



Magazin



„Das Ganze ist mehr als die Summe der Einzelbeiträge“ – Zusammenhalt stärkt

„Die Pandemie ist eine gesamtgesellschaftliche Aufgabe. Entscheidend ist, dass sich alle daran beteiligen“. So heißt es seit gut einem Jahr auf der Eingangsseite der Internetpräsentation des Robert Koch-Instituts. Die Bedeutung des Zusammenhalts aller gesellschaftlichen Gruppen und Kräfte wird gleichermaßen adressiert wie die Bedeutung des Beitrags und des eigenverantwortlichen Engagements jeder einzelnen Person für das gemeinsame Ziel, die Bewältigung der Pandemie.

DR. MED. MICHAEL MÜLLER

Diese Botschaft ist in der aktuellen Phase der Pandemie fast wichtiger denn je. Die erfolgreiche Entwicklung im Hinblick auf schwere Krankheitsverläufe und Hospitalisation wirksamer und insgesamt sicherer Impfstoffe hat es uns ermöglicht, mehr Sicherheit für alle zu schaffen. Diese Sicherheit wurde und wird zu häufig missverstanden. In der Folge kam und kommt es aufgrund der damit verbundenen nachlassenden Einhaltung der bekannten Hygiene- und Schutzmaßnahmen zu vermehrten Infektionen, sodass die Neuinfektionsraten mit SARS-CoV-2 das Vorjahresniveau noch übersteigen.

Das wiederum hat Auswirkungen auf die Situation in den Krankenhäusern. Und auch in der ambulanten medizinischen Ver-

sorgung machen sich die Auswirkungen eines exponentiell zunehmenden Infektionsgeschehens bemerkbar. Insgesamt ist spürbar, dass diese Pandemie uns als Gesellschaft sehr fordert. Wir sind gefordert, uns den damit verbundenen Herausforderungen zu stellen, damit wir die Situation bestmöglich meistern können.

Medizin mit und aus dem Labor heraus ist ärztliche Tätigkeit in der Versorgung der Bevölkerung mit Fokus auf medizinischen Nutzen. Medizin ist meist interdisziplinär ausgerichtet. So ist die Zusammenarbeit zwischen Ärzt*innen im Labor und Praxis wie Krankenhaus und Öffentlichem Gesundheitsdienst gerade in der aktuellen Pandemie von großer Bedeutung für eine

Lesen Sie weiter auf Seite 2 >

IN DIESER AUSGABE

„Das Ganze ist mehr als die Summe der Einzelbeiträge“ – Zusammenhalt stärkt	1
Die Sesamallergie	2
Sinnvolle Labordiagnostik beim Leitsymptom Müdigkeit	3
Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME): Zunahme von Verbreitung und Fallzahlen	4
Dexamethasonhemmttest bei Verdacht auf Hyperkortisolismus – Fallstricke in der Diagnostik	6
RhD-Varianten: Mehr als (nur) positiv und negativ	8
Klinische und diagnostische Aspekte beim selektiven IgA-Mangel	10
Präanalytik: Zirkadiane Rhythmik klinisch-chemischer Kenngrößen	11

STETS AKTUELL: Die Laborinformationen und Diagnostischen Pfade von Labor 28

www.labor28.de/fachinformationen



bestmögliche Versorgung. Gute Kommunikation, direkte und vertrauensvolle Kontakte untereinander, gegenseitige Unterstützung und Hilfe im Alltag und vor allem in besonderen Situationen sowie die Wertschätzung dessen, was die jeweils andere Person arbeitet und welche Rolle bzw. Funktion sie in der gemeinsamen Arbeit zur Pandemiebewältigung hat, helfen gemeinsam und sind darüber hinaus ein wichtiger positiver Verstärkungsfaktor für die eigene Motivation.

Die Pandemie ist, so haben viele schon im Jahr 2020 gesagt und geschrieben, ein Marathon, der Ausdauer, Mut und Durchhaltewillen erfordert. In der SARS-

CoV-2-Pandemie ist dabei nicht immer ganz klar, in welchem Abschnitt dieser langen Strecke wir uns befinden. Es gibt Phasen, in denen der Eindruck entsteht, man laufe rückwärts oder mindestens einen sehr steilen Anstieg hinauf und mache so „wenig Strecke“; dann wieder erscheint manches leichtgängig.

In Gesprächen mit vielen Beteiligten aus den unterschiedlichsten Bereichen ergibt sich am Ende die stets gleiche Erkenntnis: Nur zusammen und als gemeinschaftlich Agierende wird es gelingen.

Wir im fachärztlichen Labor sind stolz auf unser hier gemeinsam Erreichtes; darauf, dass wir weiterhin in der Lage sind,

allen an uns herangetragenem medizinischen Bedürfnissen gerecht zu werden und als Team mit einem hohen Maß an Zusammenhalt die von uns geforderte Arbeit zu bewältigen. Wir sind auch dankbar für die großartige Zusammenarbeit mit den vielfältigen Einrichtungen im Gesundheitswesen, mit denen wir Kontakt haben dürfen und für die wir unseren Beitrag leisten mit bestmöglicher Medizin hier im Labor und aus diesem heraus. Die vielen sehr positiven und wertschätzenden Worte, die uns auch in den täglichen Gesprächen erreichen, geben Kraft für die weiteren Wegstrecken des Marathons. ♦



DIE SESAMALLERGIE



Sesam (*Sesamum indicum*) gehört zu den Ölpflanzen, die heute weltweit in tropischen und subtropischen Gebieten angebaut werden. Neben therapeutischen Anwendungen (z. B. Sesamöl in Salben) ist es Bestandteil vieler Nahrungsmittel.

DR. MED. ANDREAS WARKENTHIN

Durch den hohen Anteil an potenziell allergenen, thermo- und säurestabilen Speicherproteinen mit dem Risiko schwerer systemischer Reaktionen, muss Sesam auch bei verarbeiteten Nahrungsmitteln bei geringsten Mengen in der Zutatenliste genannt werden („verstecktes Allergen“ z. B. in Mehl oder Backwaren).

Aufgrund möglicher Kreuzreaktionen sind bei ca. der Hälfte der Sesamallergiker auch Allergien auf Nüsse nachweisbar. Kreuzreaktionen der Speicherproteine sind auch zu anderen Samen und Leguminosen möglich (z. B. Senf, Rizinus, Soja). Die Prävalenz der Sesamallergie in Europa beträgt gemäß aktueller Studienlage zwar nur 0,2 Prozent der Bevölkerung, ihre Relevanz liegt aber vor allem in der möglichen Schwere der Symptomatik.

Bei positivem Extrakttest und/oder klinischem Verdacht bietet die Komponentendiagnostik mit dem jetzt verfügbaren Speicherprotein Ses i 1 (2S Albumin) eine sensitive (Sensitivität 86 %) und spezifische Möglichkeit (Spezifität 85,7 %), eine primäre Sesamallergie zu erkennen. Ses i 1 ist ein Majorallergen, auf das bei mehr als 55 % der Sesamallergien eine Sensibilisierung nachgewiesen werden kann.

Ein positiver Extrakttest bei fehlendem Ses i 1-Sensibilisierungsnachweis kann außer durch eine primäre Sesamallergie auch durch eine kreuzreaktivbedingte sekundäre Nahrungsmittelallergie hervorgerufen werden. Hier könnte die Diagnostik gestützt auf Extrakte gegen Nüsse, Samen oder Leguminosen mit möglicher Kreuzreaktivität hilfreich sein. ♦

Literatur:

1. Thermo Fisher Scientific, 2021: Verbesserte Diagnose einer Sesamallergie mit Ses i 1
2. Allergologie in Klinik und Praxis, Georg Thieme Verlag, 2018, Nahrungsmittelallergene, S. 312

Sinnvolle Labordiagnostik beim Leitsymptom Müdigkeit

Das Leitsymptom „Müdigkeit“ kann sich auf unterschiedlichen Ebenen präsentieren: emotional (Motivationsmangel, niedergedrückte Stimmung), kognitiv (verminderte geistige Aktivität beziehungsweise Leistungsfähigkeit), Verhaltensaspekte („Leistungsknick“) und körperliche Aspekte (z. B. muskuläre Schwäche). Müdigkeit ist in der Hausarztpraxis in 10 bis 20 % der Fälle Haupt- oder Nebenberatungsanlass.

DR. MED. LARS TEMPLIN

Dabei kommt häufig ein bunter Strauß an Differenzialdiagnosen von A wie Anämie bis Z wie Zöliakie infrage. Differenzialdiagnostisch zu bedenken sind psychische Erkrankungen, Malignome, Anämie, Eisenmangel, endokrine Ursachen, Infektionen und Lebererkrankungen, chronisch somatische Erkrankungen sowie Schlafstörungen und schlafbezogene Atmungsstörungen.

Das empfohlene Basisuntersuchungsprogramm umfasst altersunabhängig neben einer auf Müdigkeitsursachen fokussierten Anamnese und körperlichen Untersuchung ein gezieltes Laborscreening. Wenn keine Hinweise auf eine definierte körperliche Störung vorliegen, sollte eine **Laborbasisuntersuchung** folgende Parameter beinhalten: **Blutglukose, Blutbild, Blutsenkung/CRP, Transaminasen/Gamma-GT sowie TSH**. Andere Leitlinien (Großbritannien, Australien) empfehlen zusätzlich die Bestimmung der Elektrolyte und Nierenretentionswerte.

Bei prämenopausalen Frauen ist ergänzend eine Ferritinbestimmung sinnvoll, wenn Anamnese, Befund und Basislabor unauffällig sind. Hier konnten neuere Untersuchungen zeigen, dass bei müden prämenopausalen Frauen eine Eisensubstitution nachweisbare Effekte bei erheblichem Eisenmangel und Hämoglobinwerten im unteren Normbereich haben kann.

Weitere seltene Erkrankungen, die in Verbindung mit Müdigkeit stehen, zumeist mit weiteren Symptomen in der Anamnese, sollten in die differenzialdiagnostischen Überlegungen miteinbezogen und eine entsprechende Diagnostik veranlasst werden (*siehe Infobox*).

Pathologische Laborwerte und Auffälligkeiten in der Anamnese sollten nach einem eventuellen Therapiebeginn im Längsverlauf kritisch reevaluiert und die Kausalität überprüft werden. 💧

LEITSYMPTOM MÜDIGKEIT: SELTENERE KRANKHEITSURSACHEN

ENDOKRINE ERKRANKUNGEN

- Addison-Krankheit
- Conn-Syndrom
- Cushing
- Hypopituitarismus

INFEKTIONEN

- Tuberkulose
- Toxoplasmose
- Brucellose
- Malaria
- AIDS
- Borreliose/Lyme-Krankheit

METABOLISCHE ERKRANKUNGEN

- Meulengracht-Krankheit (Gilbert)
- Hyperkalziämie

AUTOIMMUNERKRANKUNGEN

- Systemischer Lupus erythematodes
- Zöliakie

KARDIALE ERKRANKUNGEN

- Endokarditis

NEUROLOGISCHE ERKRANKUNGEN

- Hirntumor
- Multiple Sklerose
- Zustand nach Schädel-Hirn-Trauma



Literatur:

1. Maisel P, Baum E, Donner-Banzhoff. Leitsymptom Müdigkeit. Epidemiologie, Ursachen, Diagnostik und therapeutisches Vorgehen. Dtsch Arztebl Int 2021; 118:566–76
2. DEGAM, AWMF (Hrsg.) S3-Leitlinie „Müdigkeit“. AWMF-Registernummer 053-002. DEGAM-Leitlinie Nr. 2; 2017

Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME): Zunahme von Verbreitung und Fallzahlen

Im Jahr 2020 verzeichnete das Robert Koch-Institut einen Anstieg um 59 % der gemeldeten FSME-Fälle im Vergleich zum Vorjahr (2019: 443 Fälle; 2020: 706 Fälle). Und auch in Berlin und Brandenburg wurden im Jahr 2020 bereits sieben autochthone FSME-Erkrankungen nachgewiesen.

DR. MED. THOMAS FREUND

FSME sowie verwandte Virusenzephalitiden werden durch von Zecken übertragene Viren der Gattung *Flavivirus* verursacht (Familie: *Flaviviridae*). Die drei nahe verwandten Subtypen werden entsprechend ihres geografischen Vorkommens als europäischer, sibirischer und fernöstlicher Subtyp bezeichnet. Der europäische Subtyp wird durch die Zecke *Ixodes ricinus* (Gemeiner Holzbock) übertragen. In seltenen Fällen ist die Übertragung über Rohmilch (Ziege, Schafe) beschrieben. Die in den deutschen FSME-Verbreitungsgebieten vorkommenden Zecken sind zu ca. 0,1–5 % infiziert (im Gegensatz hierzu enthalten ca. 10–35 % der Zecken Borrelien). Primäres Erregerreservoir sind kleine Nagetiere, insbesondere Mäuse. Aber das Virus zirkuliert auch zwischen Zecken und Hasen, Rotwild, Schafen oder Ziegen.

Klinisch präsentiert sich die Erkrankung mit einem biphasischen Verlauf. Nach einer Inkubationszeit von 7–14 Tagen nach Zeckenbiss treten unspezifische Allgemeinsymptome wie Fieber, Abgeschlagenheit und Gliederschmerzen auf. Nach kurzem, symptomfreien Intervall von ein bis vier Wochen folgen bei 50 % der symptomatischen Patienten neurologische Symptome, die sich als Meningitis, Meningoenzephalitis oder Meningoenzephalomyelitis manifestieren können. Trotz eines hohen Anteils asymptomatischer Personen und auch Verläufen mit fehlender zweiter Krankheitsphase (ca. 70–95 %) werden insbesondere bei schweren klinischen Verläufen persistierende neurologische Symptome wie Lähmungen, Anfallsleiden oder Kopfschmerzen beobachtet, welche über Monate anhalten können. Bei ca. 1 % nimmt die Erkrankung einen letalen Verlauf.

Die Hauptrisikogebiete liegen in Süddeutschland, vor allem in Bayern, Baden-Württemberg, Südhessen und Thüringen. Aber auch Kreise in Niedersachsen, Rheinland-Pfalz, Saarland, Sachsen und Sachsen-Anhalt gehören dazu (siehe Abb. 1). Die Gebiete mit nachgewiesenen Fällen von FSME haben sich in den letzten zwanzig Jahren deutlich ausgeweitet. So gilt z. B. die gesamte Schweiz (mit Ausnahme

der Kantone Genf und Tessin) als FSME-Risikogebiet und in den Niederlanden wurde 2019 erstmals über dort erworbene FSME-Erkrankungen berichtet.

Aufgrund einer ausgeprägten Kreuzreaktivität unter den Flaviviren (Dengue-, Gelbfieber-, Japanische-Enzephalitis-, West-Nil-Virus u. a.) sollte zur Interpretation der serologischen Diagnostik eine ausführliche Impf- und Reiseanamnese erfolgen. Nur der gleichzeitige Nachweis von IgM- und IgG-Antikörpern gegen das FSME-Virus im Serum oder ggf. im Liquor beweist bei entsprechender klinischer Symptomatik und fehlender FSME-Impfung die akute Infektion. Gegebenenfalls ist eine Verlaufskontrolle nach ein bis vier Wochen erforderlich, um einen eindeutigen Titeranstieg (≥ 4 -fach) nachzuweisen. IgM-Antikörper können nach akuter Infektion sowie nach Impfung bis zu einem Jahr persistieren. Zur Differenzierung zwischen akuter Infektion oder kürzlich durchgeführter Impfung können viruspezifische IgG-Antikörper gegen das nicht strukturelle Protein 1 (NS1) herangezogen werden. Diese werden typischerweise 6–10 Tage nach Krankheitsbeginn einer natürlichen FSME-Virusinfektion, nicht aber nach Impfung, gebildet. Diese Untersuchung wird u. a. vom Konsiliarlabor* für FSME durchgeführt. Der Direktnachweis mittels PCR aus Blut bzw. Liquor ist meist nur in der ersten Krankheitsphase möglich und spielt dadurch eine untergeordnete Rolle.

* Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr
www.instmikrobiobw.de



97 % der FSME-Patienten mit bekanntem Impfstatus sind nicht oder nur unzureichend geimpft. Bei den FSME-Impfstoffen handelt es sich um inaktiviertes FSME-Virus. Um den vollen Impfschutz zu erreichen, sind im Rahmen der Grundimmunisierung drei Impfungen erforderlich; vor kurzfristig geplanten Reisen stehen „Schnellimpfschemata“ zur Verfügung. Nach 3–5 Jahren (je nach Impfstoff) sollte eine Auffrischungsimpfung erfolgen. Nach vollständiger Impfung kann bei 99 % der Geimpften mit einem vollständigen Schutz vor FSME gerechnet werden. Beide zugelassenen Impfstoffe sind gegen alle drei Virus-

Subtypen wirksam (europäischer, sibirischer, fernöstlicher Subtyp).

Verschiedene Gründe mögen zu einem Anstieg der Infektionszahlen geführt haben. Diskutiert werden eine höhere Virus-Durchseuchungsrate der Zecken als in den Vorjahren, höhere Zeckenzahlen sowie die Tatsache, dass während der COVID-19-Pandemie mehr Menschen ihre Freizeit im Freien verbracht haben und somit einem höheren Risiko für Zeckenstiche ausgesetzt waren. Zudem beeinflussen klimatische Faktoren u. a. die Überwinterung sowie auch die Aktivitätsperiode der Zecken. ♦

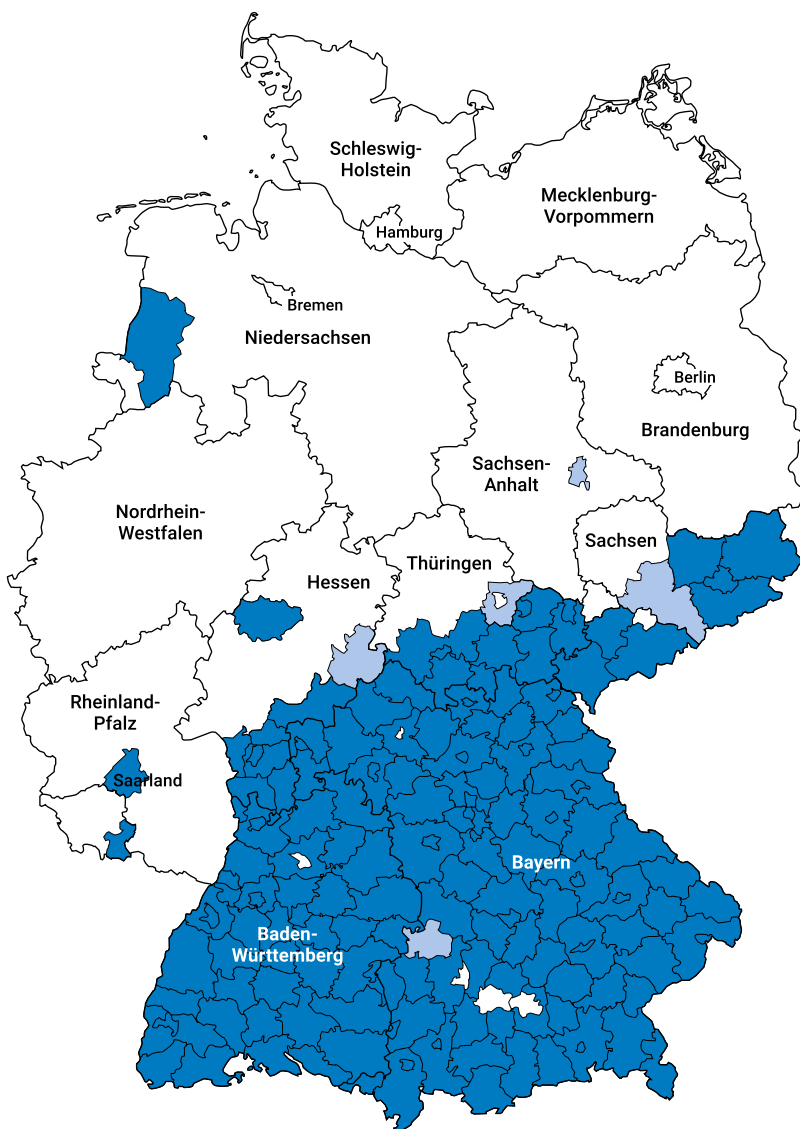


Abbildung 1. Robert Koch-Institut (RKI)
FSME: Risikogebiete in Deutschland
Stand: Januar 2021; DOI 10.25646/8079

- Ein Kreis wird als FSME-Risikogebiet definiert, wenn die Anzahl der übermittelten FSME-Erkrankungen in mindestens einem der 15 Fünfjahreszeiträume im Zeitraum 2002–2020 im Kreis ODER in der Kreisregion (bestehend aus dem betreffenden Kreis plus allen angrenzenden Kreisen) signifikant ($p < 0,05$) höher liegt als die bei einer Inzidenz von 1 Erkrankung pro 100.000 Einwohner erwartete Fallzahl.
- Kreise, die im Jahr 2021 zum Risikogebiet ausgewiesen werden: LK Dillingen a. d. Donau, LK Weimarer Land, LK Fulda, LK Mittelsachsen, SK Dessau-Roßlau
- Kein Risikogebiet.
Kreise, die in Baden-Württemberg und Bayern keine Risikogebiete sind:
(Baden-Württemberg) SK Heilbronn;
(Bayern) SK Augsburg, LK Fürstentum, SK München, SK Schweinfurt

Literatur:

1. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_FSME.html?sessionid=34F1C9028F3A5F6950BEDB27FA729854.internet081#doc2381918bodyText1 (25.10.2021)
2. Robert Koch-Institut (RKI): FSME: Risikogebiete in Deutschland (Stand: Januar 2021). *Epid Bull* 2021;9:3-20 | DOI 10.25646/8079
3. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-035L_S1_Fruehsommer_Meningoenzephalitis_FSME_2020-02.pdf (25.10.2021)
4. <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/FSME/FSME-Impfung/FSME-Impfung.html> (25.10.2021)
5. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/SurvStat/survstat_node.html (25.10.2021)
6. <https://www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheit/umwelteinfluesse-auf-den-menschen/klimawandel-gesundheit/vektoren-reservoirtiere-als#bereits-eingetretene-auswirkungen> (25.10.2021)
7. https://www.berlin.de/lageso/_assets/gesundheit/publikationen/wochenberichte-2020/ejb_2020.pdf

Dexamethasonhe

Dexamethasonhemmttest

bei Verdacht auf Hyperkortisolismus

– Fallstricke in der Diagnostik

Der Dexamethasonhemmttest nutzt zur Überprüfung der kortikotropen Hormonachse Hypothalamus – Hypophyse – Zona fasciculata der Nebennierenrinde den physiologischen negativen Feedback-Mechanismus. Die Gabe des hochpotenten, synthetischen Glukokortikoids Dexamethason führt beim Gesunden zu einer Suppression der hypophysären Sekretion von ACTH mit konsekutiv niedriger Sekretion des Cortisols aus der Nebennierenrinde. Die Messung im Cortisol-Immunoassay wird dabei von Dexamethason nicht beeinflusst.

DR. MED. ANJA-BRITTA SUNDERMANN

Als Screening bei Verdacht auf Hyperkortisolismus dienen verschiedene Tests: der niedrig dosierte 1 mg Dexamethasonhemmttest, die mehrfache Bestimmung des Mitternachtscortisols im Speichel oder die Ausscheidung des freien Cortisols im 24-Stundensammelurin. Ist einer der drei Tests pathologisch, soll mit einem der weiteren Tests bestätigt werden.

Beim niedrig dosierten 1 mg Dexamethasonhemmttest wird um 8 Uhr morgens an Tag 1 eine Nüchtern-Blutentnahme zur Bestimmung des basalen Serumcortisols durchgeführt. Hierbei wird die zircadiane Rhythmik des Hormons zur Beurteilung des Basalwertes berücksichtigt mit Maximalwerten morgens und dem Nadir zwischen 23 und 0 Uhr. Um 23 Uhr wird 1 mg Dexamethason p.o. eingenommen. Um 8 Uhr morgens an Tag 2 folgt dann die zweite Blutentnahme, wiederum zur Bestimmung des Serumcortisols.

Bei Cortisolwerten $< 1,8 \mu\text{g}/\text{dl}$ an Tag 2 kann ein Hyperkortisolismus ausgeschlossen werden. Ist der Wert $> 5 \mu\text{g}/\text{dl}$, liegt eine autonome Cortisolproduktion vor. Ergänzend bestimmtes basales ACTH im Plasma ist beim zentralen oder ektopen Cushing-Syndrom erhöht, während gemäß negativem Feedback bei adrenalem Cushing-Syndrom ACTH supprimiert ist. Bei nachgewiesener autonomer Cortisolproduktion ist eine weitere klinische Diagnostik erforderlich, laborseits dient der 8 mg-Dexamethasonhemmttest der Zuordnung der Genese.

Im Graubereich liegende Werte von $1,8 \mu\text{g}/\text{dl}$ bis $5 \mu\text{g}/\text{dl}$ bedürfen weiterer Abklärung. Zustände längerfristiger Cortisolexposition, welche nicht Folge einer Erkrankung der hypothalamisch-hypophysär-adrena-

len Achse sind, müssen ausgeschlossen werden. Sogenannte **Pseudo-Cushing-Zustände wie Alkoholismus, schwere Depression, Adipositas, Metabolisches Syndrom oder schlecht eingestellter Diabetes mellitus Typ 2** können hierfür ursächlich sein. Die Abklärung kann z.B. mittels 2-Tages-2 mg-Dexamethasonhemmtests erfolgen.

Andere Einflussfaktoren sind Organdysfunktionen. So kann bei **chronischen gastrointestinalen Erkrankungen** mit verminderter enteraler Resorption des Dexamethasons eine verminderte Suppression stattfinden und damit den Hemmttest falsch-positiv beeinflussen. **Chronische Nierenerkrankungen** können einerseits zu falsch-positiven Ergebnissen führen wegen verminderter Clearance mit verlängerter Halbwertszeit des Cortisols.


Für weitere Aspekte ist wichtig zu wissen, dass sich der Cortisolmesswert aus dem Trägerprotein-gebundenen sowie dem freien Cortisol zusammensetzt. Im Blutkreislauf wird Cortisol hauptsächlich durch Cortisol-bindendes Globulin transportiert, weniger durch Albumin, ein geringer Anteil zirkuliert frei. Veränderungen der Trägerproteinkonzentrationen führen damit auch zu veränderten Cortisolmesswerten.

So kann andererseits bei renalen Erkrankungen mit hohen Proteinverlusten der Verlust von Trägerproteinen zu einem falsch-niedrigen Cortisolwert und damit falsch-negativen Resultat führen. **Chronische Lebererkrankungen** (z. B. auch Hepatitis C) können zu erhöhten Trägerproteinkonzentrationen und damit zu falsch-erhöhtem Cortisol mit falsch-positivem Resultat des Dexamethasonhemmtests führen.

Tabelle 1. Auswahl (modif. nach Lit.)
von Substanzen und Stoffgemischen mit
Beeinflussung des CYP 3A4-Metabolismus

Auch bei Einnahme von **oralen Kontrazeptiva oder perimenopausaler Hormontherapie** kann es durch erhöhte hepatische Synthese der Trägerproteine zu erhöhten Cortisolwerten kommen. Häufig wird dieser typische Effekt übersehen, auch hier findet sich ein falsch-positiver Dexamethasonhemmtest.

Hormonelle Veränderungen in der **Schwangerschaft** führen in der Summe zu einem passageren physiologischen Hyperkortisolismus, der zircadiane Rhythmus bleibt jedoch bestehen. Eine Testung im Dexamethasonhemmtest sollte sehr zurückhaltend gehandhabt werden bei niedriger Wahrscheinlichkeit eines Cushing-Syndroms und hoher Falsch-positiv-Rate des Tests. Andere Ursachen für Zustände des Hyperkortisolismus sind schwere Erkrankungen (**critical illness**) sowie starker psychischer wie physischer **Stress**.

Eine wichtige Einflussgröße auf den Dexamethasonhemmtest sind auch **Medikamenten-Interaktionen**. Dexamethason wird als synthetisches Glukokortikoid im Körper hauptsächlich über den **Cytochrom P 450 3A4-Metabolismus** abgebaut. Verschiedene Stoffe können das CYP 3A4-System induzieren und damit den Abbau von Dexamethason beschleunigen (**Induktion: falsch-positiver Test**) oder auch inhibieren und damit eine Akkumulation bedingen (**Inhibition: falsch-negativer Test**). 

Literatur:

- Berlinska A et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2020; 128: 667–671

INDUKTION

Amprenavir
Barbiturate
Bosentan
Carbamazepin
Efavirenz
Gingko biloba
Glukokortikoide
Imatinib
Miconazol
Mitotane
Nevirapin
Oxcarbazepin
Phenobarbital
Phenylbutazon
Phenytoin
Rifampicin
Ritonavir
Statine
Johanniskraut
Topiramate
Valproinsäure
Vinblastin

INHIBITION

Clarithromycin
Diltiazem
Echinacin
Erythromycin
Ethinylestradiol
Grapefruitsaft
Isoniazid
Ketoconazol
Lakritz
Mifepriston
Nicardipin
Ritonavir
Verapamil
Voriconazol

RhD-Varianten: Mehr als (nur) positiv und negativ

Das RhD-Merkmal („Rhesusfaktor“) ist nach den AB0-Merkmalen die wichtigste und klinisch relevanteste Blutgruppeneigenschaft. Ursächlich hierfür ist u. a. die starke Immunogenität dieses Merkmals, d. h. die Fähigkeit, bei RhD-negativen Menschen die Bildung eines Antikörpers gegen RhD, das **Anti-D**, zu induzieren. Anti-D ist transfusions- und geburtsmedizinisch von hoher Relevanz, da Anti-D Transfusionsreaktionen und einen Morbus haemolyticus neonatorum (MHN) verursachen kann.

DR. MED. LUKAS WAGNER

Etwa 15 % der Bevölkerung in Mitteleuropa weisen das RhD-Merkmal nicht auf – sie sind RhD-negativ. Diesen stehen ca. 85 % der Bevölkerung gegenüber, die RhD-positiv sind.

Aufgrund der hohen Relevanz einer Anti-D Bildung soll diese im klinischen Kontext nach Möglichkeit vermieden werden. Daher erfolgen Transfusionen von z. B. Erythrozytenkonzentraten meist RhD-gleich, wobei die Versorgung mit RhD-negativen Konserven aufgrund der geringen Verfügbarkeit ein fortwährendes Problem darstellt. Eine RhD-Sensibilisierung bei RhD-negativen Schwangeren kann durch die Gabe einer Rhesusprophylaxe zuverlässig verhindert werden. Die präpartale Rh-Prophylaxe erfolgt seit Ende 2020 gezielt nur im Falle eines RHD-positiven Kindes nach vorheriger, fetaler RHD-Typisierung mittels nicht-invasiven Pränataltests (*siehe auch Labor 28 Magazin #65, Artikel 5*).

Ein kleiner Teil der Bevölkerung fügt sich allerdings nicht in das dichotome Bild von RhD-positiv und RhD-negativ: Bei ca. 0,2 bis 0,5 % der Menschen findet sich in Deutschland ein quantitativ abgeschwächtes und/oder qualitativ verändertes RhD-Merkmal (*siehe Abb. 1*). Man spricht hierbei von **RhD-Varianten**.

Als SpenderInnen gelten alle RhD-Varianten als RhD-positiv, da sie zumindest einige Epitope des RhD-Proteins aufweisen. Die Bewertung als EmpfängerIn bzw. Schwangere gestaltet sich hingegen komplizierter:

Das RhD-Merkmal ist ein Protein, das als Transmembranprotein der Erythrozyten vom RHD-Gen kodiert wird (*siehe Abb. 2*). Jede (nicht-synonyme) Mutation in den kodierenden Bereichen des RHD-Gens führt somit zu einem veränderten RhD-Protein.

Durch die veränderte Proteinstruktur können Epitope des normalen RhD-Proteins verloren gehen. In diesem Fall können TrägerInnen dieser Variante Antikörper gegen die ihnen fehlenden Epitope bilden, wenn sie mit einem normalen RhD-Protein in Kontakt kommen. Bei diesen PatientInnen sollte daher eine Versorgung mit RhD-negativem Blut erfolgen und Schwangere sollten eine Rh-Prophylaxe erhalten.

In der Anfangsphase der Erforschung der RhD-Varianten seit Mitte des letzten Jahrhunderts erfolgte die Differenzierung mit serologischen Methoden, und es entwickelte sich eine mitunter uneindeutige und verwirrende Nomenklatur. Auch die klare Zuordnung zu einer bestimmten Entität war mit den serologischen Methoden nicht immer möglich, was die Erforschung erschwerte. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass die Varianten aktuell auf Basis serologischer und immungenetischer Eigenschaften in weak D Typen, sowie die Partial D- und DEL-Phänotypen eingeteilt werden.

Um die Jahrtausendwende kam mit der molekulargenetischen Untersuchung des RHD-Gens (RHD-Genotypisierung) der Durchbruch in der Forschung. Durch die eindeutige Gensequenz konnten Entitäten klar voneinander abgegrenzt und die Untersuchungen bzgl. einer möglichen Sensibilisierung auf eine solide Datenbasis gestellt werden.

Auch wenn die RhD-Varianten insgesamt verhältnismäßig selten vorkommen, so werden ca. 90 % von ihnen hierzulande durch die **weak D Typen 1, 2 und 3** verursacht. Aufgrund ihrer relativen Häufigkeit konnte bereits vor der Ära der Molekulargenetik erkannt werden, dass bei Vorliegen einer dieser drei Varianten keine RhD-Sensibilisierung erfolgt. Empfän-

Literatur:

1. Sandler SG, Chen L, Flegel WA: Serological weak D phenotypes: A review and guidance for interpreting the RhD blood type using the RHD genotype. Br J Haematol. 2017 Oct; 179(1): 10–19.



Abbildung 1: Serologische RhD-Bestimmung im Gekartensystem (Bio-Rad®): RhD-positiv (l.), RhD-negativ (m.), RhD-Variante (r.)

gerInnen mit den weak D Typen 1, 2 und 3 gelten daher als RhD-positiv und können mit RhD-positiven Blutprodukten versorgt werden. Eine Rhesusprophylaxe ist bei Schwangeren mit diesen Genotypen nicht erforderlich.

TrägerInnen aller anderen RhD-Varianten gelten hingegen nach aktuellem Stand der Wissenschaft als EmpfängerInnen bzw. in der Schwangerschaft als RhD-negativ. Bei einigen dieser Varianten konnte bereits gezeigt werden, dass eine RhD-Sensibilisierung möglich ist (z. B. bei den meisten Partial D-Phänotypen oder den weak D Typen 4,2, 15 und 33). Bei den anderen liegen diesbezüglich hingegen (u. a. aufgrund ihrer Seltenheit) noch keine ausreichenden Informationen vor.

Welche praktischen Konsequenzen ergeben sich aus obigen Erläuterungen?

Durch die molekulargenetische Untersuchung kann bei abgeschwächter RhD-Expression in ca. 90% der Fälle in Deutschland ein weak D Typ 1, 2 oder 3 nachgewiesen werden. Da diese PatientInnen als EmpfängerInnen als RhD-positiv gelten (s.o.), können hierdurch wertvolle RhD-negative Konserven gesichert werden. Zudem vereinfacht sich die Versorgung mit Blutprodukten und bei Schwangeren werden unnötige Gaben einer Rh-Prophylaxe vermieden. Seit September 2021 erfolgt die RHD-Genotypisierung im Labor 28.

Dennoch ist die RHD-Genotypisierung nicht generell bei Nachweis einer abgeschwächten RhD-Expression empfohlen. Gemäß aktueller „Richtlinie Hämotherapie (Gesamtnovelle 2017)“ soll die Genotypisierung „insbesondere bei Mädchen, bei gebärfähigen Frauen und bei Patienten mit chronischem Transfusionsbedarf“ erfolgen. ♦

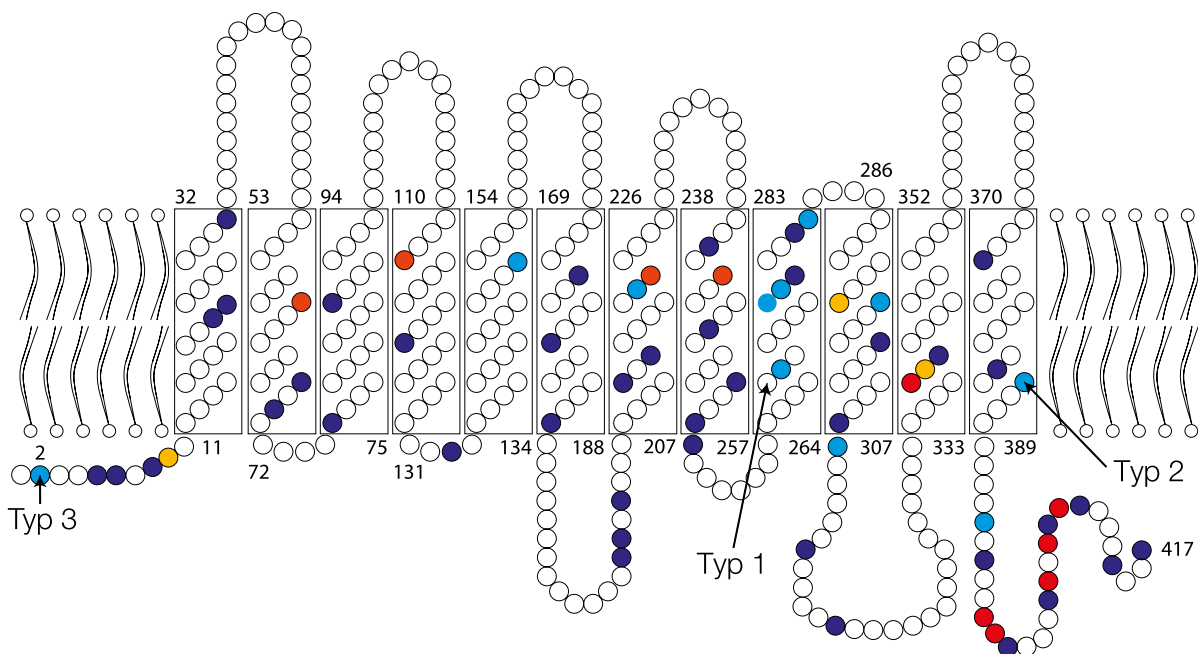


Abbildung 2: Schematische Darstellung des RhD-Proteins in der Erythrozytenmembran. Aminosäureveränderungen, die zu RhD-Varianten (weak D Typen) führen, sind farbig markiert. Mit freundlicher Genehmigung adaptiert aus „Molekulare Diagnostik in der Immunhämatologie“ in hämotherapie, 25/2015, Seite 4–21.

Klinische und diagnostische Aspekte beim selektiven IgA-Mangel

Störungen des Immunsystems sind häufiger als allgemein vermutet. Neben physiologischen Situationen, in denen das Abwehrsystem noch nicht bzw. nicht mehr optimale Funktionen erfüllen kann (Neonatalperiode, hohes Alter), sind primäre (angeborene) von sekundären (erworbenen, wie z. B. medikamenteninduzierten oder Malignom-bedingten) Immundefekten zu unterscheiden.

DR. MED. ANTJE HOHMANN DA SILVA

Die primären Immundefekte (PID) zählen zu den seltenen Erkrankungen, wobei genaue Daten zu den jeweiligen Prävalenzen der mittlerweile fast 300 verschiedenen, meist molekulargenetisch definierten Immundefekte fehlen. In der IUIS-Klassifikation (International Union of Immunological Societies) werden die PID in neun Erkrankungsgruppen eingeteilt.

Etwa die Hälfte der Patienten mit einem primären Immundefekt leidet an einer Antikörpermangelkrankung. **Der häufigste primäre Immundefekt ist der selektive IgA-Mangel.** Bei Kaukasiern tritt er mit einer Prävalenz von ca. 1:500 auf. Seine weltweite Inzidenz variiert stark in Abhängigkeit vom ethnischen Hintergrund. Die genaue Ursache ist derzeit noch ungeklärt und ein eindeutiger verursachender monogenetischer Defekt bisher nicht bekannt. Das Vererbungsmuster ist heterogen durch den Beitrag von Gendefekten in verschiedenen Genen. Eine familiäre Häufung bzw. das gleichzeitige Vorliegen eines IgG-Subklassenmangels (in einem Viertel der Fälle) oder eines variablen Immundefektsyndroms (CVID=Common Variable Immunodeficiency Disorder) sind beschrieben.

Die selektive IgA-Defizienz ist charakterisiert durch einen Mangel an Immunglobulin A, während die IgG- und IgM-Konzentrationen unauffällig sind. Die IgA-Produktion reift im Verlauf der ersten Lebensjahre heran, so dass ein IgA-Mangel meist erst nach dem 4. Lebensjahr sicher diagnostiziert werden kann. Dabei wird

der totale IgA-Mangel (im Serum nicht mehr messbare IgA-Konzentration) vom partiellen IgA-Mangel (reduziertes, aber noch messbares Serum-IgA) unterschieden. Beim IgA-Mangel sind die Subklassen IgA1 und IgA2, deren Verhältnis etwa 9:1 beträgt, meist gleichermaßen erniedrigt. Einzelfälle mit Verminderung von nur einer Subklasse kommen jedoch vor.

Die meisten Menschen mit einem selektiven IgA-Mangel haben keine Krankheitssymptome und die Diagnose wird als Zufallsbefund, z. B. im Rahmen einer Routineuntersuchung oder beim Blut- oder Plasmaspenden gestellt. Bei Patienten mit häufig wiederkehrenden Infektionen der Atemwege und/oder des Magen-Darm-Trakts, Allergien oder Autoimmunerkrankungen wird der IgA-Mangel hingegen häufig im Rahmen der differenzialdiagnostischen Abklärung nachgewiesen. Gefürchtet sind anaphylaktische Reaktionen bei der Gabe von Blutprodukten, wenn IgA-defiziente Patienten Antikörper gegen IgA entwickeln.

Besteht grundsätzlich der klinische Verdacht auf einen PID, der sich meist schon in der frühen Kindheit durch eine pathologische Infektanfälligkeit oder Immundysregulation äußert, sollte zunächst eine **Basisdiagnostik** erfolgen, die die Bestimmung der Immunglobuline (IgG, IgA, IgM, IgE) und ein Blutbild mit Differenzierung beinhaltet. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind altersabhängige Referenzbereiche zu berücksichtigen.

Bei festgestelltem IgA-Mangel wird

insbesondere bei Patienten mit Infektneigung zur ergänzenden Diagnostik die Bestimmung der IgG-Subklassen und ggf. die Untersuchung von spezifischen Impfantikörpern (z. B. Tetanus und Pneumokokken-AK) bzw. eine Lymphozyten-Phänotypisierung (großer Immunstatus) empfohlen, die Hinweise auf einen gleichzeitig vorliegenden IgG-Subklassenmangel (insbesondere IgG2- oder IgG4-Mangel) oder ein CVID geben können.

Ferner sollten bei entsprechenden klinischen Symptomen weitere diagnostische Schritte hinsichtlich der Abklärung von Infektionen, Allergie und Autoimmunität folgen. Hier ist vor allem die **Zöliakie** zu nennen, bei der verminderte IgA-Serumspiegel 10 bis 15-mal häufiger vorkommen als in der Gesamtbevölkerung (etwa 2–3% der Zöliakie-Patienten sind davon betroffen). Da sich die serologische Zöliakie-Diagnostik primär auf die Bestimmung von IgA-AK gegen Transglutaminase bzw. gegenüber Endomysium stützt, muss gleichzeitig immer ein IgA-Mangel ausgeschlossen werden. Bei verminderter oder nicht messbarer Gesamt-IgA-Konzentration ist zur serologischen Diagnostik zusätzlich die Verwendung eines IgG-basierten Tests erforderlich (Gliadin-IgG, Transglutaminase-IgG oder Endomysium-IgG).

Zusammenfassend sind die Algorithmen zur vollständigen Abklärung eines PID sehr komplex. Eine weiterführende Diagnostik sollte spezialisierten Immundefektzentren vorbehalten bleiben. ♦

Literatur:

1. Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts. S2k-Leitlinie, 2017. AWMF-Register-Nr.: 112-001
2. Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen. S3-Leitlinie, 2019. AWMF-Registrier-Nr.: 189-001
3. Fasshauer M. Primäre Immundefekte – Was ist wichtig für die tägliche Praxis? Pädiatrie 2020; 32 (2): 38–47
4. Fasshauer M. Selektive IgA-Defizienz – nicht selten, aber auch nicht banal. Immun? Newsletter No. 29 der dsai, 2|2021
5. Swain S et al. The clinical implications of selective IgA deficiency. J Transl Autoimmun 2 (2019) DOI:10.1016/j.jtauto.2019.100025

Präanalytik: Zirkadiane Rhythmik klinisch-chemischer Kenngrößen

Als zirkadiane Rhythmik bezeichnet man in der Chronobiologie zusammenfassend die inneren Rhythmen eines Organismus, die eine Periodenlänge von circa 24 Stunden haben. Bekanntestes Beispiel für einen solchen Rhythmus ist der Schlaf-Wach-Rhythmus. Abgeleitet von diesem ergeben sich tageszeitlich unterschiedliche Anforderungen an den Organismus, die dieser über entsprechend veränderte Konzentrationen körpereigener Substanzen zu bewältigen sucht.

MARTIN LOEPER

Ein in der modernen, interkontinental mobilen Gesellschaft bekanntes Beispiel hierfür ist das Melatonin, das als schlafinduzierend gilt und ein Konzentrationsmaximum nach Mitternacht bis in die frühen Morgenstunden zeigt. Die Schwankungsamplitude über den Tag beträgt für Melatonin beeindruckende 600–700%. Nicht nur deshalb ist die Bestimmung von Melatonin nur in Verbindung mit Untersuchungen im Schlaflabor sinnvoll. Für HGH mit einem Maximum gegen 22 Uhr beträgt diese 300–400% und für das Cortisol immer noch um die 200%.

Im Allgemeinen weniger bekannt sind hingegen diurnale Schwankungen der Eisenkonzentration mit einem Maximum gegen 15 Uhr und einer Schwankungsampli-

tude von 50–70%, der Hämoglobinkonzentration wie auch des Hämatokrits von 8–15% sowie der TSH-Konzentration von 5–15%, und der T4-Konzentration von 10–20%.

Führt man sich diese tageszeitlichen Schwankungen vor Augen, so wünscht man sich auch für Routineparameter im Verlauf vergleichbare Abnahmezeitpunkte. Da die Ermittlung von Referenzbereichen der gleichen Problematik Rechnung tragen muss, beziehen sich diese im Regelfall auf die morgendliche Blutabnahme. In der Zusammenschau empfiehlt sich demnach idealerweise die Blutabnahme am Morgen oder frühen Vormittag, Abnahmen zu anderen Tageszeiten sollten die Ausnahme und Notfallparametern vorbehalten bleiben. ♦

WICHTIGE REGELN ZUM ZEITPUNKT DER PROBENNAHME ¹

- So möglich, sollten Blutentnahmen zwischen 7 und 9 Uhr morgens erfolgen.
- Blutentnahmen sollten 12 Stunden nach der letzten Mahlzeit durchgeführt werden.
- Blutentnahmen sollten vor etwaigen körperlichen Untersuchungen und therapeutischen Interventionen erfolgen.
- Beim Drug-Monitoring ist zu bedenken, dass Kumulationsgleichgewichte unmittelbar vor der Medikamenteneinnahme, Spitzenspiegel nach der Medikamenteneinnahme bestehen.
- Grundsätzlich ist der genaue Abnahmezeitpunkt auch auf den Laboranforderungen zu dokumentieren.

TÄGLICHE VARIABILITÄT AUSGESUCHTER ANALYTEN MODIFIZIERT NACH LIT. 1 (S=SERUM; U=URIN)¹

Analyt	Maximum (Tageszeit)	Minimum (Tageszeit)	Amplitude (% des tägl. Mittels)	Analyt	Maximum (Tageszeit)	Minimum (Tageszeit)	Amplitude (% des tägl. Mittels)
ACTH	6–10	0–4	150–200	Hämoglobin	6–18	22–24	8–15
Cortisol (S/U)	5–8	21–3	180–200	Eosinophile	4–6	18–20	30–40
Testosteron	2–4	20–24	30–50	Eisen (S)	14–18	2–4	50–70
TSH	20–2	7–13	5–15	Kalium (S)	14–16	23–1	5–10
Thyroxin	8–12	23–3	10–20	Phosphat (S)	2–4	8–12	30–40
HGH	21–23 *	1–21	300–400	Natrium (U)	4–6	12–16	60–80
Prolaktin	5–7	10–12	80–100	Phosphat (U)	18–24	4–8	60–80
Aldosteron	2–4	12–14	60–80	Volumen (U)	2–6	12–16	60–80
Renin	0–6	10–12	120–140	Körpertemperatur	18–20	5–7	0,8–1,0 °C

* Beginn der Schlafphase

Literatur:

1. Guder WG, Narayanan S, Wissler H, Zawta B, Diagnostic Samples: From the Patient to the Laboratory, 4th edition [2009], S. 16–17.

Das Labor 28-Magazin ist eine Publikation der
Labor 28 Management GmbH
Mecklenburgische Str. 28
14197 Berlin

Tel.: 030 82093-330
Fax: 030 82093-301
info@labor28.de
www.labor28.de

Verantwortlich für den Inhalt:
Dr. med. Michael Müller (Geschäftsführer)

Ausgabe: Dezember 2021



Gedruckt auf 100 % Altpapier aus verantwortungsvoller Waldwirtschaft