 18	0,60–2,94	0,06–0,61

Referenzbereich — Männer. ▶ Tab. 3.

Alter (Jahre)	IgA1-Konzentration (g/L)	IgA2-Konzentration (g/L)
> 18	0,60–2,94	0,06–0,61

Referenzbereich — Kinder. ▶ Tab. 4.

Alter (Jahre)	IgA1-Konzentration (g/L)	IgA2-Konzentration (g/L)
0,5–1	0,01–1,15	0,0–0,19
1–2	0,03–1,2	0,0–0,23
2–3	0,07–1,32	0,01–0,23
3–4	0,11–1,43	0,01–0,25
4–8	0,23–1,75	0,02–0,33
8–12	0,33–2,04	0,02–0,37
12–18	0,4–2,49	0,04–0,5

Indikation.

- IgA-Nephritis, Purpura Schoenlein-Henoch
- angeborene und erworbene Immundefekte
- wiederholte oder persistierende bakterielle Infektionen
- Allergien

Interpretation. Die meisten Patienten mit einem Mangel an IgA-Subklassen bleiben klinisch inapparent. In seltenen Fällen treten, besonders im Zusammenhang mit IgG 2-Mangel schwere oder persistierende Infektionen auf. In solchen Fällen sollte die serologische Antwort auf polysaccharidhaltige Antigene, wie Pneumokokken- oder Meningokokkenvakzine, für IgG- und IgA-Subklassen getestet werden.

Eine IgA-Defizienz tritt auch medikamenteninduziert nach Applikation von Penicillin, Ciclosporin, Gold, Valproinsäure, Captopril u. a. auf, sie ist jedoch in den meisten Fällen im Verlauf von 3–6 Monaten reversibel. Virale Infektionen (kongenitale Röteln, Epstein-Barr-Virus) können zu persistierendem IgA-Mangel führen.

Literatur. Cunningham-Rundles C (2001) Physiology of IgA and IgA Deficiency. J Clin Immunol 21:303–309

Schauer U et al (2003) Establishment of Age-Dependant Reference Values for IgA Subclasses. Clin Chim Acta 328:129–133

Stiehm ER (1996) Immunologic Disorders in Infants & Children. 4th edn. WB Saunders, Philadelphia, pp 426–437

Immunglobulin D

H. RENZ, B. GIERTEN

Synonym(e). IgD

Englischer Begriff. immunoglobulin D

Immunglobulin D. Tab. 1. IgD-Eigenschaften

	Syntheserate (mg/kg KG/Tag)	Komplementfixierung	Opsonisierung	Bakterienlyse	Viruslyse	Fc-Bindung an Makrophagen	Neutrophile	Plazentatransfer
IgD	0,4	–	–	?	?	–	–	–

Definition. Antikörper der Immunglobulinklasse D, der durch die δ -Schwerkette definiert wird

Struktur. $\delta_2\kappa_2$ oder $\delta_2\lambda_2$

Molmasse. 175 kDa

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. ▶ B-Lymphozyten können drei Formen von membrangebundenem IgD synthetisieren, die sich in Membranverankerung bzw. assoziierten Rezeptoren unterscheiden. Die Expression von IgD findet erst spät in der Ontogenese statt und geht häufig verloren, wenn die reife B-Zelle nach Antigenkontakt zur Plasmazelle differenziert. Gleichzeitig findet dann ein Switch in der Immunglobulinklasse statt: die B-Zelle differenziert zur IgM produzierenden Plasmazelle. Einige B-Zellen differenzieren auch zu IgD-Plasmazellen und produzieren dann sekretorisches IgD. Wahrscheinlich wird dieser Vorgang durch posttranslationales Processing der IgD mRNA gesteuert. Die meisten IgD-produzierenden Plasmazellen befinden sich in der nasalen Mukosa und im lymphatischen Gewebe von Pharynx und Larynx.

Halbwertszeit. 2–3 Tage

Funktion und Pathophysiologie. Membrangebundenes IgD funktioniert zusammen mit gebundenem IgM als Antigenrezeptor auf B-Zellen. Es ist die Hauptkomponente des B-Zell-Rezeptors. Die Funktion von Serum-IgD im Rahmen immunologischer Vorgänge ist noch weitgehend unbekannt. Eigenschaften ▶ Tab. 1.

Pathophysiologische Bedeutung erlangt IgD hauptsächlich im Rahmen von malignen Myelomen (1–2 % der Fälle), was auch im Jahr 1965 zu seiner Entdeckung führte.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, EDTA- oder Heparin-Plasma, Liquor, andere Körperflüssigkeiten

Probenstabilität. Serum (▶ Tab. 2)

Immunglobulin D. Tab. 2. Probenstabilität

Temperatur (°C)	–20	4–8	Raumtemperatur
Haltbarkeit	6 Monate	7 Tage	7 Tage

Analytik. Immunnephelometrie, Immunturbidimetrie, radiale Immundiffusion.

Konventionelle Einheit. mg/L

Referenzbereich — Erwachsene. < 150 mg/L

Referenzbereich — Kinder. Geringe altersabhängige Schwankungen im Vergleich zu den Erwachsenenwerten.

Indikation. Malignes Myelom mit begleitender Amyloidose. Hodgkin-Lymphom.

Interpretation. Maligne Myelome der Immunglobulinklasse IgD gehen oft mit Amyloidose oder anderen Nierenaffektionen sowie Lokalisation in anderen Weichteilregionen (Leber, Milz, Lymphknoten) einher. Man weist dann häufig eine hochgradige Bence-Jones-Proteinurie mit nur mäßig erhöhtem Serum-IgD nach. Nachweis eines M-Gradienten in der Elektrophorese fehlt in ca. 40 % der Fälle.

Bei HIV-infizierten Patienten kann der Serum-IgD-Spiegel bereits im asymptomatischen Stadium ansteigen und damit ein Fortschreiten der Infektion anzeigen. Die Spiegel steigen kontinuierlich bis zum Stadium des AIDS-related complex an und fallen dann wieder ab;

verbleiben aber permanent auf ca. 10-fach erhöhtem Referenzwertniveau.

Hohe IgD-Spiegel wurden bei Hodgkin-Lymphom und nach allogener Knochenmarktransplantation nachgewiesen.

Patienten mit Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematodes oder Mixed connective tissue disease bilden häufig Antikörper gegen IgD, deren medizinische Bedeutung jedoch unklar ist.

Einige Erkrankungen, die mit periodischen Fieberschüben einhergehen (familiäres Mittelmeerfieber u. a.) gehen mit zumindest periodisch erhöhten IgD-Spiegeln einher.

Literatur. Preud'homme J, Petit E et al (2000) Structural and Functional Properties of Membrane and Secreted IgD. Mol Immunol 37:871–887

Immunglobulin E

H. RENZ, B. GIERTEN

Synonym(e). IgE; Reagin

Englischer Begriff. immunoglobulin E; IgE

Definition. Antikörper der Immunglobulinklasse E, der durch die ϵ -Schwerkette definiert wird.

Struktur. $\epsilon_2\kappa_2$ oder $\epsilon_2\lambda_2$

Molmasse. 190 kDa

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Ein IgE-Molekül besteht aus zwei ϵ -Ketten und entweder zwei κ - oder λ -Ketten. Die entsprechenden B-Zellen sind grobenteils an den Eintrittsporten des Körpers für Fremdartigene, also Respirations- und Gastrointestinaltrakt, und den Lymphknoten lokalisiert. Dort und auf der Oberfläche von Basophilen und Mastzellen sind große IgE-Mengen gebunden, sodass Serum-IgE nur einen Bruchteil des vorhandenen IgE repräsentiert.

Halbwertszeit. 2–3 Tage

Funktion und Pathophysiologie. IgE vermittelt eine Typ-I-Hypersensitivitätsreaktion durch Bindung an hoch- und niederaffine Rezeptoren. Hochaffine Fc ϵ I-Rezeptoren werden konstitutiv auf Basophilen und Mastzellen exprimiert. Der niedrigaffine Fc ϵ II-Rezeptor ist identisch mit CD 23. Er kommt auf vielen aktivierten Immunzellen, wie z. B. ▶ Makrophagen, ▶ B-Lymphozyten und ▶ Dendritischen Zellen vor. Die Funktion dieses Rezeptors ist in der Bindung vorhandener geringer Antigenmengen zu sehen, die von Makrophagen dann internalisiert, prozessiert und präsentiert werden können.

Bei Erstkontakt mit polyvalenten Fremdartigenen werden mukosaassoziierte B-Zellen zur IgE-Bildung angeregt. Diese binden mit ihren Fc-Rezeptoren an Basophile und Mastzellen. Bei Zweitkontakt mit dem Antigen sind die Zellen bereits sensibilisiert und die eindringenden Antigene (jetzt Allergene) besetzen die IgE-Antigenbindungsstellen, vernetzen so die Rezeptoren und lösen die Freisetzung enzymhaltiger Granula aus. Durch Freisetzung der Mediatoren wie z. B. ▶ Histamin, Heparin u. a. werden die klinischen Symptome der Allergie (Asthma, Rhinitis, Ekzem bis zu Kreislaufsymptomatik) ausgelöst. Weitere Eigenschaften ▶ Tab. 1.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, EDTA- oder Heparin-Plasma, andere Körperflüssigkeiten

Probenstabilität. Serum (▶ Tab. 2)

Immunglobulin E. Tab. 1. IgE-Eigenschaften

	Syntheserate (mg/kg KG/Tag)	Komplementfixierung	Opsonisierung	Bakterienlyse	Viruslyse	Fc-Bindung an Makrophagen	Neutrophile	Plazentransfer
IgE	0,016	–	–	?	?	–	–	–

Immunglobulin E. Tab. 2. Probenstabilität

Temperatur (°C)	–20	4–8	Raumtemperatur
Haltbarkeit	6 Monate	7 Tage	7 Tage

Analytik. ► Immunnephelometrie, ► Immunturbidimetrie, ► Immundiffusion, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans

Konventionelle Einheit. U/L

Internationale Einheit. g/L

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit. 1 U = 2,4 ng

Referenzbereich — Erwachsene. < 100 kU/L

Referenzbereich — Kinder. Nabelschnur IgE: < 0,9 kU/L
IgE, gesamt ► Tab. 3

Immunglobulin E. Tab. 3. Referenzbereich Kinder

Alter	IgE-Konzentration (kU/L)
< 1 Woche	< 1,5
2–4 Wochen	< 40
1–12 Monate	< 40
1–5 Jahre	< 100
6–9 Jahre	< 130
10–15 Jahre	< 200
≥ 16 Jahre	< 100

Indikation.

- allergische Erkrankungen (in Zusammenhang mit allergenspezifischem IgE)
- Atopieneigung (Nabelschnur-IgE)
- parasitäre Erkrankungen
- angeborene und erworbene Immundefekte.

Interpretation. Bestimmung des Gesamt-IgE kann im Rahmen eines Atopiecreenings besonders im Zusammenhang mit Spiegeln von spezifischem IgE Auskunft über spezifische Sensibilisierung geben, sie jedoch nie eindeutig nachweisen oder ausschließen.

Erhöhte IgE-Werte im Nabelschnurblut können als prädiktiver Faktor für eine Atopieneigung herangezogen werden. Normales Nabelschnur-IgE schließt jedoch eine Atopieneigung nicht aus. Ein Screening von Nabelschnur-IgE ist daher nur Risikopopulationen, z. B. bei positiver Familienanamnese, zu empfehlen. Eine Interpretation des Werts ist nur möglich bei Ausschluss einer Kontamination mit mütterlichem Blut beispielsweise durch einen negativen IgA-Nachweis.

Bei Diagnose und Therapiekontrolle parasitärer Erkrankungen kann die IgE-Bestimmung hilfreich sein.

Eine Vielzahl angeborener Immundefekte (z. B. Hyper-IgE-Syndrom, Wiskott-Aldrich-Syndrom, angeborene T-Zelldefekte) kann mit Erhöhung des Gesamt-IgE einhergehen. Die Bestimmung sollte dann Teil des Screenings des humoralen Immunsystems sein und von der quantitativen Bestimmung der anderen Immunglobuline und deren Subklassen begleitet werden.

Im Rahmen der HIV-Infektion entwickelt sich insbesondere im Spät-Stadium bei ausgeprägter Deletion der CD4-positiven Zellen ein atopieähnliches Syndrom (Job-like-Syndrom), das mit zum Teil exzessiver Erhöhung des Gesamt-IgE einher geht. Daneben entwickeln sich transiente IgE-Erhöhungen auch nach bestimmten Infektionskrankheiten mit Mykoplasmen, Bordetella pertussis, oder Masernvirus.

Literatur. Cruise JM, Lewis RE (1999) Atlas of Immunology. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 116

Immunglobulin E, allergenspezifisches

H. RENZ, B. GIERTEN

Englischer Begriff. allergen specific IgE antibody

Definition. Antikörper der Immunglobulinklasse E, die durch die ε-Schwerkette definiert wird.

Struktur. ε₂κ₂ oder ε₂λ₂

Molmasse. 190 kDa

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Molekülstruktur und Bildungsort entsprechen denen des Gesamt-IgE.

Bei Kontakt mit ungefährlichen polyvalenten Fremdanitigen werden ► B-Lymphozyten über Zytokine zur Produktion von IgE, spezifisch für das eingedrungene Antigen, das dann zum Allergen geworden ist, angeregt. Der Mechanismus, der ein ungefährliches Antigen zum Allergen klassifiziert ist noch ungeklärt.

Halbwertszeit. 2–3 Tage

Funktion und Pathophysiologie. ► Immunglobulin E

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, EDTA- oder Heparin-Plasma, andere Körperflüssigkeiten

Probenstabilität. ► Immunglobulin E. Instabiler sind Antikörper gegen Bienen- und Wespengift.

Analytik. ► Immunnephelometrie, ► Immunturbidimetrie, ► Immundiffusion, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans

Indikation. Allergie, Atopie

Interpretation. Die Bestimmung von allergenspezifischen IgE-Spiegeln sollte immer von einer Gesamt-IgE-Bestimmung begleitet sein, da sie als Interpretationshilfe dient. Bei niedrigen oder normalen Gesamt-IgE-Spiegeln haben gering erhöhte Spiegel an spezifischen IgE eher eine klinische Relevanz als bei hohem Gesamt-IgE. Niedrige spezifische IgE sind dann eher Ausdruck einer unspezifischen Stimulation von B-Zellklonen.

Der Nachweis von spezifischem IgE zeigt eine Sensibilisierung des Patienten an. Die Diagnose „Allergie“, also Sensibilisierung mit begleitenden klinischen Symptomen, kann nur vom behandelnden Arzt gestellt werden.

Diagnostische Wertigkeit. Der Nachweis spezifischer IgE ist in hohem Maß abhängig von der verwendeten Allergenpräparation. Bisher gibt es keine standardisierte Präparation von nativen Allergenen. Rekombinante Allergene werden in zunehmender Zahl produziert, jedoch ist deren Wertigkeit im Bereich der Diagnostik bisher Gegenstand reger Diskussion.

Literatur. Thomas L (2005) (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1115–1118

Immunglobulin G. Tab. 1. IgG-Eigenschaften

	Syntheserate (mg/kg KG/Tag)	Komplement-fixierung	Opsonisierung	Bakterienlyse	Viruslyse	Fc-Bindung an Makrophagen	Neutrophile	Plazenta-transfer
IgG	33	+ (klass. Weg)	+	+	+	+	+	subklassen-abhängig

Immunglobulin G

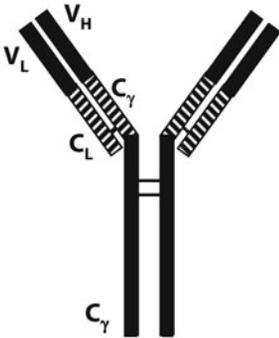
H. RENZ, B. GIERTEN

Synonym(e). IgG

Englischer Begriff. immunoglobulin G

Definition. Antikörper der Immunglobulinklasse G, der durch γ -Schwerketten definiert wird.

Struktur. $\gamma_2\kappa_2$ oder $\gamma_2\lambda_2$ (► Abb. 1)



Immunglobulin G. Abb. 1. IgG₁-IgG₄

Molmasse. 150 kDa

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Das IgG-Molekül besteht aus 2 γ - und 2 κ - oder λ -Ketten, die von B-Zellen synthetisiert werden. Ein B-Zellklon produziert nur eine Art der Leichtketten, kann jedoch unterschiedliche Arten von Subklassen-Schwerketten produzieren. Auch ein „Klassenswitch“ zur Synthese von μ -Schwerketten, also IgM-Molekülen anstelle von γ -Ketten ist nachgewiesen. Der Abbau von IgG ist proportional der Serumkonzentration.

Halbwertszeit. 7–21 Tage

Funktion und Pathophysiologie. IgG werden im Rahmen der Primärantwort auf bakterielle oder virale Infektionen als Zweitantikörper mit geringer zeitlicher Verschiebung nach den IgM gebildet. Bei Zweikontakt mit einem Antigen (Zweitinfektion, nach Impfung) dagegen sind spezifische IgG bereits nach Stunden nachweisbar, da IgG-produzierenden Memory-B-Zellen bereits vorhanden sind. Weitere wichtige Eigenschaften ► Tab. 1.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, EDTA- oder Heparin-Plasma, Liquor und andere Körperflüssigkeiten

Probenstabilität. ► Tab. 2.

Immunglobulin G. Tab. 2. Probenstabilität			
Temperatur (°C)	-20	4–8	Raumtemperatur
Haltbarkeit (Monate)	6	3	3

Analytik. ► Immunnephelometrie, ► Immunturbidimetrie, ► Immundiffusion, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans

Konventionelle Einheit. g/L

Internationale Einheit. g/L

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit. Entfällt

Referenzbereich — Erwachsene. Serum: 7,0–16 g/L
Liquor: < 10 % des Gesamtproteins im Liquor

Referenzbereich — Kinder. ► Tab. 3

Immunglobulin G. Tab. 3. Referenzbereich Kinder

Alter	IgE-Konzentration (g/L)
0–1 Monat	2,5–9,1
2–4 Monate	1,8–6,0
5–12 Monate	1,7–12,7
1–5 Jahre	3,5–12,5
6–10 Jahre	6,1–15,7

Indikation.

- Infektionsdiagnostik
- mono-, polyklonale Gammopathie
- B-Zell-Defekte
- primäre oder sekundäre Immundefizienzsyndrome

Interpretation. Zur Beurteilung einer Immunantwort können Absolutmenge oder in Longitudinaluntersuchungen ermittelte Werte von Gesamt-IgG oder spezifischem IgG herangezogen werden.

Diagnostische Wertigkeit. Bestimmung von spezifischen IgG spielt im Rahmen der Diagnostik wiederholter bakterieller Infektionen eine große Rolle, da sich die Immunantwort, insbesondere die B-Zellfunktion dadurch quantifizieren lässt. B-Zelldefekte werden in diesem Rahmen ebenso auffällig.

Literatur. Cruise JM, Lewis RE (1999) Atlas of Immunology. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 112–114
Roitt I, Brostoff J, Male D (eds) (1989) Immunology. 2nd edn. Churchill Livingstone, Edinburgh

Immunglobulin G im Urin

W.G. GÜDER

Synonym(e). IgG im Urin

Englischer Begriff. immunoglobulin G in urine

Definition. ► Immunglobulin G

Struktur. ► Immunglobulin G

Molmasse. ► Immunglobulin G

Funktion und Pathophysiologie. IgG wird durch glomeruläre Filtration, aber auch durch fehlende tubuläre Resorption, Sekretion und postrenale Blutung in den Urin ausgeschieden. Daher ist seine Gegenwart im Urin nur im Zusammenhang mit anderen Leitproteinen der verschiedenen Formen der Proteinurie zu sehen. Bei einer prärenalen Form werden neben IgG isoliert Leichtketten ausgeschieden.

Die glomeruläre Form ist durch ihr Verhältnis zu Albumin charakterisiert. Tubuläre Formen sind durch die gleichzeitige Erhöhung eines Mikroproteins (z. B. ▶ **α₁-Mikroglobulin**) charakterisiert. Postrenale Formen fallen durch ein plasmähnliches Verhältnis zu größeren Proteinen auf sowie die oft gleichzeitig vorhandene Hämaturie.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. IgG kann im Spontanurin (Mittelstrahlurin) am Vormittag (sog. zweiter Morgenurin) gemessen werden, wenn seine Konzentration auf ▶ **Kreatinin** bezogen wird.

Präanalytik. IgG im Urin ist über mindestens eine Woche stabil bei Raumtemperatur und über einen Monat bei Kühlschranktemperatur. Im eingefrorenen Zustand besteht die Gefahr der Ausfällung, die sich beim Wiederauftauen nicht mehr löst.

Analytik. Messung durch Immunturbidimetrie oder Nephelometrie

Konventionelle Einheit. mg/g Kreatinin

Internationale Einheit. g/mol Kreatinin

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit. Bei Angabe pro L = 1, bei Angabe pro Kreatinin × 0,11 = internationale Einheit

Referenzbereich — Erwachsene. < 6 mg/L, < 10 mg/g Kreatinin

Referenzbereich — Kinder. Ab dem 2. Lebensjahr < 6 mg/L, < 10 mg/g Kreatinin

Indikation. Aussage über die Selektivität einer glomerulären Proteinurie und damit über die prognostische Wertigkeit einer Albuminurie. Im Rahmen der Urinproteindifferenzierung bei der Unterscheidung prärenal, glomerulärer, tubulärer und postrenal Proteinurien. Im Rahmen einer Überwachung von Nierentransplantationen.

Interpretation. Eine Erhöhung von IgG im Urin kann im Rahmen einer Quantifizierung von Gesamtprotein, Albumin, α₁-Mikroglobulin und ggf. α₂-Makroglobulin interpretiert werden; ▶ **Proteinuriediagnostik**.

Diagnostische Wertigkeit. Im Rahmen der Proteinuriediagnostik hat IgG eine gewisse Rolle bei der Charakterisierung der Selektivität der glomerulären Proteinurie wenn prärenale, postrenale und tubuläre Ursachen ausgeschlossen werden. Für die Differenzierung ist es nicht essenziell.

Literatur. Regeniter A, Siede WH, Scholer A (2003) Urindiagnostik bei Nierenerkrankungen. Eine Übersicht. Lab Med Jan:7–12
 Hofmann W, Guder WG (1989) A diagnostic programme for quantitative analysis of proteinuria. J Clin Chem Clin Biochem 27:589–600
 Hofmann W, Guder WG (1989) Präanalytische und analytische Faktoren bei der Bestimmung von IgG, Albumin, α₁-Mikroglobulin und retinol bindendem Protein im Urin mit dem Behring Nephelometer System (BNS). Lab Med 13:470–478
 Boesken WH, Guder WG (2008) Niere, Blutdruck, Elektrolyte. In: Guder WG, Nolte J (Hrsg) Das Laborbuch für Klinik und Praxis. 2. Aufl., Elsevier, Urban und Fischer, München, S 147–170

Immunglobulin-G-Subklassen

H. RENZ, B. GIERTEN

Synonym(e). IgG 1; IgG 2; IgG 3; IgG 4

Englischer Begriff. IgG subclasses

Definition. Antikörper der Immunglobulinklasse G, der durch unterschiedliche γ-Schwerketten definiert wird.

Struktur. ▶ Tab. 1.

	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄
h-Kette	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄
l-Kette	κ oder λ	κ oder λ	κ oder λ	κ oder λ

Molmasse. ▶ Tab. 2.

	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄
Molmasse (kDa)	150	150	170	150

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Synthese ▶ **Immunglobulin G**.

IgG-Subklassen (IgG 1– IgG 4) unterscheiden sich am wesentlichsten im Bereich der Hinge-Region in Anzahl und Position der Disulfidbrückenbindungen, die Schwer- und Leichtketten miteinander verbinden. Innerhalb der übrigen Schwerketten betragen die Aminosäuresequenzunterschiede lediglich ca. 5 %.

Halbwertszeit. ▶ Tab. 3.

	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄
Halbwertszeit (Tage)	21	20	7	21

IgG₃ wird bei gleicher Syntheserate schneller proteolytisch abgebaut.

Funktion und Pathophysiologie. Die Synthese bestimmter IgG-Subklassen richtet sich nach Art des eindringenden Antigens, Eintrittspforte und Expositionsauer. IgG₁ und IgG₃ werden bevorzugt zur Elimination proteinhaltiger Antigene von Viren gebildet. Als Surrogatmarker für die Produktion von IgG₁ können vor allem die Impfantikörper gegen Tetanustoxoid dienen. Die Polysaccharide bekapselter Erreger wie z. B. H. influenzae oder Pneumokokken regen dagegen die Bildung von IgG₂ an.

Pathophysiologisch von Bedeutung sind bestimmte IgG-Subklassen-Defizienzen, die durch bestimmte klinische Symptome auffällig werden (s. Indikation). Am besten charakterisiert ist die IgG₂-Defizienz, die gelegentlich auch zusammen mit IgG₄-Defizienz auftritt. IgG4-erkrankt vor allem Umwelallergene. Weitere Eigenschaften ▶ Tab. 4.

Immunglobulin-G-Subklassen. Tab. 4. Eigenschaften IgG-Subklassen

		IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄
Plazentatransfer		++	+	++	–
Komplementaktivierung	klassischer Weg	++	+	++	–
	alternativer Weg	+	+	+	+

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

Probenstabilität. ▶ **Immunglobulin G**

Analytik. ▶ **Immunnephelometrie**, ▶ **Immundiffusion**, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans

Konventionelle Einheit. g/L

Internationale Einheit. g/L

Referenzbereich — Frauen. Serum (▶ Tab. 5).

Alter	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄
> 18 Jahre	2,8–8,0	1,15–5,70	0,24–1,25	0,052–1,25

Referenzbereich — Männer. Serum (► Tab. 6).

Immunglobulin-G-Subklassen. Tab. 6. Referenzbereich Männer				
Alter	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄
	2,8–8,0	1,15–5,70	0,24–1,25	0,052–1,25

Referenzbereich — Kinder. Serum (► Tab. 7).

Immunglobulin-G-Subklassen. Tab. 7. Referenzbereich Kinder				
Alter (Jahre)	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄
0,5–1	1,4–6,2	0,41–1,3	0,11–0,85	0,00–0,008
1–1,5	1,7–6,5	0,4–1,4	0,12–0,87	0,00–0,255
1,5–2	2,2–7,2	0,5–1,8	0,14–0,91	0,00–0,408
2–3	2,4–7,8	0,55–2,0	0,15–0,93	0,006–0,689
3–4	2,7–8,1	0,65–2,2	0,16–0,96	0,012–0,938
4–6	3,0–8,4	0,7–2,55	0,17–0,97	0,017–1,157
6–9	3,5–9,1	0,85–3,3	0,2–1,04	0,03–1,577
9–12	3,7–9,3	1,0–4,0	0,22–1,09	0,043–1,9
12–18	3,7–9,1	1,1–4,85	0,24–1,16	0,052–1,25

Indikation.

- Häufige Infektionen im oberen und tiefen Atemwege
- rezidivierende Diarrhoe bes. in Zusammenhang mit bronchopulmonalen Erkrankungen
- IgA-Mangel
- Antikörpermangelsyndrome
- Autoimmunerkrankungen.

Interpretation. Ergebnisse von IgG-Subklassenbestimmungen müssen in engem Zusammenhang mit den klinischen Symptomen interpretiert werden. Man sollte die Diagnose nicht auf eine Einzelbestimmung stützen, da die IgG-Subklassen Konzentrationen in vivo zahlreichen Einflussfaktoren, wie Infektionen, Operationen etc. unterliegen. Wie aus den Referenzwerten ersichtlich, sind die prozentualen Anteile der einzelnen Subklassen am Gesamt-IgG sehr unterschiedlich. Man kann daher bei normalem Gesamt-IgG keine Aussage über einen eventuellen Mangel an einer oder mehreren Subklassen machen.

Diagnostische Wertigkeit. Mangel an einer oder mehreren IgG-Subklassen tritt häufig in der Bevölkerung auf. Die Signifikanz eines nachgewiesenen Mangels ohne klinische Symptome ist von eher untergeordneter Bedeutung.

Literatur. Schauer U et al (2003) IgG Subclass Concentrations in Certified Reference Material 470 and Reference Values for Children and Adults Determined with the Binding Site Reagents. Clin Chem 49:1924–1929
 Herrod HG (1993) Clinical Significance of IgG Subclasses. Curr Opin Pediatr 5:696–699

Immunglobulin M

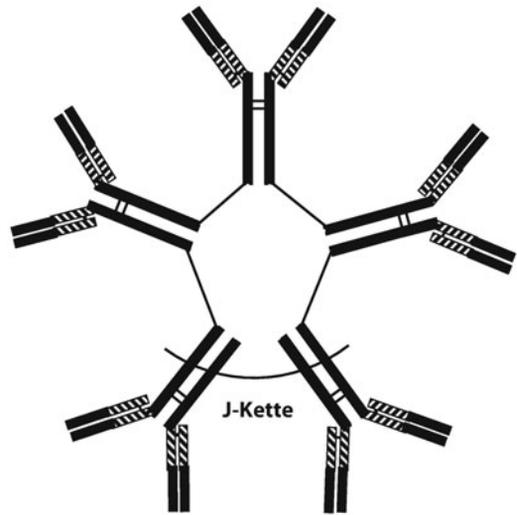
H. RENZ, B. GIERTEN

Synonym(e). IgM

Englischer Begriff. immunoglobulin M

Definition. Antikörper der Immunglobulinklasse M, die durch die μ -Schwerkette definiert wird.

Struktur. $(\mu_2\kappa_2)_5$ oder $(\mu_2\lambda_2)_5$



Immunglobulin M. Abb. 1. IgM-Pentamer

Molmasse. 970 kDa

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Das IgM-Molekül besteht aus μ -Ketten und entweder κ - oder λ -Ketten, die in B-Zellen getrennt voneinander synthetisiert werden. Im Rahmen der B-Zell-Reifung sind μ -Ketten die ersten im Zytoplasma nachweisbaren Immunglobulinketten. Nach Synthese der IgM-Monomere, werden diese mit einer J-Kette zum Pentamer verbunden. Die J-Kette besteht aus 137 Aminosäuren mit einem Gewicht von 17,6 kDa. Die humane Gensequenz ist auf Chromosom 4q21 kodiert. Zusätzlich enthalten die IgM-Pentamere eine Bindungsstelle für den polymeren Immunglobulinrezeptor („secretory component“), der den aktiven Transport des Moleküls durch die Epithelzellen sekretorischer Schleimhäute ermöglicht. IgM ist in 2 Subklassen nachgewiesen, die sich im Bereich der Hinge-Region der Schwereketten geringfügig unterscheiden. Bisher fehlen jedoch Erkenntnisse über die pathophysiologische Bedeutung der Subtypen. Der Abbau von IgM ist unabhängig von der Serumkonzentration.

Halbwertszeit. 5 Tage

Funktion und Pathophysiologie. IgM wird als erstes Immunglobulin im Rahmen der Primärantwort auf Infektionen gebildet. Die wesentliche Aufgabe besteht in Agglutination der Erreger und der Aktivierung des klassischen Weges des Komplementsystems. Von den vorhandenen 10 Valenzen können jedoch aufgrund sterischer Behinderungen nur 5 besetzt werden.

IgM-Monomere sind zusammen mit IgD auf der Oberfläche von B-Zellen nachweisbar, sie funktionieren dort als Antigenrezeptoren. Fetale IgM-Bildung ist ab etwa der 20. Woche nachweisbar. Der Serumspiegel steigt ab dem Zeitpunkt der Geburt stark an und erreicht bei 1- bis 2-jährigen Kindern in etwa Wert von Erwachsenen. Weitere wichtige Eigenschaften des Moleküls entnehmen Sie bitte ► Tab. 1.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, EDTA- oder Heparin-Plasma, Liquor, andere Körperflüssigkeiten

Probenstabilität. Serum (► Tab. 2)

Analytik. ► Immunnephelometrie, ► Immunturbidimetrie, ► Immundiffusion, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans

Konventionelle Einheit. g/L

Internationale Einheit. g/L

Immunglobulin M. Tab. 1. IgM-Eigenschaften								
	Syntheserate (mg/kg KG/Tag)	Komplement-fixierung	Opsonisierung	Bakterienlyse	Viruslyse	Fc-Bindung an Makrophagen	Neutrophile	Plazentransfer
IgG	7	+++ (klass. Weg)	+++	+++	+	+	-	-

Immunglobulin M. Tab. 2. Probenstabilität			
Temperatur (°C)	-20	4-8	Raumtemperatur
Haltbarkeit	6 Monate	3 Monate	7 Tage

Referenzbereich — Erwachsene. 0,4–2,3 g/L
Liquor: < 0,005 g/L

Referenzbereich — Kinder.
— Serum (▶ Tab. 3)
— Liquor: < 0,005 g/L

Immunglobulin M. Tab. 3. Referenzbereich Kinder	
Alter	IgM (g/L)
< 1 Monat	0,1–0,3
1–3 Monate	0,1–0,7
4–12 Monate	0,2–1,0
1–2 Jahre	0,4–1,4
3–5 Jahre	0,4–1,6
6–13 Jahre	0,4–2,3

- Indikation.**
- Infektionsdiagnostik
 - Screening auf intrauterin erworbene Infektionen
 - mono-, polyklonale Gammopathien
 - primäre oder sekundäre Immundefekte.

Interpretation. IgM ist die spezifische Primäntwort des Immunsystems auf Erstinfektionen bakterieller oder viraler Genese. Der Nachweis bakterien- oder virenspezifischer IgM-Antikörper dient somit zum Nachweis einer frischen Infektion. Produktion und somit auch der Nachweis spezifischer Antikörper gelingt bereits ca. 1 Woche nach Infektion.

Diagnostische Wertigkeit. Diagnostik intrauterin erworbener Infektionen kann mittels Nachweis IgM-spezifischer Antikörper betrieben werden, weil IgM nicht plazentagängig ist, Feten jedoch in geringem Maße IgM bilden können.

Literatur. Cruise JM, Lewis RE (1999) Atlas of Immunology. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 114–116

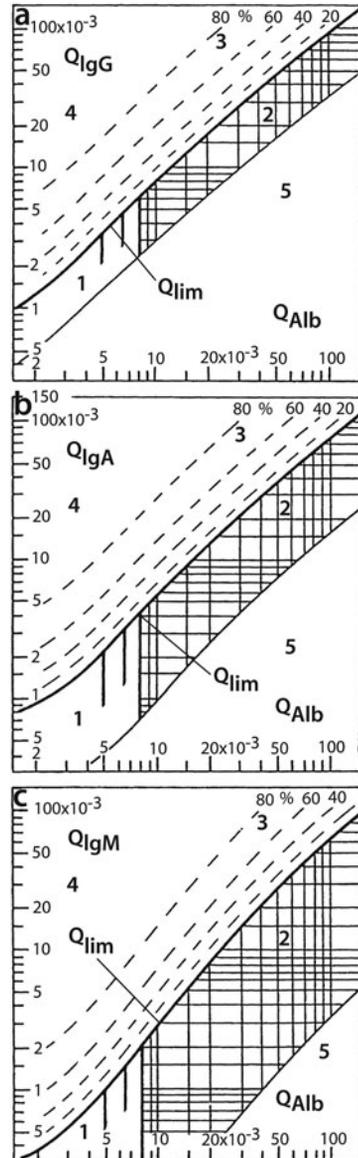
Immunglobulinbestimmung, intrathekal empirisch

T.O. KLEINE

Synonym(e). CSF/Serum Quotientendiagramme für IgG, IgA, IgM, Reiber-Schema

Englischer Begriff. Reiber IgG, IgA, IgM diagrams

Definition. Diagramme zur Ermittlung von Blut-Liquor-Schranken-(BLS-)Funktionsstörungen und intrathekalen Immunglobulin-(Ig-)Produktion. Diagramm mit doppelt logarithmischem Maßstab: Abszisse: QAlbumin, Ordinate: QIgG (▶ Abb. 1a), QIgA (▶ Abb. 1b), QIgM (▶ Abb. 1c); obere Diskriminierungslinien Q_{Lim} für IgG, IgA



Immunglobulinbestimmung, intrathekal empirisch. Abb. 1. CSF/Serum-Quotientendiagramme für IgG (a), IgA (b), IgM (c) nach H. Reiber. Dicke vertikale Linien geben altersabhängige Ausschlussgrenzen für BLS-Funktionsstörungen an mit QAlbumin = 5 (≤ 15 Jahre), QAlbumin = 6,5 (≤ 40 Jahre), QAlbumin = 8,0 (≤ 60 Jahre). Bereich 1: Normalbereich; Bereich 2: BLS-Funktionsstörung; Bereich 3: Ig-Synthese mit BLS-Funktionsstörung; Bereich 4: Ig-Synthese ohne BLS-Funktionsstörung; Bereich unterhalb der unteren Begrenzungslinie (Hyperbelfunktion) des Referenzbereichs: messmethodische Fehler.

und IgM von empirisch ermittelten Hyperbelfunktionen sind als dick eingezeichnete Linien eingetragen und entsprechen für

$$Q_{\text{Lim}}(\text{IgG}) = 0,93 \sqrt{(\text{QAlbumin})^2 + 6 \times 10^{-6}} - 1,7 \times 10^{-3}$$

$$Q_{\text{Lim}}(\text{IgA}) = 0,77 \sqrt{(\text{QAlbumin})^2 + 23 \times 10^{-6}} - 3,1 \times 10^{-3}$$

$$Q_{\text{Lim}}(\text{IgM}) = 0,67 \sqrt{(\text{QAlbumin})^2 + 120 \times 10^{-6}} - 7,1 \times 10^{-3}$$

i Intrathekale Immunglobulin(Ig)synthese: Werte für ►QIgG, ►QIgA, ►QIgM oberhalb der Diskriminierungslinien Q_{Lim} als intrathekale Fraktion IgIF in % von Gesamt-Ig mit 20-, 40-, 60-, 80%-Linien im Diagramm eingezeichnet; Grenzwert: 10%-Linie. Folgerung: Quotientendiagramme im Vergleich zu semiquantitativen Referenzmethoden (►Immunglobuline, oligoklonale) zu unempfindlich eingestellt bei IgIF-Werten > 10 %.

Literatur. Reiber H (1994) Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) – a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *J Neurol Sci* 122:189–203

Immunglobuline

H. RENZ, B. GIERTEN

Synonym(e). Ig

Englischer Begriff. immunoglobulins; antibodies

Definition. Heterogene Gruppe von Proteinen, die spezifisch eine große Zahl unterschiedlicher Antigene binden können.

i Immunglobuline sind Makromoleküle aus heterodimeren Proteinketten, die je nach Immunglobulinklasse unterschiedlich kombiniert werden können. Jedes Grundmolekül besteht aus zwei genetisch determinierten schweren (α -, β -, δ -, ϵ - oder μ -) und zwei leichten (κ - oder λ -) Proteinketten. Dabei trägt ein Molekül nur eine Art der Schwer- bzw. Leichtkette. Beide Proteinketten sind durch Wasserstoffbrückenbindungen und je eine Disulfidbindung miteinander verbunden. Die N-terminalen Enden der Aminosäureketten haben genetisch unterschiedlich variable Regionen (V-Region), durch deren Kombination eine Vielzahl verschiedener Primär- und damit auch Sekundär-, Tertiär- und Quartärstrukturen denkbar sind. Diese Enden bilden eine „Tasche“ in der mögliche Antigene von Vander-Waals-Kräften, Wasserstoffbrückenbindungen und Ionenpaarbindungen entsprechend ihrer funktionellen Oberfläche gebunden werden.

Durch enzymatische Verdauung mit Papain wird ►Immunglobulin G N-terminal der Disulfidbrückenbindung der Schwerketten in konstantes ►Fc-Fragment (c = crystallizable) und zwei variable ►Fab-Fragmente (ab = antigenbindende) gespalten. ►Immunglobulin G, ►Immunglobulin D und ►Immunglobulin E bestehen aus je einem Molekül, dessen Fc-Region variiert und so die unterschiedliche Funktion determiniert. Sie besitzen 2 Antigenbindungsstellen (Valenzen).

Zur ►Immunglobulin-M-Synthese werden 5 IgG-Monomere mit Disulfidbrückenbindungen und kleinen J-Ketten am Fc-Fragment miteinander verknüpft (Pentamer). Dadurch entstehen 10 Valenzen.

►Immunglobulin A kommt als Einzelmolekül vorwiegend im Serum oder als Dimer vorwiegend auf Schleimhäuten vor. Ein Dimer entsteht durch Verbindung zweier IgA-Moleküle mit einer Polypeptidkette (secretory component).

Immunglobuline s. a. ►Blutgruppenantikörper

Literatur. ►Immunglobulin-Subklassen

Immunglobuline, oligoklonale

S. HOLDENRIEDER, P. STIEBER

Englischer Begriff. oligoclonal immune globuline

Definition. Oligoklonale Immunglobuline sind Produkte weniger Plasmazellklone, die vermehrt leichte und schwere Immunglobulinketten einzelner definierter Arten synthetisieren.

B-Zellen des Knochenmarks oder extramedullärer Lokalisation können vermehrt mono- oder oligoklonale Immunglobuline synthetisieren. Ursache von oligoklonalen Gammopathien sind Virusinfekte, Autoimmunerkrankungen, Parasitosen, Schleimhautinfektionen und Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Außerdem zeigen oligoklonale Muster in den ersten Wochen nach Organtransplantation eine wieder in Gang kommende Immunglobulinbildung unter immun-suppressiver Therapie an.

Zur qualitativen Charakterisierung der oligoklonalen Immunglobuline ist die Durchführung einer Elektrophorese sowie einer Immunfixationselektrophorese vorzunehmen. Durch Einsatz von monovalenten Antisera gegen die Schwer- und Leichtketten kann die Art der oligoklonalen Gammopathie eindeutig bestimmt werden.

Die quantitative Charakterisierung erfolgt über die Bestimmung der Immunglobuline, insbesondere von IgG, IgM und IgA. Dadurch kann in Zusammenschau mit der Elektrophorese die Ausprägung der oligoklonalen Gammopathie und vor allem das Ausmaß eines möglicherweise begleitenden Antikörpermangelsyndroms beurteilt werden; s. a.

►Immunglobuline, polyklonale

Literatur. Thomas L (2008) Angeborene und erworbene Immunität. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose, 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1052–1065

Immunglobuline, polyklonale

S. HOLDENRIEDER, P. STIEBER

Englischer Begriff. polyclonal immune globuline

Definition. Polyklonale Immunglobuline sind Produkte einer Vielzahl von Plasmazellklonen, die im Rahmen einer Immunität verschiedene leichte und schwere Immunglobulinketten synthetisieren.

Struktur. Polyklonale Immunglobuline bestehen aus je zwei Schwerketten der Klassen γ , α , μ , δ oder ϵ (à 50 kDa) und zwei κ - oder λ -Leichtketten (à 25 kDa), die über eine Disulfidbrücke mit dem aminoterminalen Ende der Schwerketten verbunden sind. Während IgG, IgA, IgD und IgE im Serum vornehmlich als Monomere auftreten, liegen das sekretorische IgA als Dimer, das IgM im Serum als Pentamer vor.

Molmasse. 150 bzw. 300 kDa (IgA-Dimer) oder 900 kDa (IgM-Pentamer)

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Physiologisch werden die Immunglobuline G im Rahmen der primären Antikörperantwort bei Erstinfektion als Zweitantikörper, bei wiederholter Infektion mit dem gleichen Erreger (sekundäre Antikörperantwort) als Erstantikörper von Plasmazellen produziert. IgM hingegen wird bei Erstinfektion als primärer Antikörper gebildet. Das sekretorische IgA wird insbesondere im Rahmen von Infekten des Gastrointestinaltrakts von Plasmazellen des MALT-Systems vermehrt synthetisiert. Daneben kommt es in Körpersekreten des Respirationstrakts, in Speichel, Tränen und Muttermilch vor. Eine Erhöhung der IgE findet sich im Zuge einer Typ I Hypersensitivitätsreaktion des Soforttyps, außerdem bei einer Infektion durch Parasiten oder Würmer.

Der Katabolismus der Immunglobuline ist proportional der Plasmakonzentration bei IgG, unabhängig von der Plasmakonzentration bei IgM und IgA, invers dazu hingegen bei IgD reguliert. Die Halbwertszeit der Immunglobuline kann bei niedriger Synthese von IgG bis zu 70 Tage betragen; IgE hat die höchste Katabolisierungsrate mit einer Halbwertszeit von 2,5 Tagen.

Halbwertszeit. 2,5–70 Tage

Pathophysiologie. Bei den Immunglobulinen handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Proteinen mit Antikörperfunktion. Sie haben folgende Funktionen:

— mit Antigenen Immunkomplexe zu bilden,

- an Membranrezeptoren von Abwehrzellen zu binden und diese zu aktivieren,
- mit Plasmaproteinen wie Komplementkomponenten zu reagieren und diese zur Elimination des Antigens zu aktivieren.

IgG ist die Immunglobulinklasse mit der physiologisch höchsten Plasmakonzentration, gefolgt von IgA und IgM. Sie werden von Plasmazellen zur wirkungsvollen Bekämpfung von viralen, bakteriellen und parasitären Erregern produziert.

Dabei hat das Fc-Fragment durch die Bindung an Fc-Rezeptoren von Immunzellen eine wichtige Bedeutung in der Immunabwehr. Es vermittelt

- die Aufnahme von mit Immunglobulin-Molekülen beladenen Bakterien durch Makrophagen,
- die Beseitigung von Immunglobulin-haltigen Immunkomplexen,
- die Antikörper-abhängige zelluläre Toxizität durch Effektorzellen wie Monozyten, Makrophagen, Granulozyten und Lymphozyten.

Im Rahmen einer Immunantwort kommt es bei Erstinfektion zunächst zur Bildung von Immunglobulinen der Klasse IgM und später von IgG. Bei Reinfektion mit demselben Erreger wird bereits initial IgG synthetisiert. Im Gastrointestinal- und Respirationstrakt bewirken potentielle Erreger eine vermehrte Produktion von sekretorischem IgA. Parasiten- oder Wurminfektionen rufen eine Erhöhung der IgE-Konzentration hervor.

Untersuchungsmaterial. Serum, Plasma, Urin, Körperflüssigkeiten

Analytik. Quantitativ: Radiale Immundiffusion, Immunnephelometrie, Immunturbidimetrie.
Qualitativ: Elektrophorese

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

Bewertung. Die qualitative Charakterisierung einer polyklonalen Gammopathie ist mittels einer elektrophoretischen Untersuchung (breitbasige Erhöhung der γ -Fraktion) sowie in unklaren Fällen mit zusätzlicher Hilfe einer Immunfixationselektrophorese möglich.

Die quantitative Charakterisierung erfolgt über die Bestimmung der Immunglobuline, insbesondere von IgG, IgM und IgA. Durch das Muster der Immunglobuline kann in Zusammenschau mit der Elektrophorese der Status einer Entzündungsreaktion sowie deren Ausmaß beurteilt werden.

Isolierte IgM-Erhörungen werden bei akuten Neuinfektionen, außerdem bei primär biliärer Zirrhose und chronisch-destruierender Cholangitis beobachtet, isolierte IgG-Erhörungen nach Abklingen der IgM-Phase bei anhaltenden Erstinfektionen oder bei akuten Reinfektionen. Bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen ist häufig IgG isoliert oder in Kombination mit IgA erhöht. Dabei können starke IgA-Erhörungen u. a. auf eine toxische Leberschädigung, z. B. durch Alkohol, Kontrazeptive oder Antidepressiva, hinweisen. Bei einer Leberzirrhose sind oft alle drei Immunglobulin-Klassen erhöht. Polyklonale IgE-Erhörungen sind ein charakteristisches Merkmal atopischer oder parasitärer Erkrankungen.

Literatur. Thomas L (2008) Angeborene und erworbene Immunantwort. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose, 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1052–1065

Immunglobulin-κ-Leichtketten

S. HOLDENRIEDER, P. STIEBER

Englischer Begriff. Kappa light chains

Definition. Immunglobuline-Leichtketten Lambda sind in gebundener Form Teil aller Immunglobulin-Klassen IgG, IgA, IgM, IgD und IgE und können in poly-, oligo- und monoklonaler Form synthetisiert werden. Als freie Leichtketten treten sie beim Leichtkettenmyelom oder als Begleiterscheinung beim Multiplen Myelom auf.

Struktur. Die κ -Leichtketten (≈ 25 kDa) bestehen aus einer variablen und einer konstanten Region und sind über eine Disulfidbrücke, die an zwei Cysteinmolekülen der Leicht- und Schwerkette ansetzen, mit dem aminoterminalen Ende der Schwerketten verbunden.

Molmasse. 25 kDa

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Von den B-Zellen können nur Immunglobuline mit κ - oder mit λ -Leichtketten, jedoch keine gemischten Immunglobuline produziert werden. Das Verhältnis von κ zu λ ist dabei in etwa 2:1. Leichtketten, die aufgrund maligner Entartung der B-Zelle nicht an Schwerketten gebunden und dann frei sezerniert werden, werden als monoklonale freie Leichtketten oder **Bence-Jones-Protein** bezeichnet. Aufgrund der Cysteinmoleküle neigen sie zur Dimerisierung. Polyklonale freie Leichtketten sind vom Typ κ und λ und gemeinsam im Urin auch bei Infektionskrankheiten, Autoimmunerkrankungen, einer Hypogammaglobulinämie oder einer Niereninsuffizienz nachweisbar.

Funktion und Pathophysiologie. Die Leichtketten sind wesentlicher Bestandteil der Immunglobuline und tragen durch ihren variablen Teil zur Flexibilität der Anpassung der Immunantwort bei Infektionen bei. Sie dienen insbesondere zur Erkennung und Opsonierung der Antigene. Die κ -Leichtkette wird dabei etwa doppelt so häufig gebildet wie λ -Leichtkette.

Freie Leichtketten treten physiologisch polyklonal und gemeinsam als κ und λ u. a. im Rahmen von Infektionserkrankungen auf. Monoklonale Leichtketten sind hingegen nur von einem Typ und werden von entarteten B-Zellen synthetisiert. Sie sind ein ungünstiger Prognoseindikator, da sie eine bereits fortschreitende Entartung des Plasmazellklons anzeigen. Aufgrund ihrer geringen Größe sind freie Leichtketten vor allem im Urin nachweisbar; sie können quantitativ im Serum und Urin bestimmt werden.

Halbwertszeit. 2–6 Stunden

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma, Urin, Körperflüssigkeiten

Analytik. Quantitativ: Immunnephelometrie
Qualitativ: Immunelektrophorese, Immunfixationselektrophorese im Serum und Urin; zusätzlich Elektrophorese im Urin

Konventionelle Einheit. mg/L

Referenzbereich — Erwachsene. Serum: Freie κ -Leichtketten: 3,3–19,3 mg/L; Freie λ -Leichtketten: 5,7–26,3 mg/L; κ/λ -Quotient: 0,26–1,65 (methodenabhängig)

Urin: Freie κ -Leichtketten: 1,35–24,2 mg/L; Freie λ -Leichtketten: 0,24–6,66 mg/L; κ/λ -Quotient: 2,04–10,37 (methodenabhängig)

Indikation. Diagnose, Therapiemonitoring, Prognose, Nachsorge bei

- Plasmazytom, MGUS

- Leichtketten-Myelom, nicht-sekretorisches Myelom, primäre Amyloidose, Light chain deposition disease

Interpretation. Zur qualitativen Charakterisierung der monoklonalen Immunglobuline einschließlich der Leichtketten ist die Durchführung einer Elektrophorese (M-Gradient) sowie einer Immunfixationselektrophorese vorzunehmen. Durch Einsatz von monovalenten Antisera gegen die Schwer- und Leichtketten kann die Art des Plasmazytoms eindeutig bestimmt werden.

Bei Verdacht oder Nachweis auf freie Leichtketten im Serum sollte eine elektrophoretische und immunfixationselektrophoretische Untersuchung des Urins durchgeführt werden, um eine Bence-Jones-Proteinurie und/oder eine Schädigung der Niere (Bence-Jones-Tubulopathie, Myelomniere) nachzuweisen.

Die quantitative Charakterisierung erfolgt über die nephelometrische Bestimmung der Leichtkettenkonzentration im Serum oder Urin und Quotientenbildung der Anteile beider Leichtketten Typen. Die Verschiebung des κ/λ -Quotienten ist für die Beurteilung des Ausmaßes der monoklonalen Erkrankung und den weiteren Verlauf maßgebend. Die quantitative Bestimmung der Leichtketten im Serum bietet dabei den Vorteil, dass sie unabhängig von der Nierenschädigung gemessen werden kann und unabhängig von Matrixeffekten im Urin ist.

Neben dem Leichtketten-Myelom ist der Nachweis von erhöhten Serum-Werten einer Leichtkette sowie eines verschobenen κ/λ -Quotienten für die Diagnosestellung und die Verlaufsbeobachtung eines nicht-sekretorischen Myeloms, einer primären Amyloidose sowie einer Light chain deposition disease relevant.

Diagnostische Wertigkeit.

- Plasmozytom, MGUS: Diagnose, Therapiemonitoring, Prognose, Nachsorge
- Leichtketten-Myelom, nicht-sekretorisches Myelom, primäre Amyloidose, Light chain deposition disease: Diagnose, Therapiemonitoring, Prognose, Nachsorge

Literatur. Thomas L (2008) Angeborene und erworbene Immunität. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1052–1065

Thomas L (2008) Monoklonale Immunglobuline. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1085–1105

Thomas L (2008) Freie monoklonale Leichtketten. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1105–1110

Immunglobulin- λ -Leichtketten

S. HOLDENRIEDER, P. STIEBER

Englischer Begriff. Lambda light chains

Definition. Immunglobuline-Leichtketten Lambda sind in gebundener Form Teil aller Immunglobulinklassen IgG, IgA, IgM, IgD und IgE und können in poly-, oligo- und monoklonaler Form synthetisiert werden. Als freie Leichtketten treten sie beim Leichtkettenmyelom oder als Begleiterscheinung beim Multiplen Myelom auf.

Struktur. Die λ -Leichtketten (à 25 kDa) bestehen aus einer variablen und einer konstanten Region und sind über eine Disulfidbrücke, die an zwei Cysteinmolekülen der Leicht- und Schwereketten ansetzen, mit dem aminoterminalen Ende der Schwereketten verbunden.

Molmasse. 25 kDa

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Von den B-Zellen können nur Immunglobuline mit κ - oder mit λ -Leichtketten, jedoch keine gemischten Immunglobuline produziert werden. Das Verhältnis von κ zu λ ist dabei in etwa 2:1. Leichtketten, die aufgrund maligner Entartung der B-Zelle nicht an Schwereketten gebunden und dann frei sezerniert werden, werden als monoklonale freie Leichtketten oder Bence-Jones-Protein bezeichnet. Aufgrund der Cysteinmoleküle neigen sie zur Dimerisierung. Polyklonale freie Leichtketten sind vom Typ κ und λ und gemeinsam im Urin auch bei Infektionskrankheiten, Autoimmunerkrankungen, einer Hypogammaglobulinämie oder einer Niereninsuffizienz nachweisbar.

Funktion und Pathophysiologie. Die Leichtketten sind wesentlicher Bestandteil der Immunglobuline und tragen durch ihren variablen Teil zur Flexibilität der Anpassung der Immunantwort bei Infektionen bei. Sie dienen insbesondere zur Erkennung und Opsonierung der Antigene. Die κ -Leichtkette wird dabei etwa doppelt so häufig gebildet wie λ -Leichtkette.

Freie Leichtketten treten physiologisch polyklonal und gemeinsam als κ und λ u.a. im Rahmen von Infektionskrankheiten auf. Monoklonale Leichtketten sind hingegen nur von einem Typ und werden von entarteten B-Zellen synthetisiert. Sie sind ein ungünstiger Prognoseindikator, da sie eine bereits fortschreitende Entartung des Plasmazellklons anzeigen. Aufgrund ihrer geringen Größe sind freie Leichtketten vor allem im Urin nachweisbar; sie können quantitativ im Serum und Urin bestimmt werden..

Halbwertszeit. 2–6 Stunden

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma, Urin, Körperflüssigkeiten

Analytik. Quantitativ: Immunnephelometrie

Qualitativ: Immunelektrophorese, Immunfixationselektrophorese im Serum und Urin; zusätzlich Elektrophorese im Urin

Konventionelle Einheit. mg/L

Referenzbereich — Erwachsene. Serum: Freie κ -Leichtketten: 3,3–19,3 mg/L; Freie λ -Leichtketten: 5,7–26,3 mg/L; κ/λ -Quotient: 0,26–1,65 (methodenabhängig)

Urin: Freie κ -Leichtketten: 1,35–24,2 mg/L; Freie λ -Leichtketten: 0,24–6,66 mg/L; κ/λ -Quotient: 2,04–10,37 (methodenabhängig)

Indikation. Diagnose, Therapiemonitoring, Prognose, Nachsorge bei

- Plasmozytom, MGUS
- Leichtketten-Myelom, nicht-sekretorisches Myelom, primäre Amyloidose, Light chain deposition disease

Interpretation. Zur qualitativen Charakterisierung der monoklonalen Immunglobuline einschließlich der Leichtketten ist die Durchführung einer Elektrophorese (M-Gradient) sowie einer Immunfixationselektrophorese vorzunehmen. Durch Einsatz von monovalenten Antisern gegen die Schwer- und Leichtketten kann die Art des Plasmozytoms eindeutig bestimmt werden.

Bei Verdacht oder Nachweis auf freie Leichtketten im Serum sollte unbedingt eine elektrophoretische und immunfixationselektrophoretische Untersuchung des Urins durchgeführt werden, um eine Bence-Jones-Proteinurie und/oder eine Schädigung der Niere (Bence-Jones-Tubulopathie, Myelomniere) nachzuweisen.

Die quantitative Charakterisierung erfolgt über die nephelometrische Bestimmung der Leichtkettenkonzentration im Serum oder Urin und Quotientenbildung der Anteile beider Leichtkettentypen. Die Verschiebung des κ/λ -Quotienten ist für die Beurteilung des Ausmaßes der monoklonalen Erkrankung und den weiteren Verlauf maßgebend. Die quantitative Bestimmung der Leichtketten im Serum bietet dabei den Vorteil, dass sie unabhängig von der Nierenschädigung gemessen werden kann und unabhängig von Matrixeffekten im Urin ist.

Neben dem Leichtketten-Myelom ist der Nachweis von erhöhten Serum-Werten einer Leichtkette sowie eines verschobenen κ/λ -Quotienten für die Diagnosestellung und die Verlaufsbeobachtung eines nicht-sekretorischen Myeloms, einer primären Amyloidose sowie einer Light chain deposition disease relevant.

Diagnostische Wertigkeit.

- Plasmozytom, MGUS: Diagnose, Therapiemonitoring, Prognose, Nachsorge
- Leichtketten-Myelom, nicht-sekretorisches Myelom, primäre Amyloidose, Light chain deposition disease: Diagnose, Therapiemonitoring, Prognose, Nachsorge

Literatur. Thomas L (2008) Angeborene und erworbene Immunität. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1052–1065

Thomas L (2008) Monoklonale Immunglobuline. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1085–1105

Thomas L (2008) Freie monoklonale Leichtketten. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1105–1110

Immunglobulinmuster im Liquor

► Liquor-Immunglobulinklassenmuster

Immunhämatologie

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, C. GÖTTING, M. SCHMIDT

Englischer Begriff. immune hematology

Definition. Die Immunhämatologie ist ein Teilgebiet der Immunologie. Sie befasst sich in erster Linie mit der ► Blutgruppenbestimmung, der Untersuchung des Bluts auf Antikörper, vor allem gegen

andere Blutgruppen-Antigene, und der Verträglichkeitsuntersuchung vor Bluttransfusionen. Das wichtigste Ziel ist es sicherzustellen, dass durch Bluttransfusionen beim Empfänger keine Beeinträchtigungen oder Gesundheitsschäden aufgrund von Unverträglichkeitsreaktionen oder Kontaminationen, z. B. mit Mikroorganismen, hervorgerufen werden.

Immunkomplexe

H. RENZ, B. GIERTEN

Synonym(e). C1q-Bindungstest

Englischer Begriff. circulating immune complexes; immune complex detection

Definition. Immunkomplexe bestehen aus Antigenen und korrespondierenden Antikörpern. Sie werden ständig als Folge der physiologischen Immunantwort des Organismus gebildet, ihre Konzentration im Serum ist normalerweise aber sehr gering. Übersteigt im Krankheitsfall die Menge der gebildeten Immunkomplexe die Aufnahmefähigkeit der Phagozyten, können zirkulierende Immunkomplexe im Serum nachgewiesen werden.

Funktion und Pathophysiologie. In der Zirkulation entstehende Komplexe aus Antikörpern und meist exogenen Antigenen werden unter physiologischen Bedingungen von Makrophagen/Phagozyten aufgenommen und abgebaut. Sie sind ein wichtiger Bestandteil bei der Aktivierung der Komplementkaskade und Initiation weiterer immunologischer Prozesse.

Nachweisbar werden sie erst, wenn die Kapazität dieses Systems überschritten wird.

Sie treten bei vielen Infektionen vorübergehend auf, erlangen jedoch lediglich im Bereich der Diagnostik von chronisch-entzündlichen Prozessen eine gewisse Bedeutung.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Synovialflüssigkeit

Analytik. Man unterscheidet antigenspezifische von antigenunspezifischen Testmethoden:

- Antigenspezifische Methoden sind kaum im Routinemaßstab durchführbar, da Antigene so von Antikörpern maskiert werden können, dass sie nicht mehr immunologisch nachweisbar sein können
- Antigenunspezifische Methoden:
 - indirekter Nachweis über C1q (Komplement-fixierend): Immunkomplexe werden von C1q gebunden. Markiert man C1q radioaktiv, kann man nach Trennung von gebundenem und freiem C1q indirekt über die C1q-Bestimmung die Menge der Immunkomplexe quantifizieren.
 - Komplement-unabhängiger Test: Immunkomplexe werden z. B. mittels Polyethylenglykol aus dem Patientenserum ausgefällt. Die Präzipitate können mittels ▶ **Immunnephelometrie**, ▶ **Immunturbidimetrie** oder anderer immunchemischer Methoden nach Resuspendierung nachgewiesen werden. Durch Einsatz von Sekundäntikörpern können die nachgewiesenen Komplexe den verschiedenen Immunglobulinklassen (IgG, IgA, IgM) zugeordnet werden.

Konventionelle Einheit. mg/dL

Referenzbereich — Frauen. < 25

Indikation. Zirkulierende Immunkomplexe können nachgewiesen werden bei:

- rheumatischen Erkrankungen
- bestimmten Infektionskrankheiten
- Neoplasien
- chronisch entzündlichen Darmerkrankungen
- thrombotisch thrombozytopenischer Purpura

Interpretation. Zirkulierende Immunkomplexe im Serum werden bei den vorgenannten Erkrankungen nicht immer nachgewiesen. Besonders bei den Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis

spiegeln sie in Zusammenschau mit dem klinischen Bild und anderen Laborbefunden die Krankheitsaktivität wider.

Im Synovialpunktat können in 80 % der Fälle von seropositiver und 71 % der Fälle von seronegativer rheumatoider Arthritis mittels C1q-Bindung Immunkomplexe nachgewiesen werden.

Literatur. Hebert LA, Birmingham DJ, Cosio FG et al (1994) Circulating immune complexes. In: Van Oss CJ, Van Regenmortel MHV (eds) Immunochemistry. Marcel Dekker, New York, S 653–680

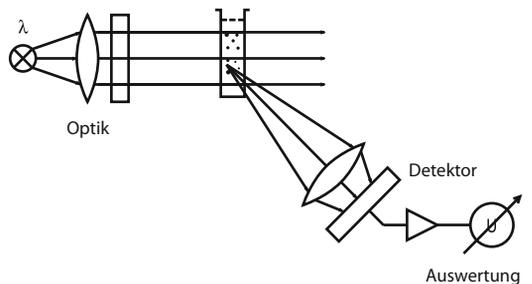
Immunnephelometrie

G. TÖPPER

Synonym(e). Nephelometrie

Englischer Begriff. immunnephelometry

Definition. Werden ▶ **Antikörper** zu ▶ **Antigen**(verdünnungen) gegeben, so entstehen das Licht absorbierende und streuende ▶ **Immunkomplexe**, wobei das der Antigenkonzentration über einen weiten Bereich proportionale Streulicht mittels eines Photodetektors gemessen wird (▶ **Abb. 1**).



Immunnephelometrie. Abb. 1. Strahlengang bei der Immunnephelometrie (Streulichtmessung)

Physikalisch-chemisches Prinzip. Antikörper bilden mit Antigenen netzartige dreidimensionale Bindungen aus, wenn der Antikörper mehr als eine Bindungsstelle (Paratop) für das Antigen und das Antigen mehr als eine Bindungsstelle (▶ **Epitop**) für den Antikörper aufweist. Damit sind ▶ **Fab-Fragmente** (nur ein Paratop) und monoklonale Antikörper als Partner von Antigenen (oder Haptene) ohne mehrere identische Epitope nicht zur Vernetzung (Präzipitationsreaktion) in der Lage. Bei Vorhandensein von geeigneten Antikörper-Antigen-Kombinationen kann die bei der Bildung der Antigen-Antikörperkomplexe stattfindende Reaktion anhand der ▶ **Heidelberger Kurve** beschrieben werden. Die Präzipitationsreaktion (Trübungsreaktion) findet in Lösung 30–240 min nach der Zugabe des Antikörpers zum Antigen (z. B. Serumverdünnung) ihren Abschluss. Besonders geeignet für eine Verkürzung dieser Reaktionszeit auf wenige Minuten ist der Zusatz von 4 % Polyethylenglykol 6000 (PEG-6000). Der PEG-Zusatz weitet außerdem das Messintervall aus (Verschiebung des ▶ **Äquivalenzpunktes** zu höheren Antigenkonzentrationen) und senkt die ▶ **Nachweisgrenze** auf ein bis zwei Drittel. Die Nachweisgrenze kann weiter gesenkt werden, wenn die Antikörper oder (Fab)₂-Fragmente am Latex-Mikropartikel meist kovalent gebunden werden. Diese quantitative partikelverstärkte Immunnephelometrie (▶ **Latex-Agglutination**) hat eine 1000fach abgesenkte Nachweisgrenze gegenüber dem Verfahren ohne Latex. Üblich ist die Verwendung von 180–250 nm großer Polystyrolpartikel, wobei ausgenutzt wird, dass die Lichtstreuung in Vorwärtsrichtung (▶ **Mie-Streuung**) mit der sechsten Potenz des Durchmessers der streuenden Partikel ansteigt. Werden 200 nm Polystyrolpartikel mit Antigen beladen und Antikörper in einer Konzentration vor dem Äquivalenzbereich ebenfalls als Reagenz zugegeben, dann verringert das Antigen der Probe diese Antikörperkonzentration und damit das Streusignal. Solche Inhibitionsteste weisen eine weitere Empfindlichkeitssteigerung um eine Zehnerpotenz auf. Bei der Lichtquelle werden hohe Anforderungen an Lichtintensität und Stabilität gestellt. Üblich sind Laser (z. B.

Helium, Neon) oder Hochleistungsleuchtdioden (LED). Üblich ist die Verwendung des Fixed-time-Verfahrens, d. h. der erste Messpunkt liegt etwa 15 s nach der Antikörperzugabe, der zweite Messpunkt z. B. 6 min danach.

Einsatzgebiet. alle Serumproteine, Urinproteine, Liquor-IgG

Partikel verstärkte Immunnephelometrie

- Proteine im Serum mit einem weiten Konzentrationsbereich wie Myoglobin und (ultrasensitives) CRP
- Spurenproteine wie Ferritin, β 2-Mikroglobulin und Immunglobulin E
- als Inhibitionstest einige Hormone wie β -HCG (HCG + β -Kette jedoch in der Empfindlichkeit nur zur quantitativen Bestimmung in der Schwangerschaft, nicht aber als Tumormarkerbestimmung geeignet)
- IgA, IgM im Liquor, Proteine des Urins

Untersuchungsmaterial. Serum, Liquor, Urin, proteinhaltige Körperflüssigkeiten wie Pleuraflüssigkeit, Exsudate, Transsudate

Instrumentierung. Immunnephelometer messen die Vorwärtsstreuung in einem Winkel von 0–30° (klassisch wurde bei 90° gemessen) gegenüber dem eingestrahlenen Licht. Die Geräte sind in der Regel mit einer Reagenzkühlung versehen, so dass die Antikörper/Latexreagenzien im Gerät verbleiben können. Rechenprogramme ermitteln, ob im Antikörperüberschussbereich der Heidelberger Kurve gemessen wurde und verdünnen, falls nötig, die Probe automatisch („rerun“).

Spezifität. Wird durch die Monospezifität der Antikörper (bzw. Antigene) bestimmt. Mögliche Reaktionen mit Bruchstücken und Aggregaten der Antigene mit ▶ **Rheumafaktoren**, die gegen das Reagenz IgG gerichtet sind, können die Tests stören, aber auch ▶ **Autoantikörper** gegen die zu bestimmenden Antigene, die die Epitope „verdecken“ können.

Sensitivität. Sehr methodenabhängig, ohne Partikelverstärkung im Mittel 5 mg/L als Nachweisgrenze. Mit Partikelverstärkung im Mittel 0,005 mg/L = 5 μ g/L. Als Inhibitionstest: eine Zehnerpotenz niedriger. Empfindlicher als die ▶ **Immunturbidimetrie** (methodenabhängig).

Fehlermöglichkeit. Lichtstreuende Verunreinigungen der Probe [Mikroerinnis, Zellen wegen unzureichender Zentrifugation (z. B. bei Liquor)], ▶ **Lipämie** und mikrobielle Verunreinigungen stören umso mehr, je mehr Probe eingesetzt wird und je niedriger die Nachweisempfindlichkeit liegt.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Es ist ein Gerätesystem, das nicht in Analysenautomaten mit hohem ▶ **Automatisierungsgrad** integriert ist. Die Kosten sind vergleichbar denen anderer ▶ **Immunoassays**, wegen der Gerätekosten aber höher als bei der Immunturbidimetrie.

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Breit einsetzbar, besonders

zur Bestimmung von „Serum“proteinen in Körperflüssigkeiten wie Urin und Liquor.

Literatur. Gressner AM (1990) Entwicklungstendenzen nephelometrischer und turbidimetrischer Immunoassays. GIT Labormedizin 9:419–429

Immunoassay

G. TÖPFER

Englischer Begriff. Immunoassay

Definition. Unter dem Begriff Immunoassay werden Bestimmungsmethoden zusammengefasst, die unter Einsatz von Antigen-Antikörper-Reaktionen zur Bildung von ▶ **Immunkomplexen** führen, die entweder als Trübung (▶ **Immunturbidimetrie**) oder Lichtstreuung (▶ **Immunnephelometrie**) direkt gemessen werden, oder die wegen der zusätzlichen Bindung von radioaktiven, fluoreszierenden, lumineszierenden Substanzen oder Enzymen (die lumineszierende Substanzen aktivieren oder aus Substraten Farbstoffe bilden) indirekt durch Detektion von radioaktiver oder Lichtstrahlung gemessen werden

Immunoassay, heterogener

G. TÖPFER

Synonym(e). Festphasen-Immunoassay

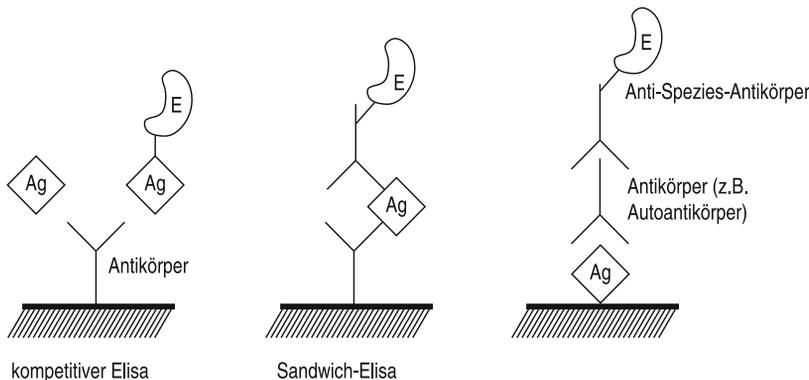
Englischer Begriff. heterogenous immunoassay

Definition. Bestimmungsmethode für Antigene oder Antikörper, wobei die markierten Immunkomplexe vor der Messung der Radioaktivität oder Lichtstrahlung von den ungebundenen Reaktanten abgetrennt werden (▶ **Abb. 1**).

Physikalisch-chemisches Prinzip. Man unterscheidet kompetitive Immunoassays von immunometrischen Assays (Two-site-Assay, Sandwichverfahren).

– Kompetitiver Immunoassay

Abgeleitet von ▶ **Radioimmunoassay**, bei dem die Antigenmoleküle der Probe (z. B. Insulin) mit radioaktiv markiertem Antigen (etwa gleicher Konzentration) um die im Überschuss an der Röhrchenwand fixierten Antikörpermoleküle konkurrieren: Ersetzt man die radioaktive Markierung durch ein Enzym, so liegt ein ▶ **Enzymimmunoassay** vor, desgleichen kann die Markierung auch mit Fluoreszenzfarbstoffen oder Luminogenen erfolgen. Die Kalibrationskurve ist abfallend, d. h. die niedrigste Konzentration des Analyten bringt das höchste Signal. In der Regel stellt man die Bindungskapazität des Antikörpers so ein, dass maximal 50 % des markierten Antigens gebunden werden. In einer anderen Form wird das Antigen oder Hapten (Molekül ohne immunogene Wirkung, meistens mit einer Molmasse < 1500 Da – hier über ein Trä-



Immunoassay, heterogener. Abb. 1. Funktionsprinzip. Ag Antigen; E Enzym

gerprotein) an die Röhrchenwand gebunden. Das Probenantigen (Hapten) konkurriert mit dem fixierten Antigen um die konstanten, im Unterschuss vorhandenen Bindungsstellen des markierten Antikörpers. Der Vorteil ist, dass unspezifische Antikörper weniger an das fixierte Antigen als an den fixierten Antikörper binden (z. B. Rheumafaktoren), damit keine Blockierung der Antikörperbindung stattfindet.

– Immunometrischer Assay

Synonyme sind „Two-site-Assay“ und Sandwichverfahren, bei radioaktiver Markierung immunoradiometrischer Assay „IRMA“, bei Enzymmarkierung „IEMA“ oder ELISA (► [Enzyme-Linked Immunosorbentassay](#)), wobei sich der Begriff ELISA durchgesetzt hat. Die Empfindlichkeit ist höher (untere Nachweisgrenze niedriger) als beim kompetitiven Assay.

Antigen-capture-Assay

Der Antikörper ist im Überschuss im Vergleich zur Antigenkonzentration der Probe an der Röhrchenwand, Mikrotiterplattenvertiefung, magnetische bzw. Latexpartikel fixiert. Entweder werden dann simultan Probe (Antigen) und markierter Zweitantikörper hinzugegeben (Ein-Schritt-Assay) oder dies erfolgt in zwei Schritten mit einem Waschzyklus dazwischen. Der zweite Antikörper kann auch unmarkiert sein. In diesem Fall wird ein enzymmarkierter dritter Antikörper eingesetzt, der gegen IgG (Fc-Fragment) der Tierespezies des zweiten Antikörpers gerichtet ist.

Möglich ist der Sandwich-Assay mit größeren Antigenen (Mindestmolekülgröße > 3000 Da), da das Antigen mindestens zwei verschiedene Epitope haben muss. Für Peptide mit 15–20 Aminosäuren und für die meisten Arzneimittel und Drogen ist das Testschema des IEMA nicht möglich.

Antibody-capture-Assay

Um spezifische Antikörper in der Probe (z. B. Virusantikörper) zu bestimmen, wird an der Festphase entweder das Antigen im Überschuss oder ein klassenspezifischer Anti-Human-Antikörper (meist gegen IgM) als Fänger-Antikörper verwendet. Das Antigen an der Festphase bindet nach Zugabe des Serums nur den spezifischen Antikörper. Nach einem Waschschritt erfolgt der Nachweis dieses gebundenen (Human)-Antikörpers mit enzymmarkiertem Antihumanserum. Im Falle des Fänger- (klassenspezifischen) Antikörpers werden bei Inkubation mit Serum zunächst alle Immunglobulinmoleküle der entsprechenden Klasse (z. B. IgM) des Patientenserums gebunden. Es erfolgt ein Waschschritt. Der spezifische Antikörper wird durch Zugabe des homologen Antigens und einen gegen das Antigen gerichteten enzymmarkierten Antikörper gemessen. Wenn man alternativ das Antigen selbst markiert hinzufügt, wird das Testschema vereinfacht (Enzyme-labeled-antigen-Assay; ELA).

Eine weitverbreitete Variante des Antigen- und Antibody-capture-Assays ist der Mikropartikel-Enzymimmunoassay (MEIA). Der monoklonale erste Antikörper oder das Antigen sind an Latexmikropartikel gebunden (große wirksame Oberfläche, kurze Reaktionszeiten). Der nach Serumzugabe an den Mikropartikeln gebildete Immunkomplex wird an einer Glasfasermembran irreversibel gebunden und reagiert mit dem Konjugat aus Zweitantikörper und alkalischer Phosphatase (AP). Danach wird 4-Methylumbelliferyl-Phosphat (MUP) hinzugefügt, das zum fluoreszierenden Methylumbelliferon hydrolysiert wird.

Der ► [Elektrochemilumineszenz-Immuno-Assay](#) (ECLIA) wird am ELECSYS-System als heterogener Immunoassay durchgeführt.

Mikropartikel-Immunoassays mit Fluoreszenzmarkierung im Durchfluss-Zytometer (Multiplexed immunoassay by flow cytometry-Luminex Assay)

Latexpartikel mit etwa 10 µm im Durchmesser werden mit Antikörpern beladen. Die als kompetitiver oder Sandwich-Immunoassay ablaufende Reaktion führt zur Bindung von mehr oder weniger ► [Fluoreszenzfarbstoff](#). Die Verwendung unterschiedlich großer Latexpartikel (► [Latex-Agglutination](#)), die mit unterschiedlichen Antikörpern besetzt sind, führt dazu, dass simultan mehrere Analyten bestimmbar sind. Das gleiche kann erreicht werden, wenn im Sandwich-Assay spezifische Zweitantikörper mit unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoffen markiert sind.

Mikroskop-Immunoassays (Microarray immunoassay)

Ähnlich wie die ► [Mikrochips](#) bei der Genanalyse können die fes-

ten Phasen bei den Immunoassays miniaturisiert werden. Systeme mit 196 Vertiefungen in einem Plastikträger (Vertiefungsdurchmesser = 3 mm), Glas- und Filterträger wurden beschrieben. Als Tracer wurden Fluoreszenz- und Lumineszenzfarbstoffe, aber auch präzipitierende Enzymsubstrate verwendet. Da die Background-Signale bei Verkleinerung der Festphase abnehmen, kann eine ähnliche analytische Sensitivität wie im „Normal“-Ansatz erreicht werden. Neuere Entwicklungen nutzen aus, dass durch Bindung von Antikörpern an Antigene auf Membranen Ionenkanäle der Membranen geöffnet oder geschlossen werden, was zum Anstieg oder Abfall des Stromflusses an Goldelektroden führt. Die Empfindlichkeit des Verfahrens bleibt derzeit allerdings noch um den Faktor 2–3 hinter dem Lumineszenz- oder Fluoreszenz-Tracer zurück.

Trennung der (markierten) Antigen-Antikörper-Komplexe vom Reaktionsgemisch

Üblich ist heute die Solid-phase-Methode in Form der Bindung von Antigen (Antibody-capture-Assay) oder Antikörper (Antigen-capture-Assay) an die feste Phase. Damit bildet sich der Immunkomplex an der festen Phase und Waschvorgänge sind möglich. Diese erste Komponente des Sandwich-Komplexes ist entweder adsorptiv oder kovalent an die feste Matrix (Polystyrol, Glas) gebunden. Die Beschichtung mit Antikörpern erfolgt entweder beim Hersteller des Testkits oder es werden Röhrchen mit Streptavidin beschichtet verwendet, die 4 Bindungsstellen für biotinylierte Antikörper oder Antigene aufweisen. Da die Bindungsenergie sehr hoch ist, erfolgt diese Beschichtung direkt vor dem Assay. Die früher (bei RIA und IRMA) übliche unspezifische Abtrennung markierter Immunkomplexe mit Aktivkohle und die spezifische Abtrennung mit einem zweiten Antikörper unter Beschleunigung mit PEG wurden weitestgehend durch die Solid-phase-Methode ersetzt. Eine weitere Möglichkeit der Trennung von gebundenen und ungebundenen Tracermolekülen besteht in einer Auftrennung des Reaktionsgemischs mittels ► [Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie](#) oder ► [Kapillarelektrophorese](#). Es erfolgt dann die getrennte Detektion beider Komponenten (Prä-column-Immunoassay). HPLC-Methoden sind andererseits geeignet, eine Vorreinigung und Konzentration des Analyten vor dem Immunoassay durchzuführen (z. B. bei Spuren-Analyten, Entfernung von Metaboliten bzw. kreuzreagierenden Substanzen – Post-column-Immunoassay).

Einsatzgebiet. Bestimmung von Antigenen und Antikörpern, selten von Haptene.

Untersuchungsmaterial. Serum (Plasma), Urin, Liquor und andere Körperflüssigkeiten.

Instrumentalisierung. Geräte mit hohem Automatisierungsgrad und manuelle Abarbeitung sind möglich. Entsprechend dem Selektionsverfahren unterscheiden sich die Sensoren für Farbmessungen, Fluoreszenzmessungen, Lumineszenzmessungen oder Messkammern für die Elektrochemilumineszenz.

Spezifität/Fehlermöglichkeiten. Zu niedrige Ergebnisse werden beim immunochemischen Assay im Einschrittverfahren bei Antigenüberschuss (► [High-Dose-Hook-Effekt](#) = Prozenon-Phänomen) beobachtet. Rheumafaktoren der IgM-Klasse erhöhen das Signal bei der Bestimmung von spezifischem IgM im Sandwich-ELISA, wenn die Probe gleichzeitig spezifisches IgG enthält. Die gleichzeitige Anwesenheit von spezifischen IgM und spezifischen IgG kann durch Konkurrenz der Antikörper das IgM-Ergebnis vermindern. Beim Nachweis von Autoantikörpern können falsch-positive Reaktionen durch Antikörper gegen Blockierungsproteine (Rinderserumalbumin, Kasein, Gelatine u. a.) auftreten.

Sensitivität. Die Sensitivität der Immunoassays ist in ► [Tab. 1](#) zusammengefasst. Weitere Erhöhungen der Empfindlichkeit sind mit der Immuno-PCR möglich.

Praktikabilität/Automation/Kosten. Neben der manuellen Bearbeitung von Plattenesten mit der Möglichkeit in einzelnen Kavitäten wenige Proben zu bearbeiten und der manuellen Bearbeitung von Röhrchenesten, vor allem für die Chemilumineszenz-Detektion, gibt es eine Vielzahl hochautomatisierter Analysensysteme.

Immunoassay, heterogener. Tab. 1. Nachweisgrenzen ausgewählter Tracer	
Tracer	Nachweisgrenze (Mol/Ansatz)
Enzyme, Farb-Detektion	10^{-16}
Enzyme, Fluoreszenz-Detektion	2×10^{-18}
zeitaufgelöste (zeitverzögerte) Fluoreszenz	10^{-18}
Radioaktivität (^{125}J)	10^{-18}
Chemilumineszenz (direkte Luminogen-Kopplung)	10^{-18}
Peroxidasen, Lumineszenz-Detektion (Luminol)	6×10^{-19}
Alkalische Phosphatase, Lumineszenz-Detektion (Chemilumineszenz) mit AM PP D = Dinatriumsalz des 3-(2'-Spiroadamantyloxy)-4-Methoxy-4-(3'-phosphoryloxy)-Phenyl-1,2-Dioxetans	10^{-20}
Acetatkinase/Luciferase/Luciferin [nach Ito et al. (2003)]	10^{-20}

Literatur. Ito K, Nakagawa K, Murakami S, Arakawa H, Maeda M (2003) Highly sensitive simultaneous bioluminescent measurement of acetate kinase and pyruvate phosphate dikinase activities using a firefly luciferase-luciferin reaction and its application to a tandem bioluminescent enzyme immunoassay. *Anal Sci* 19:105–109
 Porstmann T, Porstmann B (1987) *Immunologische Arbeitsmethoden*. 4. Aufl. Fischer, Jena, S 135–150

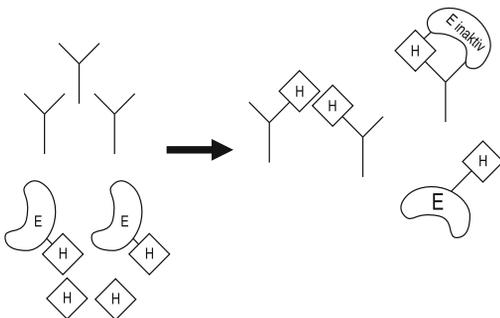
Immunoassay, homogener

G. TÖPPER

Englischer Begriff. homogeneous Immunoassay

Definition. Antigen (od. Hapten) und Enzym- bzw. Fluoreszenzfarbstoff-konjugiertes Antigen (od. Hapten) konkurrieren um die Bindungsstellen des im Unterschuss vorhandenen Antikörpers (kompetitiver Test; ▶ Abb. 1). Die Bindung des markierten Antigens führt in Abhängigkeit zur Konzentration des (unmarkierten Proben-)Antigens zu

- Aktivitätsminderung (Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Markierung, Galaktosidase-Fragmente-Markierung CEDIA*),
- Aktivitätserhöhung (Malatdehydrogenase-Markierung).



Immunoassay, homogener. Abb. 1. Funktionsprinzip. H Hapten; E Enzym

Physikalisch-chemisches Prinzip. Die Tests sind unempfindlicher als

heterogene Immunoassays (▶ **Immunoassay, heterogener**), aber gebundene und freie (markierte) Antigene (Liganden) müssen vor der Messung nicht getrennt werden. Neben Enzymen und Enzymfragmenten werden häufig ▶ **Fluoreszenz-Tracer** eingesetzt.

▶ **Enzyme multiplied immunoassay (EMIT)** (Fa. Syva)

Das Testprinzip entspricht dem kompetitiven Immunoassay, ohne Immobilisierung des Antikörpers. Wird das enzymmarkierte Antigen, das mit dem Antigen der Probe um die Bindungsstellen des Antikörpers konkurriert, gebunden, so verringert sich die Enzymaktivität bei Benutzung von Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase oder verstärkt sich bei Malatdehydrogenase, d. h. eine hohe Konzentration in der Probe führt im ersten Fall zu hohen, im zweiten Fall zu niedrigen Enzymaktivitäten.

▶ **Cloned Enzyme Donor Immunoassay (CEDIA®)** (Fa. Roche Diagnostics)

Das Antigen (Hapten) ist an Galaktosidase-Fragmente gekoppelt und konkurriert mit Proben-Antigen (Hapten) um die Bindungsstellen des Antikörpers. Antikörperbindung der Fragment-Konjugate verhindert die Assoziation des Enzyms, d. h. wenig Proben-Antigen löst die Antikörperbindung des Fragment-Konjugats aus und führt zu einem geringen Signal. Wie EMIT wird CEDIA zur Bestimmung von Medikamenten und Drogen eingesetzt.

▶ **Fluoreszenzpolarisations-Immunoassay (FPIA®)** (Fa. Abbott)

Der Analyt der Probe konkurriert mit dem Fluorophor markierten Analyten (als Reagens zugesetzt) um die im Unterschuss vorhandenen Bindungsstellen des Antikörpers. Ungebundene Tracer-Analyt-Moleküle drehen sich schnell und emittieren Licht in verschiedenen Polarisationssebenen, wodurch das Signal des polarisierten Lichtes geschwächt wird. Der Immunkomplex dreht sich langsamer und emittiert das polarisierte Licht in derselben Ebene, d. h. hohe Proben-Analyt-Konzentrationen führen zur Signalabschwächung (fallende Eichkurve).

Immunchromatographie

Antikörper gegen ein zu bestimmendes Antigen wird an ▶ **Cellulose-acetatfolien** gebunden. Antigen und markiertes Antigen werden aufgetropft und konkurrieren um die Antikörper-Bindungsstellen. Ungebunden Tracer-Antigen-Moleküle diffundieren aus der Bindungszone und werden z. B. mit Substrat detektiert. Durch die Konzentrierung des Tracers in einer diskreten Zone der Folie steigt die Sensitivität. Zur Immunchromatographie gehören die sogenannten ▶ **Dot-Blot-Verfahren**.

Einsatzgebiet. Bestimmung von Haptene, Antigenen und Antikörpern. Besonders geeignet für die Bestimmung von Haptene und Antigenen mit geringer Molekülgröße (Arzneimittel, Drogen, Hormone).

Untersuchungsmaterial. Urin, Serum (Plasma) und andere Körperflüssigkeiten.

Instrumentalisierung. Geräte zur manuellen und automatisierten Bearbeitung und Detektion mit folgenden Messverfahren (fotometrisch, fluoreszenzphotometrisch, luminometrisch).

Sensitivität. Abhängig vom Detektionsverfahren zwischen 10^{-16} mol/L (Farbdetektion) und 10^{-20} mol/L (▶ **Chemilumineszenz**).

Spezifität. Die Antikörper zeigen oft Kreuzreaktivitäten, sodass eine Angabe dieser Unspezifität für eine Vielzahl ähnlicher Substanzen (besonders bei Arzneimitteln und Drogen) erforderlich ist.

Fehlermöglichkeit. Homogene Immunoassays erfassen z. B. bei Drogenbestimmungen infolge der ▶ **Kreuzreaktivität** neben der aktiven Substanz auch Abbauprodukte, die weniger biologisch aktiv oder bioinaktiv sind. Fibrinogen in Plasma führt häufig zu Störungen.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Die Durchführung erfolgt in der Regel an Automaten.

Literatur. Greiling H, Gressner AM (1994) *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*. 3. Aufl. Schattauer, Stuttgart, S 159–171

Immunoassay, kompetitiver

G. TÖPPER

Synonym(e). LIA

Englischer Begriff. competitive immunoassay

Definition. Entweder das Antigen (od. Hapten) der Probe konkurriert mit einem Tracer-markierten Antigen um die im Unterschuss an der festen Phase immobilisierten Antikörper, oder das Antigen (od. Hapten) an die feste Phase gebunden, konkurriert mit flüssigem Proben-Antigen (od. Hapten) um die Bindungsstellen des markierten (zunächst) in der Flüssigphase befindlichen Antikörpers (mit weniger Bindungsstellen als die Antigene insgesamt). An die Bildung der Immunkomplexe schließt sich die Trennung von Antikörper (Antigen) gebundenen Tracermolekülen von nicht im Immunkomplex gebundenen Tracer (Waschzyklus) und die Detektionsreaktion an.

i Ist ein heterogener Immunoassay (► **Immunoassay, heterogener**), abgeleitet von ► **Radioimmunoassay**, bei dem die Antigenmoleküle der Probe (z. B. Insulin) mit radioaktiv markiertem Antigen (immer gleicher Konzentration) um die im Unterschuss an der Röhrchenwand fixierten Antikörpermoleküle konkurrieren. Ersetzt man die radioaktive Markierung durch ein Enzym, so liegt ein ► **Enzymimmunoassay** (EIA) vor, desgleichen kann die Markierung auch mit Fluoreszenzfarbstoffen (FIA) oder Luminogenen (LIA) erfolgen. Die Eichkurve ist abfallend, d. h. die niedrigste Konzentration des Analyten bringt das höchste Signal. In der Regel stellt man die Bindungskapazität des Antikörpers so ein, dass maximal 50 % des markierten Antigens gebunden werden.

In einer anderen Form wird das Antigen oder Hapten (hier über ein Trägerprotein) an die Röhrchenwand gebunden. Das Probenantigen (Hapten) konkurriert mit dem fixierten Antigen um die konstanten, im Unterschuss vorliegenden Bindungsstellen des markierten Antikörpers. Der Vorteil ist, dass unspezifische Antikörper weniger an das fixierte Antigen als an den fixierten Antikörper binden (z. B. Rheumafaktoren), damit keine Blockierung.

Trennung der (markierten) Antigen-Antikörper-Komplexe vom Reaktionsgemisch

Die früher (beim ► **Radioimmunoassay**) übliche unspezifische Abtrennung markierter Immunkomplexe mit Aktivkohle oder die spezifische Abtrennung mit einem zweiten Antikörper unter Beschleunigung mit PEG wurden weitgehend durch die Solid-phase-Methode ersetzt. Eine Möglichkeit der Trennung von gebundenen und ungebundenen Tracermolekülen (wenn keine fixierten Antikörper/Antigene eingesetzt wurden) besteht in einer Auftrennung des Reaktionsgemisches mittels ► **Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie** (HPLC) oder ► **Kapillarelektrophorese**. Es erfolgt dann die getrennte Detektion beider Komponenten (prä-column-Immunoassay). HPLC-Methoden sind andererseits geeignet, eine Vorreinigung und Konzentration des Analyten vor dem Immunoassay durchzuführen (z. B. bei Spuren-Analyten, Entfernung von Metaboliten bzw. kreuzreagierenden Substanzen – Post-column-Immunoassay).

Literatur. Porstmann T, Porstmann B (1987) Immunologische Arbeitsmethoden. 4. Aufl. Fischer, Jena, S 135–150

Immunoassay, partikelverstärker

► **Latex-Agglutination**; ► **Partikel-verstärkter nephelometrischer Immunoassay**; ► **Partikel-verstärkter turbidimetrischer Immunoassay**

Immunoblot

► **Immunoblot**

Immunodot

W. STÖCKER

Synonym(e). Immunodot

Englischer Begriff. immunodot; dot-immunobinding test; dot blot

Definition. Der Immunodot ist ein einfach durchzuführender Test, der zum Nachweis von Antigenen oder Antikörpern verwendet wird. Dabei werden die Antigene oder Antikörper punkt- oder linienförmig auf einer Membran immobilisiert und dort mit dem entsprechenden Bindungspartner des Reagens (dem korrespondierenden Antikörper oder Antigen) zur Reaktion gebracht.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Antigen oder Antikörper einer Probe werden auf eine Nitrocellulose- oder Nylonmembran aufgetragen. Frei gebliebene Bindungsstellen werden mit Fremdproteinen, z. B. Rinderserumalbumin oder Casein, abgesättigt. Die Membran wird dann nacheinander mit folgenden Nachweisreagenzien inkubiert: Spezifischer Antikörper oder spezifisches Antigen, enzymmarkierter Antikörper und Substratlösung (die einen präzipitierenden Farbniederschlag auf der Membran erzeugt). Positive Reaktionen stellen sich als Farbpunkte in einer hellen Umgebung dar.

Einsatzgebiet. Es lassen sich Antigene verschiedenster Art und Antikörper nachweisen.

Untersuchungsmaterial. Serum, Plasma, Zellüberstand, Zellhomogenat, Zell-Lysat

Instrumentierung. Es gibt Geräte zur simultanen Testung von 96 Proben im ► **Mikrotiterplatten**-Format. Mit geringem apparativem Aufwand sind semiquantitative Aussagen möglich.

Sensitivität. Je nach Detektionssystem gelingen mit der Methode sehr empfindliche Nachweise.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Der Immunodotassay kann automatisiert durchgeführt werden.

Literatur. Peters JH, Baumgarten H (1998) Monoklonale Antikörper – Herstellung und Charakterisierung. 2. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 396–403

Immungen

► **Antigen**

Immometrischer Assay

► **Immunoassay**

Immuno-PCR

R. WEISKIRCHEN

Synonym(e). Immuno-Polymerase-Kettenreaktion

Englischer Begriff. immuno PCR; immuno-polymerase chain reaction

Definition. Immunologische Verfahrenstechnologie zum Nachweis von Proteinen, bei dem der Detektions-Antikörper mit DNA verknüpft ist, die in einer anschließenden Reaktion amplifiziert und nachgewiesen wird.

i Die ► **Nachweisgrenze** immunologischer Verfahren (z. B. ► **Enzymimmunoassay**, ► **Radioimmunoassay**) zum Nachweis von Proteinen liegt bei ~100.000 Molekülen. Nukleinsäuren hingegen können mit speziell konzipierten Techniken (z. B. PCR) bis zu einer Nachweisgrenze von ~10 Molekülen detektiert werden. In der Immuno-PCR wird der Nachweisantikörper an DNA gekoppelt und die ► **Amplifikation** der DNA mittels PCR als Signalverstärkung ausgenutzt. Die Verknüpfung kann durch ein bispezifisches Protein, durch kovalente Kopplung oder mit Hilfe des Streptavidin/Biotin-Systems erfolgen. Auf diese Weise kann die ► **Nachweismempfindlichkeit** gegenüber anderen immunologischen Verfahren um das etwa 1000-fache gesteigert werden. Durch Miniaturisierung, Variation der DNA-Antikörperkopplung und Minimierung falsch-positiver Signale wurde die Immuno-PCR zum routinefähigen Verfahren weiterentwickelt. Heute wird sie diagnostisch eingesetzt, um virale Proteine (z. B. Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, HBsAg) nachzuweisen. Als ► **Sandwich-Assay** ist der Nachweis eines Antigens auch aus ► **Serum** möglich.

Die Signalerfassung und ► **Amplicon**-Quantifizierung erfolgt mittels ► **Gelelektrophorese**.

Literatur. Sano T, Smith CL, Cantor CR (1992) Immuno-PCR: very sensitive antigen detection by means of specific antibody-DNA conjugates. *Science* 258:120–122

Niemeyer CM, Adler M, Blohm D (1997) Fluorometric polymerase chain reaction (PCR) enzyme-linked immunosorbent assay for quantification of immuno-PCR products in microplates. *Anal Biochem* 246:140–145

Immuno-Polymerase-Kettenreaktion

► **Immuno-PCR**

Immunpräzipitation

W. STÖCKER

Englischer Begriff. immunoprecipitation

Definition. Technik zur präparativen Darstellung oder zum Nachweis von Antigenen oder Antikörpern auf der Grundlage der Ausbildung von Immunkomplexen.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Wenn sich Antikörper mit Antigenen verbinden, bilden sich Immunkomplexe. Bei Antigen-Überschuss werden alle Bindungsstellen der Antikörper besetzt, was zur Bildung kleiner löslicher Immunkomplexe führt. Wenn der Antikörper im Überschuss vorliegt, können alle Bindungsstellen der Antigene gesättigt sein, wodurch ebenfalls kleine lösliche Immunkomplexe gebildet werden. Bei Vorliegen äquivalenter Mengen Antikörper und Antigen entsteht ein großer Immunkomplex, der schwach löslich ist und ausfällt. Der Vorgang wird als Immunpräzipitation bezeichnet. Der Gel-Diffusions-Test beruht auf dem Prinzip, dass bei vorgegebener Antikörpermenge das Antigen durch Diffusion im Gel soweit verdünnt wird, bis eine Antigen-Antikörper-Äquivalenz vorliegt, bei der die Präzipitbildung erfolgt.

Einsatzgebiet. Die Immunpräzipitation ist vielseitig und wird zum Beispiel bei der Anreicherung von Antigenen aus Stoffgemischen angewendet: Ein gesuchtes Antigen wird mittels eines spezifischen Antikörpers (insofern ein solcher zur Verfügung steht) ausgefällt, das Immunpräzipitat wird gewaschen und der Antikörper wieder abgesprengt. In vielen Fällen spart man sich durch die Anwendung dieses spezifischen immunologischen Verfahrens einen großen biochemischen Präparationsaufwand.

Für die Labormedizin ist der Einsatz der Immunpräzipitation zur Antigen- oder Antikörperbestimmung eher von Bedeutung. Die Techniken der radialen Immundiffusion (► **Immundiffusion, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans**), ► **Immunelektrophorese**, ► **Immundefixations-Elektrophorese**, ► **Elektroimmundiffusion** und zweidimensionalen Immunelektrophorese (► **Immunelektrophorese, zweidimensionale nach Clarke und Freeman**) sind spezielle Ausführungsformen der Immunpräzipitation. Weitere Beispiele für die analytische Verwendung der Immunpräzipitation in Suspension sind die Nephelometrie und die Turbidimetrie. Die Flüssigphasen-Präzipitation, bei der eine Probe mit markiertem Antigen inkubiert wird und der Antigen-Antikörper-Komplex anschließend gefällt wird, ist eine empfindliche Methode zum Antikörpernachweis.

Instrumentierung. Durch die große Vielfalt der verschiedenen Ausführungsformen der Immunpräzipitation werden auch sehr unterschiedliche Geräte für deren Durchführung eingesetzt. Es werden sowohl einfache Apparaturen als auch Automaten verwendet.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Die Immunpräzipitation kann je nach Einsatzgebiet sowohl manuell als auch automatisiert durchgeführt werden.

Literatur. Kemény DM (1994) ELISA. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, S 7–10

Immunprint

► **Papierabklatsch**

Immuniometrischer Assay

W. STÖCKER, C. KRÜGER

Synonym(e). IRMA

Englischer Begriff. immunoradiometric assay

Definition. Der immuniometrische Assay (IRMA) ist ein nicht-kompetitiver Assay (► **Sandwich-Assay**) zum Antigennachweis unter Verwendung eines Fängerantikörpers und eines radioaktiv markierten Nachweisantikörpers.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Beim immuniometrischen Assay (IRMA) wird der Nachweisantikörper radioaktiv markiert (Antikörpertracer), im Gegensatz zum klassischen Radioimmunoassay (RIA), bei dem das Antigen radioaktiv markiert wird (Antigen-tracer). Das zu bestimmende Antigen wird von einem Fängerantikörper und dem markierten Antikörper gebunden. Zur Abtrennung der freien und gebundenen Reaktionspartner kann der Fängerantikörper vor der Reaktion mit der Probe an eine Festphase, wie z. B. Kunststoffröhrchen oder Kugeln, immobilisiert werden (Solid-Phase-Technik, Festphasen-Assay). Die Abtrennung ungebundener Komponenten erfolgt durch Waschen der Festphase. Alternativ hierzu kann man die gebundenen Komponenten mit sogenannten Brückenantikörpern präzipitieren (Doppelantikörper-Technik, Flüssigphasen-Assay). Danach wird die an die feste Phase gebundene oder im Sediment vorhandene Radioaktivität im Gammazähler gemessen, sie ist beim IRMA direkt proportional zur Antigenkonzentration in der untersuchten Probe.

Einsatzgebiet. Bestimmung von Antigenen

Instrumentierung. Da als radioaktives Isotop im IRMA fast ausschließlich ¹²⁵I verwendet wird, benötigt man für die Messung Gammazähler (γ-Counter).

Sensitivität. Die analytische Sensitivität von IRMA liegt bei 10⁻¹⁶–10⁻¹⁸ mol/L.

Fehlermöglichkeit. Der ► **High-Dose-Hook-Effekt** (Prozonen-Phänomen) kann bei Einschnitt-Inkubation zu falsch niedrigen Werten führen.

Literatur. Sokolowski G, Wood G (1981) Radioimmunoassay in Theorie und Praxis. Schnetztor-Verlag, Konstanz, S 44–51

Immunstatus

W. STÖCKER

Englischer Begriff. Immune status; immunity status

Definition. Der Immunstatus gibt Auskunft über den Zustand des Immunsystems eines Organismus und seine Fähigkeit, eine adäquate Immunantwort aufzubauen und Infektionen mit Krankheitserregern abzuwehren.

Indikationen zur Erhebung eines Immunstatus: Verdacht auf Immundefekte, erhöhte Infektanfälligkeit, sich wiederholende Pilz- und andere Infektionen, AIDS-Diagnostik und -Kontrolle, Chemotherapie bei Tumoren, immunsuppressive Therapie bei Autoimmunerkrankungen. Eine Überwachung des Immunstatus gehört auch zur Betreuung organtransplantierte Patienten unter immunsuppressiver Therapie.

Der Immunstatus liefert Erkenntnisse über die Konzentration der verschiedenen Antikörperklassen im Blut sowie über Zahl und Verteilung der Immunzellen und kann Hinweise auf Ursachen einer verminderten Infektionsresistenz geben. Ein eingeschränkter Immunstatus liegt physiologisch auch während der Schwangerschaft vor. Man unterscheidet nach den Komponenten des Immunsystems den zellulären und den Antikörper-vermittelten humoralen Immunstatus.

Zur Bestimmung des zellulären Immunstatus werden Blutbild (► **Blutbild, großes**), Differenzialblutbild und durchflusszytometrisch die Lymphozyten-Subgruppen untersucht, letztere anhand spezifischer Oberflächenmoleküle: B-Zellen (CD19), T-Zellen (CD3), T4-Zellen (CD4), T8-Zellen (CD8), NK-Zellen (CD56), aktivierte T-Zellen (DR+). Die Ergebnisse werden mit Normwerten verglichen, die in Abhängigkeit vom Lebensalter variieren. Ein normaler Helferzellwert (CD4-positiv) liegt zwischen 500 und 1200 Zellen pro μL . Liegt er unter 500 Zellen pro μL , kann dies ein Zeichen für eine Immunschwäche sein. Neben der absoluten Zahl sind auch der Anteil Helferzellen an den gesamten Lymphozyten (sogenannte relative Helferzellzahl in %) und das Verhältnis von Helferzellen zu zytotoxischen T-Zellen (sogenannte CD4/CD8-Ratio) von Bedeutung.

Die Ergebnisse des zellulären Immunstatus sind Bestandteil der Diagnostik bei Infektionen oder Lymphomen. Die Konzentration der Immunzell-Fractionen allein gibt jedoch keine Auskunft über deren Funktionsfähigkeit, da auch normale Zellzahlen einen funktionellen Immundefekt nicht ausschließen. Der zelluläre Aktivierungsgrad (Anzahl HLA-DR-positive oder CD25-positive T-Zellen) stellt den einzigen Hinweis auf die Reaktionsfähigkeit der T-Zellen dar. Die T-Zell-Aktivierung wird auch zur Aktivitätsbeurteilung von Sarkoidose, Transplantatreaktionen und einigen malignen Lymphomen herangezogen.

Für den humoralen Immunstatus werden die Immunglobulinklassen (► **Immunglobuline**) IgA, IgD, IgE, IgG und IgM sowie die IgG-Subklassen 1–4 (► **Immunglobulin-G-Subklassen**) in mg/dL bestimmt. Weitere Parameter können Komponenten des Komplementsystems, C-reaktives Protein, Immunmodulatoren, immunrelevante Vitamine, Mineralstoffe sowie der Zytokin-Status sein.

Ein eingeschränkter Immunstatus kann im Falle einer Infektion die Indikation für eine Immunglobulin-Substitution darstellen, insbesondere bei primären (d. h. angeborenen) Immundefekten. Dazu gehören das Antikörpermangelsyndrom, das schwere kombinierte Immundefekt-Syndrom sowie Zustände mit Funktionsstörungen der Granulozyten. Voraussetzung für eine wirksame Therapie ist die Erkennung der Immundefekte zu einem Zeitpunkt, an dem der Organismus noch nicht durch Infektionen irreversibel geschädigt wurde.

Literatur. <http://immunologie.charite.de/patientenversorgung/labor/diagnostik/>

Immuntoleranz

W. STÖCKER, W. SCHLUMBERGER

Englischer Begriff. immune tolerance

Definition. Das Ausbleiben einer Immunreaktion gegenüber bestimmten Antigenen.

i Zum Schutz vor einer Autoimmunreaktion ist eine Immuntoleranz gegenüber körpereigenen Antigenen äußerst wichtig. Dazu werden autoreaktive T- oder B-Lymphozyten im Laufe ihrer Entwicklung eliminiert. Bei heranreifenden T-Lymphozyten geschieht dies während der Prägungsphase im Thymus, autoreaktive B-Lymphozyten werden vermutlich im Knochenmark ausgesondert.

Literatur. Pugliese A (2004) Central and peripheral autoantigen presentation in immune tolerance. *Immunology* 111:138–146

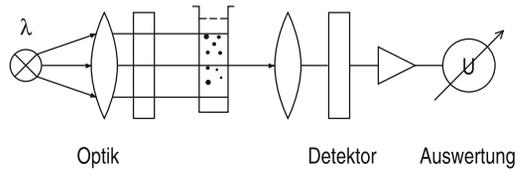
Immunturbidimetrie

G. TÖPFER

Synonym(e). Turbidimetrie; Trübungsmessung

Englischer Begriff. immunoturbidimetrie; turbidimetry

Definition. Werden ► **Antikörper** zu ► **Antigen**(verdünnungen) gegeben, so entstehen das Licht absorbierende und streuende ► **Immunkomplexe**, wobei die der Antigenkonzentration über einen weiten Bereich proportionale Lichtabsorption (► **Lambert-Beer-Gesetz**) fotometrisch gemessen wird (analoges Messprinzip zur Spektralphotometrie, d. a. Lichtabschwächung; ► **Abb. 1**).



Immunturbidimetrie. Abb. 1. Strahlengang bei der Immunturbidimetrie

Physikalisch-chemisches Prinzip. Genauso wie bei der ► **Immunnephelometrie** wird Polyethylenglykol 6000 (PEG 6000) als Reaktionsbeschleuniger (Akzelerator) verwendet, so dass in der Regel 10–15 s nach der Zugabe des Antikörpers zu der Probenlösung eine kinetische Messung der Absorption beginnt. Registriert wird die Extinktionszunahme pro Minute, die der Antigenkonzentration über einen bestimmten Konzentrationsbereich (nahezu) proportional ist. Die Kalibrationskurven verlaufen zunächst flach, dann fast linear, um bei Antigenüberschuss wieder in einen geringen Anstieg überzugehen (sigmoidaler Verlauf der Eichkurve). Genauso wie bei der ► **Immunnephelometrie** lässt sich durch Bindung der Antikörper an Latexpartikel (Polystyrolpartikel) eine Empfindlichkeitssteigerung etwa um den Faktor 1000 erreichen, dabei werden beispielsweise hochaffine monoklonale Antikörper auf große Latexpartikel und niedrigaffine Antikörper auf kleinere Latexpartikel gebunden (DUREL™-Prinzip).

Einsatzgebiet. Proteine im Serum, Liquor und Urin ähnlich wie bei der ► **Immunnephelometrie** (beispielsweise im Serum: hochsensitives ► **C-reaktives Protein**, ► **Ferritin**, IgE, ► **Transferrinrezeptor**, löslicher, ► β_2 -Mikroglobulin, ► **Myoglobin**, im Urin: ► α_1 -Mikroglobulin und im Liquor ► **Albumin** sowie IgG). Problematisch sind IgA und IgM im Liquor, die mittels (latexverstärkter) Immunnephelometrie präziser und empfindlicher bestimmbar sind.

Untersuchungsmaterial. Serum, Liquor, Urin, Körperflüssigkeiten wie Pleurapunktat, Exsudate und Transsudate

Instrumentierung. Ist als fotometrisches Verfahren auf Fotometern und Fotometer-Analysenautomaten (kinetische Messung mit entsprechender Software) durchführbar.

Spezifität. Wird durch die Spezifität der Antikörper bestimmt. Mögliche Reaktionen mit Bruchstücken (Abbauprodukten) und Aggregaten sowie Komplexen der Antigene oder Reaktionen der Antikörper mit Rheumafaktoren (mit denen das Reagenz-IgG über das Fc-Stück kreuzreagieren kann) können die Tests stören. Stören können auch Autoantikörper gegen die zu bestimmenden Antigene, indem sie die Epitope „verdecken“.

Sensitivität. Bei vielen Proteinen wird eine ähnliche Sensitivität wie mit der ► **Immunnephelometrie** (auch bei der Latex-verstärkten Immunturbidimetrie) – Beispiel Myoglobin oder ultrasensitives C-reaktives Protein – erreicht. Einige gering konzentrierte Proteine wie IgA und IgM im Liquor werden mit der ► **Immunnephelometrie** empfindlicher und präziser bestimmt.

Fehlermöglichkeit. ► **Hämolyse**, ► **Lipämie** und Hyperbilirubinämie können stören. Beispiel Myoglobin: Zur Entfernung der störenden Lipämie kann man die Flotation der trübenden Lipid-Micellen durch Zentrifugation des Serums bei $15000\text{--}20000 \times g$ über 15 min versuchen. Hämolyse stört hier ab $120 \mu\text{mol/L}$ (etwa 3-mal so hoch wie visuell gerade als Rotfärbung wahrgenommen wird).

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Da die Bestimmung an Analysenautomaten möglich ist, sind Praktikabilität und Kosten etwas günstiger als bei der Immunnephelometrie. Die Automatisierung ist dem Verfahren am Immun-Nephelometer vergleichbar, ohne dass die Probe „aufgeteilt“ werden muss.

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Praktikabelstes Verfahren der Proteinbestimmung. Da aber für einige Analyte zu insensitiv (Liquor-Immunglobuline), leider (noch) nicht universell dafür einsetzbar.

Literatur. Thomas L (1990) Quantitative immunchemische Plasmaproteinbestimmung mittels Nephelometrie und Turbidimetrie. Lab med 14:313–320

Impact

► Cone and plate(let) analyzer

Impedanzmessverfahren

► Coulter-Prinzip der Zellzählung

Impfantikörper

W. STÖCKER, W. SCHLUMBERGER

Englischer Begriff. vaccination induced antibodies

Beschreibung. Impfantikörper werden nach Gabe eines erregerspezifischen Tot- oder Lebendimpfstoffs gebildet und dienen dem Schutz vor einer Infektion mit dem Erreger-Wildtyp. Diese Schutzfunktion üben sie aus, indem sie den Erreger nach Bindung neutralisieren, opsonisieren oder das Komplementsystem aktivieren. Die Erreger können viralen oder bakteriellen Ursprungs sein. Im Idealfall bleiben impfinduzierte Antikörper lebenslang im Organismus nachweisbar. Sie entstehen im Rahmen der Reaktion des adaptiven Immunsystems auf die Impfantigene. Nach deren Prozessierung durch Antigen-präsentierende Zellen (dendritische Zellen, Makrophagen, B-Lymphozyten, auch Granulozyten) werden neben den Antigen-spezifischen T-Lymphozyten (zelluläre Immunität) auch Antigen-spezifische B-Lymphozyten aktiviert (humorale Immunität). Diese B-Lymphozyten exprimieren die spezifischen Antikörper an ihrer Oberfläche, aus ihnen formen sich langlebige B-Gedächtniszellen und Plasmazellen, deren wesentliche Funktion die Produktion dieser Antikörper ist.

National und international angewendete Impfstrategien haben zum Ziel, einige Erreger weitestgehend zurückzudrängen oder auszuroten. In Deutschland herrscht keine Impfpflicht. Federführend bei der Ausgabe von Impfempfehlungen und Impfplänen ist die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut. Allgemein verbindliche Impfpläne geben die Landesgesundheitsbehörden aus, die sich an die Vorgaben der STIKO halten.

Beispiele:

Die Impfempfehlung für Hepatitis B (Stand: 2009) sieht eine stufenweise Impfung im Alter von 2, 4 und 11–14 Monaten vor. Eine Grundimmunisierung kann auch im höheren Alter erfolgen bzw. vollendet werden (empfohlen: 9–17 Jahre). Ein Impfantikörpertiter > 10 IE/L gilt als schützend. Eine Auffrischungsimpfung wird alle 10 Jahre empfohlen. Es ist üblich, gegen Masern, Mumps und Röteln (MMR) mittels eines Kombinationsimpfstoffs zu impfen, und zwar sollte man die erste Impfung am besten im Alter von 9 Monaten vornehmen, nicht vorher, damit keine maternalen Antikörper die Impfantigene neutralisieren, und nicht später, wenn bereits ein Kindergarten besucht wird. Mit 15–24 Monaten wird eine zweite Impfung durchgeführt, um ein mögliches Versagen der ersten Impfung (5 %) wettzumachen. Für Röteln wird ein Impfantikörpertiter von über 1:32 im Hämagglutinationshemmtest als schützend angesehen. Eine Röteln-Impfung während der Schwangerschaft ist kontraindiziert.

Untersuchungsmaterial/Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Analytik. Indirekte Immunfluoreszenz (► Immunfluoreszenz, indirekte), Enzymimmuntest, Neutralisationstest, Komplementbindungsreaktion, ► Hämagglutinationshemmtest, Hämolysen-in-Gel-Test.

Literatur. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut/Stand: Juli 2009

Impfantikörper gegen Haemophilus influenzae B

H. RENZ, B. GIERTEN

Struktur. ► Immunglobulin-G-Subklassen

Molmasse. ► Immunglobulin-G-Subklassen

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. ► Immunglobulin-G-Subklassen

Halbwertszeit. ► Immunglobulin-G-Subklassen

Funktion und Pathophysiologie. Polysaccharide bekapselter Bakterien induzieren die Bildung von IgG₂-Immunglobulin.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum

Analytik. ELISA

Konventionelle Einheit. mg/L

Referenzbereich — Erwachsene. 0,09–19,5 mg/L

Referenzbereich — Kinder. ► Tab. 1.

Impfantikörper gegen Haemophilus influenzae B. Tab. 1. Referenzbereich Kinder	
Alter (Jahre)	Anti-HiB-IgG (mg/L)
0,5–1	0,08–9,2
1–2	0,16–40,8
2–3	0,22–42,8
3–4	0,19–21,6
4–8	0,15–29,5
8–12	0,16–37,2
12–18	0,10–34,5

Indikation. Rekurrende Infektionen mit bekapselten Bakterien (bei Patienten mit unauffälligem Gesamt-IgG).

Interpretation. Als adäquate Immunantwort wird nach Impfung der mindestens 3-fache Anstieg (wechselnde Literaturangaben) der spezifischen Immunglobuline gegen HiB-Vakzine angesehen.

Diagnostische Wertigkeit. Die Antikörperbildung gegen Haemophilus influenzae(Hi) B gibt die Immunantwort auf kapsuläre Polysaccharide wieder. Sie induzieren Opsonisierung und anschließende Phagozytose. Die Fähigkeit zur Antikörperbildung ist nach neueren Untersuchungen von einer Subpopulation CD21⁺ B-Lymphozyten in der Marginalzone der Milz abhängig, die erst ab dem 3. Lebensjahr in signifikanter Anzahl nachweisbar sind.

Als Immunantwort auf an Protein gekoppelte HiB-Vakzine (in Deutschland 1990 eingeführt) werden analog der Tetanus-Toxoid-Antikörper IgG₁ gebildet, die eine Immunität gegen die Infektion gewährleisten. Patienten mit selektiver Immundefizienz in der IgG₂-Bildung reagieren adäquat auf die Antigene der Vakzine, zeigen jedoch eine defiziente Antwort auf die Infektion mit den bekapselten Bakterien.

Literatur. Schauer U et al (2003) Levels of Antibodies Specific to Tetanus Toxoid, Haemophilus Influenzae Type B, and Pneumococcal Capsular Polysaccharide in Healthy Children and Adults. Clin Diagn Lab Immunol 10:202–207

Schur RH (1987) IgG Subclasses – A Review. Annals of Allergy 58:89–99

Impfantikörper gegen Pneumokokken-Polysaccharid

H. RENZ, B. GIERTEN

Molmasse. ► Immunglobulin G-Subklassen

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. ► Immunglobulin G-Subklassen

Halbwertszeit. ► Immunglobulin G-Subklassen

Funktion und Pathophysiologie. Polysaccharide der Kapsel von Streptococcus pneumoniae induzieren die Produktion von IgG₂.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum

Analytik. ELISA

Referenzbereich — Erwachsene. ▶ Tab. 1.

Impfantikörper gegen Pneumokokken-Polysaccharid. Tab. 1. Referenzbereich Erwachsene	
Anti-Pneumokokken-Kapsel-Polysaccharid IgG (mg/L)	Anti-Pneumokokken-Kapsel-Polysaccharid IgG2 (mg/L)
10,0–191,2	4,7–89,4

Referenzbereich — Kinder. ▶ Tab. 2.

Impfantikörper gegen Pneumokokken-Polysaccharid. Tab. 1. Referenzbereich Kinder		
Alter (Jahre)	Anti-Pneumokokken-Kapsel-Polysaccharid IgG (mg/L)	Anti-Pneumokokken-Kapsel-Polysaccharid IgG2 (mg/L)
0,5–1	0,9–93,0	0,5–117,3
1–2	0,9–29,2	0,5–87,0
2–3	1,4–110,4	1,2–142,8
3–4	0,8–262,1	1,2–113,4
4–8	9,2–225,9	0,8–122,4
8–12	11,0–320,8	1,2–107,1
12–18	8,7–502,6	1,9–69,2

Indikation. Rekurrende Infektionen mit bekapselten Bakterien (bei Patienten mit unauffälligem Gesamt-IgG).

Interpretation. Als adäquate Immunantwort auf Pneumokokken-Antigene wird der mindestens 3fache Anstieg (wechselnde Literaturangaben) nach Impfung gewertet.

Literatur. Schauer U et al (2003) Levels of Antibodies Specific to Tetanus Toxoid, Haemophilus Influenzae Type B, and Pneumococcal Capsular Polysaccharide in Healthy Children and Adults. Clin Diagn Lab Immunol 10:202–207
Schur RH (1987) IgG Subclasses – A Review. Annals of Allergy 58:89–99

Impfantikörper gegen Tetanus-Toxoid

H. RENZ, B. GIERTEN

Molmasse. ▶ Immunglobulin-G-Subklassen

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. ▶ Immunglobulin G-Subklassen

Halbwertszeit. ▶ Immunglobulin G-Subklassen

Funktion und Pathophysiologie. Antikörper gegen Tetanus-Toxoid als Protein-Antigen gehören überwiegend der Klasse IgG₁ an.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum

Analytik. ELISA

Referenzbereich — Erwachsene. ▶ Tab. 1.

Impfantikörper gegen Tetanus-Toxoid. Tab. 1. Referenzbereich Erwachsene		
Anti-Tetanus-Toxoid IgG (IU/mL)	Anti-Tetanus-Toxoid IgG (mg/L)	Anti-Tetanus-Toxoid IgG1 (mg/L)
0,05–39,62	0,85–673,5	0,7–258,1

Referenzbereich — Kinder. ▶ Tab. 2.

Impfantikörper gegen Tetanus-Toxoid. Tab. 1. Referenzbereich Kinder			
Alter (Jahre)	Anti-Tetanus-Toxoid IgG (IU/mL)	Anti-Tetanus-Toxoid IgG (mg/L)	Anti-Tetanus-Toxoid IgG1 (mg/L)
0,5–1	0,02–3,12	0,34–53,0	0,3–12,6,4
1–2	0,04–3,92	0,68–66,6	1,4–208,0
2–3	0,16–7,87	2,72–133,8	1,7–99,8
3–4	0,11–7,79	1,87–132,4	1,2–108,7
4–8	0,09–12,87	1,53–218,8	0,9–228,5
8–12	0,28–18,78	4,76–319,3	2,6–323,5
12–18	0,26–15,44	4,42–262,5	4,9–180,0

Indikation. Rekurrende Infektionen bei Patienten (mit unauffälligem Gesamt-IgG)

Interpretation. Als adäquate Immunantwort nach Impfung mit Tetanus-Toxoid wird ein 20-facher Anstieg (wechselnde Literaturangaben) der quantitativen Bestimmung spezifischer Antikörper gewertet. Patienten mit signifikantem IgG₁-Mangel fallen häufig bereits bei der quantitativen Bestimmung des Gesamt-IgG auf, da IgG1 ca. 60–70 % des IgG ausmacht. Dennoch kann ein selektiver IgG₁-Mangel der Diagnostik durch Gesamt-IgG entgehen. Die betreffenden Patienten werden vor und nach einer Impfung mit Tetanus-Toxoid selektiv auf Bildung spezifischer IgG₁-Antikörper untersucht.

Diagnostische Wertigkeit. Durch quantitative Bestimmung spezifischer Antikörper gegen Tetanus-Toxoid werden Informationen über eine eventuelle Immunität des Patienten gegen Tetanus-Infektion erhoben.

Zusätzliche Auskunft gibt der Test über die humorale Abwehr proteinhaltiger Antigene bei Patienten mit rekurrenten Infektionen, bei denen der Verdacht auf einen Immundefekt (zellulär oder humoral) besteht. Dabei kann eine Defizienz in der Immunantwort auf allen Ebenen auftreten. Bei Patienten mit Common variable Immunodeficiency liegt die Ursache der inadäquaten Immunantwort oft in insuffizienter T-Zell-Aktivierung und Antigenerkennung.

Literatur. Schauer U et al (2003) Levels of Antibodies Specific to Tetanus Toxoid, Haemophilus Influenzae Type B, and Pneumococcal Capsular Polysaccharide in Healthy Children and Adults. Clin Diagn Lab Immunol 10:202–207
Schur RH (1987) IgG Subclasses – A Review. Annals of Allergy 58:89–99

Implantation

R. WEISKIRCHEN

Definition. Bezeichnung für eine Einpflanzung eines Organs, eines Gewebes oder einer Zelle von einem in einen anderen Organismus.

i Der Begriff wird in der Medizin, z. B. für die Verpflanzung von Haut oder Zähnen, Organen oder künstlich erstellten Organteilen, wie z. B. Herzklappen oder Blutgefäße, verwendet. In der Reproduktionsmedizin versteht man unter Implantation, die Einnistung des Embryos in die Gebärmutter-schleimhaut des weiblichen Organismus nach natürlicher oder künstlicher Befruchtung.

Impräzision

▶ Unpräzision; ▶ Messunsicherheit

IMS

▶ Ionenmobilitätsspektrometrie

Index, insulinogener

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Synonym(e). Insulinom-Index

Englischer Begriff. insulinogenic index

Definition. Bezeichnet das für die Insulinomdiagnostik benutzte Verhältnis von Insulin- zu Glukosekonzentration im Serum.

i Die Konstellation einer erhöhten ▶ **Insulinkonzentration** bei pathologisch erniedrigter ▶ **Glukosekonzentration** im Serum ist für das Insulinom (B-Zellen-Tumor) typisch.

Berechnung:

$$\frac{\text{Serum-Insulinkonzentration } (\mu\text{g/mL})}{\text{Serum-Glukosekonzentration } (\text{mg/dL})}$$

Normalwert: < 0,5

Endogener Hyperinsulinismus: > 0,5

Der korrigierte sogenannte Turner-Index berücksichtigt, dass bei adipösen Patienten in Folge einer mäßigen Insulinresistenz (metabolisches Syndrom) ein endogener Hyperinsulinismus vorliegen kann:

$$\text{Turner-Index} = \frac{\text{Serum-Insulinkonzentration } (\mu\text{g/mL}) - 100}{\text{Serum-Glukosekonzentration } (\text{mg/dL}) - 30}$$

Normal: < 30

Adipositas: 30–100

Endogener Hyperinsulinismus: > 100

Die Bestimmung des insulinogenen Index erfolgt nach einer 12-stündigen Nahrungskarenz und sollte bei pathologischem Ausfall durch einen ▶ **Hungerversuch** ergänzt werden.

Literatur. Nawroth PP, Ziegler R (Hrsg) (2001) Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Indian(IN)-Blutgruppensystem

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, C. GÖTTING, M. SCHMIDT

Synonym(e). CD44, ISBT Collection 203

Englischer Begriff. Indian blood group system

Definition. Das Indian(IN)-Blutgruppensystem befindet sich auf einem 80-kDa-Typ-I-Membranglykoprotein, das als CD44-Antigen bekannt ist (auch „lymphocyte homing receptor“, „human hyaluronate receptor“).

i Das IN-Protein ist stark glykosyliert (N- und O-Glykan) und trägt eine potenzielle Chondroitinsulphat-Attachment-Site. Das In-Antigen trägt drei intramolekulare Disulfidbrücken im extrazellulären Teil des Proteins, wodurch seine Sensitivität gegenüber DTT erklärbar ist.

Es handelt sich um ein Adhäsionsmolekül, das an verschiedene Komponenten der extrazellulären Matrix bindet. Es ist in der Zell-Zell-Interaktionen, Zelladhäsion und Zellmigration involviert. Das Glykoprotein ist ein Rezeptor für Hyaluronsäure und kann mit anderen Liganden wie Osteopontin, Kollagenen und Matrix-Metalloproteinasen interagieren.

Verschiedene Isoformen wurden in unterschiedlichen Geweben nachgewiesen, wobei die 80-kDa-Form in hämopoetischen und lymphoiden Gewebe vorherrscht.

Derzeit sind nur zwei ▶ **antithetische Antigen** mit Ina (IN1, ISBT 023.001) und Inb (IN2, ISBT 023.002) beschrieben. Die Indian-Antigene sind sensibel gegenüber den Proteasen ▶ **Ficin**, ▶ **Papain** und ▶ **Bromelin**.

Antikörper gegen Indian-Antigene können zu einer verminderten Halbwertszeit der Erythrozyten führen, wobei moderate hämolytische Transfusionsreaktionen beschrieben sind. Anti-Indian Antikörper können zu einer Beladung neonataler Erythrozyten führen (positiver

direkter Antihumanglobulintest), führen klinisch aber nicht zu einem ▶ **Morbus haemolyticus neonatorum**.

Indikan

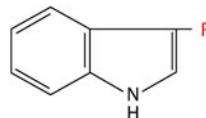
A.M. GRESSNER

Synonym(e). Indoxylschwefelsäure

Englischer Begriff. indican; uroanthin

Definition. Heute obsolete, früher zur Ileusdiagnostik eingesetzte Kenngröße, die im Rahmen der intestinalen bakteriellen Proteinerzeugung aus Tryptophan entsteht und im Urin ausgeschieden wird.

i Indikan (Kaliumsalz der Indoxylschwefelsäure) entsteht vermehrt bei Ileus (Stenose, Peritonitis), chronischer Obstipation, Verdauungsinsuffizienz und intestinaler bakterieller Proteinerzeugung aus Tryptophan, das zunächst in Indol umgewandelt und zu Indoxyl oxidiert wird (▶ **Abb. 1**). Nach Resorption erfolgt in der Leber Veresterung mit Schwefelsäure zu Indoxylsulfat (Indikan), das im Urin ausgeschieden wird (Indikanurie). Der qualitative Nachweis erfolgt mit dem ▶ **Obermayer-Test** (Salzsäure-Eisenchlorid), was im frischen Urin Indikan zu intensiv blau-violett Indigo oxidiert und in Chloroform löslich ist.



- H = Indol
- OH = Indoxyl
- OSO₃H = Indoxylschwefelsäure
- OSO₃K = Indikan
- CH₂-CH(NH₂)-COOH = Tryptophan

Indikan. Abb. 1. Struktur von Tryptophanderivaten

Normalreaktion: leichte Rötung

Indikanreaktion: intensiv blau-violette Verfärbung

Ausscheidung im Normalurin in geringen Mengen, pathologische Indikanurie bei mechanischem oder paralytischem Ileus, habituellem Obstipation, Dyspepsie, exkretorischer Pankreasinsuffizienz. Indikanachweis heute nicht mehr im Einsatz.

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

Indikannachweis nach Obermayer

▶ **Obermayer-Test**

Indikation einer Laboruntersuchung

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Englischer Begriff. test purpose

Definition. Auswahl und Veranlassung der Bestimmung einer klinisch-chemischen bzw. labormedizinischen Kenngröße zum Zwecke von Diagnose, Verlaufskontrolle, Prognosebeurteilung und Prädispositionsdiagnostik.

i Bei der Auswahl klinisch-chemischer ▶ **Kenngrößen** zum Zwecke der Diagnostik sind Kenntnisse zu ▶ **Spezifität, diagnostische; ▶ Sensitivität, diagnostische; ▶ Vorhersagewert, negativer und ▶ Vorhersagewert, positiver** und zu Merkmalen der Präanalytik (▶ **Einflussgrößen**, ▶ **Störgrößen**) notwendig, um eine auf die klinische Fragestellung bezogene Validitätsbeurteilung zu ermöglichen. Die Auswahl durch den Arzt basiert auf dessen klinischen, pathobiochemischen und labormedizinischen Wissensstand und Erfahrungen, dem klinischen Zustand des Patienten, der klinischen Fragestellung für Diagnostik, Verlaufskontrolle, Prognosebeurteilung und Prädis-

positionsdiagnostik (z. B. Risikofaktoren) und auf den technischen, personellen und ökonomischen Bedingungen, die mit der Erstellung der klinisch-chemischen Kenngröße verbunden sind.

Literatur. Hindmarsh JT, Lyon AW (1996) Strategies to promote rational clinical chemistry test utilization. Clin Biochem 29:291–299
Casscells W, Schoenberger A, Graboy TB (1978) Interpretation by physicians of clinical laboratory results. N Engl J Med 299:999–1001

Indikatoren

R. WEISKIRCHEN

Englischer Begriff. reporter gene

Definition. Ein Gen, das ein leicht nachweisbares Produkt (z. B. ein Enzym, das ein farbiges Substrat umsetzt) codiert

i Wird bei einer In-vitro-DNA-Rekombination z. B. ein fremder Promotor vor dieses Strukturgen kloniert (► **Klonen**), lässt sich im Zielorganismus die Regulierung dieses ► **Promotors** anhand des leicht nachweisbaren Produkts verfolgen. Gängig sind z. B. β -Galaktosidase (*lacZ*-Gen), bei Pflanzen auch insbesondere GUS-► **Gen** (β -Glukuronidase) und seit einigen Jahren GFP („green fluorescent protein“).

Indirekter Antihumanglobulintest

► Agglutinationstest

Indirekter Gentransfer

► Gentransfer, indirekter

Indirekter Immunfluoreszenztest

► Immunfluoreszenz, indirekte

Indirektes Bilirubin

► Bilirubin

Individualentwicklung

► Ontogenese

Indocyaningrün-Test

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Synonym(e). Farbstoffeliminationstest der Leber; ICG-Test

Englischer Begriff. indocyanine green test

Definition. Der ICG-Test ist ein heute nur noch sehr selten eingesetzter, nicht invasiver Leberfunktionstest bei dem die ► **Clearance** des intravenös verabreichten chlotropen Farbstoffs ICG aus dem Blut spektrophotometrisch gemessen wird.

Durchführung. Innerhalb von 10 s werden 0,5 mg (= 0,1 mL) ICG pro kg KG i.v. als Bolus injiziert und am kontralateralen Arm wird 3, 6 und 9 min später innerhalb von 30 s Blut aspiriert, um im Plasma/Serum unverzüglich photometrisch bei 772 oder 805 nm die ICG-Konzentration zu bestimmen. Alternativ kann die Farbstoffmessung fortlaufend und unblutig mittels dichromatischer Finger- oder Ohrdensitometrie und Angabe relativer Veränderungen der Farbstoffkonzentration erfolgen. Die Testdurchführung ist nicht standardisiert.

Funktion und Pathophysiologie. ICG ist ein anionischer, chlotroper Tricarboxycyaninfarbstoff, der nach i.v.-Injektion mit einer Verschwinderate aus dem Blut von 26 % (Elimination pro Minute in % der applizierten Dosis) bzw. einer Halbwertszeit von $2,7 \pm 0,6$ min ausschließlich von der Leber extrahiert wird und dabei die folgenden Merkmale einer idealen Testsubstanz aufweist:

— keine Nebenwirkungen (selbst bei paravenöser Injektion)

- nach Aufnahme durch die Hepatozyten keine Konjugation und keine Metabolisierung vor Ausscheidung in die Galle
- keine Interferenzen mit Medikamenten, Hämolyse, Bilirubin oder Hyperlipidämie
- kein enterohepatischer Kreislauf

Die schnelle Elimination hängt von der Leberdurchblutung ab und gestattet die Kalkulation des hepatischen Blutflusses, der mit Hilfe der ICG-Clearance berechnet werden kann.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Präanalytik. Patient sollte 12 h nüchtern sein und 30 min liegen vor ICG-Injektion

Analytik. Absorptionsphotometrie bei 805 nm (nahe am Absorptionsmaximum von 772 nm).

Referenzbereich — Erwachsene. Halbwertszeit < 3,5 min

Indikation. Verlaufskontrolle der metabolischen und/oder exkretorischen Kapazität der Leber.

Interpretation. Die klinische Aussage reduzierter ICG-Clearance entspricht der des ► **Bromsulphthalein-Testes** und weist auf eine reduzierte funktionelle Leberzellmasse im Rahmen schwerer akuter und chronischer Lebererkrankungen oder auf eine Verminderung der Leberdurchblutung hin.

Diagnostische Wertigkeit. Der Test erlaubt keine Differenzierung der zugrunde liegenden Erkrankung. Extrahepatische ► **Einflussgrößen** wie Organdurchblutung, Farbstoffbindung an Serumproteine, Dosierung auf Körpergewicht schwächen die diagnostische Spezifität und Sensitivität des ansonsten klinisch nützlichen ICG-Testes. Gute Korrelation mit dem ► **Child-Turcotte-Pugh-Score** der Leberzirrhose.

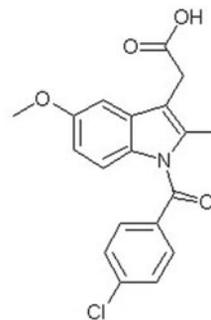
Literatur. Brody DH, Leichter I (1979) Clearance Tests of Liver Function. Med Clin North America 63:621–630

Indometacin

W.R. KÜLPMANN, C. VIDAL

Englischer Begriff. indometacin

Definition. Analgetikum aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (► **Abb. 1**).



Indometacin. Abb. 1. Strukturformel

Molmasse. 357,80 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Die Resorption von Indometacin erfolgt rasch und vollständig bei oraler sowie rektaler Gabe. Die Proteinbindung beträgt 90–93 %. Die Substanz wird sowohl renal als auch biliär eliminiert.

Halbwertszeit. 3–11 h (Plasma)

Pathophysiologie. Indometacin wird vorwiegend bei rheumatischen Erkrankungen, zur Behandlung der episodischen und chronischen paroxysmalen Hemikranie, sowie beim akuten Gichtanfall einge-

setzt. Eine Zunahme der Nebenwirkungen (Magen-Darm-Störungen, Kopfschmerz, Schwindel, psychische Veränderungen, Übelkeit) wird bei chronischer Gabe beschrieben und erfordert das Absetzen der Substanz.

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

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

Diagnostische Wertigkeit. Therapeutischer Bereich (S, P): 0,3–3,0 mg/L; toxisch: > 5 mg/L; komatös-letal: > 100 mg/L.

Literatur. König H, Hallbach J (2009) Nonopioid analgesics and antirheumatics. In: Külpmann WR (ed) *Clinical toxicological analysis*. Wiley-VCH, Weinheim, pp 189–214
Moffat AC, Osselton MD, Widdop B (eds) (2004) *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. 3rd ed. Pharmaceutical Press, London – Chicago, p 1133–1135

Indophenolreaktion

W.R. KÜLPMANN

Definition. Nachweisverfahren für Paracetamol

Bewertung. Paracetamol wird zu 4-Aminophenol hydrolysiert, das mit *o*-Kresol in ammoniakalischer Lösung einen blauen Indophenol-farbstoff bildet.

Literatur. Hallbach J (1995) Paracetamol In: Gibitz HJ, Schütz H (Hrsg) *Einfache toxikologische Laboratoriumsuntersuchungen bei akuten Vergiftungen*. VCH, Weinheim, S 190–196

Indoxylschwefelsäure

► Indikan

Inductively coupled plasma

J. KNECHT

Synonym(e). ICP

Englischer Begriff. inductively coupled plasma

Definition. Englischsprachige Abkürzung für ein in der Emissionsspektrometrie und der Plasma-Massenspektrometrie verwendetes Verfahren, bei dem ein im Hochfrequenzfeld ionisiertes Gas (meist Argon) als Atomisierungs- und Anregungsmedium für die Probe dient (► Abb. 1).

Physikalisch-chemisches Prinzip. Das Plasma ist ein Gemisch aus freien Elektronen, positiven Ionen und neutralen Teilchen eines Gases, welche sich durch ständige Wechselwirkung untereinander und mit Photonen in verschiedenen Energie- bzw. Anregungszuständen befinden. Der Plasmazustand wird auch als vierter Aggregatzustand bezeichnet.

Die Methode des induktiv gekoppelten Plasmas beruht auf der Verwendung eines sehr heißen (~10000 K) Argonplasmas zur Aufspaltung der chemischen Verbindungen und der Anregung der optischen Emission der zu bestimmenden Elemente.

Die Energieübertragung erfolgt dabei nach der Zündung durch einen Teslafunken durch das in den Kupferspulen anliegende Radiofrequenzfeld. Freie Elektronen werden nun durch das anliegende Feld beschleunigt und heizen durch Kollision mit den Atomrümpfen das Plasma auf. Bedingt durch die hohe Teilchendichte im Plasma erhitzen sich Plasma und Probenaerosol auf 6000–10.000 K.

Am wichtigsten ist vor allem der Bereich mit einer Anregungstemperatur von ~6000 K.

Einsatzgebiet. Das induktiv gekoppelte Plasma ist heute wohl eine der wichtigsten Anregungsquellen in der ► **Atom-spektrometrie**. Man verwendet es für die Anregung von Aerosolen, um die Atome bei der ICP-AES zur Emission zu bringen oder um die Lösungen zu atomisieren bei der ICP-MS (► **Plasmamassenspektrometrie**).

Untersuchungsmaterial. Mit dem induktiv gekoppelten Plasma kann

man Flüssigkeiten und auch Feststoffe in Atome spalten und diese zur Emission anregen. Meist werden Flüssigkeiten untersucht, da man beim Einbringen von kleinen Feststoffpartikeln oft Probleme mit der Reproduzierbarkeit der Analyseergebnisse hat.

Instrumentierung. Ein Hochfrequenzgenerator induziert ein Hochfrequenzfeld (meist 27 oder 40 MHz) in der aus Kupfer bestehenden Induktionsspule. Da diese außen an den konzentrischen Quarzrohren des Plasmabrenners liegen, kann das Plasma nicht durch Elektroden kontaminiert werden.

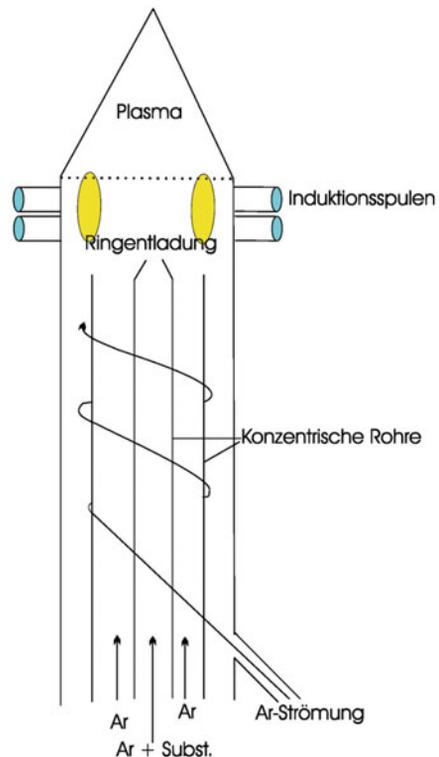
Als Plasmagas verwendet man normalerweise Argon, manchmal aber auch aus Kostengründen Stickstoff.

Das Argon sendet als einatomiges Gas ein einfaches Emissionsspektrum aus und kann aufgrund der hohen Ionisierungsenergie von 15,76 eV fast alle Elemente ionisieren. Als Edelgas bildet es keine stabilen Verbindungen zwischen Argon und dem Analyten. Allerdings bilden sich im Plasma einige instabile Verbindungen mit Wasserstoff wie ArH und ArH⁺.

Das eigentliche Plasma wird in der sogenannten Plasmafackel erzeugt. In das Plasma wird von innen eine Lösung gesprüht. Der Plasmabrenner besteht aus drei konzentrischen Quarzrohren, wovon das äußere dazu dient, das Plasma aufrecht zu erhalten. Das mittlere dient zum Beschleunigen des Plasmagases und das innere Rohr dient als Injektionsrohr für die Probenlösung.

Das emittierte Spektrum kann entweder in Richtung der Achse (axiale Beobachtung) oder rechtwinklig zur Achse (radiale Beobachtung) abgenommen werden. Bei der radialen Beobachtung ist die Nachweisgrenze etwa um den Faktor 5–10 niedriger als bei der axialen. Gute Spektrometer erlauben die Beobachtung in beiden Richtungen.

Die Probenlösung wird durch eine peristaltische Pumpe in die Mitte des Brenners gebracht. Es ist auch möglich, Aufschlammungen von Feststoffen in Form von Suspensionen in den Plasmabrenner zu bringen. Wenn man Feststoffe direkt analysieren will, kann man die Probe entweder durch Funken (bei elektrisch leitenden Proben) oder durch Verdampfen mit einem Laser in das Plasma bringen.



Inductively coupled plasma. Abb. 1. Aufbau eines ICP-Plasmabrenners

Spezifität. Beim induktiv gekoppelten Plasma handelt es sich um eine Anregungsmethode. Die Spezifität kommt erst durch die mit dem ICP gekoppelten Bestimmungsmethoden wie beispielsweise der optischen Emissionsspektrometrie (OES) oder der ► **Massenspektrometrie (MS)** zustande.

Sensitivität. Die Sensitivität des induktiv gekoppelten Plasmas bezüglich der Atomisierung ist sehr hoch. Die Atomisierungsrate ist beispielsweise bei der Flammenanregung in der Atomemissionsspektrometrie wesentlich kleiner.

Fehlermöglichkeit. Durch die hohe Plasmatemperatur ist die Atomisierungsrate nicht so stark von der chemischen Bindungsart der Atome abhängig wie bei der niedrigeren Temperatur einer heißen Flamme. Deshalb ist auch die Matrixempfindlichkeit des ICP geringer.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Wenn Lösungen der zu untersuchenden Substanzen vorliegen, kann man mit einem PC gesteuerten Spektrometer und einem Roboter die Analysen vollmechanisiert durchführen.

Die Kosten sind bei einem induktiv gekoppelten Plasma durch den großen Argonverbrauch recht hoch. Wenn man das Plasma häufig betreibt, kann man die Verbrauchskosten durch den Anschluss an eine Flüssiggasanlage verringern. Im Vergleich zur Flammenemission sind die Kosten (auch ohne Gerätekosten) für ICP-Analysen hoch.

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Beim ICP handelt es sich um eine universelle Atomisierungs- und Anregungsmethode für fast alle Flüssigkeiten und, wenn die Partikelgröße gering ist, auch für Feststoffe. Letztere müssen, bevor sie ins Plasma eingebracht werden, erst mit Hilfe von mechanischer Zerkleinerung in sehr kleine Teilchen übergeführt (bei sog. Slurries = Suspensionen) oder durch einen Laser verdampft werden.

Literatur. Montaser A, Golightly DW (eds) (1987) *Inductively Coupled Plasmas in Analytical Atomic Spectrometry*. VCH, Weinheim
Broekaert JAC (2002) *Analytical Atomic Spectrometry with Flames and Plasmas*. Wiley-VCH, Weinheim

Induktive Statistik

► Statistik, induktive

Ineffektive Erythropeose

► Erythropeose, ineffektive

Infektion

W. STÖCKER

Englischer Begriff. infection

Definition. Infektion bezeichnet das Eindringen krank machender Mikroorganismen (Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten) in einen Wirtsorganismus, sowie deren Vermehrung.

ⓘ Die dabei auftretenden Symptome, wie Fieber, Durchfall, Exanthem usw. sind Kennzeichen der Infektionskrankheit. Treten keine sicht- oder messbaren Symptome auf, spricht man von einer inapparenten Infektion. Die Infektion löst eine Reaktion des wirtseigenen Immunsystems aus, dabei setzt der Organismus unspezifische Faktoren (Komplement, Phagozyten, Killerzellen), sowie zelluläre (Lymphozyten) und humorale Effektoren (Antikörper) zur Bekämpfung, Zerstörung oder Eindämmung der Erreger ein. Überwundene Infektionen führen häufig zu einer monate- bis jahrzehntelang andauernden Immunität gegen weitere Infektionen mit demselben Erregertyp. Eine erstmalige Infektion bei einer Schwangeren kann von ihr auf die Leibesfrucht übertragen werden (z. B. Röteln-, Cytomegalie-, Herpes-simplex-Viren oder *Toxoplasma gondii*), was häufig massive Schäden oder den Tod des Fötus zur Folge hat.

Je nach Eintrittsort des Erregers werden enterale, urogenitale, diaplazentare, perkutane oder Inhalationsinfektionen unterschieden. Eine Infektion kann foudroyant, akut, subakut, chronisch, rezidivierend oder latent verlaufen oder persistieren. Der Schweregrad der Erkan-

kung wird mit den Begriffen latent, subklinisch, klinisch manifest, fulminant, remittierend oder letal beschrieben.

Eine wesentliche Möglichkeit zum Schutz vor Infektionen bieten Schutzimpfungen (► **Impfantikörper**) mit abgetöteten oder geschwächten (attenuierten) Erregern oder Virulenzfaktoren, z. B. Impfungen gegen Masern-, Mumps-, Röteln-, VZ-Virus, *Bordetella pertussis*, Diphtherie, Tetanus, *Haemophilus influenzae*, Hepatitis-B-Virus, Humanes-Papilloma-Virus, Polio-Virus, Pneumokokken, Meningokokken oder Influenza-Virus.

Literatur. Robert-Koch-Institut Berlin (2009) *Epidemiol. Bull.*, 30, 280

Forschungsprogramm Infektion und Immunität, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH, www.helmholtz-hzi.de

Infektionsstatus

W. STÖCKER

Englischer Begriff. Infectious state

Definition. Der Infektionsstatus ist die Beschreibung des aktuellen infektiologischen Gesundheitszustands einer Person. Er wird durch eine medizinische Visitation der betroffenen Person ermittelt, unter Berücksichtigung anamnestischer Angaben und labordiagnostischer Befunde. Dazu gehören mikrobiologische, molekularbiologische oder serologische Verfahren.

Überprüfungen des Infektionsstatus werden z. B. für arbeitsmedizinische Belange oder im Zusammenhang mit Aus- und Einreisen über Landesgrenzen durchgeführt. Besonders beachtet werden Tuberkulose, Poliomyelitis, infektiöse Hepatitis, Salmonellen, Paratyphus, Ruhr, Diphtherie, Pertussis und aktuelle Influenza-Erkrankungen. Entsprechende amtliche Bescheinigungen werden als Gesundheitszeugnisse ausgestellt, die auch Nachweise fachgerecht durchgeführter Schutzimpfungen (Impfstatus) enthalten.

Infektstein

► Struvit

Inferenzstatistik

► Statistik, induktive

Influenza-Viren A, B und C

W. STÖCKER, C. KRÜGER

Englischer Begriff. Influenza viruses A, B, and C

Beschreibung des Erregers. Familie: *Orthomyxoviridae*, besteht aus den Genera „Influenza-Virus A, B“ (Spezies „Influenza-A-Virus“ und „Influenza-B-Virus“), „Influenza-Virus-C“ und „Thogoto-ähnliche Viren“. Influenza-A-Viren kommen beim Menschen (Serotypen H1N1, H2N2 und H3N2), bei anderen Säugern und in großer Vielfalt bei Vögeln vor. Die Übertragung zwischen verschiedenen Spezies ist möglich und ist bedeutend für das Entstehen neuer Virusvarianten. Influenza-B- und -C-Viren treten nur beim Menschen auf. Influenza-Viren zeichnen sich durch eine große genetische Variabilität aus, die auf einer hohen Mutationsfrequenz und einem leichten Genaustausch beruht. Die daraus hervorgehende Antigenvariabilität ist eine Ursache für die charakteristische Epidemiologie der Influenza.

Erkrankungen. Influenza-Viren sind die Erreger der Grippe (Influenza). Die Krankheit tritt epidemisch auf, wobei sich die einzelnen Epidemien in ihrem Schweregrad deutlich voneinander unterscheiden. Die Influenza-Viren und die durch sie ausgelösten Erkrankungen sind weltweit verbreitet. Allerdings kommen im Gegensatz zu den anderen Virustypen (insbesondere A) Influenza-C-Viren nur sehr selten als Erreger der Virusgrippe vor, sie rufen eher Bronchopneumonien hervor. Jährlich sind nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) 10–20 % der Weltbevölkerung betroffen.

Influenza-Viren dringen über die Schleimhaut der Atemwege, des Mundes und der Augen in den Körper ein. Sie erreichen diese Ein-

trittsorte durch Tröpfchen-, Kontakt- oder Schmierinfektion, durch Kotpartikel erkrankter Wirte und Vektoren oder durch Viren auf Hautschuppen, Haaren, Gefieder und Staub. Symptome treten nach einer Inkubationszeit von 1–5 Tagen auf, jedoch können die Viren bereits 2 Tage vor Auftreten der ersten Symptome auf andere Menschen übertragen werden. Da die Krankheitszeichen – Fieber, Schüttelfrost, Kopf- und Gliederschmerzen, Husten, Übelkeit – relativ unspezifisch sind, kann Influenza mit vielen anderen akuten Atemwegserkrankungen verwechselt werden. Charakteristisch ist allenfalls die schnelle Ausprägung des Vollbilds der Erkrankung. In der Regel dauern die Symptome 1–2 Wochen an. Es können aber auch Symptome wie Tracheitis, Bronchitis, Pneumonie und Komplikationen wie Myokarditis, Meningitis, Enzephalitis sowie bakterielle Superinfektionen auftreten. In ihrer schwersten Verlaufsform führt eine Influenza bei Vorerkrankten, Immungeschwächten oder Jugendlichen zu einer primären Lungenentzündung und zum Tod. Die saisonale Influenza gehört zu den Infektionskrankheiten mit der höchsten Sterblichkeit. Im Winter 2002/2003 wurden in Deutschland 5 Millionen Erkrankungen mit 16.000 bis 20.000 Todesfällen registriert. In den meisten Fällen starben diese Menschen aber nicht unmittelbar am Influenza-Virus, sondern an einer bakteriellen Superinfektion. Weltweite Ausbrüche gab es im Jahr 1889 (Subtyp A/H2N2), 1918 (Spanische Grippe, Subtyp A/H1N1), 1957 (Asiatische Grippe, Subtyp A/H2N2), 1968 (Hongkong-Grippe, Subtyp A/H3N2) und 1977 (Russische Grippe, Subtyp A/H1N1).

Grundsätzlich ist eine Impfung gegen die Influenza beim Menschen möglich, und sie gilt als die wirksamste vorbeugende Maßnahme. Allerdings sind Influenza-A-Viren enorm wandlungsfähig, weshalb in der Regel eine jährliche Immunisierung mit einem aktuellen Impfstoff nötig ist. Zur Behandlung einer Infektion mit Influenza-Viren stehen spezifische, antivirale Medikamente zur Verfügung. Diese können bei rechtzeitiger Einnahme die Erkrankung abkürzen und lebensgefährliche Komplikationen bei gefährdeten Patientengruppen eindämmen. Virostatika sollten wegen der möglichen Resistenzentwicklung nur in Ausnahmefällen verabreicht werden. Neben der spezifischen Therapie einer Influenza werden die Beschwerden der Patienten meist nur symptomatisch behandelt.

Analytik. Kultur: Influenza-Viren werden in den ersten Tagen nach Krankheitsbeginn aus Nasen-, Rachen- und Bronchialsekret isoliert. Zur Anzucht dienen Hühnereier oder Hundenierenzellen (MDCK-Zellen). Die Identifizierung des Isolats erfolgt mittels Hämadsorptionshemmtest (HADH), direkter Immunfluoreszenz (DIFT) oder ELISA.

Direktnachweis: Darstellung der Antigene in infizierten Zellen aus Nasen- und Rachensekret durch direkte Immunfluoreszenz. Der Schnelltest liefert ein Resultat innerhalb von 30 min. Influenza-Viren können auch mittels Reverse-Transkriptase-PCR identifiziert werden.

Serologie: Serum-Antikörper werden mit ELISA, indirekter Immunfluoreszenz, Komplementbindungsreaktion, Hämagglutinationshemmtest, Neutralisationstest oder Komplementfixierung bestimmt.

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

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

Diagnostische Wertigkeit. Durch Anzuchtung und Typisierung isolierter Viren lässt sich überprüfen, welche Influenza-Viren (Influenza A oder B, Serotypen) zu der Erkrankung geführt haben. Da die meisten Menschen mehrmals im Lebensverlauf mit Influenza-Viren infiziert werden, ist der Nachweis spezifischer Antikörper kein Beweis für das Vorliegen einer frischen Infektion. Eine retrospektive serologische Diagnose ist durch einen signifikanten (vierfachen) Titeranstieg innerhalb 1–3 Wochen möglich. Das Haupteinsatzgebiet für Antikörpermessungen sind Impfter-Kontrollen im Rahmen klinischer Prüfungen.

Literatur. Murphy BR, Webster RG (1996) Orthomyxoviruses. In: Fields Virology, Lippincott-Raven, 3. Aufl., 1397–1445
Wilks D, Farrington M, Rubenstein D (Hrsg) (2003) The infectious disease manual. Blackwell, 2. Aufl., 344–245

Informationszentren für Vergiftungsfälle

► Vergiftungszentralen in Deutschland

Infrarot-Absorptionsspektrometrie/-spektroskopie

► Infrarot-Spektrometrie

Infrarotlicht, nahes

► Infrarot-Spektrometrie

Infrarot-Spektrometrie

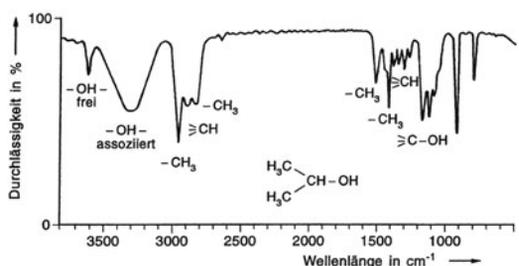
T. ARNDT

Synonym(e). Infrarot-Spektroskopie; IR-Spektrometrie; IR-Spektroskopie; Infrarot-Absorptionsspektrometrie, -spektroskopie; IR-Absorptionsspektrometrie, -spektroskopie

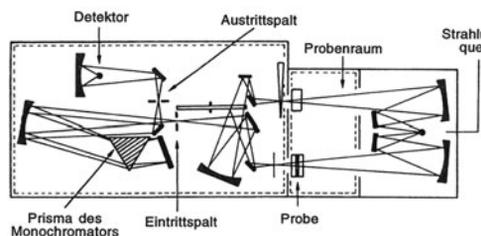
Englischer Begriff. infrared spectrometry; infrared spectroscopy; IR spectrometry; IR spectroscopy; infrared absorption spectrometry; infrared absorption spectroscopy; IR absorption spectrometry; IR absorption spectroscopy

Definition. Eine Form der Absorptionsspektrometrie, die Absorptionserscheinungen im Infrarot-Wellenlängenbereich zur Strukturauflösung von Molekülen sowie zur qualitativen und quantitativen Analyse nutzt.

Physikalisch-chemisches Prinzip. In einem Molekül schwingen die Atome um ihre Ruhelage. Die Kombination der einzelnen Atom-schwingungen führt zu Molekülschwingungen, deren Frequenz u. a. von der Atommasse, der Bindungsstärke zwischen den Atomen und deren Anordnung im Molekül abhängt. Schwingungen im Grundzustand bezeichnet man als Grundschwingungen, jene im angeregten Zustand als Oberschwingungen. Es gibt Deformationsschwingungen (Änderung der Bindungswinkel, nicht aber der Atomabstände) und Valenzschwingungen (Änderung der Atomabstände, deshalb auch Streck-schwingungen genannt) und Rotationsschwingungen.



Infrarot-Spektrometrie. Abb. 1. IR-Spektrum von 2-Propanol, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$. Aus: Latscha (2004)



Infrarot-Spektrometrie. Abb. 2. Schema eines konventionellen Infrarot-Spektrophotometers. Aus: Latscha (2004)

Ändert sich das Dipolmoment der Bindung während der Eigenschwingung (sog. IR-aktive Schwingungen) kann diese zusätzlich durch infrarotes Licht angeregt werden. Sind die Frequenzen der Eigenschwingung und jene des eingestrahlten infraroten Lichtes gleich (in Resonanz), kann der Dipol Energie aufnehmen (absorbieren), was zu einer Schwächung des IR-Lichts (Absorption) führt. Bestimmte Molekülgruppen absorbieren in charakteristischen IR-Wellenlängenbereichen (Gruppenfrequenzen). Zeichnet man die IR-Absorption einer Probe in Abhängigkeit von der Wellenlänge des eingestrahlten IR-Lichts auf, erhält man ein IR-Spektrum. Das Vorliegen von charakteristischen Gruppenfrequenzen und deren Intensität lässt Rückschlüsse auf das Vorhandensein bestimmter Molekülgruppen und deren Anteil am Molekül zu. Dabei sind Absorptionsspektren im Frequenzbereich von 1250–600 cm^{-1} für organische Moleküle so charakteristisch, dass dieser Bereich für den Identitätsnachweis herangezogen werden kann (sog. Fingerprint-Gebiet). Kombiniert man die qualitativen (Gruppenfrequenzen) und quantitativen (Absorptionsintensität) Informationen des IR-Spektrums und/oder vergleicht man das Proben-IR-Spektrum mit IR-Spektren von Referenzsubstanzen (Spektrrenbibliothek), lässt sich die Identität der Analyte und unter Hinzuziehung geeigneter Kalibrationsfunktionen deren Konzentration in der Probe bestimmen (Details s. Lehrbücher der Physik und Chemie).

Einsatzgebiet. Die IR-Spektrometrie wird im klinisch-chemischen Labor für Spezialuntersuchungen wie die Harn-, Nieren- und Gallensteinanalyse, den ^{13}C -Atemtest zum Nachweis einer Helicobacter-pylori-Besiedlung des Magens und zur Bestimmung der Fettsäureausscheidung im Stuhl mit NIR-Spektrometrie (NIR = nahes Infrarotlicht) eingesetzt.

Untersuchungsmaterial. Gase (Atemluft), Flüssigkeiten (Blut und seine Präparationen), Urin sowie Feststoffe (Stuhl, Pulver).

Instrumentierung. IR-Spektrometrie wird mit einem IR-Spektrometer durchgeführt. Die Proben werden in IR-durchlässigen Beuteln (Gase), Küvetten (oft NaCl-Einkristalle mit Schichtdicken von 0,02–2,0 mm, nicht für NaCl-lösende Stoffe geeignet, Lösungsmittel deshalb gewöhnlich Schwefelkohlenstoff oder Tetrachlorkohlenstoff) oder in KCl- oder KBr-Presslingen („KBr-Tabletten“) vermessen. Gewöhnlich werden Zweistrahl-IR-Spektrometer eingesetzt. Als IR-Quelle dient ein Temperaturstrahler (z. B. aus Keramik [[► Nernst-Stift](#)] oder Silicium-Carbid [[► Globalar](#)]). Der IR-Strahl wird in einen Messstrahl (passiert die Küvette mit Probe) und einen Hilfsstrahl zur Untergrundkompensation (passiert eine Küvette ohne Probe) geteilt. Das Verhältnis der Intensitäten des Messstrahls und des ungeschwächten Kompensationsstrahls wird von einem IR-sensitiven Detektor (z. B. Thermoelement) in Abhängigkeit von der Wellenzahl ($1/\lambda$ zumeist in cm^{-1}) und damit direkt proportional zur Energie der Schwingung in Form eines IR-Spektrums aufgezeichnet. Die Quantifizierung beruht auf dem [► Lambert-Beer-Gesetz](#).

Spezifität. Die Spezifität der Methode ist hoch, weshalb sie u. a. zu forensischen Untersuchungen eingesetzt wird.

Sensitivität. Die Sensitivität ist stark Analyt- und Matrix-abhängig.

Fehlermöglichkeit. Fehler bei der Untersuchung von Feststoffen sind u. a. die inhomogene Verteilung der Probe im KBr-Pressling und/oder ein zu locker geformter Pressling. Verunreinigungen mit Wasser führen zu starken Absorptionen im OH-Valenzschwingungsbereich (3700–3100 cm^{-1}) und können damit zu Fehlzugeordnungen zu OH-Gruppen von Alkoholen, Säuren etc. führen.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Die Durchführung und insbesondere Auswertung IR-spektrometrischer Analysen erfordert Erfahrungen. Sie ist deshalb gewöhnlich Speziallaboratorien vorbehalten. Allerdings sind für die in hoher Anzahl anfallende ^{13}C -Atemtest-Analyse inzwischen weitgehend mechanisierte IR-Spektrometer mit automatischer Analysenberichtserstellung verfügbar.

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Die IR-Spektrometrie und ihre Sonderformen wie NIR-Spektrometrie oder Fourier-Transformations-IR-Spektrometrie sind leistungsfähige Methoden der Strukturaufklärung sowie der qualitativen, für Spezialanwendungen

auch der quantitativen Analyse. Die o.g. Störungen durch Wasser, als wesentlicher Bestandteil biologischer Proben, sind der größte Hinderungsgrund für einen breiten Einsatz der IR-Spektrometrie im klinisch-chemischen Labor. Sie hat deshalb im klinisch-chemischen und toxikologischen Routinelabor eine untergeordnete Bedeutung.

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

Infrarot-Spektroskopie

► Infrarot-Spektrometrie

Infusionen als Störgrößen

► Störgrößen

Inhibin

W. HUBL

Englischer Begriff. inhibin

Definition. Inhibin ist ein Glykoprotein mit 2 Untereinheiten (Dimere), der α - und der β -Kette und gehört zur TGF- β -Gruppe der Zytokine.

Von der β -Kette existieren 2 Typen: A und B.

- Inhibin A: β -A-Kette
- Inhibin B: β -B-Kette

Inhibin A wird in den Granulosazellen der Frau sowie in der fetoplazentaren Einheit während der Schwangerschaft gebildet. Inhibin B wird sowohl in den Sertolizellen des Mannes als auch in den Granulosazellen der Frau produziert. Es inhibiert und reguliert die FSH-Konzentration der Hypophyse.

i Inhibin wurde im Jahr 1931 durch McCullagh entdeckt. Es existieren 2 Inhibintypen, die vorwiegend in den Gonaden produziert werden: Inhibin A in den Granulosazellen der Frau und Inhibin B sowohl in den Granulosazellen als auch in den Sertolizellen des Mannes. Die Hauptfunktion von Inhibin besteht in der Hemmung der hypophysären Freisetzung von FSH. Zum Zeitpunkt der Geschlechtsdifferenzierung bewirkt Inhibin die Rückbildung der MÜLLER-Gänge (Anti-MÜLLER-Hormon).

Inhibin A

Analytik: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) ([► Enzymimmunoassay](#))

Referenzbereich: 90–327 ng/L (nur bei Frauen relevant).

Inhibin-A-Bestimmungen stellen einen Indikator der Granulosazell-Funktion des Ovars dar. Parallel zu der abfallenden Follikelzahl im Verlauf des Lebens werden absinkende Inhibin-A-Konzentrationen gemessen.

Die Inhibin-A-Konzentrationen unterliegen dem Menstruationszyklus. Es werden ansteigende Werte zu Beginn des Zyklus mit einem Maximum zum Ovulationszeitpunkt beobachtet. Danach fallen die Inhibin-A-Werte 1–2 Tage nach der Ovulation ab und steigen erneut 3–6 Tage nach der Ovulation an, um schließlich bis zum Ende des Menstruationszyklus stetig abzufallen.

Inhibin A unterstützt die FSH-Suppression in der Lutealphase des Menstruationszyklus. Andererseits begrenzt Inhibin A die FSH-Stimulation am Ende bzw. zu Beginn eines neuen Menstruationszyklus, die durch abfallende Estradiol- und Progesteronkonzentrationen bewirkt wird.

In der Schwangerschaft wird Inhibin A in der Plazenta synthetisiert und ist in die Regulation der Embryogenese eingeschlossen. Bei fetalen Fehlentwicklungen, wie z. B. einem Down-Syndrom, werden im Serum der Mutter erhöhte Inhibin-A-Werte beobachtet. Aus diesem Grund wird die Inhibin-A-Bestimmung neben AFP, βHCG und Estriol als Quadruple Test im Screening auf Down-Syndrom im 2. Trimester der Schwangerschaft eingesetzt. Allerdings wird die diagnostische Sensitivität durch Inhibin A nicht wesentlich erhöht, sodass die anderen 3 Parameter im sogenannten Triple-Test am häufigsten angewandt werden.

Weitere Indikationen der Inhibin-A-Bestimmung:
Ovarialtumoren (Tumormasse), Granulosazell-Adenokarzinome

Inhibin B

Analytik: ► **Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)** (WHO Standard 91/624)

Referenzbereiche:

Frauen:

prämenopausal: 10–220 ng/L (abhängig von Menstruationszyklus mit einem Maximum zur Ovulation)

postmenopausal: < 10 ng/L

Männer: 100–480 ng/L

Inhibin B wird sowohl in den Sertolizellen des Mannes als auch in den Granulosazellen der Frau gebildet. Es gilt als Indikator einer gestörten Sertolizell-Funktion bzw. der Spermatogenese. Es unterliegt einer ausgeprägten Tagesrhythmik mit einem Maximum in den frühen Morgenstunden und einem Minimum am Nachmittag.

Die Inhibin-B-Konzentration im Serum des Mannes weist eine inverse Korrelation zum FSH auf. Es handelt sich dabei jedoch um keine unabhängigen Faktoren mit unterschiedlicher klinischer Relevanz, sodass die Bestimmung von Inhibin B neben FSH nicht immer zu zusätzlichen Informationen führt.

Die Inhibin-B-Bestimmung wird angewandt im Rahmen der Differenzialdiagnose der Azoospermie. Es korreliert signifikant mit der Samenzellzahl, sodass erniedrigte Inhibin-B-Konzentrationen auf eine Azoospermie als Folge einer gestörten Keimzell-Produktion (Spermiogenese) hindeuten und normale Konzentrationen an eine Obstruktion der Samenwege denken lassen. Bei dieser Fragestellung scheint Inhibin B eine höhere diagnostische Relevanz als FSH zu besitzen.

Indikationen mit erniedrigten Inhibin-B-Werten:

Kallman-Syndrom, Klinefelter-Syndrom, Bilaterale Orchidektomie.

Literatur. Krause W, Bohring C (2002) Inhibin B als Maker der Spermiogenese. Eine neue Dimension in der Andrologie. *Hautarzt* 53:5–10

Dighe AS, Hayes FJ, Khosravi J et al (2004) Comparison of Inhibin A Immunoassays: Recommendation for Adoption of Standardized Reporting. *Clin Chem* 50:767–769

Initiationscodon

► Start-Codon

Initiationsfaktor

R. WEISKIRCHEN

Englischer Begriff. initiation factor

Definition. Bezeichnung für Proteine, die für die Startreaktion der Biosynthese der Proteine (bei der ► **Translation**), der RNA (bei der ► **Transkription**) oder DNA (bei der ► **Replikation**) von Bedeutung sind

Inkompatibilität

R. WEISKIRCHEN

Englischer Begriff. incompatibility

Definition. In der Medizin versteht man unter Inkompatibilität (lat.: compati = mitleiden, sympathisieren) die Unverträglichkeit gegenüber pharmazeutischen Präparaten. In der Biologie versteht man unter Inkompatibilität die Unverträglichkeit zweier Organismen, aufgrund welcher trotz funktionsfähiger Geschlechtszellen keine Nachkommen erzeugt werden können, z. B. zwischen verschiedenen Arten. In der ► **Gentechnologie** sind zwei Vektoren, die inkompatibel sind, nicht in ein- und demselben Wirtsbakterium nebeneinander zu propagieren, da sie einen ähnlichen Replikationsmodus besitzen. Wenn sich zwei solcher ► **Plasmide** in derselben Zelle befinden, schaltet deshalb eines das andere aus.

Inkomplette Antikörper

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, C. GÖTTING, M. SCHMIDT

Synonym. IgG-Antikörper

Englischer Begriff. IgG antibodies

Definition. Bezeichnung in der Transfusionsmedizin für Antikörper der IgG-Klasse, die ohne Zusatz von Anti-Humanglobulin nicht in der Lage sind, im Kochsalzmilieu Erythrozyten, die die entsprechenden Antigene tragen, zu agglutinieren.

ⓘ Aufgrund ihres Verhaltens bei labortechnischen Nachweismethoden werden in Transfusionsmedizin und Immunhämatologie komplette und inkomplette Antikörper unterschieden. Inkomplette Antikörper sind stets Antikörper der IgG-Klasse und können beim Antikörpernachweis im Labor im Kochsalzmilieu Erythrozyten, die die korrespondierenden Antigene auf der Zelloberfläche tragen, nicht direkt, sondern nur nach Zusatz eines Sekundärantikörpers (Anti-Humanglobulin) agglutinieren. ► **Komplette Antikörper** hingegen gehören immer der IgM-Klasse an und können direkt die Erythrozyten agglutinieren. Diese unterschiedlichen Eigenschaften von Antikörpern, deren Einteilung in komplette und inkomplette Antikörper rein aufgrund ihres labortechnischen Verhaltens erfolgt, beruht auf den Größenunterschieden von IgM- und IgG-Antikörpern und dem ► **Zetapotenzial** der Erythrozyten. Das Zetapotenzial ist eine erythrozytenspezifische Eigenschaft, die dazu führt, dass sich Erythrozyten gegenseitig abstoßen und in physiologischem Milieu einen Abstand zueinander von bis zu 300 Å einhalten. Dieser Abstand kann direkt nur von Antikörpern der IgM-Klasse, die ein Molekulargewicht von ungefähr 900 kDa aufweisen, überbrückt werden und somit eine Agglutination der Erythrozyten im Reagenzglas herbeigeführt werden. IgG-Antikörper sind aufgrund ihres geringeren Molekulargewichtes von ungefähr 160 kDa nicht in der Lage, direkt den Abstand von zwei Erythrozyten zu überbrücken und somit ohne Zusatz eines vernetzenden Sekundärantikörpers (Anti-Humanglobulin) eine Agglutination zu induzieren. Wichtig ist, dass die Unterscheidung von kompletten und inkompletten Antikörpern lediglich aufgrund ihres Verhaltens bei Nachweismethoden im Labor erfolgt und für die Antikörperwirkung in vivo, welche nur über die Antigen-Antikörperwechselwirkung bestimmt wird, ohne Bedeutung ist.

Literatur. Eckstein R (2005) Immunhämatologie und Transfusionsmedizin. Urban & Fischer, München

Inkretin

► Gastrointestinales Peptid

Innere Segmentsmutation

► Segmentmutation

Innerklassen-Korrelation

► Korrelationskoeffizient, Intraklass-

Inosin

H.-D. HAUBECK

Englischer Begriff. inosine

Definition. Inosin ist ein wichtiger Metabolit des Purinstoffwechsels, der über Hypoxanthin und Xanthin zu Harnsäure abgebaut wird.

ⓘ Inosin (Molmasse 268,23 g; Summenformel C₁₀H₁₂N₄O₅) wird durch die Purinnukleosid-phosphorylase (PNP, EC 2.4.2.1) zu ► **Hypoxanthin**, und durch die Xanthinoxidase weiter zu ► **Xanthin** und ► **Harnsäure** abgebaut. Darüber hinaus werden durch die PNP auch Guanosin und Xanthosin zu den entsprechenden Basen abgebaut. Bei dem autosomal rezessiv vererbten PNP-Defekt kommt es zu einem schweren T-Zell-Immundefekt und zu einem komplexen neurologischen Krankheitsbild mit Entwicklungsverzögerung, Ataxia und Spastizität. Die Ursache des T-Zell-Defekts liegt vor allem in der Un-

fähigkeit aktivierter T-Zellen Desoxyguanosin abzubauen und dessen Umwandlung zu dGTP. Die exzessiv erhöhten dGTP-Spiegel führen in den T-Zellen zu einer allosterischen Inhibition der Ribonukleotidreduktase, zu einem Missverhältnis der für die DNA- und RNA-Synthese verfügbaren Desoxynukleotide und damit letztlich zu einer Inhibition der DNA-Synthese und Zellproliferation.

Der PNP-Enzymdefekt führt zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Inosin und Guanosin und einer erhöhten Ausscheidung von Inosin, Guanosin, Desoxyinosin und Desoxyguanosin in den Urin. Die Bestimmung der Inosin- und Guanosinkonzentration kann mit HPLC- und GC-MS-Methoden erfolgen. Der Nachweis des PNP-Enzymdefekts erfolgt mit Hilfe molekularbiologischer Methoden.

Literatur. Chantin C, Bonin B, Bouliou R et al (1996) Liquid-chromatographic study of purine metabolism abnormalities in purine nucleoside phosphorylase deficiency. Clin Chem 42:326–328

INR

► International Normalized Ratio

Insektizide, chlorierte Kohlenwasserstoffe

► Kohlenwasserstoffe, chlorierte, insektizide

Inselzell-Amyloidpeptid

► Amylin

Inselzell-Antikörper

► Autoantikörper gegen Pankreasinseln

Insertion

R. WEISKIRCHEN

Synonym(e). Integration

Englischer Begriff. integration

Definition. Ein ► **Rekombinationsvorgang**, der dazu führt, dass ein kleines ► **DNA-Molekül** in ein größeres eingesetzt und physikalisch Teil desselben wird.

i Auf diese Weise wird z. B. das ► **Genom** eines Retrovirus in ein Wirtsgenom inkorporiert.

In situ

R. WEISKIRCHEN

Definition. In natürlicher Lage (lat.: situs = Lage, Ort), an Ort und Stelle.

In-situ-Hybridisierung

R. WEISKIRCHEN

Englischer Begriff. in situ hybridisation

Definition. Verfahrenstechnik, bei der eine einzelsträngige DNA- oder RNA-Probe dazu verwendet wird, ein ► **Gen** oder eine mRNA-Spezies in einer Zelle oder einem Gewebe zu lokalisieren

Physikalisch-chemisches Prinzip. Bei der In-situ-Hybridisierung wird mit Hilfe einer radioaktiv oder andersartig markierten RNA- oder DNA-► **Sonde** eine molekulare Hybridisierung mit der in den ► **Chromosomen** oder Geweben befindlichen ► **Nukleinsäuren** durchgeführt. Die spezifische Hybridisierung kann durch mikroskopische Verfahren nachgewiesen werden.

Einsatzgebiet. Die Methode erlaubt z. B. den Nachweis spezifischer Gensequenzen auf Metaphase-Präparationen (► **Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung**) oder zur Überprüfung, ob ein spezifisches Gen in einem Gewebe exprimiert wird. In der medizinischen Diagnostik wird die In-situ-Hybridisierung zum Nachweis von Virusinfektionen eingesetzt.

Untersuchungsmaterial. Gewebeschnitte, Metaphase-Chromosomen

Spezifität. Die Spezifität wird durch die verwendete Gensonde und die Bedingungen bei der Hybridisierung festgelegt.

Sensitivität. Die Methode erlaubt z. B. den Nachweis von Einzelkopien von Genen oder integrierten Viren in menschlichen Chromosomen. Ebenso kann mit dieser Methodik die schwache Expression in einem Gewebe nachgewiesen werden.

Fehlermöglichkeit. ► **Hybridisierung**

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Diese Verfahrenstechnik ist aufwendig. Insbesondere der Nachweis von RNA erfordert besondere Arbeitstechniken, die eine Degradation der RNA durch endogene oder exogene RNAsen ausschließen.

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Die In-situ-Hybridisierung sollte nur in speziellen Labors mit ausreichender Routine in dieser Technik durchgeführt werden. In der experimentellen Molekular- und Zellbiologie stellt diese Methode ein wichtiges Hilfsmittel zur Beantwortung vieler Fragestellungen dar.

INSTAND e.V.

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Synonym(e). Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien

Definition. INSTAND ist eine wissenschaftliche Fachgesellschaft, die die Normung (Standardisierung) medizinischer Bezeichnungen, Methoden und Auswertungen betreibt und als eine von der ► **Bundesärztekammer** beauftragte Referenzinstitution ► **Ringversuche** zur externen Qualitätssicherung für alle Bereiche der Laboratoriumsmedizin durchführt.

i INSTAND ist im Jahr 1966 aus der bereits 1936 gegründeten Hämometerprüfstelle der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) hervorgegangen. Es ist eine wissenschaftliche Fachgesellschaft, die aus dem Zusammenschluss von etwa 300 Wissenschaftlern, wissenschaftlichen Gesellschaften, Diagnostika- und Diagnostikgeräteherstellern sowie anderen natürlichen und juristischen Personen, die im oder für das medizinische Laboratorium arbeiten, besteht. Die wesentlichen Aktivitäten von Instand sind:

- Normung (Standardisierung) medizinischer Bezeichnungen, Methoden und Auswertungen zwecks einwandfreier Verständigung unter Ärzten bei Vorsorge, Früherkennung, Diagnostik und Therapieüberwachung
- als eine von der Bundesärztekammer beauftragte Referenzinstitution betreibt INSTAND eigene Referenzlaboratorien und führt seit 1968 Ringversuche zur externen Qualitätssicherung in allen Bereichen der Laboratoriumsmedizin durch (gegenwärtig über 65 verschiedene Ringversuche)
- wissenschaftliche Bearbeitung von Referenzmethodenwerten, wobei gaschromatographische und massenspektrometrische Methoden vorzugsweise eingesetzt werden
- Veranstaltung wissenschaftlicher Tagungen und Herausgabe wissenschaftlicher Publikationen.

Die genannten Aktivitäten werden in Kooperation mit verschiedenen nationalen und internationalen Institutionen und Vereinigungen durchgeführt. Organe von INSTAND sind neben Vorstand und Mitgliederversammlung ein wissenschaftlicher Beirat und ein von der Bundesärztekammer benannter Ringversuchsleiter.

Adresse der Geschäftsstelle:

Institut für Standardisierung und Dokumentation im Medizinischen Laboratorium e.V.

INSTAND e.V.

Ubiestr. 20

40223 Düsseldorf

Tel.: 0211-1592 130

Fax 0211-1592 1330

E-mail: instand@instand-e.v.de

Literatur. www.instand-ev.de

Institut für Standardisierung und Dokumentation im Medizinischen Laboratorium e.V.

► INSTAND e.V.

Insulin

K.J. LACKNER, D. PEETZ

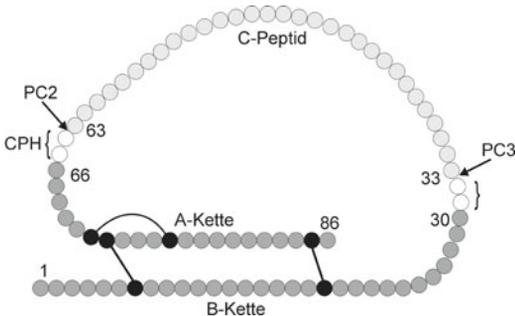
Englischer Begriff. insulin

Definition. Zentraler Regulator des plasmatischen und zellulären Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels

Struktur. Heterodimer aus A- (21 Aminosäuren) und B-Kette (30 Aminosäuren), die über zwei Disulfidbrücken verknüpft sind.

Molmasse. 5808 Da

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Insulin wird als 110 Aminosäuren langes Präproprotein in den pankreatischen β -Zellen synthetisiert. Die 24 Aminosäuren Leadersequenz wird cotranslational abgespalten. Proinsulin (86 Aminosäuren) wird in den sekretorischen Granula proteolytisch zu Insulin prozessiert (► Abb. 1). Daran sind die Carboxypeptidase H sowie die Prohormonkonvertasen 2 und 3 beteiligt. Aminosäuren 1–30 des Proinsulins entsprechen der B-Kette des reifen Insulins, Aminosäuren 66–86 der A-Kette. Aminosäuren 33–63 bilden das C-Peptid. Nach der Sekretion in die Pfortaderzirkulation wird etwa die Hälfte des Insulins in der Leber direkt abgefangen. Der Rest wird überwiegend in der Niere abgebaut. Wegen des fehlenden First-pass-Effekts erreichen Proinsulin und die anderen Insulinvorstufen zusammen ~20–25 % der Insulinkonzentration.



Insulin. Abb. 1. Struktur von Proinsulin und Insulin. Die dunkelgrauen Kreise symbolisieren die Aminosäuren des Insulins, die hellgrauen die des C-Peptids. Die weißen Kreise stehen für Aminosäuren, die bei der Prozessierung abgespalten werden. Die schwarzen Kreise repräsentieren Cysteinreste.

Halbwertszeit. 3–5 min

Funktion und Pathophysiologie. Insulin stimuliert die Aufnahme von Glukose in Zellen, vor allem Muskelzellen und Adipozyten. Dafür sind Glukosetransporter erforderlich, die durch die Insulin-induzierte Signalkaskade an die Zellmembran transloziert werden. Insulinmangel oder verminderte Ansprechbarkeit des Insulinrezeptors auf Insulin führen zu Störungen des Glukose- und Fettstoffwechsels. Sie sind die Ursache des Diabetes mellitus Typ 1 und 2. Eine inadäquat hohe Insulinproduktion führt zu Hypoglykämien.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma (EDTA, Heparin)

Probenstabilität. Insulin ist im Vollblut bei Raumtemperatur bis zu 24 h stabil; nach Zentrifugation ist Insulin für bis zu 3 Tage bei Raumtemperatur stabil. Bei 4 °C verlängern sich die Zeiten auf 1 bzw. 2 Wochen. Bei –20 °C ist Insulin mindestens über mehrere Monate stabil.

Analytik. ► Radioimmunoassays, ► Enzymimmunoassays und eine

Reihe proprietärer immunometrischer Testformate sind kommerziell verfügbar. Praktisch alle Assays haben relevante Kreuzreaktivitäten mit Insulinvorstufen.

Konventionelle Einheit. mU/L

Internationale Einheit. pmol/L

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit. Der Umrechnungsfaktor ist abhängig von der Standardisierung des Assays und damit vom Hersteller. Meist entspricht 1 mU etwa 6–7,5 pmol.

Referenzbereich — Erwachsene. Normwerte sind testabhängig, da unterschiedliche Kreuzreaktivitäten mit einzelnen Vorstufen des Insulins bestehen.

Nüchtern: < 5–10 mU/L

Referenzbereich — Kinder. s. Erwachsene

Indikation. Indikation ist meist die Abklärung von Hypoglykämien. Bei der Diagnostik des Diabetes ist Insulin in aller Regel nur für Studienzwecke und wissenschaftliche Fragestellungen von Interesse. Daneben kann die Insulinbestimmung für die Einschätzung der residualen β -Zellfunktion von Interesse sein.

Interpretation. Für die angegebenen Indikationen sind meist Funktionsteste erforderlich, deren Interpretation dort (► **Hungerversuch**, intravenöser ► **Glukosetoleranztest**) beschrieben ist. Insulinantikörper, die z. B. beim Typ-1-Diabetes auftreten, stören die Analytik und sollten durch Fällung mit Polyethylenglykol entfernt werden. Kreuzreaktivitäten mit ► **Proinsulin** und anderen Insulinvorstufen sind zu berücksichtigen.

Diagnostische Wertigkeit. Der Nachweis einer inadäquat hohen Insulinkonzentration im Hungerversuch ist der entscheidende Test zum Nachweis eines Insulinoms. Die Bestimmung der Insulinreserve und Insulinsensitivität gewinnt zunehmend Bedeutung in der Betreuung von Diabetikern.

Literatur. Sapin R (2003) Insulin Assays: previously known and new analytical features. Clin Lab 49:113–121
Ross S, Gulve EA, Wang M (2004) Chemistry and biochemistry of type 2 diabetes. Chem Rev 104:1255–1282

Insulin promoter factor-1

K.J. LACKNER, D. PEETZ

Synonym(e). Glukosesensitiver Faktor, IPF-1

Englischer Begriff. insulin promoter factor-1

Definition. Homeobox-Domän-Transkriptionsfaktor, der die Insulin- und Somatostatinexpression in Pankreas und Duodenum reguliert. Daneben relevant für die Pankreasentwicklung.

Molmasse. 30,8 kDa.

Defekte von IPF-1 führen zum Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) Typ IV. Die Defekte gehen mit einer gestörten Regulation der Genexpression bei der Entwicklung von pankreatischen β -Zellen und deren Funktion einher.

Literatur. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS (2001) Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. New Engl J Med 345:971–980

Insulin-Autoantikörper

► Autoantikörper gegen Insulin

Insulin-Hypoglykämie-Test

W. HUBL

Synonym(e). IHT; ACTH-/Kortisol-Stimulation

Englischer Begriff. insulin hypoglycemia test; ACTH-/cortisol stimulation

Definition. Funktionstest zur Prüfung der Funktionalität des Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Systems.

Durchführung. Patient muss nüchtern sein.

6–9 Uhr: 1. Blutentnahme für die Bestimmung des Basalwertes für ACTH bzw. Kortisol bzw. HGH und einer Bed-side-Glukosemessung. Applikation von 0,1 IE/kg KG als Bolus i.v. Normalinsulin. Weitere Blutentnahmen nach: 15, 30, 45, 60 und 90 min zur Bestimmung von ACTH, Kortisol bzw. HGH und Glukose. Die Blutglukosekonzentration sollte auf mindestens 50 % des Basalwerts gesenkt werden. Es sollte zu leichten Hypoglykämiesymptomen kommen (Schwitzen).

Achtung: Der Test sollte stationär unter ständiger Anwesenheit eines Arztes erfolgen! Eine 40%-ige Glukoselösung ist bereit zu halten, damit bei schweren Hypoglykämiesymptomen der Test sofort unterbrochen werden kann.

Fehlerquellen

Unzureichende Hypoglykämie.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. EDTA-Plasma für ACTH (▶ Adrenokortikotropes Hormon) und ▶ Kortisol, EDTA-Fluorid-Blut für ▶ Glukose

Analytik. ▶ Immunoassay für ACTH, Kortisol und HGH

Referenzbereich — Erwachsene.

- 1) Glukose sollte unter 50 % des Basalwerts absinken.
- 2) ACTH-Anstieg auf > 150 % bzw. auf > 33 pmol/L.
- 3) Kortisol-Anstieg auf > 150 % bzw. auf > 550 nmol/L.

Referenzbereich — Kinder.

- 1) Glukose sollte unter 50 % des Basalwerts absinken.
- 2) ACTH-Anstieg auf > 150 % bzw. auf > 33 pmol/L.
- 3) Kortisol-Anstieg auf > 150 % bzw. auf > 550 nmol/L.

Indikation.

- Überprüfung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Funktion
- Verdacht auf eine hypothalamische Nebennierenrinden-Insuffizienz
- In Ausnahmefällen auch zur Sicherung der Diagnose eines Cushing-Syndromes geeignet
- Verlaufskontrolle nach chirurgischer Entfernung eines ACTH-produzierenden Hypophysenadenoms
- Verdacht auf Wachstumshormonmangel.

Kontraindikation(en). Epilepsie, Koronare Herzerkrankungen, Glykogenspeicherkrankheit, zerebrale Durchblutungsstörungen.

Nebenwirkung(en). Schwere Hypoglykämiesymptome (Somnolenz, Stupor, zerebrale Krampfanfälle) sind Abbruchkriterien.

Interpretation. ▶ Tab. 1

Die dosierte Erzeugung einer Hypoglykämie mit Hilfe von Insulingaben bewirkt eine starke Aktivierung des Hypothalamus zur Sekretion von ▶ Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH), weil ein Abfall der

Glukosekonzentration zu einem Energiemangel im Gehirnstoffwechsel führt. Die verstärkte CRH-Sekretion stimuliert die Sekretion von ▶ Adrenokortikotropem Hormon (ACTH) im Hypophysenvorderlappen und sekundär die ▶ Kortisolproduktion in der Nebennierenrinde. Der Test dient somit zur Überprüfung dieses Systems.

Bei Patienten mit einer Schädigung im Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-System bleibt diese Konzentrationserhöhung von ACTH bzw. Kortisol aus.

Die Hypoglykämie stimuliert zusätzlich die Sekretion des ▶ Wachstumshormons (HGH), sodass dieser Test auch zur Diagnose eines Wachstumshormonmangels eingesetzt werden kann.

Literatur. Lehnert H (Hrsg) (2009) Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie: Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. 3. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Insulin-like growth factor 1

H.M. SCHULTE, J. JACOBETT

Synonym(e). Somatomedin C

Englischer Begriff. insulin-like growth factor 1; IGF-I; somatomedin-C

Definition. Insulin-like growth factor 1 ist ein Polypeptid, welches als Wachstumsfaktor in der normalen körperlichen Entwicklung aber auch an der Tumorentstehung beteiligt ist. IGF-1 wird durch das Wachstumshormon und durch die Nahrungsaufnahme reguliert.

Struktur. 70 Aminosäuren mit 3 Disulfidbrücken

Molmasse. 7649 Da

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. IGF-1 wird unter dem Einfluss von Wachstumshormon überwiegend in der Leber, aber auch in Niere und Bindegewebe gebildet und wirkt über spezifische IGF-1-Rezeptoren auf Osteoblasten, Fibroblasten und Knorpelgewebe. Im Serum ist es an zahlreiche Transportproteine gebunden (u. a. IGFBP-2 und IGFBP-3, s. u.). Diese Transportproteine sichern eine ausreichend hohe IGF-1-Konzentration und lassen Schwankungen vermeiden, weshalb die IGF-1-Konzentration im Tagesverlauf (im Unterschied zum Wachstumshormon) sehr stabil ist.

Halbwertszeit. Plasma: 10 min

Funktion und Pathophysiologie. Die unmittelbare Wirkung des Wachstumshormons am Knochen wird durch die Wachstumsfaktoren erzeugt, die Somatomedine vermittelt. Diese werden unter dem Wachstumshormoneinfluss in der Leber gebildet. Die Somatomedine haben wahrscheinlich auch einen direkten Einfluss auf Stoffwechselfunktionen (diabetogene Wirkung).

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. 1 mL Serum, gefroren; Heparin- und EDTA-Plasma bedingt geeignet

Probenstabilität. gefroren stabil

Präanalytik. Keine besonderen Maßnahmen erforderlich.

Analytik. Immunoassays, Chromatographie

Konventionelle Einheit. µg/L = ng/mL

Internationale Einheit. nmol/L

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit. ng/mL × 0,131 = nmol/L

Referenzbereich — Erwachsene. ▶ Tab. 1

Referenzbereich — Kinder. ▶ Tab. 2

Indikation. Nachweis bzw. Ausschluss von hypophysärem Großwuchs bei Kindern, Akromegalie und bei der Abklärung des Minderwuchses.

Interpretation. Erhöht: hypophysärer Großwuchs bei Kindern (Akromegalie) und Akromegalie bei Erwachsenen. Auch bei metabolischem Syndrom und Diabetes mellitus Typ II.

Insulin-Hypoglykämie-Test. Tab. 1. Interpretation der Analyseergebnisse

ACTH-Konzentration (ng/L)	Kortisol-Konzentration (nmol/L)	HGH-Konzentration (µg/L)	Interpretation
< 150	< 550		Störung des Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Systems
< 150	< 550	< 10	Hypothalamus-Hypophysen-Insuffizienz
		< 10	Wachstumshormonmangel

Insulin-like growth factor 1. Tab. 1. Referenzbereich Erwachsene

Alter (Jahre)	Insulin-like-growth-factor-1-Konzentration (µg/L)
16–24	182–780
25–39	114–492
40–54	90–360
≥ 55	71–290

Insulin-like growth factor 1. Tab. 2. Referenzbereich Kinder

Alter	Insulin-like-growth-factor-1-Konzentration (µg/L)	
	Mädchen	Jungen
2 Monate – 5 Jahre	17–248	17–248
6–8 Jahre	88–474	88–474
9–11 Jahre	117–771	110–565
12–15 Jahre	261–1096	202–957

Erniedrigt: hypothalamisch-hypophysärer Minderwuchs bzw. Zwergwuchs bei Kindern und Erwachsenen; Hypothyreose, Leberzirrhose, Nierenerkrankungen, Malabsorptionssyndrome, Insulinmangel, Diabetes mellitus Typ 1.

IGF-1 wird in der Differenzialdiagnose bei konstitutioneller Entwicklungsverzögerung eingesetzt. Normale IGF-1-Konzentrationen schließen einen Wachstumshormonmangel aus. Jede Erhöhung von IGF-1 ist verdächtig auf eine autonome Wachstumshormon-Sekretion eines Hypophysentumors und bedarf einer weiteren Differenzialdiagnostik (Glukose-Suppressionstest). Erniedrigte IGF-1-Werte können für einen Wachstumshormonmangel im Rahmen einer Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz, aber auch für eine Unter- bzw. Mangelernährung sprechen. Bei einer Akromegalie sollten entweder postoperativ oder zusätzlich unter einer entsprechenden Therapie die IGF-1-Konzentration maximal im oberen Drittel des Referenzbereichs liegen. Unter einer Therapie mit rekombinantem Wachstumshormon ist es das Ziel, eine physiologische IGF-1-Normalisierung mit Konzentrationen im mittleren Drittel des jeweils alters- und geschlechtsspezifischen Referenzbereichs zu erreichen

Diagnostische Wertigkeit. IGF-1 ist der entscheidende Basisparameter zur Diagnostik eines Wachstumshormonmangels, aber auch zur Diagnose einer Akromegalie. Weiterhin wird er zur Kontrolle der Therapie einer Akromegalie postoperativ bzw. unter einer Therapie mit Sandostatin oder Pevisantam und bei einer Wachstumshormon-Substitution mit rekombinantem Wachstumshormon eingesetzt.

Literatur. Brabant G, Muhlen A von zur, Wuster C, Ranke MB et al (2003) German KIMS Board. Serum insulin-like growth factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: results from a multicenter study. *Horm Res* 60(2):53–60.

Ranke MB, Feldt-Rasmussen U, Bang P, Baxter RC et al (2001) How should insulin-like growth factor I be measured? A consensus statement. *Horm Res* 55 Suppl 2:106–109 (Review).

Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Wu Z, Morrison KM (2001) Normal values of insulin-like growth factor I and their clinical utility in adults. *Horm Res* 55 Suppl 2:100–105 (Review)

Englischer Begriff. insulin-like growth factor binding protein 3

Molmasse. 45 kDa

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. In diversen Körperflüssigkeiten, z. B. in Serum, Fruchtwasser, Seminalplasma und Urin, wurden bislang 6 verschiedene Insulin-like growth factor-Bindungsproteine (IGFBP) identifiziert. Dabei ist das IGFBP-3 im menschlichen Blut vorherrschend; etwa 95 % des IGF-I (Somatomedin-C) und IGF-II sind an dieses Protein gebunden.

Funktion und Pathophysiologie. In der frühen Kindheit sind die Konzentrationen bei beiden Geschlechtern relativ niedrig, steigen langsam an und erreichen während der Pubertät ihren Höhepunkt gefolgt von einer schrittweisen Abnahme. Gegen Ende der zweiten Lebensdekade gibt es keine signifikanten geschlechtsspezifischen Konzentrationsunterschiede mehr.

- ↑ Kindheit, Pubertät
- ↑ chronisches Nierenversagen
- ↑↑ Akromegalie
- ↓ GH-Mangel (hypophysär, hypothalamisch)
- ↓ Pan-Hypopituitarismus
- ↓ Laron-Syndrom
- ↓ Anti-GH-Autoantikörper
- ↓ Fasten, chronische Fehlernährung
- ↓ Leberschaden
- ↓ Diabetes mellitus I

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Heparin oder EDTA-Plasma

Probenstabilität. IGFBP-3 ist sehr stabil, mehrtägige Lagerungen als Serum, Plasma oder Vollblut bei 4 oder 22 °C sowie mehrfaches Einfrieren oder Auftauen beeinträchtigen die Bestimmung nicht.

Präanalytik. Serum, Heparin- und EDTA-Plasma

Analytik. Immunoassays

Konventionelle Einheit. mg/L

Internationale Einheit. mg/L

Referenzbereich — Frauen. ▶ Tab. 1

Insulin-like growth factor binding protein-3. Tab. 1. Referenzbereich Frauen

Alter (Jahre)	Insulin-like-growth-factor-binding-protein-3-Konzentration (mg/L)
18–19	2,31–7,48
20–22	2,76–7,35
23–24	2,92–7,00
25–29	2,05–7,60
30–39	2,30–7,26
40–49	2,08–4,31
≥ 50	2,02–3,99

Referenzbereich — Männer. ▶ Tab. 2

Referenzbereich — Kinder. ▶ Tab. 3

Indikation.

- Bestimmung des ▶ Wachstumshormon(GH)-Status
- Diagnose bei GH-Mangel (auch bei älteren erwachsenen Patienten)
- Unterscheidung zwischen GH-abhängigem Minderwuchs und anderen Ursachen von Wachstumshormonstörungen

Insulin-like growth factor binding protein-3

H.M. SCHULTE, J. JACOBET

Synonym(e). IGF-Bindungsprotein (BP) 3; IGFBP-3

Insulin-like growth factor binding protein-3. Tab. 2. Referenzbereich Männer

Alter (Jahre)	Insulin-like-growth-factor-binding-protein-3-Konzentration (mg/L)
18–19	2,68–7,29
20–22	2,93–7,38
23–24	2,25–5,48
25–29	2,33–6,68
30–39	1,73–5,59
40–49	2,08–4,31
≥ 50	2,02–3,99

Insulin-like growth factor binding protein-3. Tab. 3. Referenzbereich Kinder und Jugendliche

Alter (Jahre)	Insulin-like-growth-factor-binding-protein-3-Konzentration (mg/L)	
	Mädchen	Jungen
≤ 1	1,03–3,09	1,03–3,09
≤ 2	1,10–3,62	1,10–3,62
≤ 3	1,20–3,99	1,20–3,99
≤ 4	1,40–4,25	1,40–4,25
≤ 5	1,63–3,15	1,63–3,15
≤ 7	2,00–4,23	2,00–4,23
≤ 8	2,06–6,53	1,25–6,35
≤ 9	2,56–5,53	2,30–5,05
≤ 10	2,86–7,74	2,19–5,19
≤ 11	2,69–7,20	1,80–7,06
≤ 12	2,30–7,74	2,00–5,47
≤ 13	1,80–8,41	1,82–6,99
≤ 14	2,00–7,11	2,40–7,33
≤ 15	2,60–7,32	1,70–6,94
≤ 16	2,40–5,98	2,10–7,17
≤ 18	2,00–6,47	2,59–7,28

- Erstbeurteilung von GH-bedingten Erkrankungen (pädiatrische Diagnostik)
- Beurteilung des Ernährungsstatus
- Therapieüberwachung bei Wachstumshormonsubstitution

Diagnostische Wertigkeit. IGF-1 und sein wichtigstes Bindungsprotein IGFBP-3 sind optimale Screening-Parameter und haben eine deutliche höhere Sensitivität und Spezifität als die Bestimmung von Wachstumshormon.

IGFBP-3 ist bei präpubertären Kindern besser zum Screening geeignet als IGF-1. Beide Parameter haben ihren festen Platz in der Differenzialdiagnostik der Pubertas präcox und der Akromegalie. Weiterhin eignet sich IGFBP-3 neben IGF-1 auch zur Therapiekontrolle unter einer Wachstumshormonsubstitution. IGFBP-3 hat gegenüber IGF-1 den Vorteil, dass es weniger ernährungsabhängig ist.

Literatur. Baxter RC (1994) Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins in the Human Circulation: A Review. *Horm Res* 42:140
Argente J, Barrios V, Pozo J et al (1993) Normative Data for Insulin-Like Growth Factors (IGFs), IGF-Binding Proteins and Growth Hormone-Binding Protein in a Healthy Spanish Pediatric Population: Age- and Sex-Related Changes. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1522–1528

Insulinom-Funktionstest

- ▶ Tolbutamid-Test

Insulinom-Index

- ▶ Index, insulingener

Insulin-Resistenzindex (IR)

- ▶ Homeostasis Model Assessment

Insulinrezeptor

K.J. LACKNER, D. PEETZ

Englischer Begriff. insulin receptor

Definition. Zellmembranrezeptor für Insulin

i Der Insulinrezeptor gehört zur Familie der Rezeptortyrosinkinasen. Er wird als Vorläuferprotein synthetisiert, das in eine α - und β -Untereinheit gespalten wird. Der reife Rezeptor ist ein Tetramer aus je 2 α - und β -Untereinheiten. Insulinbindung führt zur Aktivierung der β -Untereinheit mit Transphosphorylierung mehrerer Tyrosinreste. Dies führt zu Tyrosinkinaseaktivität gegenüber Insulinrezeptor-substraten (IRS) und Aktivierung einer komplexen Signalkaskade.

Literatur. Ross S, Gulve EA, Wang M (2004) Chemistry and biochemistry of type 2 diabetes. *Chem Rev* 104:1255–1282

Insulinoma-assoziiertes Antigen 2

- ▶ Autoantikörper gegen Insulinoma-assoziiertes Antigen 2

Integrin

- ▶ Inserieren

Integrine

H.-D. HAUBECK

Englischer Begriff. integrins

Definition. Integrine gehören zur Familie der Zelladhäsionsmoleküle und sind als Rezeptoren für die Bindung der Zellen untereinander und an die Extrazellulär-Matrix verantwortlich.

i Integrine bestehen aus jeweils zwei nicht kovalent verbundenen Transmembran-Glykoproteinen. Durch die Assoziation von 14 α - und 8 β -Ketten werden mehr als 20 Integrine gebildet. Die α - und β -Ketten bestehen jeweils aus einer großen ($\alpha > 100$ kDa, $\beta > 70$ kDa) N-terminalen extrazellulären Domäne und kurzen Transmembran- und zyttoplasmatischen Domänen. Während die extrazelluläre Domäne an spezifische Komponenten der Extrazellulärmatrix oder Liganden auf anderen Zellen bindet, verankert die zyttoplasmatische Domäne die Integrine am Zytoskelett. Die Affinität der Integrine für ihre Liganden kann von den Zellen reguliert werden. Diese „Aktivierung“ der Integrine ist vor allem bei den Leukozyten- und Thrombozyten-Integrinen für die Interaktion mit Liganden bzw. anderen Zellen wichtig. Für

die Bindung der Liganden, die z. T. über spezifische Peptid-Sequenzen (z. B. Arg-Gly-Asp bzw. RGD) erfolgt, sind zweiwertige Ionen, d. a. Ca^{2+} oder Mg^{2+} erforderlich. Durch die Bindung der Integrine an ihre Liganden wird auch das Verhalten der Zellen, z. B. Form, Polarität, Bewegung und Differenzierung beeinflusst. Hieran sind verschiedene Signaltransduktionswege, z. B. der Phosphatidyl-Inositol-Weg, beteiligt. Einige Integrine binden spezifisch an bestimmte Makromoleküle der Extrazellulärmatrix, z. B. Laminin, während andere zahlreiche Liganden binden, z. B. kann Integrin $\beta 1$ mit 12 α -Ketten Dimere bilden, die vor allem als Rezeptoren für Kollagene, Laminine, Tenascine und Fibronectin dienen. Eine zweite Subgruppe bilden die α_v -Integrine, die überwiegend Fibronectin und Vitronectin binden. $\beta 2$ -Ketten, die mit verschiedenen α -Ketten Dimere bilden, werden dagegen nur auf der Oberfläche von Leukozyten exprimiert, z. B. $\alpha \beta 2$ -Integrin (LFA-1, CD11a/CD18) und $\alpha_M \beta 2$ -Integrin (Mac-1, CD11b/CD18, Komplementrezeptor CR3), und sind für die Fähigkeit dieser Zellen, Infektionen zu bekämpfen von entscheidender Bedeutung. Ein $\beta 2$ -Integrin-Defekt führt dementsprechend bei Patienten mit Leukozyten-Adhäsionsmangel zu rezidivierenden Infekten. Bei Patienten mit einer Thrombasthenie Glanzmann, dem ein Defekt der $\beta 3$ -Integrine, u. a. das auf Thrombozyten exprimierte Fibrinogen-bindende $\alpha_{IIb} \beta 3$ -Integrin, zugrundeliegt, kommt es dementsprechend zu schweren Blutungen.

Der Nachweis der Expression der Leukozyten- und Thrombozyten-Integrine kann über die Durchflusszytometrie (FACS) erfolgen.

Literatur. Liddington RC, Ginsberg MH (2002) Integrin activation takes shape. *J Cell Biol* 158:833–839

Intensive Messgröße

► Messgröße, intensive

Interaktion

D. MEISSNER

Englischer Begriff. interaction

Definition. Als Interaktion wird die Wechselwirkung oder gegenseitige Beeinflussung zwischen zwei oder mehreren Stoffen bezeichnet.

i Der Begriff Interaktion wird vorwiegend auf Medikamente und Spurenelemente angewendet. Bei Medikamenten bedeutet er die wechselseitige Beeinflussung hinsichtlich der quantitativen oder qualitativen pharmakologischen Wirkung. Bei Spurenelementen bedeutet er die chemische oder biologische Wechselwirkung zwischen einzelnen Spurenelementen oder zwischen Spurenelementen und anderen Stoffen. Betroffen können Absorption, Verteilung im Organismus, Speicherung, Ausscheidung und/oder die biochemische Funktion der Spurenelemente sein. Die Interaktion kann dazu führen, dass Überschuss an einem Element zu Mangel an einem anderen führt und umgekehrt (z. B. Cu/Zn, Cu/Fe, Hg/Se). Die Interaktion ist bei der Interpretation der Laborwerte zu beachten, sie kann die Ursache von Fehlinterventionen sein.

Literatur. Anke MK (2004) Essential and toxic effects of macro, trace and ultratrace elements in the nutrition of animals. In: Merian E, Anke M, Ihnat M et al (eds) Elements and their Compounds in the Environment. Wiley-VCH, Weinheim, S 305–341

Inter-assay-Unpräzision

► Unpräzision von Tag zu Tag

Intercellular adhesion molecule

S. HOLDENRIEDER, P. STIEBER

Synonym(e). ICAM-1

Englischer Begriff. intercellular adhesion molecule 1

Definition. Das intercellular adhesion molecule 1 ist ein ► **Adhäsionsmolekül** der Immunglobulin-Superfamilie und bildet vor allem Zell-Zell-Kontakte mit Leukozyten.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Immunglobuline wie ICAM-1 vermitteln eine Kationen-unabhängige Adhäsion mit denselben oder anderen Mitgliedern der Immunglobulinfamilie; außerdem können sie als Rezeptor für Integrine und extrazelluläre Matrixproteine dienen. Die Expression von ICAM-1 kann durch eine Reihe inflammatorischer Zytokine stimuliert werden. Die Interaktion von ICAM-1 und verschiedenen Integrinen auf T-Lymphozyten führt zu einer optimalen Antigenerkennung und zur Vermittlung der Interaktion zwischen Effektorzelle und Zielzelle.

Funktion und Pathophysiologie. Aufgrund der effektiven Aktivierung von Lymphozyten und der zielgenauen Vermittlung von Immun- und Tumorzellen ist eine erhöhte ICAM-1-Expression in einigen Tumoren mit einer guten Prognose assoziiert, so z. B. beim kolorektalen Karzinom.

Allerdings können ICAM-1 exprimierende Tumorzellen in der Zirkulation auch Aggregate mit Leukozyten bilden, wodurch sie in der Blutbahn besser überleben und leichter im Zielgewebe andocken können. Außerdem stellt die ICAM-1 Abspaltung von der Tumorzelloberfläche auch einen wirksamen Mechanismus dar, der Immunüberwachung zu entkommen, indem lösliche ICAM-1 Moleküle die Bindungsstellen der Lymphozyten absättigen. Möglicherweise aus diesen Gründen wurde beim Melanom eine Assoziation einer hohen ICAM-1 Expression mit einer ungünstigen Prognose gefunden.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Analytik. Enzymimmunoassay (EIA), Enzym-linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Referenzbereich — Erwachsene. Median ca. 200 $\mu\text{g/L}$ (methodenabhängig)

Indikation. Prognosemarker bei verschiedenen soliden Tumoren

Interpretation. Generell wurden bei Patienten mit malignen Erkrankungen höhere Plasmaspiegel von ICAM-1 beobachtet als bei gesunden Personen und z. T. auch als bei Patienten mit benignen Erkrankungen. Innerhalb der soliden Tumore korrelierte ICAM-1 häufig, aber nicht immer mit dem Tumorstadium, bzw. der Tumorstadien. Allerdings ist der Einfluss von Nieren- und Leberschäden wie auch von Infektionen noch nicht systematisch beschrieben, weshalb eine generelle Empfehlung zum diagnostischen Einsatz derzeit nicht gegeben werden kann.

Bis auf eine Arbeit [Mulder (1997)] wurde bei verschiedenen soliden Tumorerkrankungen eine Assoziation einer hohen ICAM-1-Konzentration im Plasma mit einer ungünstigen Prognose gefunden: So beim Melanom, Magenkarzinom, Nierenzellkarzinom, Ovarialkarzinom, beim Lungenkarzinom und bei Lymphomen, jedoch nicht beim hepatozellulären Karzinom.

Diagnostische Wertigkeit. Potenzieller Prognosemarker

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

Opala T, Drews K, Rzymiski P et al (2003) Evaluation of soluble intracellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in benign and malignant ovarian masses. *Eur J Gynaecol Oncol* 24:255–257

Mulder WM, Stern PL, Stukart MJ et al (1997) Low intercellular adhesion molecule 1 and high 5T4 expression on tumor cells correlate with reduced disease-free survival in colorectal carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 3:1923–1930

Intercept

► Achsenabschnitt

Interchromosomale Rekombination

► Rekombination, interchromosomale

Interferenz, analytische

W.-R. KÜLPMANN

Englischer Begriff. analytical interference

Definition. Systematischer Messfehler, der durch eine Einflussgröße hervorgerufen wird, die selbst kein Signal im Messsystem auslöst, jedoch zur Erhöhung oder Verringerung des erhaltenen Wertes führt.

Literatur. Darstellung von Referenzmessverfahren (1999). DIN EN 12286, Beuth-Verlag, Berlin

Interferenz, chemische und spektrale

T. ARNDT

Englischer Begriff. interference

Definition. Gesamtheit aller Überlagerungserscheinungen bei einer Analyse.

i In der analytischen Chemie versteht man unter chemischer Interferenz die für die Validität des Analysenergebnisses negative, unspezifische oder spezifische Wechselwirkung von Substanzen der zu analysierenden Probe untereinander bzw. mit Komponenten der zur Analyse benutzten Reagenzien. In der Spektrometrie verwendet man auch den Begriff spektrale Interferenz.

Interferenzfilter

► Filter

Interferon- γ -Freisetzungstest

W. STÖCKER

Synonym(e). Gamma-Interferon-Freisetzungstest

Englischer Begriff. Interferon Gamma releasing test

Definition. Der Interferon- γ -Freisetzungstest ist eine Ex-vivo-Testmethode zum Nachweis einer spezifischen Immunität. Er wird beispielsweise zur Diagnostik der Tuberkulose eingesetzt.

Beschreibung. Hochspezifische Antigene aus *Mycobacterium tuberculosis* werden in vitro von Antigen-präsentierenden Zellen aufgenommen. Sie stimulieren Gedächtniszellen, die im Rahmen einer früheren oder aktuellen spezifischen Infektion entstanden sind. Diese produzieren vermehrt verschiedene Botenstoffe, unter anderem γ -Interferon, das im Zellüberstand gemessen werden kann. Zur Stimulation werden die Antigene ESAT-6 (early secreted antigenic target), CFP-10 (culture filtrate protein) und Tb7.7 verwendet. Sie werden in der Frühphase der Tuberkulose-Infektion gebildet und weder von den Nicht-Tuberkulose-Mykobakterien produziert, noch vom Impfstamm BCG (Bacille-Calmette-Guérin-Impfung). Frisches Vollblut des Patienten wird mit diesen Antigenen inkubiert und danach im Zellüberstand die Konzentration an γ -Interferon mittels Enzymimmuntest gemessen. In einem Parallelansatz (ohne spezifisches Antigen) gebildetes γ -Interferon muss von diesem Wert abgezogen werden. Alternativ kann man auch mit der sogenannten ELISPOT-Technik (Enzym-Linked-Immunospot-Assay) die Zahl der γ -Interferon-produzierenden Zellen bestimmen.

Einsatzgebiet. Der Interferon- γ -Test wird bei Verdacht auf eine akute oder latente Tuberkulose (Tb), zur Untersuchung von Kontaktpersonen, zum Screening von Risikogruppen oder Mitarbeitern im Gesundheitswesen, sowie zum Ausschluss einer latenten Tuberkulose vor dem Beginn einer immunsuppressiven Therapie durchgeführt. Der Interferon- γ -Test ist eine Alternative zum Tuberkulin-Hauttest nach Mendel-Mantoux, der Kreuzreaktionen zu *Mycobacterium bovis* und verschiedenen Umwelt-Mykobakterien aufweist, nicht vorhersehbar nach einer BCG-Impfung reagiert oder unangenehme lokale Entzündungen im Testareal hervorrufen kann. Es muss aber mit Kreuzreaktionen zu *M. kansasii*, *M. szulgai* und *M. marinum* gerechnet werden.

Literatur. Detjen AK, Keil T, Roll S, Hauer B, Mauch H, Wahn U, Magdorf K (2007) Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. Clin Infect Dis. Aug 1;45(3):322–328

Schablon A, Nienhaus A (2007) Interferon-gamma Release Assay zur Diagnose latenter Tuberkulose-Infektionen bei Routineuntersuchungen von Beschäftigten im Gesundheitswesen. Hyg Med 32 (11):430–436

Intergene Region

R. WEISKIRCHEN

Definition. Bezeichnung für eine zwischen zwei Genen liegende DNA-Region

i Als intergene Region wurde ursprünglich die Distanz auf einem ► Chromosom oder anderen Träger genetischer Information bezeichnet, die zwischen dem Terminationscodon (► Stopp-Codon) eines ► Gens und dem Initiationscodon des nächsten Gens liegt. Man dachte, dass diese Regionen aus dem Genom entfernt oder ersetzt werden könnten, ohne die biologische Aktivität des betroffenen Erbinformationsträgers zu verändern. Dieses hat man sich in der Gentechnologie (► Gentechnik) zunutze gemacht, um Kloniervektoren zu entwickeln. Heute weiß man, dass viele intergene Regionen zumindest im ► Eukaryonten-Genom wichtige Sequenz-Elemente tragen, die z. B. bei der Regulation übergeordneter Genaktivitäten oder auch für die Stabilität des Genoms entscheidend sind. In den intergenen Regionen befinden sich oft repetitive, variable Sequenzwiederholungen (z. B. ► VNTR-Sequenz, ► Short tandem repeat), die in der Diagnostik eingesetzt werden, um Identitäten oder Verwandtschaftsbeziehungen von Personen festzustellen (s. a. ► DNA-Profil, ► Vaterschaftstest, ► forensische DNA-Untersuchungen).

Interimszuordnung

O. COLHOUN

Englischer Begriff. interim allocation

Definition. Zuordnung von Laboraufträgen mit laborinterner Interims-Patienten-Identifikationsnummer zu den Befunden der zentralen Patienten-ID.

i Patienten, für welche aktuell keine eindeutige Aufnahme-nummer des ► KIS bereitsteht, werden bei der Auftrags erfassung im ► Labor-EDV-System jeweils mit einer Interimsnummer versehen. Die für einen Patienten unter diversen Interimsnummern gemessenen Aufträge werden bei einer späteren manuellen Zuordnung (Interims-Zuordnung) dieses Patienten zu seiner Verwaltungs-Aufnahmenummer dann entsprechend überprüft und dort zusammengeführt.

Interindividuelle Variabilität

► Variabilität, interindividuelle

Interkalation

R. WEISKIRCHEN

Englischer Begriff. intercalation

Definition. Allgemeine Bezeichnung für das Einlagern einer Substanz (z. B. ► Ethidiumbromid) in die Zwischenräume benachbarter Basen doppelsträngiger DNA oder RNA

i Solche interkalierenden Agenzien können die ► Transkription und ► DNA-Replikation inhibieren oder auch ► Mutationen induzieren. Sie werden in der experimentellen ► Molekularbiologie eingesetzt, um ► Nukleinsäuren „anzufärben“ (► Ethidiumbromid) oder die Sedimentationsrate bei verschiedenen Nukleinsäurepräparationen zu verändern.

Interklass-Korrelationskoeffizient

► Korrelationskoeffizient, Interklass-

Interleukin-1

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Synonym(e). Endogenes Pyrogen (IL-1 α); Katabolin (IL-1 β); B-Zellen-Aktivierungsfaktor

Englischer Begriff. interleukin-1; B-cell activating factor

Definition. Zwei differente Genprodukte (IL-1 α , IL-1 β) umfassende, in aktivierten Makrophagen und anderen Zellen produzierte Zytokine mit außerordentlich vielseitigem, proinflammatorischem Wirkungsspektrum.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Synthese in Monozyten, aktivierten Makrophagen verschiedener Gewebe (Kupferzellen, peritoneale und alveolare Makrophagen, Milz), peripheren neutrophilen Granulozyten, Endothelzellen, Fibroblasten, glatten Muskelzellen, Keratinozyten, Astrozyten u. a. Stimulation durch TNF- α , Interferon- α , - β , - γ , bakterielle Endotoxine, Viren und Antigene. Syntheseinhibition durch Kortikoide, Prostaglandin E₂, ▶ **Interleukin-6**, IL-1-Rezeptorantagonist, ▶ **α_2 -Makroglobulin** u. a. IL-1 besteht aus zwei strukturell differenten, funktionell jedoch weitgehend äquivalenten Formen:

- IL-1 α : Molmasse 17 kDa, 159 Aminosäuren, IEP: 5,0, Genlokalisierung auf Chromosom 2q13
- IL-1 β : Molmasse 17 kDa, 153 Aminosäuren, IEP: 7,0, Genlokalisierung auf Chromosom 2q13-q21.

Etwa 27 % Aminosäuresequenzhomologie zwischen IL-1 α und IL-1 β , jedoch weitgehend identische dreidimensionale Struktur. Synthese als höhermolekulare Präkursoren mit der Molmasse 35 kDa und nachfolgender partieller proteolytischer Prozessierung. Intrazelluläre Vorstufen enthalten keine hydrophobische sekretorische Signalsequenz. Zusätzlich biologisch aktive Zellmembran-assoziierte Form (Molmasse 22 kDa), die in juxtakrine Wachstumskontrollen benachbarter Zellen involviert ist und niedermolekulare Formen der Molmassen 11,4 und 2 kDa. Bindung an zwei differente IL-1-Rezeptoren mit intrazellulärer Signalübertragung durch cAMP (Adenylatcyclase), Proteinkinase A (PKA) und NF-kappa-B. Außerordentlich breites biologisches Wirkungsspektrum:

- Mediator von Entzündungsreaktionen, einschließlich Sekretionsstimulation inflammatorischer Proteine (Akute-Phase-Proteine)
- Stimulation von T-Helferzellen zur Sekretion von IL-2
- Proliferation von B-Zellen und Stimulation der Immunglobulinsynthese
- Proliferation und Aktivierung von NK-Zellen, Fibroblasten, Thymozyten, Glioblastomzellen, Astroglia und Mikroglia
- Stimulation der Expression von Adhäsionsmolekülen bei neutrophilen Granulozyten, Monozyten, T- und B-Zellen
- Chemoattraktion von Leukozyten und Aktivierung des oxidativen Stoffwechsels in neutrophilen Granulozyten
- Wachstumshemmung von Endothelzellen, Hepatozyten und einigen Tumorzelltypen
- Zytotoxizität für Insulin-produzierende β -Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas
- Alteration der Endothelzellfunktionen mit Förderung thrombotischer Prozesse und Hemmung antikoagulatorischer Mechanismen. Förderung venöser Thrombose, Atherosklerose, Vasculitis und disseminierter intravaskulärer Koagulation
- Modulation des elektrophysiologischen Verhaltens von Neuronen.

Einige biologische Aktivitäten von IL-1 werden indirekt vermittelt durch Induktion der Synthese anderer Mediatoren wie ▶ **Adrenokortikotropes Hormon** (ACTH), Prostaglandin E₂, Thrombozytenfaktor 4 (PF-4), colony stimulating factor (CSF), IL-6 und IL-8.

Funktion und Pathophysiologie. Die pleiotrope Funktionalität von IL-1 definiert dieses Zytokin als einen wichtigen Mediator inflammatorischer Prozesse, der Immunabwehr, der Gerinnung, der Wundheilung u. a. Sowohl lokale wie auch systemische Wirkungen sind ausschlaggebend.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Präanalytik. Lipämie- und Hämolyse-freies Serum/Plasma

Analytik.

- Immunochemische Methoden zur Quantifizierung der Zytokinmasse: ▶ **Enzymimmunoassay**, ▶ **Radioimmunoassay** (ELISA, RIA)
- Funktionelle Methoden (▶ **Bioassays**)
Unter Anwendung verschiedener Zelllinien, z. B. A375, D10, Mono-Mac u. a., indirekter Nachweis durch IL-1-induzierte Zytokin-freisetzung.

Referenzbereich — Erwachsene. Methodenabhängig

Indikation. Ergänzungsdiagnostik systemischer Entzündungsreaktionen, z. B. Sepsis.

Interpretation. Eine eindeutige klinische Indikation zur Messung der Konzentration von IL-1 im Blut gibt es derzeit nicht. Als wichtiger proinflammatorischer Mediator kann die Konzentrationsbestimmung lediglich als Surrogat-Kenngröße systemischer Entzündungsreaktionen, z. B. Sepsis angesehen werden.

Diagnostische Wertigkeit. Eine klare klinische Bedeutung hat die IL-1-Bestimmung im Serum aktuell nicht.

Literatur. Bomford R, Henderson B (eds) (1989) Interleukin-1, inflammation and disease. Elsevier, New York

Interleukin-2-Rezeptor, löslicher

H. RENZ, B. GERTEN

Synonym(e). CD 25, lösliches; sIL-2R

Englischer Begriff. soluble IL-2 receptor; soluble CD25; sIL2-r

Struktur.

- α -Kette 55 kDa (251 Aminosäuren): enthält den eigentlichen löslichen Rezeptor (TAC-Fragment = CD25) 42 kDa
- β -Kette 70–75 kDa (525 Aminosäuren) (CD122)
- χ -Kette 64 kDa.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. IL-2-Rezeptoren werden von aktivierten Lymphozyten auf der Zelloberfläche exprimiert. Bisher wurden drei Isoformen identifiziert, die sich in ihrer Struktur und in der Affinität zu IL-2 unterscheiden. Der medizinisch wichtigste Rezeptor mit der höchsten Affinität stellt ~10 % der gesamten IL-2-Rezeptoren dar. Er ist ein Membranrezeptor, der aus 2 α -Untereinheiten sowie je einer β - und γ -Untereinheit besteht. Die beiden α -Untereinheiten enthalten je ein T-Cell-Activating (TAC-) Fragment, das auch in löslicher Form in Serum und Plasma nachweisbar ist, also dem löslichen IL-2-Rezeptor entspricht. Der Rezeptor mit intermediärer Affinität besteht aus einem Teil der β -Kette (p75) und einer χ -Kette während der niedrig-affine Rezeptor aus einer anderen Untereinheit der β -Kette (p55) besteht. Die χ -Kette wird auch in andere Zytokin-Rezeptoren eingebaut und daher als „common- χ -chain“ bezeichnet.

Das 42-kDa-Fragment des TAC-Fragments wird kontinuierlich von aktivierten Lymphozyten freigesetzt.

Funktion und Pathophysiologie. Löslicher IL-2-Rezeptor wird ebenso wie IL-2 von aktivierten Lymphozyten produziert. Er wirkt jedoch im Gegensatz zu IL-2 eher antiinflammatorisch. Durch Bindung von IL-2 an zellständige Rezeptoren führt zur Aktivierung und Proliferation von ruhenden T-Helfer-, T-Suppressor- und zytotoxischen T-Zellen. Der lösliche Rezeptor entfaltet seine antiinflammatorische Wirkung vor allem durch Bindung von IL-2, dessen Wirkung dadurch inhibiert wird.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, EDTA-Plasma

Probenstabilität.

- Serum/Plasma: 2 Tage bei 2–8 °C
- längere Lagerung bei –20 °C.

Analytik. Chemilumineszenz-Immunoassay

Konventionelle Einheit. U/mL

Referenzbereich — Erwachsene. 223–710 U/mL

Referenzbereich — Kinder. 223–710 U/mL

Indikation.

- Frühes Zeichen für Komplikationen bei Sepsis- oder Transplantationspatienten
- Beurteilung der Krankheitsaktivität chronischer Erkrankungen mit T-Zellaktivierung wie Sarkoidose oder rheumatoide Arthritis
- Frühdiagnostik HIV-assoziiertes Erkrankungen.

Interpretation. Bei Patienten nach schweren allgemeinchirurgischen Operationen, nach schweren Traumata und nach Leber- oder Nierentransplantation können (septische) postoperative Komplikationen neben Markern wie ▶ **Procalcitonin**, ▶ **Interleukin-6**, ▶ **Interleukin-8** oder ▶ **HLA-DR** auch durch Bestimmung des löslichen IL-2-Rezeptors frühzeitig erkannt werden. Eine Immunparalyse ist bei diesen Patienten durch sinkende Werte eher antiinflammatorisch wirkender Parameter wie z. B. sIL-2-R und HLA-DR auf Monozyten gekennzeichnet. sIL-2-R deutet auf eine Aktivierung des Immunsystems hin und kann bei Transplantationspatienten z. B. auch auf einen Virusinfekt unter Immunsuppression oder eine Abstoßung hindeuten. Der lösliche IL-2-Rezeptor kann zur Verlaufskontrolle der Sarkoidose eingesetzt werden. Hohe Konzentrationen zeigen eine starke Aktivierung von T-Zellen durch entzündliche Prozesse im Alveolarraum an. In diesen Fällen sind häufig viele aktivierte T-Lymphozyten im Alveolarraum nachweisbar, die mit Spontanremissionen einhergehen.

Literatur. www.copewithcytokines.de

Rubin LA (1990) The Soluble IL-2-Receptor: Biology Function, and Clinical Applications. *Annals Internal Med* 113:619–627

Interleukin-6

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Synonym(e). B-Zellen-Differenzierungsfaktor (BCDF); Hybridomawachstumsfaktor; IL-6

Englischer Begriff. interleukin-6; hepatocyte-stimulating factor (HSF-1)

Definition. In vielen Zelltypen, z. B. Monozyten/Makrophagen synthetisiertes, aus einer Polypeptidkette bestehendes Zytokin mit pleiotroper Wirkung, besonders bei der Initiation der ▶ **Akute-Phase-Reaktion** und zunehmender klinischer Bedeutung in der Frühdiagnostik akuter Entzündungen und der neonatalen Sepsis.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. IL-6 ist ein mit zwei N-Glykosylierungsstellen ausgestattetes Polypeptid (184 Aminosäuren) der Molmasse 21–28 kDa, das als klassisches sekretorisches Protein in einer Proform (212 Aminosäuren) mit N-terminalem Signalpeptid synthetisiert wird (▶ **Tab. 1**). Das Gen liegt auf Chromosom 7p21-p14. Syntheseorte sind zahlreiche Zelltypen von Monozyten/Makrophagen über Fibroblasten, T-, B-Lymphozyten, Endothelzellen, Chondrozyten, Lymphozyten, Granulozyten, Keratinozyten, Mastzellen u. a. (▶ **Tab. 1**). Spezifische Rezeptoren, die der Klasse der Typ-1-Membran-Proteine (extrazellulärer N-Terminus, 1 Transmembrandomäne) angehören und aus 2 gp-130 und einer gp-80 (IL-6R, CD126)-untereinheit bestehen, vermitteln nach Ligandenbindung das Signal in Richtung Zellkern durch den gp-130/Jak STAT-Signalweg. Lösliche Rezeptoren sind im Blut nachweisbar. Sehr ähnliche Zytokine und Rezeptorstrukturen sowie Signaltransduktionswege definieren IL-6 als Prototyp einer „IL-6 Typ Zytokinfamilie“, die IL-11, leukaemia inhibitory factory (LIF), ciliary neurotrophic factor (CNTF), cardiotrophin (CT) und Oncostatin M einschließt. Alle Mitglieder stimulieren die ▶ **Akute-Phase-Reaktion**.

Die zahlreichen Funktionen betreffen u. a. Differenzierung und Aktivierung von B- und T-Zellen, Wachstumsstimulation von Myelomzellen, Regenerationsprozesse und Initiation der Akute-Phase-Reaktion (▶ **Tab. 2**).

Funktion und Pathophysiologie. Stimulation der Monozyten im Rahmen von septischen und aseptischen Gewebeschädigungen über ▶ **Interleukin-1**, bakterielle Endotoxine, ▶ **Tumornekrosefaktor- α**

Interleukin-6. Tab. 1. Interleukin-6-Merkmale

Syntheseorte	<ul style="list-style-type: none"> – (stimulierte) Monozyten, Fibroblasten, Endothelzellen, Makrophagen, T-, B-Lymphozyten, Mastzellen, Keratinozyten, Astrozyten, Tumorzellen – Stimuli: Monozyten: IL-1, Endotoxine, TNF-α, PDGF – Inhibitoren: Glukokortikoide
Struktur	<ul style="list-style-type: none"> – Polypeptid (184 Aminosäuren) Mr 21–28 kDa, 2 \times N-Glykosylierungen, – Phosphorylierungen, pl 5,0, Gen auf Chromosom 7p21-p14
Rezeptor	<ul style="list-style-type: none"> – 80-kDa-Glykoprotein (gp 80) Typ I – Membranproteinrezeptor, Assoziation mit 2 \times 130 kDa – Transmembranglykoprotein (gp 130) unter Bildung eines ternären Komplexes, Signaltransduktion über Jak/STAT-Weg, – lösliche IL-6-Rezeptoren im Blut vorhanden („shedding“)
Funktionen	<ul style="list-style-type: none"> – pleiotropes Wirkungsspektrum – Induktion der Akute-Phase-Reaktion – Differenzierung von B-Zellen – Aktivierung von T-Zellen – Wachstumsfaktor für Myelomzellen – Thrombopoeseestimulation – Stimulation der Leberregeneration

Interleukin-6. Tab. 2. Erkrankungen mit Interleukin-6-Erhöhung

Plasma	<ul style="list-style-type: none"> – Alle Akute-Phase-Reaktionen (APR) – Meningokokkensepsis – neonatale Sepsis – rheumatoide Arthritis kardiales Myxom – Graft-vs.-host-Reaktion (Niere) – Hypernephrom – fulminantes multiples Myelom (Plasmozytom) – Plasmazellenleukämie
Urin	<ul style="list-style-type: none"> – Graft-vs.-host-Reaktion
Liquor	<ul style="list-style-type: none"> – Herpes-Enzephalitis – Meningitis (viral, bakteriell, Tuberkulose) – multiple Sklerose
Synovialflüssigkeit	<ul style="list-style-type: none"> – entzündliche Arthritis (rheumatoide Arthritis)
Amnionflüssigkeit, Nabelschnurblut	<ul style="list-style-type: none"> – intrauterine Infektionen

(TNF- α), Oncostatin M und platelet-derived-growth-factor (PDGF) führen zur Freisetzung und Konzentrationserhöhung im Blut von IL-6, das für zahlreiche systemische Effekte, wie Initiation der Akute-Phase-Reaktion verantwortlich ist. Es gilt daher in vielen Körperflüssigkeiten als frühe Kenngröße entzündlicher Prozesse. Eine Fraktion von IL-6 ist im Blut an ▶ **α_2 -Makroglobulin** gebunden.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, EDTA-, Heparin-Plasma, Urin, Liquor, Synovialflüssigkeit, Amnionflüssigkeit, Nabelschnurblut

Probenstabilität. Analytstabilität: bei 4 °C maximal 24 h, bei –20 °C 6 Monate

Präanalytik. Lipämie- und Hämolyse-freies Serum

Analytik.

- Immunologische Methoden zur Bestimmung der Massenkonzentration Enzymimmunoassay oder Radioimmunoassay
- Funktionelle Methoden (Bioassay): Maus-Hybridoma (B-9)-Zell-Proliferationsassay für Routinezwecke nicht geeignet.

Zu beachten ist, dass durch Vorhandensein löslicher Rezeptoren in der Zirkulation ein Teil der zirkulierenden IL-6-Menge an diese löslichen Rezeptoren gebunden ist und somit zu Differenzen in den Ergebnissen funktioneller und immunologischer Analysen führen kann.

Referenzbereich — Erwachsene. Sehr stark methoden- und standardisierungsabhängig, Richtwert: < 11,3 ng/L.

Indikation.

- Frühdiagnostik akuter systemischer Entzündungsreaktionen (Akute-Phase-Reaktion)
- Diagnose der neonatalen Sepsis
- Diagnose der intrauterinen Infektion (Amnionflüssigkeit oder Nabelschnurblut).

Interpretation. Der Konzentrationsanstieg von IL-6 bei beginnender Akute-Phase-Reaktion geht zeitlich dem des ► **C-reaktiven Proteins** voraus, verschwindet jedoch aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeit von IL-6 (< 20 min) auch wesentlich schneller. Bei einem bereits deutlich erhöhten CRP ist eine zusätzliche IL-6-Bestimmung nicht angezeigt. Klinisch große Bedeutung hat IL-6 in der Diagnostik der (noch) CRP-negativen neonatalen Sepsis bzw. neonatalen bakteriellen Infektionen.

Diagnostische Wertigkeit. Im Vergleich zu CRP ist IL-6 ein noch früherer, allerdings kurzfristiger Parameter der hyperinflammatorischen Phase der Sepsis, insbesondere bei Neonaten. In anderen Körperflüssigkeiten wie Liquor, Synovialflüssigkeit, Amnionflüssigkeit und Nabelschnurblut weist die IL-6-Erhöhung auf (bakterielle) Infektionen bzw. intrauterine Infektionen hin.

Literatur. Buck C, Bundschu J, Gallati H et al (1994) Interleukin-6: A sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 93:54–58

Interleukin-8

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Synonym(e). Neutrophile-aktivierendes Protein (NAP-1)

Englischer Begriff. interleukin-8; neutrophil-chemotactic factor (protein); NCF

Definition. Zur Chemokin-Superfamilie gehörendes, vorwiegend in aktivierten Monozyten synthetisiertes, unglykosyliertes, niedermolekulares Zytokin mit aktivierender Wirkung auf neutrophile Granulozyten und klinischer Bedeutung in der Pathogenese entzündlicher Prozesse.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Synthese vor allem in stimulierten Monozyten, aber auch Makrophagen, Fibroblasten, Endothelzellen, Keratinozyten, Synovialzellen, Hepatozyten, Melanozyten, Chondrozyten und einer Reihe von Tumorzellen. Expressionsstimulation durch Interleukin-1 (IL-1), ► **Tumornekrosefaktor- α** (TNF- α), Phorbolster, bakterielle Lipopolysaccharide u. a. Interferon- γ wirkt als Costimulator. Inhibitoren sind Glukokortikoide, Interleukin-4 (IL-4), ► **transforming growth factor- β** (TGF- β), 1,25 (OH)₂-Vitamin D3 (► **Vitamin D**) u. a. Synthese erfolgt als höhermolekulare Proform (99 Aminosäuren), die durch spezifische Proteasen in das nichtglykosylierte Polypeptid (72 Aminosäuren) der Molmasse 8 kDa prozessiert wird. Geprägte Resistenz gegenüber Plasmapeptidasen, Hitze, extremen pH und anderen denaturierenden Einflüssen. Auftreten mehrerer, biologisch aktiver N-terminaler Varianten mit längerer (77–79 Aminosäuren) und kürzeren Formen (69 Aminosäuren). Zwei intramolekulare Disulfidbrücken. Genlokus auf Chromosom 4q12-q21. Signalübertragung erfolgt über ein dimeres Glykoprotein (Molmassen der Untereinheiten 59 und 67 kDa), das zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptor-Protein-Familie gehört (CD128). Im

Blut ist IL-8 hochaffin an die Erythrozytenmembran gebunden und dadurch biologisch inaktiviert.

Funktionen:

- Spezifische Aktivierung neutrophiler Granulozyten Transienter Anstieg des zytosolischen Calciums, Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (respiratory burst), Stimulation von Chemotaxis, Exozytose von Speicherproteinen (Granula), erhöhte Expression von Adhäsionsmolekülen
- chemotaktische Wirkung auf alle Typen migratorischer Immunzellen
- Hemmung der Adhäsion von Leukozyten an aktivierte Endothelzellen (antiinflammatorische Aktivität)
- mitogener Effekt auf epidermale Zellen.

Funktion und Pathophysiologie. IL-8 ist vermutlich von pathogener Relevanz für Psoriasis und rheumatoide Arthritis. Mehrere entzündliche Prozesse unterschiedlicher Ätiologie führen zu erhöhten IL-8-Konzentrationen, insbesondere auch septische Prozesse. Exzessiv erhöhte Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit bei chronischer Polyarthrit, wodurch es zu einem konstanten Einstrom von Granulozyten in die Gelenkflüssigkeit kommt.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma, Synovialflüssigkeit, Punktionsflüssigkeit

Probenstabilität. Analytstabilität bei 4 °C 2 Tage, bei –20 °C mehrere Wochen. Serum/Plasma muss innerhalb von 2 h nach Abnahme von dem Blutkuchen getrennt werden.

Präanalytik. Lipämie- und Hämolyse-freies Serum/Plasma

Analytik. ► **Enzymimmunoassay**

Referenzbereich — Erwachsene. stark methodenabhängig, Richtwerte für Serum/Plasma: < 62 ng/L

Indikation. Entzündliche Prozesse unterschiedlicher Ursache, besonders Sepsis, Psoriasis, rheumatoide Arthritis (Synovialflüssigkeit)

Interpretation. Eine ausgewiesene klinische Bedeutung hat die Bestimmung von IL-8 in Körperflüssigkeiten zurzeit nicht. Es kann lediglich als Surrogat-Kenngröße, insbesondere bei Sepsis, Psoriasis und rheumatoider Arthritis dienen.

Diagnostische Wertigkeit. Gegenwärtig eingeschränkt.

Literatur. Hoch RC, Schraufstätter IU, Cochrane CG (1996) In vivo, in vitro and molecular aspects of interleukin-8 and the interleukin-8 receptors. *J Lab Clin Med* 128:134–145
www.copewithcytokines.de

Interleukin-10

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Synonym(e). T-Zellen-Wachstumsinhibitor; IL-10

Englischer Begriff. interleukin-10; T-cell growth inhibitory factor; TGIF; cytokine synthesis inhibitory factor; CSIF

Definition. Von aktivierten peripheren T-Lymphozyten synthetisiertes Zytokin mit pleiotropen immunsuppressiven und -stimulatorischen sowie antiinflammatorischen Wirkungen.

① IL-10 wird synthetisiert von aktivierten CD8 (+) peripheren T-Lymphozyten, von T-Helfer CD4 (+) T-Zellklonen nach Antigen-spezifischer und polyklonaler Aktivierung, von B-Zell-Lymphomen, von Monozyten nach Aktivierung durch bakterielle Lipopolysaccharide und von Mastzellen. Homodimeres Protein der Molmasse 35–40 kDa und einer Untereinheitenlänge von 160 Aminosäuren. Signalübertragung über einen Rezeptor der Molmasse ~110 kDa (CDw 210).

Biologische Wirkungen:

- Hemmung der Synthese mehrerer inflammatorischer Zytokine: IFN- γ , TNF- β , GM-CSF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , (abhängig vom jeweiligen Zelltyp)

- Hemmung der Mitogen- oder Anti-CD3-induzierten Proliferation von T-Zellen
- Potente und spezifische Chemoattraktion von humanen T-Lymphozyten
- Kostimulator der Proliferation von Mastzellen (in Gegenwart von IL-3 und/oder IL-4) und peripheren Lymphozyten
- Kostimulator des Wachstums von reifen und unreifen Thymozyten (zusammen mit IL-2, IL-4 und IL-7) und Funktionen als zytotoxischer T-Zellen Differenzierungsfaktor.

Konzentrationsbestimmungen im Serum können entweder funktionell mit einem Bioassay unter Verwendung der murinen Mastzellenlinie D36 oder mit ELISA bzw. verwandten immunologischen Methoden erfolgen. Eine klinische Indikation zur Konzentrationsbestimmung besteht gegenwärtig nicht. Ein Einsatz in der Sepsisdiagnostik ist Studien vorbehalten.

Literatur. Fickenscher H, Hor S, Kupers H et al (2002) The interleukin-10 family of cytokines. *Trends Immunol* 23:89–96

Interleukine

H. RENZ, B. GIERTEN

Englischer Begriff. interleukins; IL

Definition. Proteine, die von verschiedenen Zellarten sezerniert werden und physiologische Prozesse innerhalb derselben (autokrine Wirkung) oder anderer Zellen (para- oder endokrine Wirkung) einleiten oder modifizieren zu können.

i Interleukine gehören als Zytokine zu den Molekülen, die Signale von Zelle zu Zelle vermitteln. Die Interleukine beeinflussen ► **pleiotrop** Homöostase, Entwicklung, Zellaktivität und Differenzierung verschiedener immunkompetenter Zellarten. Außerdem regulieren Interleukine neben der eigenen Produktion auch ihren Wirkeffekt, indem sie Zahl und Dichte ihrer Rezeptoren auf der Zelloberfläche beeinflussen. Die Effekte werden durch Bindung an spezifische Rezeptoren vermittelt. Gegenwärtig sind 31 Interleukine charakterisiert.

Einige wenige Interleukine, wie ► **Interleukin-6** und ► **Interleukin-8** haben im Rahmen der Sepsisdiagnostik Eingang in die labormedizinische Routinediagnostik gefunden. Der weitaus größere Teil der bisher bekannten Interleukine bleibt Anwendungen im Bereich von Forschung und Entwicklung vorbehalten.

Literatur. www.copewithcytokines.de

Interleukine als Sepsismarker

► Sepsiskenngrößen

Intermediäre Merkmalsausbildung

R. WEISKIRCHEN

Definition. Phänotypische Ausprägung eines bestimmten Erbmerkmals durch Zusammenwirkung zweier verschiedener ► **Allele**.

Intermediate density lipoprotein

K.J. LACKNER, D. PEETZ

Synonym(e). IDL

Englischer Begriff. intermediate density lipoprotein

Definition. Lipoproteine mit einer hydratisierten Dichte von 1,006–1,019 g/mL.

i IDL sind eine kleine Lipoproteinfraktion, die in Dichte, Größe, Lipid- und Proteinzusammensetzung zwischen ► **Very low density lipoprotein** (VLDL) und ► **Low density lipoprotein** (LDL) liegen. Sie entstehen im Stoffwechsel der plasmatischen Lipoproteine aus VLDL hauptsächlich durch die Einwirkung der Lipoproteinlipase und stellen im Prinzip ein VLDL-Remnant-Partikel dar. IDL werden weiter

umgebaut zu LDL. In der konventionellen Diagnostik werden sie meist unter die LDL-Fraktion subsumiert, auch wenn dies nicht ganz korrekt ist.

International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Synonym(e). IFCC

Definition. Die IFCC ist eine weltweit agierende, internationale, 73 nationale Gesellschaften umfassende Organisation der Klinischen Laboratoriumswissenschaften, die in enger Zusammenarbeit mit den nationalen Fachgesellschaften, der Diagnostika-Industrie sowie nationalen und internationalen Entscheidungsträgern Interessen der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin vertritt.

i Die IFCC wurde im Jahr 1952 gegründet als ein international zusammengesetzter und agierender Verband aus gegenwärtig 73 nationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin, die in vier regionale Föderationen gegliedert sind und etwa 35.000 laboratoriumsmedizinische Spezialisten weltweit vertritt. Die Ziele sind:

- Vertretung der Interessen von Klinischer Chemie und Laboratoriumsmedizin auf internationaler Ebene
- Bereitstellung eines Forums für Standardisierungen mit Aufstellung von Referenzsystemen, welche auf internationaler Kollaboration basieren
- Verbesserung der Qualität der Gesundheitsfürsorge für Individuen und Gemeinschaften
- Förderung kontinuierlicher Weiterbildung durch Organisation von Kongressen, Konferenzen und Symposia
- Entwicklung globaler Konzepte für die Laboratoriumsmedizin.

Diese Ziele werden erreicht durch internationale Kooperationen, z. B. mit der World Health Organisation (WHO), ► **International Union of Pure and Applied Chemistry** (IUPAC), International Organisation for Standardisation (ISO), ► **National Committee for Clinical Laboratory Standards** (NCCLS), World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine (WASP). Strukturell setzt sich IFCC aus einem Council und einem Executive Board zusammen, dem verschiedene Committees, Divisions und Working Groups zugeordnet sind.

Adresse

IFCC OFFICE
Via Carlo Farini 81
20159 Milano, Italien
Telefon: + 39 02 66809912
Telefax: + 39 02 60781846
E-Mail: ifcc@ifcc.org
Internet: www.ifcc.org

International Normalized Ratio

P. KIEFER, T. STIEF

Synonym(e). Prothrombinzeit-Ratio

Englischer Begriff. international normalized ratio; INR

Definition. Um die Überwachung der oralen Antikoagulation zu verbessern, wurde von der WHO im Jahr 1983 eine Standardisierung des Quick-Tests (► **Thromboplastinzeit**) vorgenommen und die INR eingeführt. Die INR soll zu einer Verbesserung der Vergleichbarkeit der Messungen mit verschiedenen Thromboplastinen führen.

i Die Verwendung verschiedener Thromboplastine, die Kalibrierung an verschiedenen Normalplasmen und Benutzung verschiedener Gerätetypen führt dazu, dass die Ergebnisse des Quick-Tests zwischen den einzelnen Laboren nicht übereinstimmen. Die INR, gemessen in der stabilen Phase einer oralen Antikoagulationstherapie, bezieht das laboreigene Messergebnis auf einen Standard. Hierzu wird jedem Reagens ein International Sensitivity Index (ISI) zugeordnet, der dessen Empfindlichkeit gegenüber einem Faktorenmangel (Cumarin-indu-

ziertem Mangel an ▶ **Vitamin-K**-abhängigen Faktoren) angibt. Der ISI des 1. WHO-Standards beträgt 1,0. An ihm werden alle weiteren WHO-Standards und kommerzielle Thromboplastine kalibriert. Die INR berechnet sich folgendermaßen:

$INR = [\text{Prothrombinzeit-Ratio}]^{1.5}$, wobei die

Prothrombinzeit-Ratio = Thromboplastinzeit des Patientenplasmas / Thromboplastinzeit vom Normalplasmapool

Die ISI eines Thromboplastins wird dadurch bestimmt, dass man die Prothrombinzeit-Ratio von einem Normalplasmapool und Patienten unter oraler Antikoagulation, die man mit diesem Reagenz erhält, gegen die Werte, die man mit dem WHO-Thromboplastin misst, logarithmisch aufträgt. Der ISI ist die Steigung der Kalibrierungsgeraden.

Literatur. Barthels M, Poliwođa H (1998) Gerinnungsanalysen. Thieme, Stuttgart

International Organization for Standardization

T. ARNDT

Synonym(e). ISO; Internationale Organisation für Normung

Englischer Begriff. International Organization for Standardization; ISO

Definition. ISO ist ein Netzwerk von nationalen Normungsinstitutionen aus 156 Ländern mit einem Mitglied pro Land und Zentrale in Genf, die das Netzwerk und dessen Aktivitäten koordiniert.

ISO ist eine regierungsunabhängige Organisation, da die Mitglieder nicht Delegierte ihrer jeweiligen Regierung sind. Dennoch nimmt ISO eine Sonderstellung zwischen öffentlichem und privatem Sektor ein. Einerseits sind die Mitglieder Teil der Regierungsstrukturen der einzelnen Länder oder durch ihre Regierungen bevollmächtigt und andererseits stammen die Mitglieder oft aus nationalen Vereinigungen von Industrieverbänden, d. h. aus dem privatem (Wirtschafts-) Sektor.

Die internationale Standardisierung begann im Jahr 1906 auf dem Gebiet der Elektrotechnik mit der International Electrotechnical Commission (IEC), 1926 wurde die International Federation of the National Standardizing Associations (ISA) gegründet, deren Tätigkeitsschwerpunkt auf dem Gebiet des mechanischen Ingenieurwesens lag. Die ISA stellte ihre Arbeit 1942 ein. Im Jahr 1946 trafen sich Delegierte aus 25 Ländern in London. Dort wurde die am 23. Februar 1947 realisierte Gründung der ISO beschlossen.

Je Land wird nur ein Mitglied in die ISO aufgenommen. Dieses vertritt die Landesinteressen. Für die Bundesrepublik Deutschland ist dies seit 1951 das Deutsche Institut für Normung e.V. (DIN).

Die internationalen ISO-Normen (ISO standards) werden in englischer Sprache veröffentlicht und in Verantwortung von den nationalen Normungsorganisationen in die Landessprache übersetzt. Es gibt verschiedene Formen von Normen, von denen für das klinisch-chemische Labor u. a. die ISO 1000 (SI-Einheiten) und die ISO 9001 und 9004 (Qualitätsmanagement) von Bedeutung sind.

Literatur. www.iso.org

International Sensitivity Index (ISI)

▶ International Normalized Ratio

International Society of Blood Transfusion

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, C. GÖTTING, M. SCHMIDT

Synonym(e). ISBT; Société Internationale de Transfusion Sanguine (SITS)

Definition. Im Jahr 1935 gegründete internationale wissenschaftliche Gesellschaft, die sich zum Ziel gesetzt hat, Studien zur Bluttransfusion zu unterstützen und die Transfusionsmedizin zu fördern. Die Gesellschaft fördert die Standardisierung und Harmonisierung im Bereich

der Bluttransfusion. Es wurde dabei u. a. eine Klassifikation der verschiedenen humanen ▶ **Blutgruppensysteme** unter einer allgemeinen Nomenklatur erarbeitet.

International Union of Pure and Applied Chemistry

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Synonym(e). IUPAC

Definition. Internationale wissenschaftliche, regierungsunabhängige Organisation mit dem Ziel, die weltweite Anwendung der Chemie zu fördern u. a. durch Standardisierung der chemischen Nomenklatur, Terminologie, Messmethoden und Symbole.

ISO wurde im Jahr 1919 von Chemikern aus Industrie und Universitäten gegründet mit dem Ziel, die weltweite Kommunikation der chemischen Wissenschaften durch Publikationen und Tagungen zu fördern und den akademischen, industriellen und öffentlichen Sektor der Chemie zu verbinden. IUPAC ist die Weltautorität bei Empfehlungen zur Standardisierung von Gewichten, Maßen, Namen und Symbolen und erarbeitet Vorschläge zur chemischen Nomenklatur, Terminologie, zur Standardisierung von ▶ **Messmethoden** und Atomgewichten sowie physikalischen Konstanten. IUPAC ist weiterhin fokussiert auf die Etablierung von Verfahren zur ▶ **Qualitätssicherung** in Analytik und Präanalytik sowie auf die Entwicklung von Protokollen zur Zertifizierung analytischer Laboratorien nach ISO 9000. Die Aufgaben werden von ständigen Komitees und Divisionen übernommen, die einem Council unterstehen.

Geschäftsstelle:

IUPAC Secretariat
PO Box 13757
Research Triangle Park, NC 27709-3757, USA
Telefax: +1-919-485-8706
E-Mail: secretariat@iupac.org

Literatur. <http://www.iupac.org>

Internationale Organisation für Normung

▶ International Organization of Standardization

Internationales Einheitensystem

▶ Einheitensystem, internationales; ▶ SI-Einheiten

Internationales Größensystem

W.-R. KÜLPMANN

Synonym(e). ISO

Englischer Begriff. International system of quantities

Definition. Größensystem auf der Grundlage der sieben Basisgrößen Länge, Masse, Zeit, elektrische Stromstärke, thermodynamische Temperatur, Stoffmenge und Lichtstärke [VIM 2010]. Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur. BIPM, IEC, IFCC, ILAC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML (2010) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung, ISO/IEC-Leitfaden 99:2007. 3. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Internationales Wörterbuch der Metrologie

W.-R. KÜLPMANN

Synonym(e). Vocabulaire international de métrologie; VIM

Definition. Zusammenstellung der Definitionen von grundlegenden Begriffen der Metrologie (Lehre von den Maßen, Gewichten und Maßsystemen).

Das VIM gibt Definitionen für grundlegende Konzepte in der Metrologie sowie der dazugehörigen Begriffe. Es kommt ihm auf diesem Gebiet die höchste Priorität zu. Zahlreiche Kommissionen aus

verschiedenen Fachgebieten haben sich am VIM beteiligt, um einen einheitlichen Gebrauch der Begriffe über Schranken der jeweiligen Wissensgebiete hinweg zu gewährleisten. Damit wird ein wesentlicher Beitrag zur besseren Verständigung zwischen den Disziplinen geleistet. Dieses Ziel kann aber nur erreicht werden, wenn jeder die vereinbarten Definitionen wortwörtlich übernimmt und entsprechend anwendet.

In der 3. Auflage wird die Messunsicherheit nicht mehr ausgehend von einem wahren Wert behandelt. Vielmehr geht man davon aus, dass eine Messung nur die Zuordnung eines Intervalls von sinnvollen Werten für eine Messgröße erlaubt. Ein einziger Wert für eine Messgröße kann wegen der stets nur unvollständig definierbaren Messgröße (► **Eigenunsicherheit**) trotz der zuverlässigsten Messung nie angegeben werden. Gemäß GUM (Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement 1993; korrigiert und neu aufgelegt 1995) geht man allerdings davon aus, dass die Unsicherheit in der Messgrößendefinition gegenüber anderen Beiträgen zur Messunsicherheit vernachlässigbar ist. Aus dem neuen, in der 3. Auflage gewählten Ansatz ergibt sich, dass manche Begriffe der 2. Auflage nun fehlen und andererseits einige Begriffe lediglich in der 3. Auflage zu finden sind.

Literatur. BIPM, IEC, IFCC, ILAC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML (2010) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM). Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 3. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Interphase

R. WEISKIRCHEN

Definition. Zeitabschnitt zwischen zwei aufeinanderfolgenden Zellteilungen (► **Mitose**). Sie wird unterteilt in G_1 -, S-, und G_2 -Phase (► **Zellzyklus**).

Interquartilsabstand

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

Synonym(e). Quartilsabstand

Englischer Begriff. interquartile range; quartile range

Definition. Der Interquartilsabstand ist definiert als die Differenz zwischen dem ► **75 %-Quantil** und dem ► **25 %-Quantil**.

ⓘ Der Interquartilsabstand ist ein ausreißerunempfindliches (robustes) Maß für die ► **Variabilität** der Messergebnisse. Er beschreibt das Ausmaß der Variabilität der zentralen 50 % der Daten.

Während Addition bzw. Subtraktion einer Konstanten zu allen Messwerten den Wert des Interquartilsabstands nicht beeinflussen, wirken sich Multiplikation bzw. Division aller Messwerte mit bzw. durch einen konstanten Faktor darauf auf den Interquartilsabstand aus, dass sich dieser gemäß derselben mathematischen Operation ändert. Die letztgenannte Eigenschaft des Interquartilsabstands findet insbesondere bei einer Änderung der Messskala Verwendung.

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

Interstitial cell stimulating hormone (ICSH)

► **Luteinisierendes Hormon**

Inter- α -Trypsininhibitor

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Synonym(e). π -Protein

Englischer Begriff. inter- α -trypsin inhibitor, protein π

Definition. Komplexes Molekül mit einer durch Protein-Glykosaminoglykan-Protein Cross-linking gekennzeichneten besonderen Struktur und der Funktion eines Serin-Proteinaseinhibitors ohne klinisch-diagnostische Bedeutung.

ⓘ In den Hepatozyten synthetisiertes, komplex strukturiertes Molekül (Molmasse ~200 kDa), das aus 3 differenten, glykosylierten Protei-

nen mit separatem genetischen Ursprung besteht. Das native Molekül besitzt zwei Schwerketten, H1 und H2, der Molmassen 65–101 bzw. 70–106 kDa. H1 und H2 sind kovalent über ein Chondroitinsulfat mit einer glykosylierten Leichtkette (Bikunin) mit der Molmasse von ~30 kDa verbunden. Die ungewöhnliche kovalente Verbindung dieser 3 Peptidketten, als Protein-Glykosaminoglykan-Protein-Cross-linking bezeichnet, ist einzigartig.

Funktionen:

- Serin-Proteinaseinhibitor: Trypsin, Chymotrypsin, Acrosin, Katherpsin G, Granulozytenelastase. $[\alpha]$ macht weniger als 5 % der gesamten Trypsin-inhibitorischen Kapazität des Plasmas aus
- Stabilisierung der extrazellulären Matrix
- Hemmung der Bildung von Calciumoxalatkristallen (-Steinen) in anorganischen Lösungen (Funktion des Bikunins)

Mögliche pathogenetische Bedeutung für Alzheimer-Erkrankung, verschiedene Entzündungsprozesse wie septischer Schock, Karzinom und akutes Atemnotsyndrom (ARDS).

Serumkonzentration: 0,2–0,7 g/L

Eine klinische Indikation zur Konzentrationsbestimmung im Serum gibt es nicht.

Literatur. Zhuo LS, Hascall VC, Kimata K (2004) Inter-alpha-trypsin inhibitor, a covalent protein-glycosaminoglycan-protein complex. J Biol Chem 279:38079–38082

Intervallschätzer; Intervallschätzung

► **Schätzer**

Intervallskala

W.-R. KÜLPMANN

Synonym(e). Differenzskala

Englischer Begriff. interval scale; difference scale

ⓘ Die Intervallskala besteht aus einem Satz von Werten, die aus dem Produkt einer Zahl und einer Einheit bestehen. Sie sind ihrer Größe gemäß angeordnet. Im Gegensatz zur ► **Ordinalskala** bedeuten gleiche Differenzen der Zahlenwerte gleiche Größenunterschiede. Beispiel: Temperaturskalen.

Literatur. Dybkaer R, Jorgensen K (1989) Measurement, value, and scale. Scand J Clin Lab Invest 49, Suppl 194: 69–76

Intestinale alkalische Phosphatase

► **Kasahara-Isoenzym**

Intra-assay-Unpräzision

► **Unpräzision in der Serie**

Intrachromosomale Rekombination

► **Rekombination, intrachromosomale**

Intraindividuelle Variabilität

► **Variabilität, intraindividuelle**

Intraclass-Korrelation

► **Korrelationskoeffizient nach Pearson**

Intraclass-Korrelationskoeffizient

► **Korrelationskoeffizient, Intraclass-**

Intranet

O. COLHOUN

Englischer Begriff. intranet

Definition. Privates (unternehmenseigenes/krankenhauseigenes) Netzwerk, das mit der Technologie des Internet arbeitet.

i Es verwendet also Protokolle der Reihe ▶ **TCP/IP**, die Beschreibungssprachen ▶ **HTML** und ▶ **XML** sowie Web-Browser zur Darstellung der Inhalte. Die Netzstruktur basiert wie beim Internet auf einer Client-Server-Architektur. Im Unterschied zum Internet steht das Intranet aber nur einem begrenzten und lokalen Benutzerkreis zur Verfügung.

Intrathekale Immunglobulin(Ig)-Synthese

▶ Liquor-Immunantwort, humoral

Intravasale Hämolys

▶ Hämolys

Intrazellulärer Raum

▶ Wasserhaushalt

Intrinsic Faktor

▶ Vitamin B12

Intrinsic-Faktor-Bindungstest

▶ Vitamin B12; ▶ Vitamin-B12-Resorptionstest

Intron

R. WEISKIRCHEN

Synonym(e). Sequenz, intervenierende

Definition. Nicht-codierender Teil eines ▶ **Gens**, der die in den Exons angeordnete genetische Information unterbricht und nicht in Eiweißmoleküle umgeschrieben wird

i Diese Sequenzelemente werden zusammen mit den codierenden Sequenzabschnitten (▶ **Exons**) transkribiert und dann aus der Prä-▶ **mRNA** ausgeschnitten (▶ **RNA-Spleißen**) und die Exons gleichzeitig kovalent verknüpft. Introns können wichtige Regulationssignale enthalten, die Auswirkung auf die ▶ **Transkription** haben.

Inulin

W.G. GÜDER

Synonym(e). Polyfruktosan

Englischer Begriff. inulin; polyfructosan

Definition. Komplexe pflanzliche Zuckermoleküle aus Chicorée-, Zichorie-, Dahlienwurzeln u. a. Pflanzen aus 5–40 glykosidisch verknüpften D-Fruktosemonomeren, die alle wasserlöslich sind.

i Hochpolymeres Inulin (Molmasse 5,2 kDa) wird als Marker für die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (▶ **Filtration, glomeruläre**; ▶ **Clearance, glomeruläre**) verwendet. Als Polyfruktosan wurde ein niedermolekulares Inulin (Molmasse 3 kDa) für den gleichen Zweck verwendet. Oligomeres Inulin mit 5–10 Fruktoseresten dient als Ballaststoff in Nahrungsmitteln und als Präbiotikum, um das Wachstum von Bifidusbakterien im Darm zu fördern.

Inulin-Clearance

W.G. GÜDER

Englischer Begriff. inulin-clearance

Definition. Verwendung des Fruktosepolymers ▶ **Inulin** mit einer Molmasse von 5,2 kDa zur Messung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) (▶ **Filtration, glomeruläre**).

Durchführung. Bei der im Jahr 1935 erstmals am Menschen durch-

geführten Inulin-Clearance wurde Inulin als Einzelinjektion oder Infusion in den Kreislauf gebracht und durch Messung nach definierter Zeit im Plasma die Abnahme der Inulinkonzentration gemessen und daraus die Clearance berechnet. Alternativ wurde eine Methode eingeführt, bei der die Ausscheidungsrate in drei genau definierten Sammelperioden gemessen wurde.

Eine Dosis von 25 mL einer 10 %igen Lösung von Inulin wird intravenös injiziert, gefolgt von einer Infusion von 500 mL 1,5 %iger Lösung in physiologischer Kochsalzlösung. Die Infusion wird mit 4 mL/min fortgesetzt.

Nach Leerung der Blase 30 min nach Injektion werden drei 20-min-Sammelperioden angeschlossen. In allen drei Urinen wird Inulin gemessen und die Clearance aus dem Mittelwert berechnet.

In Folge wurden Verfahren mit radioaktiv markiertem Inulin verwendet, um als Marker der nuklearmedizinischen Clearance zu dienen.

Analytik. Photometrisch chemisch oder durch Messung des verwendeten Isotops

Konventionelle Einheit. mL/min

Internationale Einheit. mL/s (nicht eingeführt)

Referenzbereich — Frauen. 84–150 mL/min

Referenzbereich — Männer. 68–152 mL/min

Referenzbereich — Kinder. nicht angewendet

Diagnostische Wertigkeit. Diese Verfahren blieben mit Einführung der endogenen ▶ **Kreatinin-Clearance** auf wissenschaftliche Fragestellungen und als ▶ **Goldstandard** auf wenige Kliniken beschränkt und werden seit den 60er Jahren nicht mehr durchgeführt. Auch das als Alternative beschriebene Verfahren mit Iohexol hat sich wegen der Verwendung exogener Stoffe zur Injektion nicht allgemein durchsetzen können. In der nuklearmedizinischen Bestimmung der glomerulären Clearance haben andere Marker wie ⁹⁹Tc-DTPA oder ⁵¹Cr-EDTA Eingang gefunden.

Literatur. Schmidt HAE (1966) Die Bestimmung des Glomerulumfiltrats mit nuklearmedizinischer Technik. Klin Wochenschr 44:625–628

Tietz NW (1995) Clinical Guide to Laboratory Tests. 3rd edn. WB Saunders, Philadelphia

Invasion

W.R. KÜLPMANN

Definition. Aufnahme eines Pharmakons in den Organismus

Inverkehrbringen

R. WEISKIRCHEN

Definition. Gentechnologische Bezeichnung für die Freisetzung von Produkten, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten oder aus solchen bestehen.

i Gentechnikrechtlicher Begriff, der Begriff wurde erstmalig definiert im § 3 des Gesetzes zur Regelung der ▶ **Gentechnik** in der Fassung der Bekanntmachung vom 16. Dezember 1993 (BGBl. I S. 2066); Der Gesetzgeber untersagt die Weitergabe von gentechnisch veränderten Organismen (▶ **gentechnisch veränderter Organismus, GVO**) an Dritte und das Verbringen in den Geltungsbereich des Gesetzes, soweit die Produkte nicht zu gentechnischen Arbeiten in gentechnischen Anlagen bestimmt oder Gegenstand einer genehmigten Freisetzung sind. Das Verbringen in den Geltungsbereich des Gesetzes zum Zwecke der klinischen Prüfung gilt nicht als Inverkehrbringen.

Literatur. Buschhausen-Denker G, Deitenbeck D (Hrsg) (1995) Sicherheit in der Gentechnik, Handbuch für Projektleiter und Mitarbeiter in gentechnischen Anlagen. Ed. Temmen, Bremen

Inverse Transformation

▶ Transformation, inverse

Inverse Voltammetrie

▶ Voltammetrie

Inversion

R. WEISKIRCHEN

Definition. Strukturanomalie eines Chromosoms bei dem ein Teilstück um 180° gedreht vorliegt

ⓘ Vermutlich entsteht eine Inversion nach schleifenartigem Überkreuzen eines ▶ **Chromosoms** und falschem Basenaustausch an der Kontaktstelle. Da kein Genverlust eintritt, wirken sich Inversionen meist nur dann phänotypisch erkennbar aus, wenn ihre Grenzen innerhalb von ▶ **Genen** liegen.

Invertierte Sequenzwiederholung

R. WEISKIRCHEN

Englischer Begriff. inverted repeat

Definition. Allgemeine Bezeichnung für Sequenzelemente, die sich in umgekehrter Richtung (invertiert) in ▶ **Nukleinsäure-Molekülen** wiederholen.

ⓘ Diese können nur wenige ▶ **Nukleotide** lang sein, sich u.U. aber auch über mehrere hundert Basenpaare erstrecken. Eine invertierte Sequenzwiederholung liegt vor, wenn das gleiche Sequenzelement auf dem gleichen DNA-Strang einmal in Richtung 5'→3' und einmal in Richtung 3'→5' vorkommt. Aufgrund ihrer inversen Anordnung sind sie zu unterscheiden von direkten Sequenzwiederholungen (z. B. ▶ **Alu-Sequenzen**), bei der das gleiche Sequenzelement auf einem DNA-Strang in der gleichen Leserichtung ein zweites Mal auftaucht. Ein Spezialfall der invertierten Sequenzwiederholung ist das sog. ▶ **Palindrom**, bei dem zwei invertierte Sequenzwiederholungen innerhalb einer DNA direkt aufeinander folgen.

In vitro

T. ARNDT

Englischer Begriff. *in vitro*; *in-vitro*

Definition. Von lat.: im (Reagenz-)Glas; in der Biochemie: Bezeichnung für Prozesse in einem isolierten, zellfreien Extrakt; in der Zellbiologie: Zellen, die in Kultur wachsen.

ⓘ Im klinisch-chemischen Labor Bezeichnung für all jene Analysen, die außerhalb bzw. ohne Kontakt zum lebenden Organismus in einer zumeist künstlichen Umgebung (Reagenzglas, Küvette etc.) durchgeführt werden. Hierzu gehören faktisch alle Untersuchungen des klinischen-chemischen Labors in Blut, Urin, Stuhl usw. Hiervon sind ▶ **In-vivo**-Analysen, das heißt, Analysen im oder unmittelbar am lebenden Organismus abzugrenzen, z. B. In-vivo-Blutglukosemessungen bei Diabetikern.

In-vitro-Diagnostika-Richtlinie

A. STEINHORST, U. ZIMMERMANN

Synonym(e). IVD-Richtlinie

Englischer Begriff. IVD-Directive (European Directive 98/79/EC on in vitro diagnostic medical devices)

ⓘ Die Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika (IVD-Richtlinie) legt die notwendigen Mindestanforderungen an In-vitro-Diagnostika fest, um den freien (Waren-)Verkehr in Europa unter optimalen Sicherheitsbedingungen zu gewährleisten. In Deutschland wurde die IVD-Richtlinie im ▶ **Medizinproduktegesetz** verankert. Als „In-vitro-Diagnostikum“ gilt gemäß der Richtlinie jedes Medizinprodukt, das als Reagenz, Reagenzprodukt, Kalibriermaterial, Kontrollmaterial, Kit, Instrument, Apparat, Gerät oder System – einzeln

oder in Verbindung miteinander – nach der vom Hersteller festgelegten Zweckbestimmung zur In-vitro-Untersuchung von aus dem menschlichen Körper stammenden Proben, einschließlich Blut- und Gewebespenden, verwendet wird und ausschließlich oder hauptsächlich dazu dient, Informationen zu liefern

- über physiologische oder pathologische Zustände
- über angeborene Anomalien
- zur Prüfung auf Unbedenklichkeit und Verträglichkeit bei den potentiellen Empfängern
- zur Überwachung therapeutischer Maßnahmen

Probenbehältnisse gelten als In-vitro-Diagnostika. Probenbehältnisse sind luftleere wie auch sonstige Medizinprodukte, die von ihrem Hersteller speziell dafür gefertigt werden, aus dem menschlichen Körper stammende Proben unmittelbar nach ihrer Entnahme aufzunehmen und im Hinblick auf eine In-vitro-Diagnose aufzubewahren.

Erzeugnisse für den allgemeinen Laborbedarf gelten nicht als In-Vitro-Diagnostika, es sei denn, sie sind aufgrund ihrer Merkmale nach ihrer vom Hersteller festgelegten Zweckbestimmung speziell für In-vitro-Untersuchungen zu verwenden.

Vor dem Inverkehrbringen eines In-vitro-Diagnostikums hat der Hersteller sicherzustellen, dass die Anforderungen erfüllt werden. Der Nachweis wird im Rahmen eines Konformitätsbewertungsverfahrens geführt. Dass die Anforderungen der Richtlinie erfüllt werden, wird durch die CE-Kennzeichnung (▶ **CE-Label**) bestätigt.

Im Allgemeinen kann das CE-Kennzeichen durch den Hersteller ohne Einschaltung von Dritten auf das In-vitro-Diagnostikum angebracht werden. Nur bei In-vitro-Diagnostika gemäß Anhang II, Listen A und B (Hochrisiko- und Risikoprodukte), der Richtlinie, ist eine benannte Stelle einzuschalten. Die benannte Stelle prüft, ob der Hersteller die besonderen Anforderungen der Richtlinie für die In-vitro-Diagnostika gemäß Anhang II, Listen A und B, erfüllt.

Die Anwendung von In-vitro-Diagnostika, z. B. von medizinischen Laboratorien, ist in der Medizinprodukte-Betreiberverordnung geregelt.

Literatur. Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika Gesetz über Medizinprodukte vom 02. August 1994 (Medizinproduktegesetz – MPG) Verordnung über das Errichten, Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten vom 01. Januar 2002

In-vitro-Fertilisation

R. WEISKIRCHEN

Synonym(e). Künstliche Befruchtung; IVF

Englischer Begriff. *in vitro* fertilization

Definition. Bezeichnung für eine Fusion von ▶ **Gameten** (Keimzellen), die künstlich herbeigeführt wird und außerhalb des Körpers stattfindet

Physikalisch-chemisches Prinzip. In einem ersten Schritt werden die Eierstöcke mit Fruchtbarkeitshormonen zur Reifung mehrerer Eizellen angeregt. Dies erhöht die Erfolgswahrscheinlichkeit der Behandlung. Mit Hilfe des Ultraschalls und einer feinen Nadel werden die Eizellen meist durch die Scheide gewonnen und in einer Nährlösung mit den Spermien des Mannes zusammengebracht. In einem Brutschrank werden sie so lange bebrütet, bis die erfolgreich befruchteten Eizellen sich mehrfach geteilt haben. Sie werden dann über einen dünnen Schlauch (Katheter) zurück in die Gebärmutterhöhle injiziert (maximal drei befruchtete Eizellen). Man unterscheidet homologe und heterologe In-vitro-Fertilisationen (homologe IVF: mit Samen des Partners; heterologe IVF: mit Fremdsamen).

Einsatzgebiet. Die IVF wird seit dem Jahr 1978 in der Behandlung des unerfüllten Kinderwunsches eingesetzt.

Instrumentierung. Der Transfer in die Gebärmutter erfolgt unter Ultraschallkontrolle.

Fehlermöglichkeit. Komplikationen sind selten und betreffen direkte

Verletzungen, Eileiterschwangerschaften, Drillingschwangerschaften.

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Voraussetzungen für eine IVF sind eine hinreichende Aussicht auf Erfolg, die Paare, von denen Ei- und Spermazellen verwendet werden, müssen verheiratet sein, die Durchführung muss durch einen entsprechend ermächtigten Arzt vorgenommen werden, negativer HIV- und Hepatitis-B-Status beider Partner; eine Rötelimunität der Frau muss vorliegen, die Frau darf ihr 40. Lebensjahr nicht vollendet haben.

In-vitro-Mutagenese

R. WEISKIRCHEN

Synonym(e). Gezielte Genmodifikation; ortsspezifische Mutagenese

Englischer Begriff. *in vitro* mutagenesis

Definition. Sammelbegriff für In-vitro-Methoden, die gezielt eingesetzt werden, um die spontane ► **Mutationsrate** eines Gens zu erhöhen

Physikalisch-chemisches Prinzip. Moderne Methoden der ► **Molekularbiologie** erlauben, einzelne oder mehrere Basen zu verändern bzw. kleine Insertionen oder Deletionen in die DNA einzubringen. Besonders die Mutagenese mittels Verwendung von synthetischen ► **Oligonukleotiden** und Einsatz von ► **Restriktionsendonukleasen** sowie ► **Polymerase-Kettenreaktion**-Technologie erlauben die Durchführung vielseitiger In-vitro-Mutagenesestrategien. Dabei unterwirft man die zu verändernde DNA, die das fragliche ► **Gen** enthält, in vitro einer mutationsauslösenden Behandlung, wobei die DNA entweder chemisch oder enzymatisch verändert wird.

Einsatzgebiet. Die verschiedenen Verfahren zur Mutagenese lassen sich grob in zufällige und zielgerichtete Methoden einteilen. Zufällige Methoden setzen irgendwo in einer DNA Mutationen, sie eignen sich am besten zur Lokalisierung und Abgrenzung eines funktionellen Bereichs innerhalb eines DNA-Abschnittes. Zielgerichtete Ansätze erlauben das orts- oder sequenzspezifische Setzen von Mutationen und dienen oft der Untersuchung der Proteinfunktion.

Untersuchungsmaterial. Als Ausgangsmaterial für die gezielte Genmodifikation können alle Formen von DNA (genomische DNA, klonierte DNA, ► **cDNA**) eingesetzt werden.

Instrumentierung. Für eine In-vitro-Mutagenese bedarf es eines molekularbiologischen Labors mit einer entsprechenden Umgangsgenehmigung für gentechnische Arbeiten.

Spezifität. Die ungerichtete Einführung von Mutationen findet i. d. R. nach dem Zufallsprinzip statt. Bei orts- und sequenzspezifischen Mutageneseverfahren wird vorab festgelegt, was man an der DNA verändern will.

Sensitivität. In der experimentellen Molekularbiologie kann nahezu an jeder Position einer Ziel-DNA eine Mutation eingefügt werden.

Fehlermöglichkeit. Als Chemikalien zur Erzeugung von Mutationen werden insbes. alkylierende Verbindungen mit hohem mutagenen und karzinogenem Potenzial eingesetzt. Die Personen, die eine In-vitro-Mutagenese durchführen, sind darüber aufzuklären.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Die In-vitro-Mutagenese hat sich zu einer molekularbiologischen Standardmethode entwickelt. Die Einführung speziell konzipierter Reagenziensysteme zur Mutagenese, hat zu einer weiten Verbreitung dieser molekularbiologischen Technologie beigetragen.

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Die rekombinante DNA-Technologie ermöglicht Gene als molekulare Klone zu isolieren, ihre Sequenz zu modifizieren, sie wieder zurück ins ursprüngliche System zu geben und ihre Funktion zu testen. Die In-vitro-Mutagenese ist dabei ein wichtiges Hilfsmittel, die die genetische Forschung an höheren Organismen revolutioniert hat.

Literatur. Lottspeich F, Zorbas H (Hrsg) (2008) Bioanalytik. 2. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg
Watson JD, Gilman M, Witkowski J, Zoller M (1993) Rekombinierte DNA. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin Oxford

In-vitro-Transkription

R. WEISKIRCHEN

Englischer Begriff. *in vitro* transcription; cell-free transcription

Definition. Bezeichnung für die spezifische Synthese von RNA im zellfreien System

Physikalisch-chemisches Prinzip. Als Matrize wird gereinigte DNA verwendet, die in spezielle Transkriptionsvektoren (► **Vektor**) einkloniert ist. Unter Einsatz eines Proteinextraktes, der alle für die spezifische ► **Transkription** essentiellen Proteinkomponenten, die vier Ribonukleotide, eine definierte Konzentration von Kationen (Mg^{2+} , K^+ etc.) und Pufferstoffen sowie eine geeignete ► **RNA-Polymerase** enthält, kann diese DNA *in vitro* transkribiert werden. Viele Vektoren tragen die Sequenzen von ► **Bakteriophagenpromotoren**, die meist die Klonierungsstellen („multiple cloning site“, Polylinker) flankieren und durch spezifische RNA-Polymerasen aus Phagen (z. B. T3-, T7-, SP6-Phagen) transkribiert werden können.

Einsatzgebiet. Experimentell wird die In-vitro-Transkription ausgenutzt um eine Funktionsanalyse von Transkriptionsfaktoren zu erforschen. Fehlt z. B. ein für die Transkription wichtiger Faktor, so werden keine Transkripte hergestellt.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Die In-vitro-Transkription wird in der Regel nur in der Grundlagenforschung eingesetzt.

Literatur. Lottspeich F, Zorbas H (Hrsg) (2008) Bioanalytik. 2. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

In-vitro-Translation

R. WEISKIRCHEN

Englischer Begriff. *in vitro* translation; cell-free translation

Definition. Bezeichnung für die spezifische Biosynthese von Proteinen im zellfreien System.

i Als Vorlage dient gereinigte mRNA, die in Gegenwart von Ribosomen, Proteinfaktoren, tRNA-Molekülen, Aminoacyl-Synthetasen, ATP, GTP, Aminosäuren in ein Proteinprodukt translatiert wird. Die notwendigen Komponenten werden insbesondere aus Retikulozytenlysaten von Kaninchen oder aus Weizenkeimlingen gewonnen. Komplementiert werden diese Lysate mit GTP, ATP bzw. einem ATP-regenerierenden System sowie Magnesiumionen. Die In-vitro-Translation wird eingesetzt, um Proteine einer neu isolierten mRNA zu erstellen, die z. B. zur Immunisierung bei der Herstellung von Antikörpern eingesetzt werden können.

In vivo

T. ARNDT

Englischer Begriff. *in vivo*; *in-vivo*

Definition. Untersuchungen bzw. Analysen, die im oder am lebenden Organismus durchgeführt werden.

i Bezeichnung für klinisch-chemische Analysen, die im oder direkt am lebenden Organismus durchgeführt werden, wie z. B. die Messung von Glukose in der Blutzirkulation mittels implantierbarer Glukosensonden. In-vivo-Analysen sind im klinisch-chemischen Labor im Vergleich zu den dort üblichen In-vitro-Untersuchungen (► **In vitro**) selten, ggf. auf intensivmedizinische Überwachungen beschränkt.

In-vivo-Effekte von Medikamenten

► **Drogen als Einflussgrößen**

Inzidenz

W.-R. KÜLPMANN

Englischer Begriff. incidence

Definition. Unter der Inzidenz einer Krankheit versteht man die Anzahl der Krankheitsfälle, die in einer bestimmten Zeit neu auftreten.

Iod

D. MEISSNER

Synonym(e). Jod

Englischer Begriff. iodine

Definition. Iod (chemisches Symbol: I) gehört zur Gruppe der Halogene, hat die Ordnungszahl 53 und ist ein essenzielles Spurenelement.

Struktur. Iod kommt in den Oxidationsstufen von -1 bis $+7$ vor. Im menschlichen Organismus liegt es hauptsächlich als Iodid oder als Bestandteil der Hormone ▶ **Triiodthyronin** und ▶ **Thyroxin** vor. Mehrere Isotope (^{123}I , ^{125}I , ^{131}I) werden zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken verwendet.

Molmasse. Relative Atommasse: 126,905

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Iod wird als Iodid oder organisch gebunden mit der Nahrung zugeführt, im proximalen Intestinaltrakt resorbiert und über das Blut in die Schilddrüse transportiert, wo es mit Hilfe eines Transporters, dem Natrium-Iodid-Symporter, in den Thyreozyten angereichert wird und nach Oxidation (▶ **Thyreoperoxidase**, TPO) zur Synthese der Schilddrüsenhormone ▶ **Triiodthyronin** (T_3) und ▶ **Tetraiodthyronin** (Thyroxin, T_4) beiträgt. In der Schilddrüse werden 75 % des Iods gespeichert. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich mit dem Urin, daneben mit Schweiß und Stuhl. Körperbestand: 10–20 mg. Bedarf: Männer 75 µg/Tag, Frauen 65 µg/Tag. Empfohlene Zufuhr: 200 µg/Tag (Schwangere 230, Stillende 260 µg/Tag). Tolerierbare Aufnahme pro Tag: 15 µg/kg KG. Iodreich sind Seefische, Lebertran, Milch, Eier, Vollkorn. Eine wichtige Iodquelle ist iodiertes Speisesalz.

Halbwertszeit. Schilddrüse, Ganzkörper: 138 Tage, diverse Organe: 7–14 Tage

Funktion und Pathophysiologie. Die größte Bedeutung hat Iod als Bestandteil der Schilddrüsenhormone. Die Hauptursache von Schilddrüsenfunktionsstörungen ist der Iodmangel, der in Mitteleuropa, auch in Deutschland, mit einer deutlichen Zunahme von Nord nach Süd weit verbreitet ist. Merkmale der unzureichenden Iodversorgung sind erhöhtes Wachstum der Schilddrüse (Struma) und die Bildung von kalten und heißen Knoten. Iodmangel in der Schwangerschaft kann zu schweren Schädigungen des Fötus führen (Unterfunktion der Schilddrüse, Kretinismus). Von Experten wird gefordert, dem Iodmangel durch den Einsatz von iodiertem Speisesalz zu begegnen. Empfohlen wird eine tägliche Aufnahme zwischen 180 und 250 µg Iod, abhängig von Alter und Bedarf. Nebenwirkungen in Form von Fehlfunktionen der Schilddrüse oder Allergien sind erst ab Mengen von mehr als 1 mg/Tag zu erwarten.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Urin

Probenstabilität. Proben nach Möglichkeit ohne Zeitverzug untersuchen oder sofort nach der Materialgewinnung einfrieren und bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ aufbewahren.

Präanalytik. Alle Geräte, Gefäße und Chemikalien müssen iodfrei sein. Nach dem Reinigen Tenside, welche die Analytik stören, sorgfältig abspülen (Triton X-100 stört nicht).

Analytik. Fotometrie (▶ **Sandell-Kolthoff-Reaktion**), Neutronenaktivierungsanlage (NAA), Ionenchromatographie

Konventionelle Einheit. µg/L

Internationale Einheit. µmol/L

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit. µmol/L = $0,00788 \times \mu\text{g/L}$, µg/L = $126,905 \times \mu\text{mol/L}$

Referenzbereich — Erwachsene. Serum: 40–80 µg/L (0,31–0,63 µmol/L), Urin: 20–70 µg/Tag, von der WHO gefordert mindestens 100 µg/L

Referenzbereich — Kinder. s. Erwachsene

Indikation. Verdacht auf Iodmangel

Interpretation. Die Iodversorgung wird durch die Bestimmung im Urin beurteilt. Die Ausscheidung soll mindestens 100 µg/L oder 150 µg/Tag betragen. Sie liegt in Deutschland jedoch nur bei 50–70 µg/L. MAK-Wert: 1 mg/m³ (0,2 mL/m³)

Diagnostische Wertigkeit. Beurteilung der Iodversorgung und des Iodstatus.

Literatur. Köhrle J (2002) Iod. In: Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K (Hrsg) Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, S 172–182

Zimmermann MB (2008) Iodine requirements and the risk and benefits of connecting iodine deficiency in populations. J Trace Med Biol 22:8192

Iodbestimmung nach Sandell-Kolthoff

▶ Sandell-Kolthoff-Reaktion

Ion

▶ Nettoladung

Ion, nicht-resonantes

▶ Massenspektrometrie

Ion, resonantes

▶ Massenspektrometrie

Ionen, mehrfach geladene

B. GÜSSREGEN

Englischer Begriff. multiple charged ions

i In der Massenspektrometrie erfolgt die Massentrennung von Ionen nach dem Masse/Ladungsverhältnis m/z . Doppelt oder mehrfach (n) geladene Ionen werden daher bei halber bzw. $1/n$ Masse detektiert.

Ionenaktivität

▶ Elektrolyte

Ionenaustausch

▶ Reinstwasser

Ionenaustauschchromatographie

T. ARNDT

Synonym(e). Anionenaustausch-Chromatographie; Kationenaustausch-Chromatographie; Ionenchromatographie; IC

Englischer Begriff. ion exchange chromatography; anion exchange chromatography; cation exchange chromatography; IC

Definition. Eine Form der ▶ **Flüssigkeitschromatographie**, die zur Analyse von Substanzen, die als Ionen vorliegen, eingesetzt wird.

i Die Trennung der Probenbestandteile beruht auf elektrostatischen Wechselwirkungen der Analyte mit der ▶ **stationären Phase**.

Diese enthält über eine Abstandsgruppe kovalent an eine polymere Matrix gebundene ionische Gruppen (z. B. $-\text{SO}_3^- \text{Na}^+$, $-\text{N}^+\text{R}_3\text{Cl}^-$). Während des Ionenaustauschprozesses werden die Gegenionen von der Oberfläche der stationären Phase (z. B. Na^+ oder Cl^-) gegen Analytionen (z. B. ► **Katecholamine** oder ► **5-Hydroxyindoleessigsäure**) ausgetauscht. Damit wird der Analyt aus der Probenmatrix abgetrennt und gleichzeitig auf der Ionenaustauscher-Oberfläche angereichert. Durch anschließende Elution mit einem Ion stärkerer Affinität zum Ionenaustauscher oder deutlich höherer Konzentration werden die Analytionen eluiert und bei Eintreffen im Detektor detektiert. Dabei bewirkt eine starke Affinität der Analytionen zu den ionischen Gruppen der stationären Phase eine lange Elutionszeit.

Unter Berücksichtigung der Ladung der ausgetauschten Ionen spricht man auch von Kationenaustausch-Chromatographie und Anionenaustausch-Chromatographie.

Werden anorganische Ionen getrennt und z. B. mit Leitfähigkeitsdetektoren nachgewiesen, bezeichnet man dies auch als Ionenchromatographie (IC).

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

Ionenbeziehung

H. FIEDLER

Synonym(e). Ionenbindung; elektrovalente Bindung

Englischer Begriff. ionic bond; electrovalent linkage

Definition. Die freien Carboxyl- und Aminogruppen eines Peptids oder Proteins liegen im physiologischen pH-Bereich in ionisierter Form vor. Die elektrostatischen Anziehungskräfte bezeichnet man als elektrovalente oder Ionenbindungen.

i Es handelt sich um die ionisierbaren Endgruppen der Peptidketten, die zweite Carboxylgruppe der sauren bzw. die zweite Amino- oder Guanidgruppe der basischen Aminosäuren. Es gibt einen kontinuierlichen Übergang zu den schwachen Anziehungskräften zwischen polaren Gruppen (Dipolen) und den London-van der Waalschen Dispersionskräften (► **Van-der-Waals-Kräfte**), die nur bei Atomabständen von $< 0,5$ nm wirksam werden und auf der Asymmetrie der Elektronenverteilung beruhen.

Die Unterschiede der elektrostatischen Kräfte der Proteine werden zu Trennverfahren genutzt, wie bei der ► **Ionenaustauschchromatographie**.

Ionenbindung

► **Ionenbeziehung**

Ionenchromatographie

► **Ionenaustauschchromatographie**

Ionenfalle

► **Massenspektrometrie**

Ionenmobilitätsspektrometrie

T. ARNDT

Synonym(e). Plasmachromatographie; IMS

Englischer Begriff. ion mobility spectrometry; IMS

Definition. Analysenmethode bei der chemische Verbindungen aufgrund ihrer Mobilität in der Gasphase und einem elektrischen Feld charakterisiert und quantifiziert werden können.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Ein Ionenmobilitätsspektrometer besteht stark vereinfacht aus einem Probenträger, einer Ionisierungsquelle, einem elektronischen Gitter, einer Driftröhre mit einer definierten Driftstrecke und einem Detektor.

Zunächst wird das zu untersuchende Probenmaterial durch Abwi-

schen des entsprechenden Objekts aufgenommen und auf eine Membran überführt oder mit Hilfe eines hierfür entwickelten Staubsaugers auf einem Membranfilter aus Teflon gesammelt. Nach Einbringen des Filters in das Analysensystem werden die adsorbierten Substanzen thermisch desorbiert und in die Gasphase überführt. Mit einem Strom eines Drift- oder Trägergases (gefilterte, trockene Umgebungsluft) werden die Gasmoleküle in die Reaktionskammer transportiert und durch Beschuss mit hochenergetischen Elektronen (^{63}Ni -Quelle als β -Strahler) ionisiert. Dabei entstehen positiv und negativ geladene Ionen. Zur Detektion positiver Ionen werden dem Driftgas Spuren von Nicotinamid beigemischt, welches als Reaktant in der Reaktionskammer fungiert. Dort überträgt das protonierte Nicotinamid ein Proton auf Analytmoleküle mit einer vergleichsweise höheren Protonenaffinität (z. B. die meisten Alkaloide). Alle 20 ms gelangen die Ionen über ein elektronisch angesteuertes und nur 200 μm offenes Gitter in die beheizte Driftstrecke. Unter dem Einfluss des elektrischen Feldes und entgegen dem Driftgasstrom werden die Ionen in Richtung der Kollektorelektrode beschleunigt. Unter definierten Bedingungen (Driftstrecke, Druck, Feldstärke, Temperatur etc.) wird die Driftgeschwindigkeit und damit die Driftzeit jedes Ions u. a. von dessen Masse und Ionengeometrie bestimmt. Die Driftzeit ist somit substanzspezifisch. Sie kann zur Identifizierung von Probenbestandteilen genutzt werden. Die Höhe des Messsignals ist dabei der Menge der vom Detektor registrierten Ionen und damit der Analytmenge proportional.

Zur Detektion von unter das ► **Betäubungsmittelgesetz** fallenden Substanzen wird im positiven Ionenmodus gearbeitet. Im negativen Modus werden z. B. organische Sprengstoffe detektiert.

Einsatzgebiet. Zivile und militärische Umweltüberwachung. Es handelt sich hierbei um die ursprüngliche Anwendung der Ionenmobilitätsspektrometrie mit sog. „Schnüffeldetektoren“, d. h. tragbaren Ionenmobilitätsspektrometern, die z. B. gasförmige Kampfstoffe direkt in der Umgebungsluft nachweisen (Spürpanzer „Fuchs“). Später wurde das Einsatzgebiet um die Detektion von Rauschmitteln und Sprengstoffen in forensisch-chemischen und kriminalistischen Laboratorien erweitert.

Untersuchungsmaterial. Fingernagelschmutz, Nasenabstriche, Pulver und Tabletten, Aufnahme von geringsten Drogenspuren von Oberflächen von Geräten und Instrumenten zur Drogenherstellung und -verteilung, Kleidungsstücken, Brief- und Paketsendungen durch Wischen oder Saugen (ohne Öffnung der Sendung).

Instrumentierung. Ionenmobilitätsspektrometer sind als Handgeräte für Vorortuntersuchungen und als Tischgeräte für das Labor verfügbar.

Spezifität. Die Spezifität ist hoch. Ein positives Analyseergebnis wird dennoch im Rahmen der Beweiskette aus Screening- und Bestätigungsanalyse durch eine zweite, von der IMS unabhängige Analysenmethode, wie GC-MS aber auch DC sowie FT/IR-Spektroskopie überprüft.

Sensitivität. Die Sensitivität ist außerordentlich hoch. Substanzmengen im ng- bis pg-Bereich sind nachweisbar.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Die Anschaffungskosten für ein Ionenmobilitätsspektrometer betragen 50.000–100.000 Euro. Die Kosten für Verbrauchsmaterialien sind gering (< 1 Euro). Der hohe Stellenwert der Methode bei der Verhinderung und Aufdeckung von Verbrechen rechtfertigen die insgesamt relativ hohen Analysenkosten (Apparat und Personal).

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Die IMS ist eine sehr schnelle, präzise und spezifische forensisch-chemische und kriminalistische Analysenmethode, die aus forensischer Sicht auf gleicher Ebene mit HPLC, GC und GC-MS gesehen wird.

Literatur. Keller T, Binz R, Regenscheit P et al (1996) Ionenmobilitätsspektrometrie. Kriminalistik 1:67–70, 137–141

Ionenpaar-Chromatographie

T. ARNDT

Englischer Begriff. ion-pair chromatography

Definition. Eine Form der Chromatographie, bei der den zu bestimmenden Ionen zumeist in der mobilen Phase ein Gegenion (mit entgegengesetzter Ladung) angeboten wird, sodass beide Ionen ein nach außen neutrales Ionenpaar bilden.

i Im klinisch-chemischen Labor wird gewöhnlich eine Kombination aus einer Umkehrphase (hydrophobe ▶ **stationäre Phase**) und einer wässrigen (hydrophilen) ▶ **mobilen Phase** eingesetzt. Für die Analyse von Säuren (Anionen) wird der mobilen Phase ein Tetraalkylammoniumsalz, für die Bestimmung von Basen (Kationen) ein Salz einer langkettigen organischen Säure (z. B. Octan- oder Octadecylsulfonsäure) zugesetzt.

Die Ionenpaare (Analyt und Gegenion) zeigen ein im Vergleich zum freien Analyten verändertes Retentionsverhalten (eher ladungsneutral und deshalb auf einer Umkehrphase besser retiniert), während jenes der nichtionischen Probenbestandteile nicht beeinflusst wird, sodass insgesamt eine bessere Trennung von Analyt und Matrixbestandteilen resultiert. Die Ionenpaarbildung wird durch die Dissoziationsgleichgewichte der sauren oder basischen Analyte, des Ionenpaarreaktes und des Ionenpaares beeinflusst. Durch Optimierung des pH-Werts der mobilen Phase kann dieses Dissoziationsgleichgewicht mit dem Ziel einer optimalen Trennung von Analyt und Matrixbestandteilen verschoben werden.

Die Ionenpaar-Chromatographie wird im klinisch-chemischen Labor u. a. zur Analyse der ▶ **Katecholamine** (und ihrer Metabolite) in Urin und Plasma mit ▶ **Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie** (HPLC) eingesetzt.

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

Ionenquelle

▶ **Massenspektrometrie**

Ionenselektive Elektrode

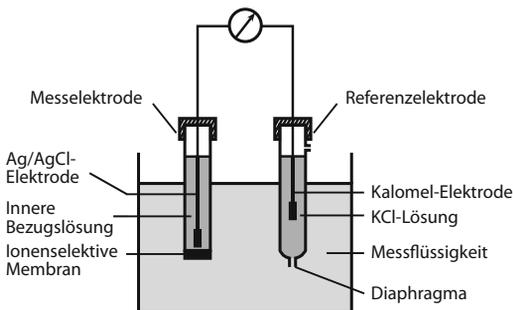
O. MÜLLER-PLATHE

Synonym(e). ISE; ionensensitive Elektrode

Englischer Begriff. ion-selective electrode

Definition. Elektrochemischer Sensor, der mit einem aktivitätsabhängigen Messsignal weitgehend spezifisch auf eine bestimmte Ionenart reagiert.

i Eine ionenselektive Messeinrichtung („Kette“) besteht aus zwei Elektrodeneinheiten, der eigentlichen ionenselektiven Messelektrode und der Referenzelektrode, die beide im Kontakt zur Messflüssigkeit stehen und mit einem Voltmeter verbunden sind. (▶ **Abb. 1**)



Ionenselektive Elektrode. **Abb. 1.** Prinzipieller Aufbau einer ionenselektiven Messkette

Messelektrode

Funktion: Grundlage der Ionenselektivität sind reversible Ionenbewegungen zwischen der Messlösung, der für die betreffende Ionenart penetrierbaren Membran und der inneren Bezugslösung, die eine konstante Zusammensetzung hat. Dabei entsteht ein Membranpoten-

zial, das auf Seiten der Messlösung mit der Referenzelektrode und aus der inneren Bezugslösung mit der Ag/AgCl-Elektrode abgeleitet wird. Aus der ▶ **Nernst-Gleichung** [Hermann Walter Nernst (1854–1941), deutscher Physikochemiker, Nobelpreis 1920] ergibt sich bei konstanter Ionenaktivität der inneren Bezugslösung und unter Berücksichtigung unspezifischer Diffusionspotenziale (E') das Gesamtpotenzial E der Messkette:

$$E = E' + \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \cdot \ln \alpha_n$$

R = allgemeine Gaskonstante [8,31431 J K⁻¹ mol⁻¹]; T = Abs. Temperatur [K, Kelvin]; F = Faraday-Konstante [96487 C·mol⁻¹]; z = Ladungszahl; $\ln 10 = 2,303$

Für die Messtemperatur von 37 °C (310,15 K) ergibt sich für einwertige Ionen $E = E' + 61,5 \lg \alpha_n$.

61,5 mV ist der sog. Nernst-Faktor und gibt die theoretische Steilheit der Elektrode bei 37 °C an. Für zweiwertige Ionen beträgt er 30,77 °C. Praktisch bedeutet das: Bei Aktivitätsänderung um eine Zehnerpotenz nimmt die Spannung theoretisch um 61,5 bzw. 30,8 mV zu oder ab. Diese Werte werden fast nie vollständig erreicht. Die *tatsächliche Steilheit*, oft als „sensitivity“ oder „slope“ bezeichnet, beträgt in der Regel 90–98 % des theoretischen Wertes und wird ebenso wie E' durch eine Zweipunktkalibration erfasst und ausgeglichen. Das Potenzial der Messelektrode wird in der Regel mit einer Silber-/Silberchlorid-Elektrode, einem thermisch oder elektrolytisch mit AgCl beschichteten Silberstift, abgeleitet. Als innere Bezugslösung dient meistens 0,1 m KCl-Lösung.

Selektivität: Ionenselektive Membranen reagieren nicht absolut spezifisch auf die zu bestimmende Ionenart. In geringerem Umfang beteiligen sich ähnlich strukturierte Ionen am Übertritt in die Membran, vergrößern die gemessene Spannung und täuschen zu hohe Messwerte vor. Die bekanntesten Beispiele hierfür sind der Natriumfehler der pH-Glaselektrode und der Ca²⁺-Einfluss auf die Magnesiumelektrode. Der Einfluss von Störionen wird in der Nikolski-Gleichung, einer Erweiterung der Nernst-Gleichung, durch den Selektivitätskoeffizienten K_{xy} ausgedrückt, der möglichst klein sein sollte [Einzelheiten s. IFCC (2000)]. Mangelnde Selektivität wirkt sich vor allem im niedrigen Konzentrationsbereich störend aus und erhöht die Nachweisgrenze für das interessierende Ion.

Interferenzen: Sie entstehen vor allem durch Proteinablagerungen und Netzmittelreste an der Membran und beeinträchtigen die Reproduzierbarkeit. Sie sind durch geeignete Spülung zu vermeiden.

Ansprechzeit: Definiert als das Intervall zwischen dem Zeitpunkt, da die Probe die Membran bedeckt und dem Augenblick, da die Spannungsänderung den Wert 0,1 mV/min erreicht.

Referenzelektrode und Flüssigkeitsverbindung

Die Referenzelektrode besteht aus einer inneren Elektrode (Kalomelektrode [Hg/Hg₂Cl₂] oder Ag/AgCl), die in eine konzentrierte KCl-Lösung (3,5–4,0 m) eintaucht. Diese muss zur Messflüssigkeit so abgegrenzt sein, dass eine möglichst unveränderliche, leitende Verbindung zwischen dieser und der KCl-Lösung entsteht. Diese Flüssigkeitsverbindung kann statisch ausgebildet sein („Diaphragma“ z. B. aus keramischer Fritte oder Cellophanmembran) oder sie ist – besonders vorteilhaft für Messungen im Blut – dynamisch gestaltet, indem zu jeder Messung frische KCl-Lösung in geringen Mengen an die Phasengrenze gefördert wird. An der Flüssigkeitsverbindung bildet sich ein Phasengrenzpotenzial aus, vorwiegend durch unterschiedliche Diffusionsgeschwindigkeiten der beteiligten Ionen, aber auch durch Einflüsse seitens der Erythrozyten. Dieses muss möglichst konstant gehalten werden (E' in o.a. Gleichung!). Hochkonzentrierte KCl-Lösung führt zu annähernd gleichen Diffusionspotenzialen sowohl gegenüber Kalibrationslösungen als auch gegenüber Blut. Die dennoch bestehende bleibende Differenz wird als *Residualpotenzial* bezeichnet und entspricht mit ~1,4 mV z. B. einer pH-Differenz von -0,02.

Eine Referenzelektrode kann gleichzeitig mehreren Messelektroden, z. B. pH und Elektrolyten zugeordnet sein.

Kalibration

Ionenselektive Elektroden werden mit zwei sekundären Standardlösungen kalibriert, deren Zusammensetzung auf international anerkannte Referenzmaterialien zurückführbar sein soll |▶ **pH-Wert**

(Blut). Oft wird mit kompliziert zusammengesetzten Gebrauchsstandards gearbeitet, die die gleichzeitige Kalibrierung mehrerer Elektroden einer Messkammer (pH und Elektrolyte) zulassen.

Mit ionenselektiven Elektroden wird bei Einsatz im unverdünnten Probenmaterial primär die molale Aktivität gemessen. Zum Zusammenhang zwischen dieser und der in der medizinischen Diagnostik üblichen molaren Substanzkonzentration ► **Elektrolyte**.

Elektrodenarten

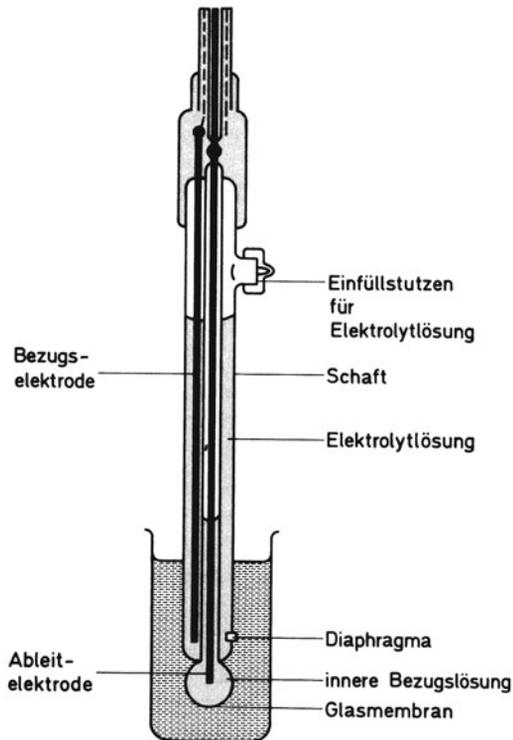
1. Glaselektrode

a) pH-Messung

Die Glaselektrode ist bei weitem die älteste ionenselektive Elektrode. Zuerst entwickelt im Jahr 1909 durch Haber [Fritz Haber (1868–1934), deutscher Chemiker, Nobelpreis 1918], erhielt sie die für pH-Messungen im Blut ausgereifte Form um 1960. pH-sensitive Glasmembranen (0,01–0,1 mm dick) sind aus Siliciumdioxid gefertigt, dem etwa 20–25 % Alkalimetalloxide (Na_2O oder Li_2O) und 6–7 % CaO zugesetzt sind, und zeichnen sich durch hohes Quellungsvermögen mit Ausbildung einer oberflächlichen Gelschicht aus, in die H^+ -Ionen reversibel eindringen können. Der bekannte „Alkalifehler“, mangelnde Selektivität gegenüber Na^+ in pH-Bereichen über 8, konnte bei neueren Elektroden mit einem Selektivitätskoeffizienten von 10^{-15} eliminiert werden.

Durch spezielle Gestaltungen wurde die pH-Elektrode an besondere Anforderungen angepasst:

Bei der Einstabelektrode (► Abb. 2) ist die Referenzelektrode mit der KCl-Lösung mantelförmig um den Schaft der Glaselektrode angeordnet und hat seitlich ein Keramik-Diaphragma. Dieser Typ ist geeignet für Messungen in wässrigen Lösungen sowie im Urin, in Sekreten und Punktaten. Der Messbereich umfasst pH 1–13. Anzeige von einer Dezimalstelle. Erforderliches Probenvolumen einige Milliliter.



Ionenselektive Elektrode. Abb. 2. Einstab-pH-Elektrode [aus Müller-Plathe, O (1982) Säure-Basen-Haushalt und Blutgase. 2. Aufl., Thieme Stuttgart]

Bei Blut-pH-Messungen (► **Blutgasanalyse**) sind besondere Anforderungen zu erfüllen:

- Messbereich 6,5–8,0
- Höchste Genauigkeit, Anzeige von 3 Dezimalstellen
- Probenvolumen < 100 μL
- Vermeidung von Luftkontakt bei Einfüllung und Messung der Probe
- Temperierung der gesamten Messkette auf $37 \pm 0,1$ °C
- Automatische Spülung und Kalibrierung

Diesen Anforderungen wird dadurch entsprochen, dass in temperierter Umgebung entweder die *sensitive Membran als Glaskapillare* ausgebildet ist, die von der inneren Bezugslösung mit ableitender Elektrode ummantelt ist, oder dass die *Messkammer als Kapillare* mit seitlichen Öffnungen gestaltet wird, denen die Messelektrode und die Referenzelektrode fest aufsitzen. Bei dieser Anordnung ergibt sich die Möglichkeit, mehrere Elektroden in einer Kammer zu kombinieren und sie mit einer gemeinsamen Referenzelektrode zu betreiben, wie es bei modernen Blutgas-pH-Elektrolyt-Analysatoren in miniaturisierter Form üblich ist.

b) Natriumbestimmung

Na^+ -selektive Glaselektroden enthalten neben Siliciumdioxid als Grundsubstanz einen relativ hohen Anteil Aluminiumoxid und nur 11 % Na_2O . Sie sind weitgehend selektiv gegenüber K^+ und H^+ . Räumliche Anordnung für Messungen im Blut entsprechend der Blut-pH-Messung.

2. Flüssigmembranelektrode mit neutralem Carrier

In eine Matrix aus wasserunlöslichem Plasticizer und PVC ist ein Ionophor (z. B. eine makrozyklische Substanz) gelöst, in dessen Hohlraumstruktur das zu messende Ion „passt“ und damit dieses durch eine Membran transportieren kann. Bekannte Beispiele: Valinomycin für K^+ , ETH 1001 für Ca^{2+} , ETH 5220 oder ETH 7025 für Mg^{2+} ,

3. Flüssigmembran mit hydrophobem geladenem Carrier

a) anionisch, z. B. Bis-(di-p-octylphenylphosphat) für Ca^{2+} , Methylmomsensin für Na^+

b) kationisch, z. B. quarternäre Ammoniumsalze für Cl^- .

4. **Festkörperelektroden** enthalten in der Membran kristallines Material, bevorzugt Halogensalze wie z. B. Silberchlorid für die Chloridbestimmung auf der Hautoberfläche oder Lanthanfluorid für die Fluoridbestimmung. Die Elektrode reagiert auf den Bestandteil in der Probe, der mit einer der Komponenten in der Membran das geringste Löslichkeitsprodukt hat.

5. **Ionenselektive Feldeffekt-Transistoren (ISFET)** sind im eigentlichen Sinne keine Elektroden. Es handelt sich um Feldeffekt-Transistoren, deren Eingangsisolator mit einer ionensensitiven Schicht bezogen ist. Die enge Integration von ionenselektiver Membran und Verstärker ermöglicht eine sehr weitgehende Miniaturisierung, die eine Anwendung im Bereich der patientennahen Diagnostik begünstigt.

Literatur. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) (2000) Use of ion-selective electrodes for blood-electrolyte analysis. Recommendations for nomenclature, definitions and conventions. Clin Chem Lab Med 38:363–370

Ionensensitive Elektrode

- Ionenselektive Elektrode

Ionenstärke

- Elektrolyte

Ionensuppression

B. GÜSSREGEN

Englischer Begriff. ion suppression

Definition. In der ► **LC-MS** Unterdrückung der Ionisierung (► **Massenspektrometrie**) eines Analyten durch Matrixkomponenten (► **Matrix**)

ⓘ Nicht abgetrennte Matrixkomponenten können in der LC-MS-Analytik zur Verminderung des Messsignals und damit zu falschen quantitativen Ergebnissen führen. Ionensuppression kann durch Probenvorbereitung (Extraktion, Proteinfällung) und durch Anpassung

der HPLC-Methode z. B. durch eine verlängerte Retentionszeit vermieden bzw. durch die Verwendung von deuterierten internen Standards (► **Isotopenverdünnung**) ausgeglichen werden.

Literatur. Annesley TM (2003) Ion Suppression in Mass Spectrometry. Clin Chem 49,1041–1044

Ionisierungsmethoden (sanfte)

► Massenspektrometrie

Ionogramm

► Wasserhaushalt

Ionophor

T. ARNDT

Englischer Begriff. ionophor

Definition. Bezeichnung für meist makrozyklische Verbindungen mit im allg. Molmassen < 2000 g, die reversibel Chelate oder Komplexe mit Ionen bilden und aufgrund ihrer relativ hydrophoben Oberfläche diese als Carrier durch sonst für Ionen undurchlässige Membranen transportieren können (nach Falbe und Regitz 1990). S. a. ► **Ionen-selektive Elektrode**.

Literatur. Falbe J, Regitz M (1990) Römpf Chemie Lexikon, Band H-L. Thieme, Stuttgart New York

Ion(t)ophorese

► Schweißanalytik

IP-Adresse

O. COLHOUN

Definition. Zahlenkombination aus vier Dezimalzahlen von 0–255, jeweils durch einen Punkt getrennt, die jeden Computer im Internet eindeutig identifiziert (z. B. „172.49.30.2“).

Die Zuordnung von Namen für einen Rechner (z. B. „www.dgkl.de“) zu einer IP-Adresse erfolgt durch ► **DNS** (Domain Name Server). Bei fest mit dem Internet verbundenen Rechnern ist die IP-Adresse im Allgemeinen unveränderlich, während bei Einwahl über einen Internet-Provider für jede Sitzung eine neue IP-Adresse aus einer Liste verfügbarer Adressen vergeben wird.

¹³¹I-Polyvinylpyrrolidin-Test

► Gordon-Test

¹³¹I-PVP-Test

► Gordon-Test

IR-Absorptionsspektrometrie/-spektroskopie

► Infrarot-Spektrometrie

IRMA

► Immunradiometrischer Assay

Irreguläre Antikörper

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, C. GÖTTING, M. SCHMIDT

Synonym. Nicht-natürliche Antikörper

Englischer Begriff. irregular antibody

Definition. Nicht ubiquitär vorhandener Antikörper gegen körperfremde Erythrozytenantigene

Irreguläre Antikörper sind eine Gruppe von Alloantikörpern, die gegen fremde, nicht auf der Oberfläche der eigenen Erythrozyten vorhandenen Blutgruppenstrukturen gerichtet sind (► **Blutgruppenantikörper**). Sie werden auch als „nichtnatürliche“ Antikörper bezeichnet, da sie im Gegensatz zu den natürlichen Antikörpern oder Isoagglutininen nicht obligat bei jeder erwachsenen Person zu finden sind. Irreguläre Antikörper entstehen nach Kontakt mit immunogenen Blutgruppenstrukturen, die nicht auf den eigenen Erythrozyten zu finden sind und so als fremde Struktur vom Immunsystem identifiziert werden. Dieser Kontakt entsteht entweder während der Schwangerschaft durch Übertritt fetaler Erythrozyten in den mütterlichen Blutkreislauf oder durch transfundierte zelluläre Blutkomponenten. Während der Schwangerschaft und bei Bluttransfusionen kommt es immer zu einem Kontakt mit fremden Antigenen auf der Erythrozytenoberfläche, da mehr als 300 unterschiedliche Erythrozytenantigene bekannt sind, von denen die meisten nicht transfusionsmedizinisch bei der Auswahl von zu transfundierenden Blutkomponenten berücksichtigt werden können. Der Kontakt fremder Erythrozytenantigene führt allerdings nicht zwangsläufig zur Bildung von Antikörpern gegen diese Erythrozytenantigene. Die Immunisierungswahrscheinlichkeit und damit auch die Notwendigkeit zur Berücksichtigung von Antigenen im Rahmen von Transfusionen unterscheiden sich je nach Antigen. Das Rhesusmerkmal D (► **Rhesusfaktor**) ist für rhesusnegative Menschen ein sehr starkes Antigen, gegen welches mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eine Antikörperbildung erfolgt. Irreguläre Antikörper können zu hämolytischen Transfusionszwischenfällen oder auch zu Neugeborenenerythroblastosen führen und müssen während der Schwangerschaft und bei Transfusionen berücksichtigt werden. Die Erkennung irregulärer Antikörper gegen erythrozytäre Antigene im Serum des Patienten erfolgt durch den Antikörpersuchtest. Der Antikörpersuchtest ist Bestandteil jeder Blutgruppenbestimmung und jeder serologischen Verträglichkeitsprobe (► **Kreuzreaktivität**).

Literatur. Eckstein R (2005) Immunhämatologie und Transfusionsmedizin. Urban & Fischer, München
Metaxas-Bühler M (1993) Blutgruppen und Transfusionsmedizin. Verlag Hans Huber, Bern Göttingen Toronto Seatle
Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (Hrsg) (2004) Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik. 3. Auflage, Springer Berlin Heidelberg New York

Irrtumswahrscheinlichkeit α

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

Synonym(e). Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art

Englischer Begriff. level of significance; significance level; type I error probability

Definition. Die Irrtumswahrscheinlichkeit α ist die Wahrscheinlichkeit für den ► **Fehler 1. Art**, d. h. die Wahrscheinlichkeit für die Ablehnung der ► **Nullhypothese**, obwohl diese richtig ist.

Wird vor dem Versuch eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ (5 %) gewählt, so bedeutet dies, dass im Durchschnitt in 5 von 100 gleichartigen Experimenten der statistische Test (► **Test, statistischer**) zu einer fälschlichen Ablehnung der Nullhypothese führt, d. h., für den Fall, dass die Nullhypothese zutrifft, wird sie mit 5 %iger Wahrscheinlichkeit irrtümlicherweise abgelehnt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit α entspricht im diagnostischen Test (► **Test, diagnostischer**) der Wahrscheinlichkeit für ein falsch-positives Testergebnis (► **Testergebnis, falsch-positives**) und berechnet sich dort als $(1 - \text{Spezifität})$ (► **Spezifität, diagnostische**).

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

Irrtumswahrscheinlichkeit β

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

Synonym(e). Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art

Englischer Begriff. level of significance; significance level; type II error probability

Definition. Die Irrtumswahrscheinlichkeit β ist die Wahrscheinlichkeit für den ► Fehler 2. Art, d. h. die Wahrscheinlichkeit für die Beibehaltung der ► Nullhypothese, obwohl die ► Alternativhypothese richtig ist.

i Die Irrtumswahrscheinlichkeit β entspricht im diagnostischen Test (► Test, diagnostischer) der Wahrscheinlichkeit für ein falsch-negatives Testergebnis (► Testergebnis, falsch-negatives) und berechnet sich dort als $(1 - \text{Sensitivität})$. Die Sensitivität (► Sensitivität, diagnostische) lässt sich demnach als $(1 - \beta)$ darstellen; diese Größe wird im Zusammenhang mit statistischen Tests (► Test, statistischer) als ► Power bezeichnet.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit β lässt sich in praktischen Situationen lediglich anhand von Modellrechnungen abschätzen. Eine solche Simulationsrechnung kann zur Fallzahlplanung verwendet werden.

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

IR-Spektrenbibliothek

► Infrarot-Spektrometrie

IR-Spektrometrie/-Spektroskopie

► Infrarot-Spektrometrie

IS

► Standard, interner

ISBT

► International Society of Blood Transfusion

ISBT-Collection 203

► Indian(IN)-Blutgruppensystem

ISBT collection 205

► Knops-Blutgruppensystem

ISBT 004.010

► V-Antigen

ISBT 006.015

► Kx-Blutgruppensystem

ISBT 007

► Lewis(Le)-Blutgruppensystem

ISBT 022.005

► York-Antigen

ISBT 901.001

► Vel-Antigen

Ischämie-modifiziertes Albumin

► Kobaltbindungsassay, Albumin

Ischämie-Test

T. ARNDT

Synonym(e). Laktat-Ischämie-Test, Ischämischer Laktat-Ammoniak-Test, McArdle's test

Englischer Begriff. lactate-ischemia test; lactate-ammonia-exercise ratio; LAER; McArdle's disease test

Definition. Funktionstest zur Erkennung von Störungen des muskulären Kohlenhydratstoffwechsels bei Patienten mit Muskelschmerzen und schneller Ermüdung.

Durchführung.

- Nach 8-stündiger Fastenperiode Blutdruckmanschette am Oberarm anlegen
- Butterfly legen
- Blutentnahme zur Bestimmung der basalen Laktat- und Ammonium-Konzentration
- Manschette bis zum doppelten systolischen Blutdruck aufpumpen
- 1 min rhythmischer Faustschluss ($\sim 1 \times /s$) mit maximaler Kraft
- Druck ablassen
- Blutentnahme nach 1, 3, 5, 10, 20 min
- Laktat- und Ammonium-Konzentrationsbestimmung

Nicht selten werden Modifikationen des Tests angewandt.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. ► Laktat: NaF-Plasma, ► Ammonium: EDTA-Plasma

Probenstabilität. Beide Analyte sind bei Raumtemperatur instabil. Plasma in gekühlter Zentrifuge abzentrifugieren und gefroren bis zur Analyse aufbewahren (► Laktat, ► Ammonium).

Präanalytik. Patient 8 h nüchtern

Analytik. ► Laktat, ► Ammonium

Referenzbereich-Erwachsene. ► Laktat, ► Ammonium

Interpretation. Normalbefund: Laktatanstieg > 100 % des Basalwerts, Ammoniumanstieg $> 0,7$ % des Laktatanstiegs.

Ausbleibender Laktatanstieg: Hinweis auf Glykogenosen Typ III, V, VII.

Ausbleibender Ammoniumanstieg: Hinweis auf Myoadenylat-Deaminasemangel.

Ausbleibender Laktat- und Ammoniumanstieg: unzureichende Muskelarbeit, Parese.

Test birgt die Gefahr einer Provokation einer Rhabdomyolyse. Seine Resultate sind nicht selten schwer interpretierbar. Letztlich hilft er bei der Indikationsstellung zu einer Muskelbiopsie oft nicht weiter [Knop (2004)].

Literatur. Livingstone C, Chinnery PF, Turnbull DM (2001) The ischaemic lactate-ammonia test. Annals of Clinical Biochemistry (Review). Ann Clin Biochem 38:304–310.

Knop KC, Rosenkranz T, Vogel P (2004) Muskelkrankheiten des Erwachsenenalters – Symptomatik, moderne Diagnostik, Therapie. Ärztekammer Hamburg, Ärzteblatt online (10.04.2004) 162–173

Ischämischer Laktat-Ammoniak-Test

► Ischämie-Test

ISE

► Ionenselektive Elektrode

ISI

► International Normalized Ratio

ISI

► International Sensitivity Index

ISO

► International Organization for Standardization; ► DIN EN ISO

Isoagglutinine

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, C. GÖTTING, M. SCHMIDT

Englischer Begriff. iso-agglutinins

Definition. Ubiquitär vorkommende Antikörper gegen fremde, nicht auf der Oberfläche der eigenen Erythrozyten vorhandene Blutgruppenstrukturen

I Isoagglutinine sind eine Gruppe von Alloantikörpern, die gegen fremde, nicht auf der Oberfläche der eigenen Erythrozyten vorhandenen Blutgruppenstrukturen gerichtet sind und bei jedem erwachsenen Individuum vorkommen. Aufgrund ihrer ubiquitären Verbreitung bezeichnet man sie auch als „natürliche Antikörper“ im Gegensatz zu den nicht-natürlichen oder irregulären Alloantikörpern (**► irreguläre Antikörper**), die nicht bei allen erwachsenen Personen zu finden sind. In der Regel handelt es sich bei den Isoagglutininen um eine Mischung von IgM, IgG und IgA, wobei der IgM-Anteil deutlich überwiegt und in Gegenwart von Komplement Hämolyse auslösen kann. Klassische Isoagglutinine sind die Antikörper Anti-A und Anti-B im **► AB0-Blutgruppensystem**. So weisen Menschen der Blutgruppe A das Isoagglutinin Anti-B auf, während bei Personen mit der Blutgruppe B Anti-A-Isoagglutinine nachweisbar sind. Personen der Blutgruppe 0 besitzen im Serum sowohl Anti-A als auch Anti-B, während bei Personen mit der Blutgruppe AB keine Isoagglutinine nachzuweisen sind. Die Isoagglutinine sind nicht von Geburt an vorhanden, sondern werden erst in den ersten Lebensmonaten gebildet. Hintergrund ist, dass Isoagglutinine wie alle anderen Antikörper als Leistung des Immunsystems nach Kontakt mit fremden Antigenen entstehen und nicht genetisch präformiert sind. Das ubiquitäre Vorkommen der Isoagglutinine ist durch die weite Verbreitung von AB0-ähnlichen Substanzen bei unterschiedlichen Lebewesen bedingt. Die Glykoproteine des AB0-Systems, gegen die die Isoagglutinine gerichtet sind, finden sich nicht nur auf humanen Erythrozyten, sondern beispielsweise auch in großer Anzahl auf der Oberfläche verschiedener Bakterien. Eine Antikörperbildung gegen nicht körpereigene A- und B-Kohlenhydratstrukturen erfolgt nach Kontakt zu diesen Strukturen, z. B. während der bakteriellen Besiedlung des Darms in den ersten Lebensmonaten. So sind bei mehr als 90 % der Kinder im Alter von 6 Monaten die korrespondierenden Isoagglutinine nachweisbar. Die Titer der Isoagglutinine erreichen ihr Maximum in der Regel im Alter von 5–7 Jahren und nehmen mit zunehmendem Alter kontinuierlich ab. Wegen der ubiquitären Verbreitung von Isoagglutininen gegen fremde A- und B-Zuckerstrukturen müssen bei Transfusionen zur Vermeidung von tödlichen Transfusionszwischenfällen immer die Isoagglutinine berücksichtigt werden. Auch bei der **► Blutgruppenbestimmung** ist der Nachweis der AB0-Antigene und der antigenkonträren Isoagglutinine erforderlich (Serumgegenprobe). Die Titer, also die Antikörperkonzentration, der Isoagglutinine unterliegt großen interindividuellen Schwankungen, wobei bei Anti-A-Isoagglutininen im Allgemeinen höhere Titer nachweisbar sind als bei Anti-B-Isoagglutininen. Mit Ausnahme von Personen mit der Blutgruppe AB ist die Abwesenheit von Anti-A- und Anti-B-Isoagglutininen ein extrem seltenes Ereignis. Bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie sind Anti-A- und Anti-B-Isoagglutinine häufig nur in sehr geringen Konzentrationen nachweisbar, während sie bei beim X-chromosomal vererbten Wiskott-Aldrich-Syndrom ganz fehlen. Ursächlich hierfür ist ein Defekt in der Immunantwort bei diesen Patienten, die nicht in der Lage sind, Antikörper gegen Polysaccharidantigene zu bilden, während die Immunreaktion auf Proteinantigene häufig nicht betroffen ist. Folglich bilden diese Patienten auch keine Isoagglutinine gegen AB0-Glykostrukturen. Niedrige Isoagglutinin-Titer werden manchmal auch bei immunsupprimierten Personen nachgewiesen.

Literatur. Eckstein R (2005) Immunhämatologie und Transfusionsmedizin. Urban & Fischer, München
Metaxas-Bühler M (1993) Blutgruppen und Transfusionsmedizin. Verlag Hans Huber, Bern Göttingen Toronto Seattle
Mollison PL, Engelfriet CP (1993) Blood transfusion in clinical medicine. Blackwell Scientific Publications, London

Isoamylase

► Amylase

Isobare

B. GÜSSREGEN

Englischer Begriff. isobar

Definition. Moleküle mit gleicher Molmasse

I Als Isobare werden in der **► Massenspektrometrie** Moleküle mit unterschiedlicher Summenformel, aber gleicher Molmasse bezeichnet. Die Benzodiazepine Clonazepam (C₁₅H₁₀ClN₃O₃) und Bromazepam (C₁₄H₁₀BrN₃O) besitzen beide eine monoisotopische Masse (**► Masse, monoisotopische**) von 315,0 g/mol und sind damit isobar.

Isocitrat-Dehydrogenase

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

Synonym(e). EC 1.1.1.42; ICDH

Englischer Begriff. isocitrate dehydrogenase; ICD; ICDH

Definition. Das mit zwei Isoenzymen und höchster spezifischer Gewebeaktivität in der Leber vorkommende, die oxidative Decarboxylierung von D-Isocitrat zu 2-Oxoglutarat katalysierende Enzym diente früher im Serum als Kenngröße der Leberzellnekrose.

Molmasse. 64 kDa

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Neben einem zytoplasmatischen (löslichen), NADP⁺-verbrauchenden Isoenzym (EC 1.1.1.42) tritt ein weiteres Isoenzym (EC 1.1.1.41) in Mitochondrien auf, wo es in den Citronensäurezyklus eingeschaltet ist und NAD⁺ als Koenzym benötigt. Beide Isoenzyme (mitochondrial und zytoplasmatisch) bestehen aus zwei identischen Untereinheiten, katalysieren die oxidative Decarboxylierung von D-Isocitrat über Oxalsuccinat als Zwischenprodukt zu 2-Oxoglutarat (α-Ketoglutarat) unter Abspaltung von CO₂ und Reduktion von NADP⁺ zu NADPH + H⁺. Das Enzym benötigt divalente Kationen (Mn²⁺, Mg²⁺ oder Co²⁺) zur Aktivierung. Außer in der Leber kommen höhere Aktivitäten in Myokard, Skelettmuskel, Niere, Magenschleimhaut, Thrombozyten und Erythrozyten vor. Das im Serum vorkommende Enzym ist zytoplasmatischen Ursprungs, weitgehend leberspezifisch und besitzt eine kurze Halbwertszeit (~1 h).

Halbwertszeit. ca. 1 h

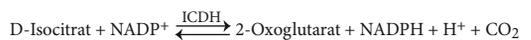
Funktion und Pathophysiologie. Hohe spezifische Gewebeaktivität und zytoplasmatische Lokalisation führen bei Parenchymzellschädigungen zu einem frühzeitigen und massiven Austritt des Enzyms in die sinusoidale Strombahn und mithin in die Zirkulation.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Citrat-Plasma

Probenstabilität. Das Enzym ist bei Raumtemperatur ca. 6 h, bei 4 °C etwa 2 Wochen stabil.

Präanalytik. Serum ist sofort vom Zellkuchen zu trennen, da **► Thrombozyten** hohe ICDH-Aktivität enthalten. Hämolyse und Lipämie stören.

Analytik. Die Aktivitätsbestimmung erfolgt im einfachen optischen Test gemäß folgender Reaktion:



Die Reduktionsrate von NADP⁺, gemessen an der Absorptionszunahme pro Zeiteinheit bei 334, 340 oder 366 nm, ist der ICDH-Aktivität proportional.

Referenzbereich — Erwachsene. Messtemperatur 37 °C: 3,0–8,5 U/L (0,05–0,14 µkat/L). Keine Geschlechts- und Altersabhängigkeit.

Referenzbereich — Kinder. Neugeborene haben in den ersten Tagen eine etwa 4-fach höhere Aktivität.

Indikation.

- Diagnose von Leberzellnekrosen bei viraler Hepatitis, infektiöser Mononukleose und toxischen Lebererkrankungen
- Differenzierung erhöhter AST-Aktivitäten zwischen hepatischer und myokardialer Ursache.

Interpretation. ICDH wurde früher als sensitiver Indikator der Leberparenchymschädigung eingesetzt, wobei das zytoplasmatische, NADP⁺-abhängige Enzym das diagnostisch relevante Isoenzym ist.

Diagnostische Wertigkeit. Anstiege im Serum haben sehr hohe Leberspezifität. Keine Erhöhungen finden sich bei unkompliziertem Myokardinfarkt, Nieren- und Lungenerkrankungen sowie in der Gravidität. Schwere Myokardinfarkte mit Stauungsleber und hypoxischem Parenchymschaden können zu ICDH-Aktivitätsanstiegen führen. Heute wird das Enzym nicht mehr in der Leberdiagnostik eingesetzt, u. a. weil niedrige Serumaktivitäten und sehr kurze Halbwertszeiten (~1 h) nachteilig sind.

Isoelektrische Fokussierung

R. WESTERMEIER

Synonym(e). Elektrofokussierung; IEF

Englischer Begriff. isoelectric focusing; IEF

Definition. Bei der isoelektrischen Fokussierung werden Proteingemische in einem pH-Gradienten elektrophoretisch aufgetrennt. Mit dieser Methode lassen sich die isoelektrischen Punkte von Proteinen bestimmen. Man erreicht dabei eine außerordentlich hohe Auflösung, weil die Proteine im elektrischen Feld an ihren isoelektrischen Punkten scharf gebündelt (fokussiert) werden.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Bei der isoelektrischen Fokussierung ist es theoretisch (aber nicht immer unter praktischem Aspekt) unwichtig an welcher Position innerhalb des pH-Gradienten die Probe aufgegeben wird. Proteine mit einem höheren ▶ **isoelektrischen Punkt** als der gewählte pH-Wert erhalten positive Nettoladung(n), Proteine mit niedrigerem isoelektrischem Punkt negative Nettoladung(n) (▶ **Abb. 1**). Im elektrischen Feld wandern die positiv geladenen Analyte solange in Richtung ▶ **Kathode** und die negativ geladenen Moleküle solange an die ▶ **Anode**, bis sie an ihren isoelektrischen Punkten angelangt sind und eine Nettoladung von Null bekommen, die sie elektrophoretisch unbeweglich macht. Ein Standardgemisch von Proteinen mit bekannten isoelektrischen Punkten kann im gleichen Gel wie die Analysenproben getrennt werden (unterschiedliche Spuren für Standard und jede Probe) und dient der Ermittlung der isoelektrischen Punkte der Probenproteine durch Vergleich der Position der Standardproteine und der Probenproteine in Bezug zur Probenaufgabestelle.

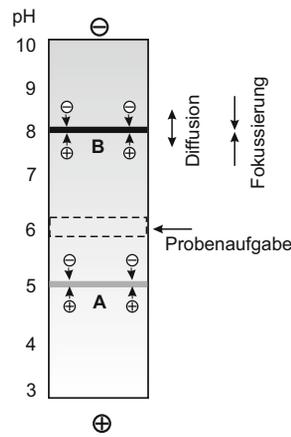
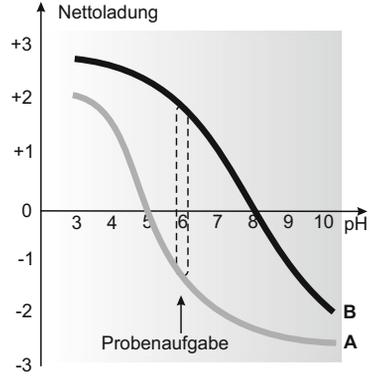
Die Methode erzeugt scharf gebündelte Proteinzonen, weil sie der Diffusion entgegenwirkt: Diffundiert ein Protein von seinem isoelektrischen Punkt weg, bekommt es wieder eine Nettoladung und wandert sofort wieder elektrophoretisch zum isoelektrischen Punkt zurück, wo es wieder entladen wird. Dadurch wird auch eine sehr hohe Auflösung erreicht. Dieser „Fokussierungseffekt“ funktioniert nur bei hohen elektrischen Feldstärken effizient. Hierzu werden Hochspannungsstromversorger benötigt, die Kammern müssen entsprechenden Sicherheitsmaßnahmen genügen.

Als stabilisierende Medien kommen nur elektroosmosefreie oder -arme Gele aus Polyacrylamid oder spezieller gereinigter Agarose in Frage. Es werden großporige Gele ohne Siebwirkung verwendet, weil die Molekülgröße ohne Einfluss auf die Elektrophorese sein soll. Zur besseren Handhabung und für die Dokumentation werden die Gele fast ausschließlich auf eine Plastikträgerfolie polymerisiert oder gegossen. In Einzelfällen werden auch ausreichend gute Ergebnisse mit der Kapillartechnik erzielt.

Weil die isoelektrischen Punkte stark von der Temperatur abhängig sind, lässt man Fokussierungsgele auf einer Kühlplatte mit exakter, aktiver Temperaturkontrolle laufen.

Es gibt 2 Arten von pH-Gradienten:

- **Trägerampholyten pH-Gradienten:** Hierbei enthält das Gel ein Gemisch von ca. 700 verschiedenartigen amphoteren Puffern mit



Isoelektrische Fokussierung. Abb. 1. Schematische Darstellung: die Proteine wandern aufgrund ihrer Ladung elektrophoretisch von der Aufgabestelle in die Richtung ihres isoelektrischen Punkts, wo sie entladen und aufgrund des Fokussierungseffekts scharf gebündelt werden.

einem Spektrum von isoelektrischen Punkten von sauer bis basisch (Trägerampholyten). Diese besitzen hohe Pufferkapazitäten an ihren isoelektrischen Punkten, sind kleiner als 1000 Da, und befinden sich in freier Lösung. Beim Durchschnitts pH-Wert des Gemisches ist die eine Hälfte positiv, die andere Hälfte negativ geladen. Wenn man ein elektrisches Feld anlegt, wandern die positiv geladenen – die basischen Moleküle – in Richtung Kathode, die negativ geladenen – die sauren Moleküle – in Richtung Anode. Dabei bildet sich ein pH-Gradient aus, der sich automatisch zwischen Anode und Kathode stabilisiert, weil die Trägerampholyten an ihrem isoelektrischen Punkten hohe Pufferkapazitäten haben.

- **Immobilisierte pH-Gradienten:** Diese immobilisierten pH-Gradienten gibt es nur in Polyacrylamidgelen; sie werden bei der Gelherstellung erzeugt. Hierzu verwendet man Acrylamidderivate mit Carboxylgruppen (schwache Säuren) und mit tertiären Aminogruppen (schwache Basen), die man mit den gelbildenden Acrylamidmonomeren ko-polymerisiert. Einen Gradienten erzeugt man mit Hilfe eines Gradientenmischers, mit welchem zwei verschiedene Monomerlösungen beim Gießen in eine Kassette graduell gemischt werden. Die eine Lösung enthält mehr saure Derivate und 20 % Glycerol zur Stabilisierung des Gradienten, die andere mehr basische Derivate. Die Rezepturen sind mehrfach publiziert. Meist wird diese Technik für die erste Dimension der Zweidimensional-Elektrophorese (▶ **Elektrophorese, zweidimensionale**) angewendet: Es gibt fertige foliengestützte Gelstreifen mit immobilisierten pH-Gradienten für diese Anwendung.

In der Praxis ist es wichtig, an welcher Position im pH-Gradienten die

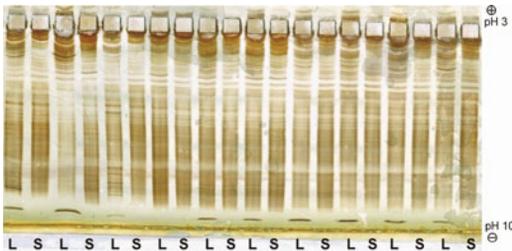
Probe aufgegeben wird. Dieser Punkt wird für die bestimmten Proben entweder durch einen Stufentest ermittelt oder aus der Literatur oder Labordokumentation entnommen. Das gleiche gilt für die Trennzeiten, -temperaturen und -bedingungen.

In manchen Anwendungen müssen der Matrix Additive beigegeben werden, z. B. 8 mol/L Harnstofflösung zu Polyacrylamidgelen zur Erzeugung denaturierender Bedingungen oder 10 % Sorbit zur Stabilisierung von Agarosegelen.

Bei der Anfärbung von Fokussierungsgelen ist darauf zu achten, dass die Proteine in den großporigen Gelen effektiv fixiert werden, während die Trägerampholyte komplett aus dem Gel ausgewaschen werden; sie würden einen starken Hintergrund verursachen. Meist wird zur Fixierung 20 % Trichloressigsäure verwendet, die man bei sonstigen Elektrophoresemethoden nicht benötigt. Die am häufigsten angewandten Nachweismethoden sind ► **Coomassie-Färbung**, ► **Silberfärbung** und **Zymogramm-Färbungen** (► **Zymogramm-Technik**).

Einsatzgebiet.

- Analyse von Enzymen und Enzyminhibitoren in Humanserum
- Bestimmung von Apolipoprotein E
- Nachweis von abnormen Hämoglobinvarianten
- Detektion von oligoklonalem IgG in Liquor durch differenzielle isoelektrische Fokussierung von Liquor und Serum (► **Abb. 2**)



Isoelektrische Fokussierung. **Abb. 2.** Detektion von oligoklonalen IgG-Banden in Liquor (Liquor-Banden, oligoklonale) im 0,5 mm dünnen Polyacrylamidfertigel. Proben: Liquor (L) und Serum (S) jeweils eines Patienten paarweise in Probenwannen aufgetragen. Liquor ist häufig erkennbar an der sehr basischen Gamma-Trace-Bande. Detektionsmethode: ammoniakalische Silberfärbung. Von Serva, Heidelberg, Deutschland.

Untersuchungsmaterial. Humanserum, Liquor, Hämolystat

Instrumentierung.

- Elektrophoresekammer mit Kühlplatte
- Umlaufthermostat
- Hochspannungs-Stromversorger
- Färbeschalen
- ggf. Färbeautomat für Silberfärbung

Spezifität. Hängt von der Nachweismethode ab. ► **Zymogrammtechniken** zeichnen sich durch hohe Spezifität für die nachzuweisenden Enzyme aus. Bei ► **Silberfärbung** zum Nachweis von oligoklonalem IgG sind eine hohe Auflösung des Gels und einige Erfahrung notwendig, um z. B. eine Hämoglobin- nicht als IgG-Bande zu identifizieren.

Sensitivität. Für Silberfärbung im Bereich $\leq 0,1$ ng, für ► **Coomassie-Färbung** bei ungefähr 20 ng.

Fehlermöglichkeit. Es gibt relativ viele Fehlermöglichkeiten. Fehler der Verdünnung von Serumproben auf gleiche IgG-Konzentration wie im Liquor.

Silberfärbung: Wichtig ist gute Qualität des deionisierten oder destillierten Wassers und der verwendeten Reagenzien. Die Verwendung eines Silberfärbekits ist zu empfehlen. Auch die Inkubations- und Waschzeiten müssen exakt eingehalten werden. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist eine gewisse Erfahrung wichtig.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Die Handhabung ist relativ komplex, der Geräteaufwand höher als bei Agarosegel-, Celluloseacetatfolien- oder Polyacrylamid-Gelelektrophoresen (s. dort).

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

Lottspeich F, Engels JW (Hrsg) (2012) Bioanalytik. 3. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

Isoelektrischer Punkt

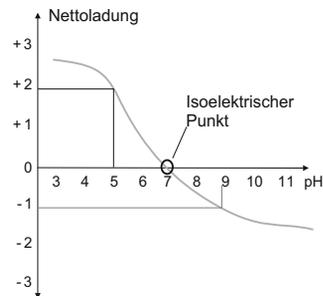
R. WESTERMEIER

Synonym(e). pI

Englischer Begriff. isoelectric point

Definition. Der isoelektrische Punkt beschreibt jenen pH-Wert, an welchem sich die positiven und negativen Ladungen einer amphoteren Substanz, z. B. eines Proteins, eines Peptids oder einer Aminosäure gegenseitig aufheben. Am isoelektrischen Punkt ist die Nettoladung einer solchen Substanz gleich Null.

☛ Einen isoelektrischen Punkt besitzen nur amphotere Substanzen, also Moleküle mit sauren und basischen Gruppen wie Aminosäuren, Peptide und Proteine. Wenn man die positiven und negativen Nettoladungen z. B. eines Proteins über einer pH-Skala aufträgt (► **Abb. 1**), ergibt sich eine Nettoladungskurve. Diese schneidet die X-Achse im isoelektrischen Punkt. Bei der ► **isoelektrischen Fokussierung** wandern Proteine im pH-Gradienten elektrophoretisch an ihren isoelektrischen Punkt und bleiben dort stehen, weil sie dort keine Ladung mehr besitzen. Manche Proteine werden an ihrem isoelektrischen Punkt unlöslich und präzipitieren.



Isoelektrischer Punkt. **Abb. 1.** Schematische Darstellung der Nettoladungskurve eines Proteins. Der isoelektrische Punkt befindet sich an der Schnittstelle zwischen der Nettoladungskurve und der X-Achse

Der isoelektrische Punkt ist stark von der Temperatur abhängig, weil auch die pK-Werte der puffernden Gruppen temperaturabhängig sind. Unter nativen Bedingungen kann ein Protein mehrere unterschiedliche isoelektrische Punkte haben, da es mehrere unterschiedliche Konfigurationen der Tertiärstruktur einnehmen kann. Der isoelektrische Punkt kann auch durch posttranslationale Modifikationen modifiziert sein, z. B. durch Phosphorylierung oder Glykosylierung. Unter denaturierenden Bedingungen besitzt ein Protein, wenn es ein reines Polypeptid ist, nur einen isoelektrischen Punkt. Weil unter diesen Bedingungen alle puffernden Gruppen im Lösungsmedium exponiert sind, kommt der gemessene isoelektrische Punkt sehr nahe an den theoretischen isoelektrischen Punkt heran, der sich aus der Aminosäuresequenz berechnen lässt.

Bei der ► **Elektroimmundiffusion** und der zweidimensionalen Immunelektrophorese (► **Immunelektrophorese, zweidimensionale nach Clarke und Freeman**) ist es wichtig, den pH-Wert des Puffers nahe dem isoelektrischen Punkt von Immunglobulinen (Antikörper) einzustellen, um zu verhindern, dass die Antikörper elektrophoretisch wandern.

Man kann den isoelektrischen Punkt eines Proteins verändern, indem man saure oder basische Gruppen (z. B. durch Carbamylierung) blockiert.

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

Lottspeich F, Engels JW (Hrsg) (2012) Bioanalytik. 3. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

Isoenzym

R. WEISKIRCHEN

Synonym(e). Isozym

Englischer Begriff. isoenzyme

Definition. Multiple Formen eines Enzyms, die die gleiche Reaktion katalysieren, sich jedoch in ihrer Primärstruktur (Aminosäuresequenz) unterscheiden.

i Isoenzyme werden durch differente Gene codiert und besitzen neben ihrer unterschiedlichen Aminosäuresequenz abweichende katalytische Eigenschaften, die sich in ihrer Affinität zu Substraten, Inhibitoren, Aktivatoren, in der Hitzelabilität und im pH- und Temperaturoptimum unterscheiden. Sie können mit biochemischen (z. B. Chromatographie, Elektrophorese, katalytischen Verfahren) und immunologischen (z. B. monoklonale Antikörper) Methoden differenziert werden. Mittels Isoenzymen ist der **► Organismus** in der Lage, einzelne Stoffwechselwege organspezifisch zu regulieren. Auf der Grundlage organspezifischer Verteilungsmuster der Isoenzyme ergibt sich klinisch-chemisch die Möglichkeit, durch Isoenzymbestimmung die Organherkunft zu bestimmen und damit auch die diagnostische Aussagekraft einer im Serum erhöhte gemessenen Enzymaktivität wesentlich zu steigern (Beispiele für Enzyme mit diagnostisch relevanten Isoenzymen: **► Amylase**, **► Kreatinkinase**, **► Laktatdehydrogenase**, **► alkalische Phosphatase**).

Isoenzymelektrophorese

R. WESTERMEIER

Synonym(e). Elektrophorese von Isoenzymen

Englischer Begriff. isoenzyme electrophoresis

Definition. Die Isoenzymelektrophorese ist eine Zonelektrophorese in einer Celluloseacetatfolie (**► Celluloseacetatfolien-Elektrophorese**), einem Agarosegel (**► Agarosegelelektrophorese**) oder Polyacrylamidgel (**► Polyacrylamid-Gelelektrophorese**) zur Auftrennung und Darstellung von **► Isoenzymen**. Meist werden die Isoenzyme spezifisch mit einer Zymogrammfarbung (**► Zymogramm-Technik**) detektiert. Bestimmte Isoenzymmuster ermöglichen Rückschlüsse auf die Organherkunft der Enzymerrhöhung.

i Verschiedene Isoformen eines Enzyms besitzen unterschiedliche Ladungseigenschaften und damit unterschiedliche elektrophoretische Mobilitäten. Die Isoform eines Enzyms kann organspezifisch sein; im Serum können Enzymisoformen aus unterschiedlichen Organen zu finden sein. Zum Programm des klinisch-chemischen Labors gehören die folgenden Isoenzymelektrophoresen:

► Laktatdehydrogenase (LDH): Bei Verletzungen, Gewebeschädigungen oder bestimmten Tumoren werden entsprechende Isoenzyme der betroffenen Gewebe im Serum gefunden. LDH ist ein tetrameres Protein, das sich aus zwei verschiedenen Untereinheiten zusammensetzt: die H(Herz)- und M(Muskel)-Ketten. Dabei gibt es fünf Kombinationsmöglichkeiten: 4H, 3H + 1M, 2H + 2M, 1H + 3M, 4M. Die Zymogrammbanden aus 5 µL Serum oder Plasma werden mit dem Densitometer gemessen; die Konzentrationsverteilung der Isoenzyme lässt auf die organotypische Herkunft der LDM-Erhöhungen schließen.

► Kreatinkinase (CK): CK ist ein dimeres Protein, das sich aus 2 Untereinheiten zusammensetzt: die M- und B(Brain)-Kette. Im Serum treten 3 Isoenzyme auf:

- CK-MB wird 3–4 h nach Myokardnekrosen (z. B. Herzinfarkt) erhöht im Serum gefunden.
- CK-BB deutet auf Schädigung des Gehirns u. a. Organe hin. Bei der Zymogrammfarbung entstehen fluoreszierende oder eingefärbte Banden, die mit einem entsprechenden Densitometer ausgewertet werden.
- CK-MM ist als Skelettmuskel-Isoform bei Rabdomyosen (Skelettmuskelnnekrosen) vorzugsweise erhöht.

Alkalische Phosphatase (AP) (**► Phosphatase, alkalische**): AP ist ein dimeres Protein, dessen Isoformen mit verschiedenen Zuckern ge-

koppelt sind. Alle AP Isoenzyme können mit Zonelektrophorese aufgrund ihrer unterschiedlichen elektrophoretischen Mobilität differenziert werden, mit Ausnahme der Knochen- und Leber-Isoenzyme, die sich nur in den Sialinsäureresten unterscheiden. Knochen- und Leber-Isoenzyme können durch **► Affinitätselektrophorese** (ein im Gel vorliegendes Lektin immobilisiert die Knochen-AP) oder nach Abspaltung bestimmt werden.

Literatur. Rothe GM (1994) Electrophoresis of Enzymes. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Manchenko GP (1994) Detection of enzymes on electrophoretic gels. A handbook. CRC Press Inc., Boca Raton

Isokoproporphyrin

► Porphyrine

Isoleucin

A.C. SEWELL

Synonym(e). Ile

Englischer Begriff. isoleucine

Definition. 2-Amino-3-Methylpentansäure

Struktur. **► Aminosäuren**

Molmasse. 131,2 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Eine essenzielle verzweigte Aminosäure, die in mehreren Schritten zu Acetyl-CoA (**► Pantothensäure**) und Succinyl-CoA abgebaut wird.

Funktion und Pathophysiologie. Ile wird nicht nur in der Leber, sondern auch in Muskel, Niere und Gehirn metabolisiert. Ile, Leu und Val (**► Valin**) werden zur Berechnung des Fischer-Quotienten (**► Fischer-Quotient**) benötigt.

Bei Patienten mit Ahorn-Sirup-Krankheit wird Ile zu Alloisoleucin (**► Alloisoleucin**) umgewandelt.

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

Analytik. **► Aminosäuren**

Referenzbereich — Erwachsene. **► Aminosäuren**

Indikation. Ahorn-Sirup-Krankheit

Literatur. Bremer HJ, Duran M, Kamerling JP et al (1981) Disturbances of Aminoacid Metabolism: Clinical Chemistry and Diagnosis, Urban & Schwarzenberg, Munich and Baltimore

Isoprotein

H. FIEDLER

Englischer Begriff. isoprotein

Definition. Ein Protein kann in mehreren Modifikationen vorkommen, die unter der Bezeichnung Isoproteine (besonders auch **► Isoenzyme**) zusammengefasst werden.

i Isoproteine leiten sich von demselben Gen durch alternatives Spleißen oder von verschiedenen Genen ab bzw. entstehen durch posttranslationale Modifikation (**► Modifikation, posttranslational**). Sie unterscheiden sich in ihren antigenen Eigenschaften, **► isoelektrischen Punkten** und anderen Strukturmerkmalen (Beispiel: saure und basische Isoferritine).

Isoenzyme haben gleiche Substratspezifitäten, aber verschiedene Molekularstrukturen und physikalisch-chemische Eigenschaften wie elektrophoretische Mobilität, Inhibitoraffinität und Hitzedenaturierbarkeit. Sie entstehen auch bei unterschiedlicher Kombination von verschiedenen **► Untereinheiten** mit differenten K_M - und V_{max} -Werten, wie von den Isoenzymen **► Kreatinkinase** und **► Laktatdehydrogenase** bekannt ist. Die Biosynthese der beiden Ketten der Laktatdehydrogenase wird durch zwei verschiedene Gene transkribiert und

in den Organen unterschiedlich exprimiert und allosterisch reguliert. Isoenzyme sind in tierischen Zellen weit verbreitet und häufig spezifisch in Organen, Zellen oder Zellorganellen verteilt, weshalb durch Bestimmung der Isoenzyme die Lokalisierung einer Schädigung möglich ist.

Isoschizomer

R. WEISKIRCHEN

Englischer Begriff. isoschizomer; isoschizomeric enzyme

Definition. Bezeichnung für ein Restriktionsenzym, das die gleiche Erkennungssequenz auf der DNA erkennt wie ein anderes ▶ **Restriktionsenzym**, wobei die eigentliche Spaltungsstelle unterschiedlich sein kann

Isotachophorese

R. WESTERMEIER

Synonym(e). Gleichgeschwindigkeitslektrophorese

Englischer Begriff. isotachoelectrophoresis

Definition. Die Isotachophorese ist eine Modifikation der Elektrophorese: In einem diskontinuierlichen Puffersystem wird das Probenmisch in der Grenzzone zwischen Leit- und Folgeion appliziert. Im elektrischen Feld wandern dann alle Ionen (Pufferionen und geladene Probenkomponenten) mit gleicher Geschwindigkeit direkt hintereinander in der Reihenfolge ihrer ▶ **elektrophoretischen Mobilitäten** als Fraktionentapel.

Die Isotachophorese wird in nichtrestriktiven Medien oder in trägerfreien Systemen durchgeführt, wie z. B. in offenen Kapillaren oder Küvetten. Bei dieser Methode geschehen mehrere Dinge gleichzeitig: In einem diskontinuierlichen Puffersystem, bestehend aus hochmobilen Leitonen (z. B. Cl^-), weniger mobilen Folgeionen (z. B. Glycin) und einem gemeinsamen Gegenion (z. B. Tris^+), sind alle geladenen Substanzen gezwungen, mit selber Geschwindigkeit zu wandern. Würden bestimmte Ionen schneller und andere langsamer wandern, ergäben sich Ionenlücken, welche den elektrischen Stromfluss unterbrechen. Da die Ionen und die geladenen Probenkomponenten unterschiedliche elektrophoretische Mobilitäten besitzen, muss sich zwangsläufig ein stufenförmiger Feldstärkegradient einstellen, mit niedriger Feldstärke in der Zone der hochmobilen Ionen und hoher Feldstärke im Bereich der niedrig mobilen Ionen. Dadurch entsteht ein Zonenschärfungseffekt: Fällt ein Ion in den Bereich niedrigerer Mobilität zurück, wird es von der dahinter herrschenden höheren Feldstärke nach vorn beschleunigt; wandert es hingegen schneller, wird es im Bereich der davor herrschenden niedrigeren Feldstärke verlangsamt. Zudem existiert ein Konzentrations-Regulierungseffekt: Die Ionenkonzentration jeder Zone ist proportional zur Konzentration der Leitonen. Die Breite einer Zone ist das Maß für die Menge einer Komponente und nicht die Peakfläche wie bei ▶ **Chromatographie** und Zonenelektrophorese.

Der Isotachophorese-Effekt wird bei ▶ **Polyacrylamid-Gelelektrophorese** und der ▶ **SDS-Elektrophorese** zum verbesserten Probeneintritt in das Gel und zur Zonenschärfung ausgenutzt. Die Isotachophorese wird auch als eigenständige Methode für Analysen von Ionen aller Art eingesetzt. Bisweilen wird Isotachophorese in granulierten Sephadex-Gelen für präparative Trennungen durchgeführt.

Literatur. Lottspeich F, Engels JW (Hrsg) (2012) Bioanalytik. 3. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg
Westermeier R (1990) Elektrophorese-Praktikum. VCH, Weinheim

Isotope

B. GÜSSREGEN

Englischer Begriff. isotopes

Isotope sind Atome eines Elements, die sich lediglich durch die unterschiedliche Anzahl von Neutronen im Atomkern unterscheiden

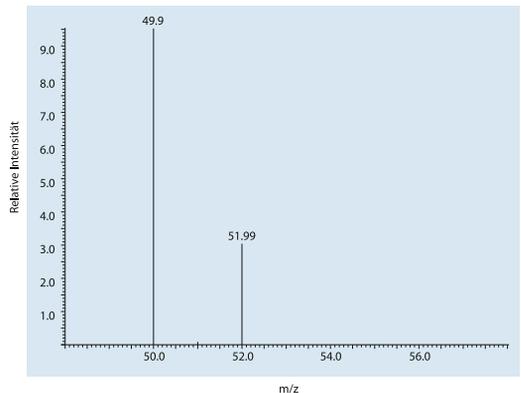
und damit unterschiedliche Massen aufweisen. Nur wenige Elemente kommen als ▶ **Reinelemente**, also ohne Isotope vor, wie z. B. ▶ **Fluor**. Isotope mit besonderer Bedeutung für das klinisch-chemische Labor sind z. B. ^2H (Deuterium), ^3H (Tritium), ^{13}C , ^{57}Co , oder künstlich erzeugtes ^{125}I .

Isotopenmuster

B. GÜSSREGEN

Englischer Begriff. isotopic pattern

Organische Verbindungen liefern in der ▶ **Massenspektrometrie** ein charakteristisches Intensitätsmuster, welches auf der unterschiedlichen Häufigkeit der ▶ **Isotope** eines Elements beruht. So kommen die Chlorisotope ^{35}Cl und ^{37}Cl im Verhältnis 3:1 vor. Das Massenspektrum von CH_3Cl (▶ **Abb. 1**) weist demnach ein Molekülion mit der Masse 49,9 u ($^{12}\text{C}^1\text{H}_3^{35}\text{Cl}$) und ein ▶ **Molekül-Ion** der Masse 51,9 u ($^{12}\text{C}^1\text{H}_3^{37}\text{Cl}$) auf, die relative Intensität der Molekül-Ionen beträgt 3:1.



Isotopenmuster. Abb. 1. Massenspektrum von CH_3Cl .

Isotopenverdünnung

B. GÜSSREGEN

Englischer Begriff. isotope dilution

In der Massenspektrometrie wird häufig eine isotopenmarkierte Verbindung (z. B. ^{13}C oder D), aber ansonsten identische Verbindung dem Analyten als interner Standard zugesetzt. Dies ist eine ideale Kalibrationsmethode, da dadurch eine Vielzahl von Einflüssen auf das Analysenergebnis kompensiert werden (z. B. Probenahmeartefakte, Verluste während der Probenvorbereitung).

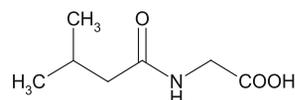
Isovalerylglycin

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

Englischer Begriff. isovalerylglycine

Definition. Das Glycinkonjugat der Isovaleriansäure tritt als pathologischer Metabolit bei Störungen im Leucin-Metabolismus auf.

Struktur. $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (▶ **Abb. 1**)



Isovalerylglycin. Abb. 1. Strukturformel

Molmasse. 159,18 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Im Stoffwechsel der Ami-

nosäure Leucin wird das Transaminierungsprodukt 2-Oxoisocaproensäure oxidativ zu Isovaleryl-Coenzym A decarboxyliert. Dieses wird durch das Enzym Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase, einem mitochondrialen Flavoprotein, weiter abgebaut.

Ein Defekt der Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase resultiert in einer Anreicherung verschiedener Derivate des Isovaleryl-Coenzym A, wobei neben freier Isovaleriansäure und 3-Hydroxyisovaleriansäure Isovalerylglycin dominiert. Ursache dafür ist die hohe Affinität des Isovaleryl-CoA zu der Glycin-N-Acylase. Isovalerylglycin wird effizient renal ausgeschieden.

Funktion und Pathophysiologie. Die Bildung von Isovalerylglycin stellt einen wichtigen Entgiftungs- und Eliminationsweg für sich anstauendes Isovaleryl-Coenzym A dar.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Urin

Analytik.

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

Als Mono-Trimethylsilylester:

Retentionsindex RI:1488
M+ (m/z): 231
Quant Ion (m/z): 130
Conf. Ion (m/z): 145

Als Di-Trimethylsilylester:

Retentionsindex RI:1520
M+ (m/z): 303
Quant Ion (m/z): 261
Conf. Ion (m/z): 176

Internationale Einheit. mmol/mol Kreatinin (Urin)

Referenzbereich — Kinder. 0–10 mmol/mol Kreatinin
Pathologischer Bereich: 290–4980 mmol/mol Kreatinin

Indikation.

- Unerklärliche Ketoacidosen, insbesondere im Säuglings- und Kleinkindesalter
- Hypoglykämie oder Hyperammonämie

- Gedeihstörung
- progrediente psychomotorische Retardierung

Interpretation. Erhöhte Ausscheidungen von Isovalerylglycin im Urin, ggf. mit 3-Hydroxyisovaleriansäure, wird bei der Isovalerianazidämie beobachtet, die auf einem Defekt des Apoenzyms der Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase beruht.

Desweiteren führt auch ein Defekt der multiplen Acyl-CoA-Dehydrogenase im Falle der Glutaracidurie Typ II zu erhöhten Isovalerylglycin-Ausscheidungen, wobei im Unterschied zur Isovalerianazidämie auch Milchsäure, Glutarsäure, Ethylmalonsäure und verschiedene Dicarbonsäuren erhöht sind.

Diagnostische Wertigkeit. Erhöhte Konzentrationen von Isovalerylglycin sind obligat als pathologisch zu werten als Ausdruck einer Störung der Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase.

Literatur. Blau N, Duran M, Blaskovics ME et al (eds) (2003) Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases. 2nd edn. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Isozyme

- ▶ Isoenzym

ISQ

- ▶ Internationales Größensystem

IUPAC

- ▶ International Union of Pure and Applied Chemistry

IvD-Richtlinie

- ▶ In-vitro-Diagnostika-Richtlinie

IVF

- ▶ In-vitro-Fertilisation

ivGTT

- ▶ Glukosetoleranztest, intravenös