



# Magazin



## Die COVID-19-Pandemie: Ein Marathonlauf, den wir gemeinsam meistern können

DR. MED. MICHAEL MÜLLER

In unserer letzten Ausgabe haben wir ein erstes Zwischenfazit zur Entwicklung der SARS-CoV-2-Pandemie und deren Auswirkungen gezogen. Es lautete: „Die in der Intensität und den allgemeinen sowie in unserer Arbeitswelt spürbaren Auswirkungen nicht vorhersehbare und einschätzbare SARS-CoV-2-Epidemie zeigt uns, dass wir mit auf Vertrauen und eigenem Zutrauen ausgerichteter Zusammenarbeit und Fokussierung auf das Wesentliche die Herausforderungen gut meistern können. Dabei hat sich herausgestellt, dass die menschlichen Faktoren, eine positive Einstellung, eine auf die Stärken jeder Person ausgerichtete Strategie unter Bewahrung von Humor und Freude an der täglichen Arbeit wichtig sind. Wir sind auch dankbar dafür, dass wir für unsere Arbeit und unser Engagement so außerordentlich viel Anerkennung und Wertschätzung erfahren haben. Auch das hilft, weiterhin alle Kräfte für die anstehende Zeit zu mobilisieren und für eine gute Versorgung zu bündeln.“

Sechs Monate später, mitten in der sich mit deutlich steigenden Infektionszahlen wieder sehr dynamisch entwickelnden Pandemie, zunächst in den Ballungsräumen, wie auch hier in Berlin, und dann sich rasch

flächendeckend ausbreitend, erscheint das Fazit noch ebenso aktuell wie wichtig. Es wird immer deutlicher, dass die Eindämmung der Pandemie einer gemeinsamen und nachhaltigen Kraftanstrengung von uns allen bedarf. Wir sind sowohl als Individuen wie als Gemeinschaft gefragt, ob als Bürgerin oder Bürger oder als Beschäftigte im Gesundheitswesen.

Wir spüren im Labor die Auswirkungen der seit Monaten andauernden kontinuierlichen Belastung auf Höchstniveau. Mittlerweile wurden im Labor 28 fast 200.000 SARS-CoV-2-PCR-Untersuchungen und ca. 15.000 Antikörperbestimmungen durchgeführt. Die jetzt wieder deutlich steigende Zahl an Neuinfektionen hatte sich schon seit einigen Wochen in der zunehmenden Positivrate bei den PCR-Tests abgezeichnet. Das gesamte Team im Labor 28 und insbesondere die Kolleginnen und Kollegen in der Molekularbiologie stehen seit März vor der großen und eher noch wachsenden Herausforderung, alle PCR-Befunde immer so rasch wie möglich zu erstellen und neben den tausenden SARS-CoV-2-PCR-Untersuchungen auch noch die allgemeine Routine im Labor zu bewältigen.

Lesen Sie weiter auf Seite 2 >

### IN DIESER AUSGABE

- Die COVID-19-Pandemie: Ein Marathonlauf, den wir gemeinsam meistern können ..... 1
- SARS-CoV-2-Diagnostik
- Der Ct-Wert bei PCR-Untersuchungen: Mythos und Fakten ..... 3
- COVID-19: Einfluss auf labormedizinische Messgrößen ..... 5
- Wirksamkeit und muskelassoziierte Nebenwirkungen von Statinen ..... 6
- Erhöhte Pankreasenzyme ohne erkennbare Pankreaserkrankung ..... 8
- Der besondere (Hämoglobinopathie-) Fall: Kombination aus  $\alpha$ - und  $\beta$ -Strukturvariante ..... 9
- Diffuser Haarausfall und androgenetische Alopezie ..... 10
- CXCL13-Bestimmung im Liquor-Biomarker bei früher Neuroborreliose ... 11

STETS AKTUELL: Die Laborinformationen und Diagnostischen Pfade von Labor 28

[www.labor28.de/fachinformationen](http://www.labor28.de/fachinformationen)





Die stetig steigende Zahl an SARS-CoV-2-PCR-Anforderungen, der Aufbau und die Installation der für die Bewältigung dieser enormen Probenzahl notwendigen neuen Gerätesysteme und auch die Einarbeitung der neu hinzugekommenen Kolleginnen und Kollegen war und ist eine große Aufgabe, der sich alle mit uneingeschränkter hoher Motivation stellen. Auch in den anderen Bereichen, wie dem Probeneingang mit der Probenverteilung und der Datenerfassung, besteht seit Beginn der COVID-19-Pandemie eine marathonartige Dauerbelastung. Mit der Einstellung weiterer Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter wurden die Teams verstärkt, um dem stetig steigenden Bedarf Rechnung zu tragen.

All diese Maßnahmen konnten nicht verhindern, dass wir seit dem Ende der Sommerferien mit den überwiesenen PCR-Anforderungen stets oberhalb der täglich verfügbaren Kapazität an SARS-CoV-2-PCR-Anforderungen lagen – bei steigender Tendenz. Mit vereinten Kräften und enormen täglichen Anstrengungen, auch an Sonn- und Feiertagen, war es dennoch möglich, die Untersuchungszeit vom Probeneingang bis zur Befundübermittlung im idealen Zeitfenster von 24 Stunden zu halten. Seit Ende Oktober ist dies nicht mehr möglich, da entgegen der Bitte um die Fokussierung der Testungen auf die Nationale Teststrategie des BMG (Bundesministerium für Gesundheit) und Beachtung der dort empfohlenen Priorisierung bei Engpässen die Anforderungszahlen weiterhin stiegen.

Anfang November hat das RKI (Robert Koch-Institut) die Kriterien für die SARS-CoV-2-Diagnostik nochmals angepasst und auf die jetzt beginnende Erkältungs- und Grippezeit abgestimmt. Damit trägt das RKI einerseits der bundesweiten Überlastung der fachärztlichen Labore durch eine zu große Zahl auch anlassloser PCR-Untersuchungen Rechnung und berücksichtigt andererseits, dass es bei mehreren Millionen Erkrankten pro Woche nicht möglich wäre, allen Patienten mit Erkältungskrankheiten eine PCR-Untersuchung zur Verfügung zu stellen. Die SARS-CoV-2-Antigentests sind hier, bei aller Vorsicht und Einschränkung wegen der im Vergleich zur PCR doch geringeren Sensitivität, für bestimmte Fragestellungen eine wichtige Entlastung. Wir arbeiten intensiv an deren Einführung.

SARS-CoV-2-Testungen sind ein wichtiges Mittel zur besseren Einschätzung und Eindämmung der COVID-19-Pandemie. Das RKI weist darauf hin, dass es nicht möglich ist, alle COVID-19-Erkrankungen in Deutschland durch Testungen zu bestätigen. Mit Bedacht und unter Berücksichtigung der Nationalen Teststrategie sowie der aktualisierten Testkriterien des RKI, helfen SARS-CoV-2-Tests, schwere Verläufe ebenso wie Ausbrüche zu verhindern und die Erkrankungsfälle mit Kontakt zu vulnerablen Gruppen möglichst früh zu identifizieren, um die Verbreitung von SARS-CoV-2 einzudämmen.

Zur Umsetzung, auch in der Kommunikation mit besorgten Bürgerinnen und Bürgern, sind große gemeinsame Kraftanstrengungen zu bewältigen. Wie bisher werden wir hierzu unseren Beitrag leisten und alles uns Mögliche und Leisbare unternehmen. Wir werden außerdem nicht müde, neben der höchstmöglichen Reduzierung von Kontakten im privaten und beruflichen Umfeld, auch immer und immer wieder für die Einhaltung der wichtigsten täglichen Empfehlungen zu werben: Abstand halten, Hygieneempfehlungen befolgen, Alltagsmasken tragen, Warn-App nutzen und Ergebnisse mitteilen sowie verstärktes Lüften in Innenräumen. ♦

# Der Ct-Wert bei PCR-Untersuchungen: Mythos und Fakten

Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ist eine Labormethode, die auf den qualitativen Nachweis von Erregern ausgerichtet ist. Im Rahmen der SARS-CoV-2-Pandemie entstand die Idee, die qualitative in eine quantitative Methode umzuwandeln: Anhand der nachgewiesenen Nukleinsäure-Menge könne man möglicherweise Informationen über die Kontagiosität einer positiv getesteten Person erhalten.

PROF. DR. MED. RALF IGNATIUS

In der aktuellen SARS-CoV-2-Pandemie wurden bislang nahezu alle, seit vielen Jahren akzeptierten Qualitätsstandards etablierter, mikrobiologischer Untersuchungsmethoden immer wieder von den Medien, Laien und auch Entscheidungsträgern im Gesundheitsbereich hinterfragt oder in einem bestimmten Interesse anders interpretiert. So entstand u. a. auch die zunächst nachvollziehbare Idee, mittels PCR, einer auf den qualitativen Nachweis von Erregern ausgerichteten Labormethode, anhand der möglicherweise nachgewiesenen Nukleinsäure-Menge die Information zu gewinnen, ob jemand mit einem positiven PCR-Ergebnis (noch) kontagiös, d. h. ansteckend für seine Mitmenschen ist oder nicht. Man wollte also die per se qualitative in eine quantitative Methode umwandeln. Worauf beruht diese Überlegung?

Eine PCR besteht zunächst aus der Extraktion der erregerspezifischen Nukleinsäure (DNA oder RNA), bei einem RNA-haltigen Erreger wie SARS-CoV-2 dann auf einer Transkription der RNA in DNA, und anschließend aus einer zyklischen Vermehrung erregerspezifischer DNA-Fragmente (Amplifikation) bis zu einer DNA-Menge, die ein positives, meist fluoreszierendes Signal ergibt (Detektion). Die Anzahl der hierfür erforderlichen PCR-Zyklen (**Cycle threshold, Ct-Wert**) ist im Reaktionsprotokoll ablesbar. Je weniger Zyklen für das Erreichen eines positiven Signals erforderlich sind, desto mehr Nukleinsäure lag im Ausgangsmaterial vor. Somit mag es naheliegen, auch aus den gemessenen Ct-Werten Schlussfolgerungen zu ziehen. Warum sollte man das dennoch nur sehr eingeschränkt tun?



Aus PCR-Nachweisen vieler anderer Erreger wissen wir schon lange, dass die PCR-Positivität aufgrund der hohen Sensitivität der Methode nur bedingt eine Aussage über die Kontagiosität der Patienten zulässt. Daher gilt grundsätzlich, dass jemand solange kontagiös ist, wie es die epidemiologische Studienlage für den jeweiligen Erreger gezeigt hat, beispielsweise 48 Stunden nach Sistieren der Symptomatik bei Norovirus- und anderen gastro-intestinalen Infektionen. Bei keinem vor SARS-CoV-2 beschriebenen Erreger ist man von diesem Grundprinzip abgewichen und hat z. B. vor der Entisolierung der Patienten eine zweite PCR-Untersuchung und eine Einschätzung des Ct-Werts der durchgeführten Untersuchung gefordert. Warum ist das sinnvoll?

Die Ausgangsmenge der erregerspezifischen Nukleinsäure eines Patienten hängt ganz wesentlich von seinem individuellen Infektionsstadium sowie der Präanalytik der Untersuchung ab. So nimmt die Erregerlast zu Beginn einer jeglichen Infektion zu, erreicht ein Plateau und nimmt dann wieder ab. Daneben wird ein nur flüchtig durchgeführter Rachenabstrich immer weniger SARS-CoV-2-RNA ergeben als ein lege artis durchgeführter nasopharyngealer Abstrich (und vice versa). Bei SARS-CoV-2 kommt hinzu, dass der Erreger sich zunächst im oberen Respirationstrakt vermehrt, anschließend jedoch die hauptsächliche Vermehrung auch im unteren Respirationstrakt stattfinden kann.

*Lesen Sie weiter auf Seite 4 >*



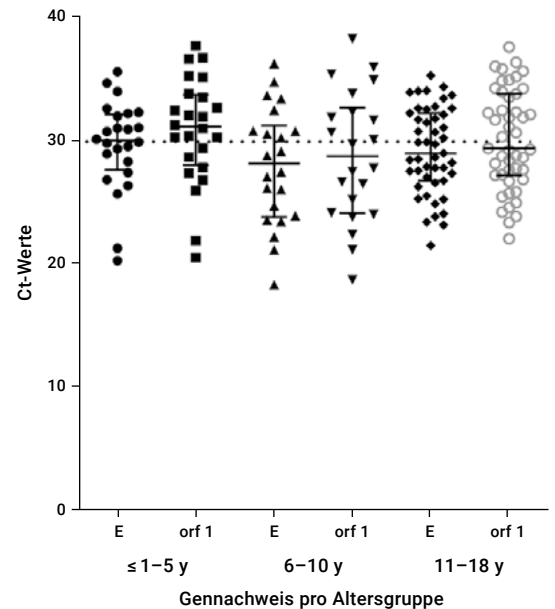


Abbildung 1: Altersabhängiger „dual target“ Nachweis des E- bzw. orf1-Gens bei Kindern  $\leq 18$  Jahren ( $n=93$ ) zwischen März und Juni 2020

Das bedeutet, dass eine mittels PCR nachgewiesene, relativ niedrige Erregermenge im oberen Respirationstrakt nicht ausschließt, dass Patienten ggf. erhebliche Erregermengen aus den unteren Atemwegen aushusten.

Dennoch hat das Robert Koch-Institut (RKI) in seinen Bemerkungen zur Interpretation von Laborergebnissen auf seiner Homepage für eine der mittlerweile etablierten PCR-Methoden veröffentlicht, dass bei einem Ct-Wert von  $\geq 31$  bis 34 wahrscheinlich nicht von vermehrungsfähigem SARS-CoV-2 in der untersuchten Probe auszugehen ist, verweist aber auch hier zu Recht sehr auf die begrenzte Aussagefähigkeit und ursächliche Limitationen wie den großen Einfluss von Infektionsstadium und Präanalytik auf die Interpretation der Ergebnisse.

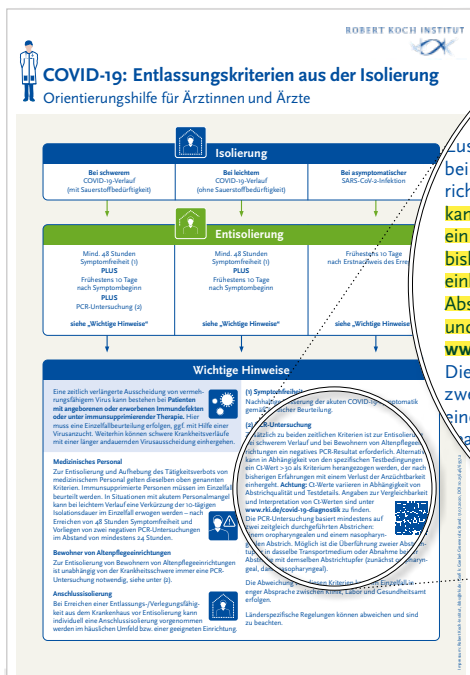
Leider wurde diese Information relativ unkritisch nun dazu so verstanden und verwendet, dass wir im Labor von Gesundheitsämtern, Einsendern und mittlerweile auch Patienten über den Ct-Wert der jeweiligen PCR-Untersuchungen befragt werden, in der Vorstellung, hiervon im Einzelfall, auch durch Vergleich mit Ct-Werten aus Untersuchungen bei einem anderen Labor, konkret auf die Kontagiosität schließen zu können. Allerdings mit welcher Konsequenz?

Wir im Labor 28 haben im Rahmen einer wissenschaftlichen Auswertung unserer eigenen Daten gesehen, dass bei mehr als 50% der Kinder  $\leq 18$  Jahren bei Erstdiagnose (Untersuchungsmaterial trockener Abstrichputfer aus dem Nasen- und/oder Rachenraum) ein Ct-Wert  $\geq 30$  vorlag (Abb. 1).

Bedeutet das, dass diese Kinder zum Zeitpunkt der Diagnostik nicht kontagiös waren, oder die Abstriche evtl. falsch abgenommen wurden, oder bei Kindern evtl. grundsätzlich relativ wenig Virus im Nasopharynxbereich nachweisbar ist? Niemand kann diese Fragen momentan sicher beantworten. Aus all diesen Gründen empfiehlt das RKI auch nur für Bewohner von Altenpflegeeinrichtungen sowie für hospitalisierte Patienten mit Sauerstoffbedürftigkeit die Heranziehung des Ct-Werts als weiteres Kriterium im Rahmen des Entlassungsmanagements (Abb. 2).

Sämtliche ambulant geführten Patienten sollten dagegen unabhängig davon, ob initial Symptome oder keine Symptome vorlagen, ohne erneute PCR-Untersuchung entlassen bzw. aus der Quarantäne entlassen werden.

Gemeinsam kann die Pandemiebewältigung nur gelingen, wenn wir unter anderem auf unsinnige Laboruntersuchungen verzichten, und dazu zählen auch Wiederholungsuntersuchungen von ambulanten, PCR-positiven Patienten! Das bedeutet, alle PCR-positiven Patienten sollten in die angeordnete Isolierung gehen (unabhängig vom Ct-Wert der PCR-Untersuchung!) und hieraus nach RKI-Schema entlassen werden. ●



Besserung der akuten COVID-19-Symptome nach ärztlicher Beurteilung.  
**PCR-Untersuchung**  
Zusätzlich zu beiden zeitlichen Kriterien ist zur Entlassung bei schwerem Verlauf und bei Bewohnern von Altenpflegeeinrichtungen ein negatives PCR-Resultat erforderlich. **Alternativ kann in Abhängigkeit von den spezifischen Testbedingungen ein Ct-Wert  $> 30$  als Kriterium herangezogen werden, der nach bisherigen Erfahrungen mit einem Verlust der Anzuchtbarkeit einhergeht. Achtung: Ct-Werte variieren in Abhängigkeit von Abstrichqualität und Testdetails. Angaben zur Vergleichbarkeit und Interpretation von Ct-Werten sind unter [www.rki.de/covid-19-diagnostik](http://www.rki.de/covid-19-diagnostik) zu finden.** Die PCR-Untersuchung basiert mindestens auf zwei zeitlich durchgeführten Abstrichen: einem oropharyngealen und einem nasopharyngealen Abstrich. Möglich ist die Überführung zweier Abstriche in dasselbe Transportmedium oder Abnahme beider Abstriche mit demselben Abstrichputfer (zunächst oropharyngeal, dann nasopharyngeal).  
Diese Kriterien können...

Abbildung 2. Robert Koch-Institut, COVID-19-Entlassungskriterien aus der Isolierung [www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Entlassmanagement.html](http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Entlassmanagement.html)

# COVID-19: Einfluss auf labormedizinische Messgrößen

Bei Patienten mit COVID-19 kann es zu typischen Veränderung von Laborwerten kommen. In einem kürzlich publizierten Übersichtsartikel sind diese Veränderungen zusammengefasst.

DR. MED. HANS-ULRICH ALTENKIRCH

- Als typisch für COVID-19 gelten die drei Messgrößen CRP ↑, LDH ↑ und Lymphozytenzahl ↓.
- In vielen Studien wird gezeigt, dass D-Dimer der signifikanteste Marker für die Schwere der Erkrankung und das Risiko für Mortalität ist.
- Veränderungen von Laborparametern finden meist erst ab dem 7. bis 14. Tag der Infektion statt. In den Tabellen werden die wichtigsten Veränderungen beschrieben.

## PROFIL FÜR ERWACHSENE PATIENTEN MIT GESICHERTER DIAGNOSE

Bei Patienten mit gesicherter Diagnose wird folgendes Profil vorgeschlagen: Na, K, Glukose, Kreatinin, GPT (ALT), LDH, CK, Bili ges., CRP, großes Blutbild, Quick, PTT sowie bedarfsgerecht Troponin T und/oder D-Dimer. Für stationäre Patienten bietet sich zusätzlich Harnstoff und Procalcitonin an.

## PROFIL FÜR KINDER

Bei Kindern werden aufgrund des gutartigeren Verlaufs die Bestimmungen von CRP, LDH und großem Blutbild als ausreichend angesehen. Bei Frage bakterielle Superinfektion ist zusätzlich Procalcitonin sinnvoll. Die LDH ist in einem Viertel der Fälle erhöht auf > 325 U/l, das CRP ist meist unauffällig. ♦

### Literatur:

1. S. Letícia de Oliveria Toledo et al. COVID-19: Review und hematologic impact, Clin Chem Acta 510 (2020):170-176
2. Rundbrief der DGKL von Prof. N. von Ahsen vom 7.04.2020: „Interpretationshilfe zu Laborwerten bei der COVID-19 Erkrankung“

## KLINISCH-CHEMISCHE MESSGRÖSSEN

CRP	↑	Bei viralen Infektionen in 90 % der Fälle erhöht, oft 20–80 mg/l. Entsprechend ist die Blutsenkungsgeschwindigkeit verlängert.
Procalcitonin	↑	Erhöht bei 10 % der COVID-19-Fälle, nur bei schwerem Verlauf; ggf. Hinweis auf bakterielle Superinfektion
LDH	↑	In schweren Fällen > 245 U/l, nach > 14 Tagen abfallend. Weiter ansteigende Werte sprechen für einen ungünstigen Verlauf.
GPT (ALT)	↑	Sowohl GPT als auch GOT und Gesamtbilirubin können erhöht sein.
Kreatinin und Harnstoff	↑	Erhöht nach ca. 10 Tagen, prognostisch ungünstig
hs Troponin T	↑	Erhöht bei kardialer Beteiligung
Ferritin	↑	Bisweilen exzessiv erhöhte Werte, für die Longitudinalbewertung ohne Benefit
Albumin	↓	Abfallende Werte, da negatives Akute-Phase-Protein

## BLUTBILD

Leukopenie	Unter 4 G/L bei 20 % bis 30 % der Patienten
Leukozytose	Über 10 G/L spricht eher für schweren Verlauf
Neutrophilie	Über 4 G/L spricht eher für schweren Verlauf
Lymphopenie	< 1 G/L ist häufig (80 %) und typisch für COVID-19. Bei schweren Verläufen ist die prozentuale Lymphozytenzahl auf < 15 % verringert und bei gleichzeitiger Leukozytose ein besserer Verlaufsparemeter als die Lymphozytenzahl.
Eosinopenie	Bei fehlender Lymphopenie findet sich häufig eine Eosinopenie.
Thrombozyten	Sind nicht typisch verändert, meist eher niedrig, Riesenplättchen, selten Thrombozytosen

## HÄMOSTASEOLOGIE

D-Dimer	↑	Bei schwerem Verlauf > 500 µg/L. Bereits in den ersten Tagen deutlich ansteigende Werte sind prognostisch ungünstig (Ausdruck der Hyperkoagulation). Es wird vorgeschlagen, D-Dimer auch in der Verlaufskontrolle bei ambulanten Patienten zu verwenden.
Quick %	↓	Bei schwerem Verlauf abfallende Werte
PTT	↑	

# Wirksamkeit und muskelassoziierte Nebenwirkungen von Statinen

Statine sind Lipidsenker der ersten Wahl zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen. Sie gehören zu den weltweit am häufigsten eingesetzten Medikamenten. Ihr therapeutischer Haupteffekt beruht auf der Hemmung des Leberenzym **HMGCR (HMG-CoA-Reduktase = Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase)**. Die dadurch verminderte endogene Cholesterinbiosynthese führt zu einer kompensatorisch vermehrten Expression von hepatischen LDL-Rezeptoren. Infolge dessen wird mehr LDL-Cholesterin gebunden, in die Zelle aufgenommen und die Menge des zirkulierenden LDL-Cholesterins sinkt.

DR. MED. ANTJE HOHMANN DA SILVA

Eine Statin-Monotherapie erreicht, in Abhängigkeit von der Wirkstärke, eine Senkung des LDL-Cholesterins um bis zu 60%. Triglyzeride werden um 10–20% reduziert, HDL-Cholesterin gering erhöht und Lipoprotein (a) bleibt unbeeinflusst.

Trotz der generellen guten Verträglichkeit von Statinen zählen **Myalgien** zu den wichtigsten muskelassoziierten Nebenwirkungen (5–10% der Patienten) und führen vielfach zum Absetzen der Medikation. Treten myalgische Beschwerden in zeitlichem Zusammenhang mit dem Beginn einer Statinbehandlung (typischerweise innerhalb von 3 Monaten) auf und verschwinden nach Absetzen der Medikation (typischerweise innerhalb von 2 Wochen), so besteht der Verdacht auf **statinassoziierte muskuläre Symptome (SAMS)**. Etwa 0,1% der Patienten sind von einer statinassoziierten Myopathie betroffen. Der pathophysiologische Mechanismus der Myotoxizität ist nicht genau geklärt, wobei u. a. die Erniedrigung von Coenzym Q10 aufgrund seines gemeinsamen Synthesewegs mit Cholesterin diskutiert wird.

Zu den **Risikofaktoren** für das Auftreten von SAMS zählen eine hohe Statin-Dosis und verschiedene konstitutionelle Faktoren, wie z. B. höheres Lebensalter, weibliches Geschlecht, geringer BMI oder Komorbiditäten wie Nierenfunktionsstörungen, Diabetes mellitus oder Vitamin D-Mangel. Auch Komedikationen können die Pharmakokinetik und demzufolge die Plasmakonzentration der Statine beeinflussen und das entsprechende Risiko erhöhen.

Das **SLCO1B1-Gen** kodiert für ein Transportprotein, das auch an der Aufnahme von Statinen in die Zelle beteiligt ist. SLCO1B1-Genpolymorphismen sind mit einer reduzierten Aktivität des Transporters assoziiert. Träger der wichtigsten Variante c.521T>C

weisen ein erhöhtes Risiko für eine statinassoziierte Myopathie auf. Eine **molekulargenetische Risikoabklärung** kann insbesondere vor Beginn einer hochdosierten Simvastatin-Therapie sinnvoll sein. Zudem stehen Genotyp-abhängige Dosierungsempfehlungen hinsichtlich einer Dosisreduktion oder einer Alternativmedikation zur Verfügung.

Die **klinische Präsentation** bei SAMS reicht von einer isolierten asymptomatischen CK-Erhöhung bis hin zu Myalgie, Myopathie, Myonekrose und selten einer Rhabdomyolyse als schwerste Komplikation, bei der 10- bis 50-fache Erhöhungen der Creatinkinase (CK) gemessen werden und die Gefahr eines lebensbedrohlichen akuten Nierenversagens besteht. Bei Patienten, die tolerierbare Muskelsymptome oder keine Symptome und eine CK unter dem 10-fachen der oberen Norm aufweisen, kann eine Statintherapie in gleicher oder reduzierter Dosis unter Kontrollen fortgeführt werden.

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) sieht zur Abklärung von Myalgien zunächst die Anamnese, neurologische Untersuchung, **laborchemische Basisdiagnostik** [großes Blutbild, CRP und Blutsenkung (BSG), CK, ggf. auch Myoglobin, Leberenzyme und Elektrolyte (Na, K, Ca)] sowie die Elektromyographie (EMG) vor.

Von Laborseite erlaubt die CK-Bestimmung einen einfachen und schnellen Überblick über das Ausmaß des Muskelfaseruntergangs, sie gibt aber keinen Hinweis auf die zugrundeliegende Erkrankung. Die CK-Erhöhung sollte mindestens einmal bestätigt werden, wobei auf körperliche Schonung vor der Untersuchung geachtet werden muss. Im Allgemeinen gilt die Faustregel, dass eine mehr als 10-fache CK-Erhöhung stark auf eine primär myogene Ursache hindeutet, bei

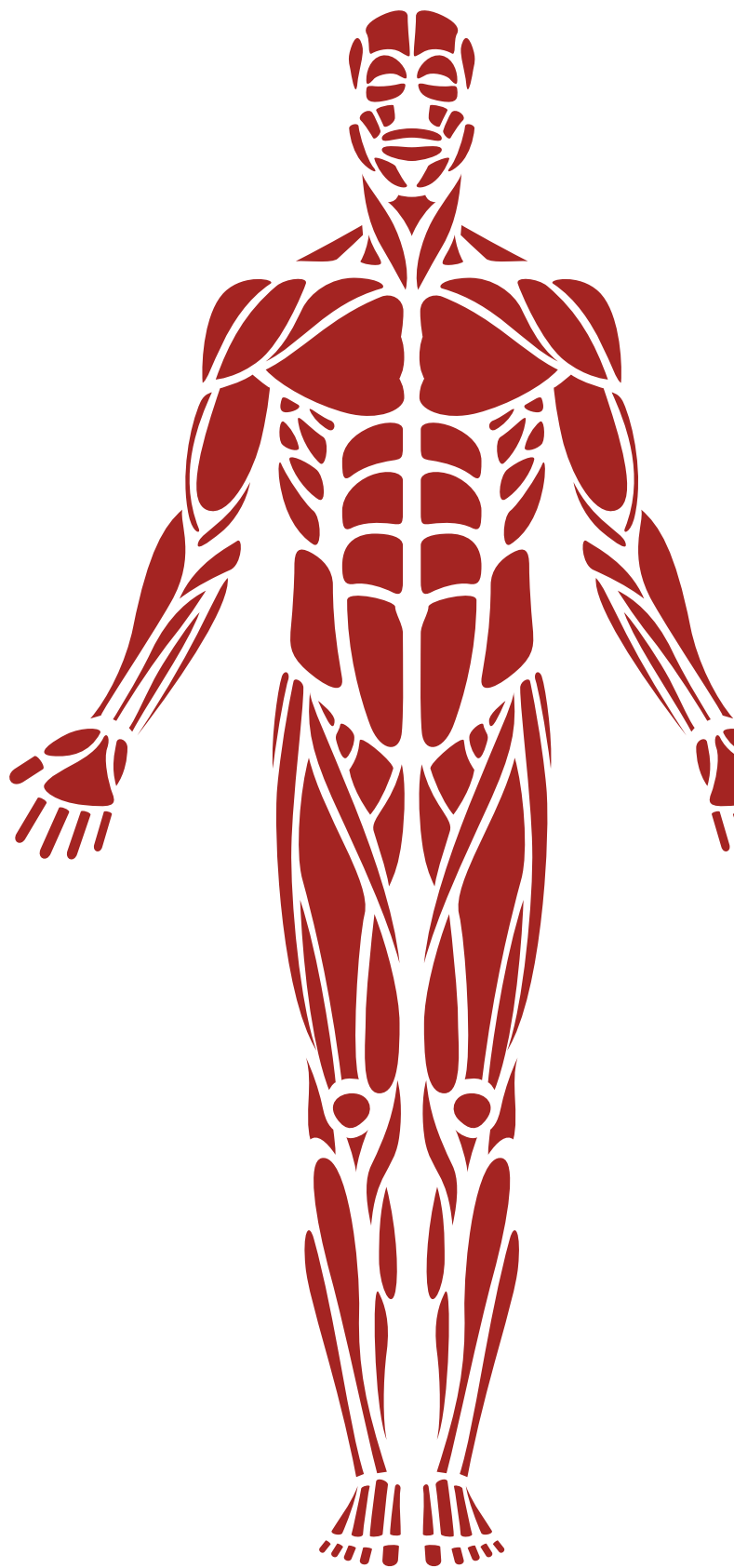
manchen Myopathien die CK jedoch auch unauffällig sein kann. Besteht differenzialdiagnostisch der Verdacht auf eine **immunvermittelte Myopathie**, wie z. B. Dermatomyositis, Polymyositis, Einschlusskörpermyositis (IBM), Overlap-Myositis oder Interstitielle Myositis, so kann die Untersuchung von **Myositis-spezifischen Autoantikörpern** helfen, das Krankheitsbild näher zuzuordnen.

Eine Sonderstellung bei **statinassoziierter Myotoxizität** nimmt die **immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM)** ein. Sie präsentiert sich klinisch mit einer sich langsam entwickelnden, symmetrischen, proximalen und beinbetonten Muskelschwäche und ist stark mit der Ausbildung von **Autoantikörpern gegen HMG-CoA-Reduktase** assoziiert.

Auch wenn diese AAK als Biomarker der IMNM gelten, bleibt ihre genaue Pathogenese unklar. Dabei spielt das HLA-II-Allel DRB1\*11:01 eine Rolle als Erkrankungs-Risikofaktor. Histologisch findet sich ein Mischbild aus nekrotisierender und in geringerem Maße entzündlicher Myopathie. Die CK ist in der Regel sehr stark erhöht und liegt bei 90 % der Patienten bei > 2000 IU/l. Trotz Absetzen des Statins kann es zu einer weiteren Progredienz der Beschwerden kommen. Schmerzen sind nicht obligat. Diese Form der Myopathie kann auch Jahre nach Exposition mit einem Statin auftreten und bedarf einer immunsuppressiven/-modulierenden Therapie. Auch Patienten ohne vorherige Statinexposition entwickeln teilweise AAK gegen HMGCR. In diesem Fall sollte eine Tumorsuche erfolgen.

Möglicherweise ist auch eine autoimmune Triggerung über eine Diät mit statinhaltigen Nahrungsmitteln (z. B. Austernseitlinge, Soja oder roter Reis), die vor allem in asiatischen Ländern verzehrt werden, möglich.

Neben den AAK gegen HMG-CoA-Reduktase gibt es auch solche gegen das **Signal Recognition Particle (SRP)**, die sich allerdings eher bei IMNM-Formen ohne Statinkontakt nachweisen lassen. 🩸



#### Literatur:

1. Weingärtner O et al. Kommentar zu den Leitlinien (2019) der ESC/EAS zur Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien. *Kardiologie* 2020 14:256–266
2. Schneider I, Zierz S. Statinassozierte Muskelsymptome und Statinmyopathie. *Neurologie up2date* 2019; 2:71–86
3. Heuß D. S1-Leitlinie: Diagnostik und Differenzialdiagnose bei Myalgien. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. *DGNeurologie* 3 2020
4. Clinical Pathway – Abklärung von Myalgien. *DGN* 2020
5. Ramsey LB et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLC01B1 and Simvastatin-Induced Myopathy: 2014 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2014 Oct; 96(4):423–8



# Erhöhte Pankreasenzyme ohne erkennbare Pankreaserkrankung

Bestimmungsmethoden für die Serumamylase und -lipase stehen seit fast einem Jahrhundert zur Verfügung. Beide Enzyme sind für die differenzialdiagnostische Abklärung der Verdachtsdiagnose einer akuten Pankreatitis bzw. eines akuten Schubs einer chronischen Pankreatitis geeignet.

DR. MED. LARS TEMPLIN

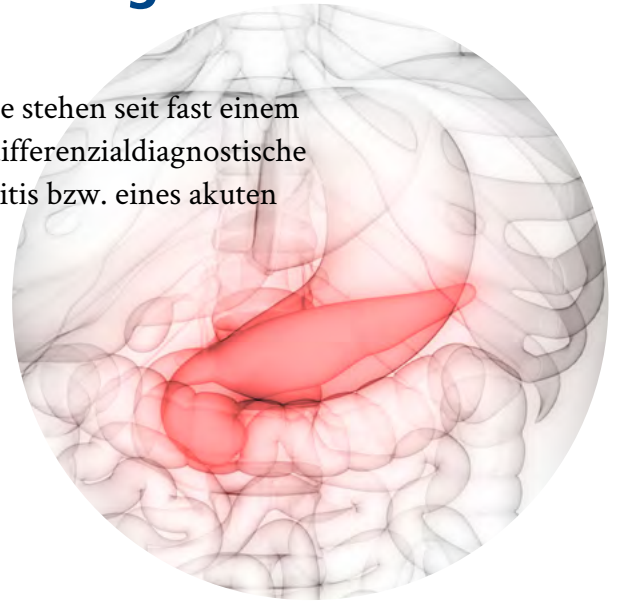
Ein 3-fach erhöhter Enzymwert unterstützt eine solche Verdachtsdiagnose mit hoher Sicherheit, eine geringere Enzymerhöhung schließt sie aber keinesfalls aus. Der Schweregrad einer akuten Pankreatitis ist unabhängig von dem Ausmaß der Enzymerhöhung. Ein akuter, sogar nekrotisierender Schub einer chronischen Pankreatitis kann ohne jegliche Enzymerhöhung ablaufen.

In einer prospektiven Untersuchung fanden sich Amylase- und/oder Lipaseerhöhungen bei 140 (8%) von 1.756 stationär aufgenommenen Patienten ohne zunächst erkennbare Pankreaserkrankungen. Eingehende Untersuchungen bei 87 dieser 140 Patienten zeigten in 10 Fällen (11%) Veränderungen, die keiner Therapie bedurften (bei 4 Patienten eine schmerzlose Pankreatitis und bei 6 Patienten eine oder mehrere kleine Zysten).


Verschiedene Organe synthetisieren in unterschiedlichem Maße die Amylase. Lipase wird außerhalb der Bauchspeicheldrüse vor allem im Magenfundus synthetisiert. Es gibt zahlreiche Erkrankungen pankreasnaher und -ferner Organe, bei denen ein oder beide Enzyme erhöht gefunden werden, ohne dass klinisch eine Pankreaserkrankung vorliegt.

Hervorzuheben ist ebenfalls, dass die Referenzbereiche für beide Pankreasenzyme die Messwerte von 95% der gesunden Bevölkerung umfassen. Die unselektive Bestimmung der Amylase oder Lipase wird daher schon bei jeder 20. Person mit „gesundem“ Pankreas einen „pathologisch“ erhöhten Wert zeigen.

Pankreatogene und nicht pankreatogene Ursachen einer Hyperamylasämie und/oder Hyperlipasämie sind sehr vielfältig und erfordern unterschiedliche Diagnostikstrategien (Sonographie, ggf. MRT). Die Ursachen reichen von Pankreas-, Speicheldrüsen-, Magen-Darm-, Leber- und Gallenwegserkrankungen über gynäkologische Erkrankungen und Tumore bis hin zur diabetischen Ketoazidose.



Insbesondere bei asymptomatischen Patienten sollte auch der Nachweis bzw. Ausschluss einer **Makroamylasämie** und **Makrolipasämie** z.B. mittels Gelchromatographie erfolgen. Bei 0,4 Prozent der Bevölkerung bindet sich die Amylase oder Lipase an ein Makroglobulin der IgG- oder IgA-Gruppe. Folge dieser Komplexbildung ist, dass weder das Amylase- noch das Lipasemolekül über den Urin ausgeschieden werden können. Eine Makroamylasämie findet sich bei rund fünf Prozent aller asymptomatischen Patienten mit einer Hyperamylasämie. Im Unterschied zu einer Pankreatitis ist die Ausscheidung der Enzyme im Urin normal oder sogar erniedrigt. Letztlich sind Makroamylasämie und Makrolipasämie ohne Krankheitswert, so dass keine weiterführende Diagnostik erforderlich ist. Ist eine Makroamylasämie bzw. Makrolipasämie ausgeschlossen, sollte auch an eine familiäre idiopathische Hyperamylasämie/Hyperlipasämie gedacht werden. Dabei handelt es sich um eine gutartige, vermutlich autosomal-dominant vererbte Anomalie, die klinisch vollkommen inapparent bleibt und deshalb weder einer weiteren Diagnostik noch Therapie bedarf.

Zusammengefasst sollten Pankreasenzyme nur bei klinischem Verdacht auf eine akute oder einen akuten Schub einer chronischen Pankreatitis bestimmt werden. Sie sind keinesfalls routinemäßig bei im Hinblick auf die Bauchspeicheldrüse asymptomatischen Patienten zu veranlassen. 

## ▲ Literatur (diese Seite)

1. Lankisch PG, Doobe C, Finger T et al. Hyperamylasaemia and/or hyperlipasaemia: incidence and underlying causes in hospitalized patients with non-pancreatic diseases. Scand J Gastroenterol 2009

## ▶ Literatur (Seite 9)

1. Steinberg, Martin H. Disorders of hemoglobin: genetics, pathophysiology, and clinical management. 2nd ed. Cambridge University Press, New York 2009



# Der besondere (Hämoglobinopathie-) Fall: Kombination aus $\alpha$ - und $\beta$ -Strukturvariante

Hämoglobin-Strukturvarianten werden überwiegend durch Veränderungen der  $\beta$ -Kette des Hämoglobins verursacht (z. B. HbS). Deutlicher seltener sind Strukturvarianten, bei denen die  $\alpha$ -Kette eine veränderte Proteinsequenz aufweist. Aufgrund ihrer Seltenheit und ihrer häufig fehlenden klinischen Relevanz fristen  $\alpha$ -Varianten ein Nischendasein. Nachfolgend stellen wir einen spannenden Fall vor, bei dem sowohl eine Variante der  $\alpha$ - als auch der  $\beta$ -Kette vorliegt und so zu interessanten (labormedizinischen) Befunden führt.

DR. MED. LUKAS WAGNER

„Ich glaube, die Elpho ist kaputt!“, sagte die MTLA scherzhaft, als sie die Kurve der Hb-Elektrophorese einer Patientin aus Nigeria sah. In der Tat unterschied sich diese Kurve deutlich von denjenigen, die wir sonst zu Gesicht bekommen (Abb. 1). Auch in der Wiederholung bestätigte sich der Befund.

Üblicherweise dominiert beim Erwachsenen HbA mit >95% deutlich. Im vorliegenden Fall zeigten sich neben HbA jedoch drei weitere Varianten, die in relevantem Maße vorlagen. Nebenbefundlich fielen zwei deutlich kleinere Fraktionen auf, von denen eine mit HbA<sub>2</sub> vereinbar war. Wie aber lassen sich die insgesamt sechs vorliegenden Fraktionen erklären?

Die mit Abstand häufigsten Strukturvarianten sind durch veränderte  $\beta$ -Ketten verursacht ( $\beta$ -Varianten), sodass sehr wahrscheinlich auch in diesem Fall eine  $\beta$ -Variante vorlag. Und tatsächlich zeigte eine der Fraktionen ein für HbS-typisches Wanderungsverhalten. Da HbA nachweisbar war, konnte es sich nicht um eine Kombination zweier  $\beta$ -Varianten handeln, sodass wir eine **HbS-Heterozygotie** vermuteten.

Bei einer „reinen“ HbS-Heterozygotie zeigen sich insgesamt drei Fraktionen: HbA, HbS und HbA<sub>2</sub> (sowie ggf. etwas HbF). Ist es Zufall, dass wir doppelt so viele Fraktionen bei der Patientin finden konnten? Wie so häufig, fand sich ein wichtiger Hinweis im „Kleingedruckten“ – eine *Spaltung des HbA<sub>2</sub>* ist ein typischer Hinweis auf das Vorliegen einer Variante der  $\alpha$ -Kette ( $\alpha$ -Variante). Die Annahme eines kombinierten Vorliegens einer  $\alpha$ - und eine  $\beta$ -Variante kann die vorliegende Kombination schlüssig erklären: Hämoglobine bestehen aus Heterotetrameren. Jenseits der Embryonalperiode bestehen die menschlichen Hämoglobine aus zwei  $\alpha$ -Ketten, die sich mit

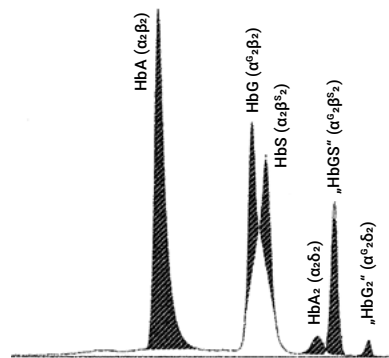


Abbildung 1: Hb-Elektrophorese der Patientin

zwei gleichartigen, nicht- $\alpha$ -Ketten kombinieren (siehe auch Labor 28-Magazin #63, 06/2020). Physiologischerweise finden sich beim Erwachsenen HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ), HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) und in Spuren HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ). Beim isolierten Vorliegen einer  $\beta$ -Variante ( $\beta^V$ ) kommt nur eine Fraktion hinzu ( $\alpha_2\beta^V_2$ ). Da die  $\alpha$ -Kette an allen Hämoglobinen beteiligt ist, entsteht bei Vorliegen einer  $\alpha$ -Variante von jeder Fraktion ein „Zwilling“ mit der jeweiligen  $\alpha$ -Variante. Beim isolierten Vorliegen einer  $\alpha$ -Variante ( $\alpha^V$ ) entsteht daher der HbA-Zwilling ( $\alpha^V\beta_2$ ) und ein HbA<sub>2</sub>-Zwilling ( $\alpha^V\delta_2$ ). Letzteres erklärt die diagnostisch wichtige *Spaltung des HbA<sub>2</sub>*. Der HbF-Zwilling ( $\alpha^V\gamma_2$ ) ist bei Erwachsenen üblicherweise zu gering, um erkannt zu werden bzw. wird überlagert.

Bei der Patientin führt das kombinierte Vorliegen von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Variante dazu, dass die drei, bei einer reinen HbS-Heterozygotie vorliegenden, Fraktionen jeweils einen Zwilling erhalten und insgesamt sechs Fraktionen nachgewiesen werden könnten. Aus Gründen der (geographischen) Prävalenz und des Wanderungsverhaltens bestand bei uns der Verdacht auf das Vorliegen der  $\alpha$ -Variante **HbG** ( $\alpha^G$ ). Drei der Fraktionen konnten wir bei der Patientin bereits zuordnen: HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ), HbS ( $\alpha_2\beta^S_2$ ) und HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ).

Parameter	Pat.	Ref.-Ber.
Leukozyten [G/l]	3,9	3,6–10,2
Erythrozyten [T/l]	5,3 (↑)	3,9–5,15
Hämoglobin [g/dl]	13,2	12,0–15,4
Hämatokrit [%]	39,4	35,5–45,0
MCH [pg]	24,9 (↓)	27,0–33,5
MCHC [g/dl]	33,5	31,5–36,0
MCV [fl]	74,3 (↓)	80,0–99,0
RDW [%]	13,9	< 15
Thrombozyten [G/l]	153	150–370

Tabelle 1: Blutbild der Patientin

Hinzu kommen bei der Patientin die jeweiligen *Zwillinge*: HbG ( $\alpha^G_2\beta_2$ ), „HbGS“ ( $\alpha^G_2\beta^S_2$ ) und „HbG<sub>2</sub>“ ( $\alpha^G_2\delta_2$ ).

Unsere Verdachtsdiagnose einer Kombination aus HbG und HbS konnte bei unseren humangenetischen Kollegen im *Labor Lademannbogen* durch den jeweils heterozygoten Nachweis der *Mutation c.207C>G (p.Asn69Lys, HbG Philadelphia) am HBA-Lokus* sowie der *HBB-Mutation c.20A>T (p.Glu7Val, HbS-Allel)* bestätigt werden. Nebenbefundlich zeigte sich die *Deletion -a3.7 heterozygot am HBA-Lokus*, die häufig mit HbG assoziiert ist und klinisch zu einer  **$\alpha$ -Thalassämia minima** führt, was die bei der Patientin vorliegende Mikrozytose und Hypochromasie mit reaktiver Erythrozytose erklärt (Tab. 1).

Das jeweils isolierte Vorliegen einer HbG- oder HbS-Heterozygotie ist ohne wesentliche klinische Relevanz. Zum kombinierten Vorliegen finden sich in der Literatur u. a. aufgrund der Seltenheit lediglich Einzelfallberichte. Aus pathophysiologischen Überlegungen und unter Berücksichtigung der Klinik der Patientin (Blutbild, > 40 Jahre, keine wesentlichen Symptome) ist erfreulicherweise nicht mit relevanten klinischen Folgen dieser komplexen Hämoglobinopathie-Kombination zu rechnen. ♦

# Diffuser Haarausfall und androgenetische Alopezie

Wenn Menschen verstärkten Haarausfall haben, kann ein Leidensdruck entstehen und Ärzte werden nach diagnostischen Möglichkeiten zur Abklärung gefragt.

BIRGIT HOLLENHORST

Laut Definition liegt ein verstärkter Haarausfall dann vor, wenn täglich und regelmäßig deutlich mehr als 100 Haare ausfallen. Dabei können auch die Jahreszeit und die Haarwaschgewohnheiten eine Rolle spielen. Im Spätsommer und Herbst verliert der Mensch die meisten Haare. Bei einer Haarwäsche pro Woche gehen deutlich mehr Haare verloren als bei täglicher Haarwäsche. Daher sollte ggf. eine möglichst objektive Zählung der verlorenen Haare über einen Zeitraum erfolgen.

Der aktive Vorgang des Haarausfalls wird als *Effluvium capillorum* bezeichnet. Sind die Haare bereits sichtbar ausgedünnt oder finden sich kahle Stellen auf der Kopfhaut oder an anderen behaarten Körperstellen, spricht man von Alopezie. Zur Abklärung des verstärkten Haarausfalls gehört die Anamnese, die den Beginn und Verlauf des Haarausfalls, die Frage nach Medikamenten (viele gängige Medikamente können als Nebenwirkung Haarausfall verursachen, z.B. Statine,  $\beta$ -Blocker) inklusive Beginn, Wechsel oder Unterbrechung von oralen Kontrazeptiva bei der Frau und schwere Erkrankungen bis zu einem Zeitraum von 4 bis 6 Monaten vor Beginn des Haarausfalls umfassen sollte. Fragen zu Ernährungsgewohnheiten (bspw. extreme Diäten) sowie bei der Frau zu einer kürzlichen Geburt oder Zyklusunregelmäßigkeiten können bei der Abklärung helfen.

Die Inspektion der Haare kann typische Verteilungsmuster des Haarausfalls zeigen und zwischen vernarbender oder nicht-vernarbender Alopezie unterscheiden. Das Trichogramm als standardisierte Untersuchung von 50 bis 100 ausgezupften Haaren aus in der Regel zwei Kopfhautregionen erweitert die Diagnostik.

Die häufigste Form des Haarausfalls, die androgenetische Alopezie (AGA), beruht auf einer genetischen Veranlagung. Sie betrifft im Laufe des Lebens etwa jeden zweiten Mann (ab dem 70. Lebensjahr eher 80% der Männer) und ca. jede fünfte Frau. Die Veranlagung kann durch beide Elternteile vererbt werden. Aktuell geht man von einem polygenen Erbgang aus. Das einzige Gen, das sicher an der AGA beteiligt ist, ist das auf dem X-Chromosom gelegene Androgenrezeptor-Gen. Da jedoch der Beitrag der verschiedenen Genorte zur Entstehung des Haarausfalls unterschiedlich ausgeprägt ist, ist eine routinemäßige genetische Analyse derzeit nicht praktikabel.

Das männliche Muster der androgenetischen Alopezie zeigt sich durch Bildung von sogenannten Geheimratsecken an der Stirn-Haar-Grenze sowie durch lichte bis kahle Stellen am oberen Hinterkopf (Tonsur) und ein mögliches Zusammenfließen bis hin zur Glatze. Oft bleibt am unteren Hinterkopf und über den Ohren ein Haarkranz erhalten. Das weibliche Muster zeigt dagegen dünne und weniger Haare im Mittelscheitelbereich, die Kopfhaut schimmert hier durch, die Haarlinie an der Stirn bleibt meist erhalten. Mit der Zunahme des Haarausfalls bei Frauen fallen die Haare entlang des Mittelscheitels vermehrt aus und eine Dreiecksform zur Stirn hin verbreitert kann entstehen. Insgesamt verkürzt sich bei der androgenetischen Alopezie die Wachstumsphase der Haare, die Haare werden dünner (Miniaturisierung der Haarfollikel) und fallen eher aus. Je später der Haarausfall einsetzt, desto langsamer verläuft er in der Regel.

Hyperandrogenämie kann eine Ursache der AGA sein. Häufig werden jedoch

keine erhöhten Serum-Androgenspiegel gemessen. Bei der androgenetischen Alopezie reagieren oft einige Haarfollikel empfindlicher auf die Androgene. Als Ursache der Überempfindlichkeit können Haarfollikel in genetisch prädisponierten Kopfhautarealen z. B. eine erhöhte Anzahl an Rezeptoren (x-chromosomal vererbt, s. o.) für das hier wirksame Androgen Dihydrotestosteron (DHT) haben. DHT wird am Haarfollikel durch das Enzym 5-alpha-Reduktase aus Testosteron gebildet. Eine vermehrte Aktivität des Enzyms kann die Konzentration von DHT an den Haarfollikeln erhöhen und so zu einer AGA führen.

Bei der Frau katalysiert das Enzym Aromatase die Umwandlung von Androgenen in Östrogene. Eine verminderte Aktivität der Aromatase kann zu erhöhten Androgen-Konzentrationen an den Haarfollikeln führen. Während und nach dem Klimakterium der Frau und bei genetischer Disposition kann ein Ungleichgewicht zwischen den weiblichen und männlichen Geschlechtshormonen zugunsten der Androgene zu einem androgenetischen Haarausfall führen.

Zur **Laboranalytik** eignet sich neben der Basisdiagnostik zum diffusen Haarausfall (TSH, Ferritin, CRP, Selen, Zink, Biotin,  $HbA_{1c}$ , ANA, ggf. 25-OH-Vitamin D, Folsäure und Vitamin B12) bei der Frau zum Ausschluss einer Hyperandrogenämie die Bestimmung der Androgene zum Zyklusbeginn (Testosteron mit SHBG (zur Berechnung des freien Testosterons), DHT, DHEA-S, Androstendion) sowie die Bestimmung von 17-OH-Progesteron (V.a. Androgenitales Syndrom, ggf. genetische Analyse) und Oestradiol sowie FSH (V.a. Östrogendefizit, Klimakterium). ♦

## Literatur

1. Wolff H. Diagnostik und Therapie von Effluvium und Alopezie, MMW-Fortschr.Med.Nr.3/2013 (155. Jg.) 53–58
2. Lutz G. Alopecia androgenetica der Frau. Ästhetische Dermatologie & Kosmetologie 05; 2018, 32–44

# CXCL13-Bestimmung im Liquor – Biomarker bei früher Neuroborreliose

Die frühe Neuroborreliose ist nach dem Erythema migrans die zweithäufigste Manifestation einer Borrelieninfektion (*Erythema migrans* 95,4%, frühe Neuroborreliose 3,3% der Fälle). Sie führt meist zu einer Meningoradikulitis (*Garin-Bujadoux-Bannwarth-Syndrom*).

DR. MED. ANTJE-BEATE MOLZ

Die radikulären, oft nächtlich verstärkten Schmerzen treten im Schnitt 4–6 (1–18) Wochen nach dem Zeckenstich bzw. dem Erythema migrans auf und werden nicht selten von neurologischen Ausfällen wie Paresen und Sensibilitätsstörungen begleitet. Hirnnervenausfälle finden sich bei ca. 60 % der Patienten mit akuter Neuroborreliose.

Die Labordiagnose erfolgt durch parallele Untersuchung von Liquor und Serum. Eine alleinige Serumuntersuchung ist bei Verdacht auf Neuroborreliose nicht ausreichend und kann initial sogar noch unauffällig sein. Typische Liquorbefunde sind:

- Lymphozytäre Pleozytose mit reaktiven B-Lymphozyten
- Erhöhung des Gesamteiweißes und des Albumins im Liquor (Schrankenstörung)
- Intrathekale Immunglobulinsynthese: IgM findet sich bei früher Manifestation in über 80 % der Fälle, IgG in ca. 60%. Intrathekales IgA findet sich seltener und eher bei später Neuroborreliose
- Nachweis einer borrelienspezifischen intrathekalen Antikörpersynthese (erhöhter Antikörperindex [AI])

Eine akute Neuroborreliose gilt als gesichert, wenn neben den typischen Symptomen eine lymphozytäre Pleozytose zusammen mit einem erhöhten borrelienspezifischen Antikörper-Index gefunden wird. Bei früh eingeleiteter Diagnostik kann es jedoch vorkommen, dass noch keine Antikörper nachweisbar sind. Zudem gibt es auch sehr selten Fälle mit initial noch unauffälliger Liquor-Zellzahl. Auch bleibt ein erhöhter Antikörperindex oft über Jahre bestehen und beweist alleine noch keine akute Neuroborreliose.

Das Chemokin **CXCL13** ist hier als ergänzender Biomarker sehr hilfreich. Es wird von Monozyten sezerniert, sobald diese mit Oberflächenproteinen von *Borrelia burgdorferi* interagieren, und lockt B-Lymphozyten an. Nach Reifung zu Plasmazellen setzen diese

borrelienspezifische Antikörper frei mit der Konsequenz eines erhöhten AI. Das heißt, erhöhte CXCL13-Konzentrationen sind im Liquor schon vor der Pleozytose und der intrathekalen Antikörpersynthese detektierbar. Die Sensitivität liegt bei 100 % im Vergleich zu 89 % bei Vorliegen einer Pleozytose mit erhöhtem Borrelien-AI. Der negative prädiktive Wert beträgt 100 %, d.h. eine nicht erhöhte CXCL13-Konzentration schließt eine Neuroborreliose aus!

Erhöhte CXCL13-Konzentrationen im Liquor werden auch bei anderen ZNS-Erkrankungen gefunden (Neurolyues, ZNS-Lymphome, tuberkulöse Meningitis, HIV-Meningitis, Kryptokokkenmeningitis), hier meist in nicht so hoher Konzentration. Diese Erkrankungen sind jedoch sehr selten und gehören nicht zu den typischen Differenzialdiagnosen einer Neuroborreliose. Die Spezifität von CXCL13 liegt daher bei 99%. Zudem kann CXCL13 zur Verlaufskontrolle nach Therapie verwendet werden, da die Konzentration unter suffizienter Antibiotikatherapie rasch abfällt (im Gegensatz zum AI). Das bedeutet aber auch, dass die Sensitivität bei antibiotisch vorbehandelten Patienten deutlich abnimmt! CXCL13-Bestimmungen aus dem peripheren Blut sind nicht sinnvoll.

**Fazit:** Die Bestimmung von CXCL13 im Liquor unbehandelter Patienten mit v. a. akute Neuroborreliose ist ratsam

- bei typischer Klinik aber fehlender Pleozytose und/oder unauffälligem Antikörperindex
- bei atypischen Symptomen aber erhöhtem Antikörperindex (DD „Liquornarbe“ bei Zustand nach Neuroborreliose)
- zum sicheren Ausschluss einer Neuroborreliose
- zur Therapieverlaufsbeurteilung

Es muss bedacht werden, dass CXCL13 auch bei anderen ZNS-Erkrankungen nachweisbar sein kann. 🔴

## Literatur

1. Rauer S, Kastenbauer S et al. Neuroborreliose. S3-Leitlinie, 2018; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien)
2. Rupprecht TA, Lechner C, Tumani H, Fingerle V. CXCL13 als Biomarker der akuten Neuroborreliose. Überprüfung des prädiktiven Wertes in der klinischen Routine. *Nervenarzt* 2014, 85:459–464

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 2020



*Gedruckt auf 100 % Altpapier aus verantwortungsvoller Waldwirtschaft*