

Harald Renz (Hrsg.)

Praktische Labordiagnostik

Harald Renz (Hrsg.)

Praktische Labordiagnostik

Lehrbuch zur Laboratoriumsmedizin, klinischen Chemie
und Hämatologie

2., aktualisierte Auflage

DE GRUYTER

Herausgeber

Prof. Dr. med. Harald Renz

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH

Standort Marburg

Abteilung Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik

Baldingerstraße

35043 Marburg

E-Mail: renzh@med.uni-marburg.de

Das Buch enthält 195 Abbildungen und 150 Tabellen.

Im Hinblick auf einen verständlichen und flüssigen Sprachstil wurde an verschiedenen Stellen im Text auf die Ausformulierung in der weiblichen Sprachform verzichtet.

ISBN 978-3-11-030273-8

e-ISBN 978-3-11-030360-5

Library of Congress Cataloging-in-Publication data

A CIP catalog record for this book has been applied for at the Library of Congress.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.dnb.de> abrufbar.

Der Verlag hat für die Wiedergabe aller in diesem Buch enthaltenen Informationen (Programme, Verfahren, Mengen, Dosierungen, Applikationen etc.) mit Autoren bzw. Herausgebern große Mühe darauf verwandt, diese Angaben genau entsprechend dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes abzdrukken. Trotz sorgfältiger Manuskriptherstellung und Korrektur des Satzes können Fehler nicht ganz ausgeschlossen werden. Autoren bzw. Herausgeber und Verlag übernehmen infolgedessen keine Verantwortung und keine daraus folgende oder sonstige Haftung, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem Werk enthaltenen Informationen oder Teilen davon entsteht.

Die Wiedergabe der Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dergleichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte, eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht eigens als solche gekennzeichnet sind.

© 2014 Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston

Satz: PTP-Berlin Protago-TeX-Production GmbH, Berlin

Grafik/Grafikbearbeitung: Dr. Martin Lay, Breisach

Druck und Bindung: Bosch-Druck GmbH, Ergolding

Einbandabbildung: Sven Hoppe/iStock/thinkstock

© Gedruckt auf säurefreiem Papier

Printed in Germany

www.degruyter.com

Vorwort

Die zweite Auflage der „Praktische Labordiagnostik“ liegt vor! Wir als Team der Herausgeber und Autoren werten dies als sichtbare Akzeptanz unseres Versuches, die labormedizinische Diagnostik den Studierenden der Medizin sowie den in der Facharztausbildung stehenden Kolleginnen und Kollegen in den Organisationsdisziplinen und der Pädiatrie nahe zu bringen.

Die laboratoriumsmedizinische Diagnostik ist auf einem breiten Vormarsch! Bedingt durch die technischen Möglichkeiten zusammen mit einem immer besseren pathophysiologischen und pathobiochemischen Verständnis von Krankheiten gelingt es, immer neue Biomarker zu etablieren. Diese finden Eingang in allen Bereichen der laboratoriumsmedizinischen Versorgung. Denken wir nur an Troponin in der Diagnostik des Myokardzellschadens, CCP- Autoantikörper in der Rheumadiagnostik, die molekulare Allergiediagnostik, zelluläre Analytik und die Molekulargenetik.

Umso wichtiger ist es, in einem sehr auf ökonomische Zusammenhänge und Bedürfnisse zugeschnittenem Gesundheitssystem, die Laboratoriumsmedizin unter rationalen und rationellen Gesichtspunkten zu betrachten. Hierzu werden und wurden in jüngster Zeit für viele klinische Fragestellungen sogenannte diagnostische Algorithmen oder Flussdiagramme entwickelt, die letztlich eine Stufendiagnostik propagieren, eben unter rationalen und rationellen Gesichtspunkten. Es war ein Anliegen des Herausgebers, diese Stufendiagnostik schon von Anfang an dem medizinischen Nachwuchs nahezubringen. Deswegen sind die diagnostischen Algorithmen nicht nur massiv erweitert und ausgebaut worden, sondern sie finden sich jetzt integriert in die einzelnen Organkapitel. Gleichzeitig sind die neuesten Laborparameter jetzt mit in die Kapitel integriert. Darüber hinaus finden sich am Ende eines jeden Kapitels Fragen zur Selbstkontrolle für den Leser.

Dies war nur möglich dank des hervorragenden Einsatzes aller Kapitelautoren, denen ich auf diesem Wege meinen ganz persönlichen und herzlichen Dank aussprechen möchte, insbesondere auch für deren Geduld, immer wieder weitere Adaptationen auf Wunsch von Herausgeber und Verlag durchzuführen.

Dem Verlag, vertreten durch Frau Britta Nagl und Frau Anne Hirschelmann, die sich über die ganze Zeit hinweg mit außerordentlichem Einsatz und Engagement diesem Projekt verschrieben haben, danke ich ganz herzlich. Zudem erscheint dieses Buch auch in neuem Layout, das sicherlich nochmal die Sichtbarkeit dieses Werkes hervorheben wird.

In diesem Sinne wünschen wir all denjenigen, die das Büchlein zur Hand nehmen viel Wissenszuwachs und Interesse an der modernen und praktischen Laboratoriumsdiagnostik.

Marburg, im Dezember 2013

Inhalt

Vorwort — V

Verzeichnis der Diagnostikpfade — XI

Abkürzungen — XIII

Autoren — XVII

Teil I: Organ- und systemspezifische Labordiagnostik

Hans Günther Wahl

1 Kohlenhydratstoffwechsel — 3

- 1.1 Diabetes mellitus — 3
- 1.2 Metabolisches Syndrom — 18
- 1.3 Hypoglykämie — 20
- 1.4 Laktatazidose — 23
- 1.5 Kohlenhydratmalassimilation — 24
- 1.6 Galaktosämie — 25
- 1.7 Hereditäre Fruktoseintoleranz (HFI) — 26
- 1.8 Glykogenspeichererkrankungen – Glykogenosen — 28
- 1.9 Kongenitaler Hyperinsulinismus – Nesidioblastose — 29

Rudolf Tauber

2 Proteinstoffwechsel — 33

- 2.1 Pathobiochemie und Pathophysiologie des Proteinstoffwechsels — 33
- 2.2 Labordiagnostik der Plasmaproteine — 39
- 2.3 Ausgewählte Erkrankungen — 43

Joachim Thiery und Daniel Teupser

3 Fettstoffwechsel — 51

- 3.1 Grundlagen des Fettstoffwechsels — 51
- 3.2 Lipoproteine und Atherosklerose — 56
- 3.3 Fettstoffwechselstörungen — 58

Martin Fiedler

4 Herz — 75

- 4.1 Ischämische Herzkrankheit — 75
- 4.2 Herzinsuffizienz — 86

Axel M. Gressner und Olav A. Gressner

5 Gastrointestinales System — 95

- 5.1 Magen — **95**
- 5.2 Leber und Gallenwege — **98**
- 5.3 Pankreas — **111**
- 5.4 Dünndarm — **117**
- 5.5 Dickdarm — **122**

Karl J. Lackner und Dirk Peetz

6 Gerinnung (Hämostase) — 131

- 6.1 Grundlagen der Hämostase — **131**
- 6.2 Labordiagnostik ausgewählter Erkrankungen — **142**
- 6.3 Gerinnungshemmende Therapie — **160**

Andreas Neubauer und Ellen Wollmer

7 Hämatologie und Eisenstoffwechsel — 165

- 7.1 Grundlagen der Anämiediagnostik — **165**
- 7.2 Spezielle Anämieformen — **174**
- 7.3 Leukozyten — **189**
- 7.4 Knochenmarkerkrankungen — **196**

Harald Renz, Andreas Nockher und Dörthe Brödjé

8 Immunsystem — 213

- 8.1 Akute Entzündung — **213**
- 8.2 Immundefekte — **227**
- 8.3 Allergische Erkrankungen — **236**
- 8.4 Chronische Entzündungen und Autoimmunerkrankungen — **249**

Walter Hofmann und Michael Schmolke

9 Niere und ableitende Harnwege — 261

- 9.1 Niere (Glomerulum, Tubulus, Nierenparenchym) — **261**
- 9.2 Ableitende Harnwege — **290**

Walter Hofmann und Michael Schmolke

10 Wasser- und Säure/Basenhaushalt — 297

- 10.1 Wasserhaushalt — **297**
- 10.2 Säure-Basen-Haushalt — **308**

Martin Bidlingmaier

11 Endokrinologie — 319

- 11.1 Grundlagen hormoneller Regelkreise — **319**
- 11.2 Hypothalamus-Hypophysen-Wachstumshormon-System — **320**

- 11.3 Hypothalamus-Hypophysen-Prolaktin-System — **323**
- 11.4 Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-System — **326**
- 11.5 Hypothalamus-Hypophysen-Glukokortikoid-System — **334**
- 11.6 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System — **342**
- 11.7 Nebennierenmark — **346**
- 11.8 Hypothalamus-Hypophysen-Testis-System — **348**
- 11.9 Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-System — **354**

Stephan Schmidt

- 12 Schwangerschaft und Perinatalperiode — 365**
- 12.1 Schwangerschaft — **365**
- 12.2 Das reife Neugeborene — **375**

Manfred Wolfgang Wick

- 13 Nervensystem und Liquor — 381**
- 13.1 Präanalytik, Leitsymptomatik und labormedizinische Algorithmen — **381**
- 13.2 Pathophysiologie und Pathobiochemie — **385**
- 13.3 Ausgewählte Erkrankungen — **391**

Hans W. Doerr

- 14 Infektionskrankheiten — 399**
- 14.1 Virale Hepatitis — **399**
- 14.2 HIV und AIDS — **412**
- 14.3 Herpesviren — **415**
- 14.4 Papillomaviren: Warzen, Zervixkarzinom und andere Tumorkrankheiten — **426**
- 14.5 Bakterielle Infektionen — **428**

Markus Herrmann

- 15 Knochen, Binde- und Stützgewebe — 439**
- 15.1 Klinischer Hintergrund — **439**
- 15.2 Knochenaufbau und Knochenumbau (Remodeling) — **440**
- 15.3 Labordiagnostik des Knochenstoffwechsels — **447**
- 15.4 Ausgewählte Erkrankungen — **453**

Michael Neumaier und Peter Findeisen

- 16 Maligne Erkrankungen — 475**
- 16.1 Grundlagen der Tumorentstehung — **475**
- 16.2 Tumormarker in der Labordiagnostik — **489**
- 16.3 Ausgewählte Erkrankungen — **492**

Jürgen Hallbach und Norbert Felgenhauer

17 Toxikologie, Vergiftungen, Drogenscreening — 511

17.1 Toxikologie und Vergiftungsanalytik — 511

17.2 Drogenscreening — 528

Teil II: Allgemeine und spezielle klinisch-chemische Analytik

Hans Sprenger und Torsten Arndt

18 Allgemeine klinisch-chemische Analytik — 537

18.1 Gegenstand und Bedeutung — 537

18.2 Der analytische Prozess – Präanalytik, Analytik, Postanalytik — 538

Torsten Arndt

19 Spezielle klinisch-chemische Analytik — 557

19.1 Atomabsorptionsspektrometrie/-spektroskopie (AAS) — 557

19.2 Atomemissionsspektrometrie/-spektroskopie (AES) — 558

19.3 Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA) — 559

19.4 Chromatographie (z. B. DC, HPLC) — 560

19.5 Cloned-Enzym-Donor-Immunoassay (CEDIA) — 562

19.6 Durchflusszytometrie (FACS) — 563

19.7 Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA, ECL) — 565

19.8 Enzymaktivitätsbestimmung — 566

19.9 Elektrophorese — 566

19.10 Immunnephelometrie und Immunturbidimetrie — 569

19.11 Immunfixation (IFE) — 569

19.12 Immunfluoreszenz-Test (Indirekte Immunfluoreszenz, IFT) — 571

19.13 Immunoassay — 572

19.14 Ionenselektive Elektrode (ISE) — 574

19.15 Koagulometrie (für Gerinnungsanalysen) — 576

19.16 Massenspektrometrie (MS) — 577

19.17 Polymerasekettenreaktion (PCR) — 579

19.18 Spektrometrie (Spektroskopie) — 580

19.19 Teststreifenanalytik — 582

19.20 Zellzählung und Zelldifferenzierung (Blutbild) — 583

Laborparameter-Schnellzugriff — 585

Register — 589

Verzeichnis der Diagnostikpfade

- Abb. 1.2:** Coma diabeticum – Differentialdiagnose. — **8**
- Abb. 1.3:** Diagnostik des Diabetes mellitus. — **15**
- Abb. 2.4:** Diagnostikpfad: Ödem unklarer Genese. — **46**
- Abb. 2.5:** Diagnostikpfad: Nachweis von Aszites. — **47**
- Abb. 4.5:** Algorithmus für die Differentialdiagnose des akuten Koronarsyndroms. — **81**
- Abb. 4.6:** Pathophysiologie der Herzinsuffizienz. — **86**
- Abb. 4.10:** Algorithmus für die Diagnose der Herzinsuffizienz. — **91**
- Abb. 5.9:** Elimination und diagnostische Kriterien der fäkalen Elastase bei chronischer Pankreatitis. — **116**
- Abb. 5.10:** Diagnostikpfad: akute Diarrhö. — **122–123**
- Abb. 5.11:** Diagnostikpfad: chronischer Durchfall. — **124–125**
- Abb. 5.12:** Diagnostikpfad: Obstipation. — **127**
- Abb. 5.13:** Diagnostikpfad: Abklärung Abdominalschmerz. — **128–129**
- Abb. 6.6:** Differentialdiagnose einer Thrombozytopenie. — **147**
- Abb. 6.7:** Differentialdiagnose des Willebrand-Syndroms (vWF-Syndrom). — **149**
- Abb. 6.8:** Abklärung einer präoperativen/präinterventionellen Blutungsneigung mittels strukturierter Blutungsanamnese. — **152–153**
- Abb. 6.9:** Stufendiagnostik des Antiphospholipidsyndrom (APS). — **155**
- Abb. 6.10:** Indikationen zur Thrombophiliediagnostik. — **156**
- Abb. 6.11:** Diagnostikpfad zur Abklärung einer Thromboembolie-Thrombophilie. — **157**
- Abb. 7.5:** Mögliche Ursachen einer Eisenmangelanämie. — **175**
- Abb. 7.12:** Diagnostikpfad: Abklärung einer Anämie. — **184/185**
- Abb. 7.16:** Diagnostik der Neutropenie. — **197**
- Abb. 7.18:** Algorithmus der Leukozytose-Diagnostik. — **205**
- Abb. 7.20:** Diagnostikpfad: Abklärung einer Splenomegalie. — **206**
- Abb. 8.6:** Diagnostikpfad Fieber unklarer Genese. — **222–223**
- Abb. 8.12:** Diagnostikpfad Insektengiftallergie. — **244**
- Abb. 8.13:** Diagnostikpfad Medikamentenallergie. — **245**
- Abb. 8.15:** Diagnostikpfad Nahrungsmittelallergie. — **248**
- Abb. 8.16:** Diagnostikpfad Inhalationsallergie. — **249**
- Abb. 8.19:** Diagnostikpfad Rheumatoide Arthritis. — **256**

- Abb. 9.3:** Diagnostikpfad: glomeruläre Filtrationsrate (GFR). — **267**
- Abb. 9.7:** Diagnostikpfad: Ausschluss und Differenzierung einer Nierenerkrankung. — **272**
- Abb. 9.11:** Diagnostikpfad: Abklärung Hämaturie. — **280**
- Abb. 10.5:** Differentialdiagnosen und diagnostischer Pfad bei Hypo- und Hypernatriämie. — **303–305**
- Abb. 11.6:** Diagnostik bei Verdacht auf Hyperthyreose. — **330**
- Abb. 11.7:** Diagnostik bei Verdacht auf Hypothyreose. — **332**
- Abb. 11.10:** Diagnose des Cushing-Syndroms. — **337**
- Abb. 11.11:** Differentialdiagnose des gesicherten Cushing-Syndroms. — **338**
- Abb. 11.13:** Diagnose der Nebennierenrindeninsuffizienz. — **340**
- Abb. 11.17:** Diagnose und Differentialdiagnose des männlichen Hypogonadismus. — **351**
- Abb. 11.18:** Diagnostikpfad: Abklärung der Infertilität des Mannes. — **352–353**
- Abb. 11.21:** Diagnostik bei Verdacht auf Störung der Ovarialfunktion. — **357**
- Abb. 11.22:** Diagnostikpfad: Abklärung der Infertilität der Frau. — **358–360**
- Abb. 12.3:** Stufenkonzept der FMF Deutschland zum Erstrimesterscreening. — **369**
- Abb. 12.5:** Behandlungspfad HELLP-Syndrom. — **371**
- Abb. 12.7:** Behandlungspfad Amnioninfektionssyndrom (AIS). — **373**
- Abb. 12.8:** Vorsorgeuntersuchung auf GDM bei Schwangeren. — **374**
- Abb. 13.1:** Diagnostikpfad zur Abklärung eines Komas. — **382–383**
- Abb. 13.2:** Flussdiagramm akute Meningitis. — **385**
- Abb. 13.3:** Flussdiagramm Verdacht auf Subarachnoidalblutung (SAB). — **386**
- Abb. 14.4:** Flussdiagramm zur Abklärung einer Virushepatitis: Untersuchungen auf HAV, HBV, HCV, HDV und HEV. — **411**
- Abb. 14.7:** Diagnostikpfad zur Abklärung einer Lymphknotenschwellung. — **434–435**
- Abb. 15.7:** Management von Patienten mit Risiko für Osteoporose und Frakturen. — **459**
- Abb. 17.1:** Flussdiagramm akute Vergiftung. A) Bestimmter Vergiftungsverdacht. B) Unspezifischer Vergiftungsverdacht. — **517**
- Abb. 17.3:** Vergiftung mit trizyklischen Antidepressiva. — **522**
- Abb. 17.5:** Flussdiagramm Drogenscreening. — **528**

Abkürzungen

Alle Abkürzungen werden einmal im Fließtext eingeführt. Das folgende Verzeichnis enthält die wichtigsten Abkürzungen, die i. d. R. mehrfach im Buch verwendet werden.

AAS	Atomabsorptionsspektrometrie/-spektroskopie
ABCA1	<i>ATP-binding cassette transporter A1</i>
ACS	akutes Koronarsyndrom
AchE	Acetylcholinesterase
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ADH	antidiuretisches Hormon, Vasopressin
AES	Atomemissionsspektrometrie/-spektroskopie
Ag	Antigen
AK	Antikörper
ALL	akute lymphatische Leukämie
ALT/ALAT	Alanin-Aminotransferase (GPT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase)
AML	akute myeloische Leukämie
ANA	antinukleäre AK
ANCA	antineutrophile zytoplasmatische AK
Anti-Tg	AK gegen Thyreoglobulin
Anti-TPO	AK gegen thyreoidale Peroxidase
AP	Angina pectoris
AP	alkalische Phosphatase
Apo	Apolipoprotein
APP	Akute-Phase-Proteine
APS	Antiphospholipidsyndrom
APTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AS	Aminosäure
AST	Aspartat-Aminotransferase (GOT, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)
BMI	Body-Mass-Index
BNP	<i>brain natriuretic peptide</i>
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CCK	Cholecystokinin
CCP	zyklische citrullinierte Peptide
CEA	carcinoembryonales Antigen
CETP	Cholesterinester-Transferprotein
CIN	chromosomale Instabilität
CK	Kreatinkinase
CLIA	Chemilumineszenz-Immunoassay
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CM	Chylomikronen

CML	chronische myeloische Leukämie
CRH	Corticotropin-releasing-Hormon
CRP	C-reaktives Protein
CSF	<i>colony stimulating factors</i> , Kolonie-stimulierende Faktoren
cTnT, cTnI	kardiales Troponin T, I
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
EBV	Epstein-Barr-Virus
EGF	<i>epidermal growth factor</i>
EIA	Enzymimmunoassay
FACS	<i>fluorescence activated cell sorting</i>
FCHL	familiär kombinierte Hyperlipidämie
FH	familiäre Hypercholesterinämie
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
ft3, ft4	freie Schilddrüsenhormone
g-GT	g-Glutamyltransferase
GC	Gaschromatographie
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
GF	<i>growth factor</i>
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GH	<i>growth hormon</i> , Wachstumsfaktor
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
GN	Glomerulonephritis
GnRH	Gonadotropin-releasing-Hormon
GP	Glykoprotein
G-6-PD	Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase
HAV	Hepatitis-A-Virus
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCG	humanes Choriongonadotropin
HCMV	humanes Zytomegalievirus, <i>human cytomegalo virus</i>
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDL	high density lipoproteins
HDL-C	HDL-Cholesterin
HEV	Hepatitis-E-Virus
HDV	Hepatitis-D-Virus
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HKT	Hämatokrit
HPL	humanes Plazentalaktogen
HPT	Hyperparathyreoidismus (primär – pHPT, sekundär – sHPT, tertiär – tHPT)
HLA	<i>human leukocyte antigen</i>

HPLC	Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie, <i>high performance liquid chromatography</i>
HPT	Hyperparathyreoidismus
HPV	humanes Papillomavirus
HSV	Herpes-simplex-Virus
HWI	Harnwegsinfekt
IAP	instabile Angina Pectoris
IDL	<i>intermediate density lipoproteins</i>
IFN	Interferon
IFT	Immunfluoreszenz-Test
Ig	Immunglobulin
IGF	<i>insulin-like growth factors</i>
IL	Interleukin
KBR	Komplementbindungsreaktion
KG	Körpergewicht
KHK	koronare Herzkrankheit
KRK	kolorektales Karzinom
LA	Lupus antikoagulans
LADA	<i>latent autoimmune diabetes in adults</i>
LC	Flüssigkeitschromatographie, <i>liquid chromatography</i>
LCAT	Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LDL	<i>low density lipoproteins</i>
LDL-C	LDL-Cholesterin
LH	luteinisierendes Hormon
Lp(a)	Lipoprotein(a)
LPL	Lipoproteinlipase
MCH	mittleres korpuskuläres Hb
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
MHC	<i>major histocompatibility complex</i>
MIN	Mikrosatelliten-Instabilität
MODY	<i>maturity onset diabetes of the young</i>
MS	Massenspektrometrie
NHL	Non-Hodgkin-Lymphome
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NNR	Nebennierenrinde
NSE	Neuronen-spezifische Enolase
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
NT-proBNP	N-terminales Fragment des BNP
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
PAI	Plasminogenaktivatorinhibitor
PAPP-A	<i>pregnancy associated plasma protein a</i>

PCR	Polymerasekettenreaktion, <i>polymerase chain reaction</i>
PCSK9	Proprotein-Convertase-Subtilisin-Kexin-9
PK	Pyruvatkinase
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PTCA	perkutane transluminale koronare Angioplastie
PTH	Parathormon
R	Rezeptor
RA	rheumatoide Arthritis
Rb	Retinoblastomprotein
RH	<i>releasing hormones</i>
RPGN	rasch progrediente Glomerulonephritis
RPI	Retikulozytenproduktionsindex
RT-PCR	reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SHBG	sexualhormonbindendes Globulin
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
SIRS	<i>systemic inflammatory response syndrome</i>
SLE	systemischer Lupus erythematodes
SSW	Schwangerschaftswoche
STA	systematische toxikologische Analyse (general unknown screening)
STEMI	transmuraler Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung im EKG
TAFI	Thrombin-aktivierter Fibrinolyse-Inhibitor
TBG	Thyroxin-bindendes Globulin
TFPI	<i>tissue factor pathway inhibitor</i>
TGF- β	<i>transforming growth factor β</i>
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TnT	Troponin T
t-PA	<i>tissue-type plasminogen activator</i>
TRAK	TSH-Rezeptor-AK
TRH	<i>thyrotropin-releasing hormone</i>
TSH	Thyreotropin
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin, Tetrajodthyronin
u-PA	Urokinase-Typ Plasminogen Aktivator
VLDL	<i>very low density lipoproteins</i>
vWF	von-Willebrand-Faktor
VZV	Varicella-Zoster-Virus

Autoren

Prof. Dr. rer. nat. Torsten Arndt

Bioscientia Institut für Medizinische Diagnostik GmbH
Zentrum für Toxikologie und Forensik
Konrad-Adenauer-Straße 17
55218 Ingelheim
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Molekulare Diagnostik
Standort Marburg
Baldingerstraße
35043 Marburg
E-Mail: torsten.arndt@bioscientia.de
Kapitel 19, Spezielle Klinisch-Chemische Analytik
Ausgewählte Abschnitte Kapitel 18

Prof. Dr. med. Dipl.-Biol. Johannes Aufenanger

Klinikum Ingolstadt GmbH
Institut für Laboratoriumsmedizin
Krumenauerstraße 25
85049 Ingolstadt
E-Mail: johannes.aufenanger@klinikum-ingolstadt.de
Diagnostikpfade: Abdominalschmerz, Anämie, Fieber unklarer Genese, Thoraxschmerz, Thromboembolie

Dr. med. Martin Bidlingmaier

Klinikum der Universität München
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
Endokrinologie
Ziemssenstraße 1
80336 München
E-Mail: martin.bidlingmaier@med.uni-muenchen.de
Kapitel 11, Endokrinologie

Dipl.-Chem. Dörte Brödjé

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Marburg
Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Molekulare Diagnostik
Baldingerstraße
35043 Marburg
E-Mail: broedje@med.uni-marburg.de
Kapitel 8.4, Chronische Entzündungen und Autoimmunerkrankungen

Prof. Dr. med. Hans W. Doerr

Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
Institut für Medizinische Virologie
Melchersstraße 6
45721 Haltern am See
E-Mail: h.w.doerr@em.uni-frankfurt.de
Kapitel 14, Infektionskrankheiten

Dr. med. Norbert Felgenhauer

Toxikologische Abteilung
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
Ismaninger Straße 22
81675 München
E-Mail: N.Felgenhauer@lrz.tu-muenchen.de
Kapitel 17, Toxikologie, Vergiftungen, Drogenscreening

Prof. Dr. med. Georg Martin Fiedler, MBA

Inselspital – Universitätsspital Bern
Universitätsinstitut für Klinische Chemie
Zentrum für Labormedizin INO F603/
UKC
3010 Bern (Schweiz)
E-Mail: martin.fiedler@insel.ch
Kapitel 4, Herz

Prof. Dr. med. Peter Findeisen

Institut für Klinische Chemie
Universitätsklinikum Mannheim
Medizinische Fakultät Mannheim der
Universität Heidelberg
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim
E-Mail: peter.findeisen@umm.de
Kapitel 16, Maligne Erkrankungen

Prof. Dr. med. Prof. h.c. Axel M. Gressner

MVZ Laboratoriumsmedizin Berlin
Dres. med. Wisplinghoff und Kollegen
Ostseestraße 111
10409 Berlin
E-Mail: gressner@wisplinghoff.de/
gressner@t-online.de
Kapitel 5, Gastrointestinalsistem

Priv.-Doz. Dr. med. Olav A. Gressner

Laboratoriumsmedizin Köln
Dres. med. Wisplinghoff und Kollegen
Classen-Kappellmann-Straße 24
50931 Köln
E-Mail: o.gressner@wisplinghoff.de
Kapitel 5, Gastrointestinalsistem

Dr. med. Evelyn Grund

Institut für medizinische und chemische
Labordiagnostik LKH-Klagenfurt
St. Veiter Straße 47
A – 9020 Klagenfurt
E-Mail: evelyn.grund@kabeg.at
Diagnostikpfad: Akute Diarrhö

Dr. rer. nat. Jürgen Hallbach

Städt. Klinikum München GmbH
Departement für Klinische Chemie
Kölner Platz 1
80804 München
E-Mail: Juergen.Hallbach@klinikum-
muenchen.de
*Kapitel 17, Toxikologie, Vergiftungen,
Drogenscreening
Diagnostikpfad: Koma*

Prof. Dr. med. habil. Markus Herrmann

Krankenhaus Bozen
Zentrallabor für Klinische Pathologie
Böhler Straße 5
39100 Bozen (Italien)
E-Mail: markus.herrmann@asbz.it
*Kapitel 15, Knochen, Binde- und
Stützgewebe*

Prof. Dr. med. Walter Hofmann

Städt. Klinikum München GmbH
Department für Klinische Chemie
Kölner Platz 1
80804 München
E-Mail: walter.hofmann@klinikum-
muenchen.de
*Kapitel 9, Niere und ableitende Harnwege
Ausgewählte Abschnitte Kapitel 10
Diagnostikpfade: Nierenerkrankungen,
Hämaturie, GFR-Verminderung*

Prof. Dr. med. Karl J. Lackner

Universitätsmedizin der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz
Institut für Klinische Chemie und
Laboratoriumsmedizin
Langenbeckstraße 1
55131 Mainz
E-Mail: karl.lackner@unimedizin-
mainz.de

Kapitel 6, Gerinnung

Prof. Dr. med. Peter Lind

Abteilung für Nuklearmedizin und
Endokrinologie
PET/CT Zentrum
LKH Klagenfurt
St. Weiterstraße 47
A – 9020 Klagenfurt
E-Mail: peter.lind@lkh-klu.at

Diagnostikpfad: Infertilität

Dr. med. Johanna Mayr

Abteilung für Nuklearmedizin des
LKH-Klagenfurt
St. Weiter Straße 47
A – 9020 Klagenfurt
E-Mail: johanna.mayr@lkh-klu.at

Diagnostikpfad: Infertilität

Prof. Dr. med. Andreas Neubauer

Universitätsklinikum Gießen und
Marburg GmbH – Standort Marburg
Klinik für Innere Medizin
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie
und Immunologie
Baldingerstraße
35043 Marburg
E-Mail: neubauer@staff.uni-marburg.de
*Kapitel 7, Hämatologie und
Eisenstoffwechsel*

Prof. Dr. med. Michael Neumaier

Institut für Klinische Chemie
Universitätsklinikum Mannheim
Medizinische Fakultät Mannheim der
Universität Heidelberg
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim
E-Mail: michael.neumaier@umm.de
Kapitel 16, Maligne Erkrankungen

Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Nockher

Universitätsklinikum Giessen und
Marburg GmbH
Institut für Laboratoriumsmedizin und
Pathobiochemie, Molekulare Diagnostik
Baldingerstraße
35043 Marburg
E-Mail: nockher@med.uni-marburg.de
Kapitel 8, Immunsystem

Prof. Dr. med. Dirk Peetz

HELIOS Klinikum Berlin-Buch
Institut für Labormedizin
Schwanebecker Chaussee 50
13125 Berlin
E-Mail: dirk.peetz@helios-kliniken.de
Kapitel 6, Gerinnung

Dr. med. Alexandra Perné

*Diagnostikpfade: Hämatologie,
Lymphknoten, Milz, Ikterus,
Blutungsneigung*

Prof. Dr. med. Harald Renz

Universitätsklinikum Gießen und
Marburg GmbH
Standort Marburg
Institut für Laboratoriumsmedizin und
Pathobiochemie, Molekulare Diagnostik
Baldingerstraße
35043 Marburg
E-Mail: renzh@med.uni-marburg.de
Kapitel 8, Immunsystem

Prof. Dr. med. Stephan Schmidt

Universitätsklinikum Gießen und
Marburg GmbH – Standort Marburg
Klinik für Geburtshilfe und
Perinatalmedizin
Baldingerstraße
35043 Marburg
E-Mail: schmidts@med.uni-marburg.de
*Kapitel 12, Schwangerschaft und
Perinatalperiode*

Priv.-Doz. Dr. med. Michael Schmolke

Städt. Klinikum München GmbH
Department für Klinische Chemie
Kölner Platz 1
80804 München
E-Mail: michael.schmolke@klinikum-
muenchen.de
*Kapitel 10, Wasser-, Säure/Basen-
Haushalt*
Ausgewählte Abschnitte Kapitel 9

Dr. rer. nat. Heidi Schooltink

Theodor-Heuss-Weg 6
24211 Schellhorn
E-Mail: Hschooltink@aol.com
Zusammenfassungen Kapitel 1, 2, 3, 5–17

**Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Pranav
Sinha**

Institut für medizinische und chemische
Labordiagnostik LKH-Klagenfurt
St. Veiter Straße 47
A – 9020 Klagenfurt
E-Mail: Pranav.Sinha@lkh-klu.at
*Diagnostikpfade: Splenomegalie, Ikterus,
Akute Diarrhö, Anämien speziell,
Chronische Diarrhö, Blutungsneigung,
Obstipation, Lymphknoten*

Prof. Dr. med. Hans Sprenger

MVZ Labor Schweinfurt GmbH
Gustav-Adolf-Straße 8
97422 Schweinfurt
E-Mail: hsprenger@laboraerzte-
schweinfurt.de
*Kapitel 18, Allgemeine Klinisch-
Chemische Analytik*
Ausgewählte Abschnitte Kapitel 19

Prof. Dr. med. Rudolf Tauber

Charité Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Institut für Laboratoriumsmedizin,
Klinische Chemie
und Pathobiochemie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
E-Mail: rudolf.tauber@charite.de
Kapitel 2, Proteinstoffwechsel

Prof. Dr. med. Daniel Teupser

Klinikum der Universität München
Ludwig-Maximilians-Universität
München

Institut für Laboratoriumsmedizin
Marchioninistraße 15
81377 München

E-Mail: daniel.teupser@med.uni-muenchen.de

Kapitel 3, Fettstoffwechsel

Prof. Dr. med. Joachim Thiery

Uni-Klinikum Leipzig
Institut für Laboratoriumsmedizin,
Klinische Chemie und Molekulare
Diagnostik

Liebigstraße 27
04103 Leipzig

E-Mail: thiery@medizin.uni-leipzig.de

Kapitel 3, Fettstoffwechsel

**Priv. Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. Dipl.
Chem. Hans Günther Wahl, MBA**

Medizinisches Labor Wahl
Paulmannshöher Straße 14
58515 Lüdenscheid

E-Mail: hg.wahl@laborwahl.de

Kapitel 1, Kohlenhydratstoffwechsel

Ausgewählte Abschnitte Kapitel 5, 9, 12

Dr. med. Manfred Wolfgang Wick

Klinikum der Universität München
(LMU)

Campus Großhadern

Institut für Laboratoriumsmedizin
Marchioninistraße 15
81377 München

E-Mail: Manfred.Wick@med.uni-muenchen.de

Kapitel 13, Nervensystem und Liquor

Dr. med. Ellen Wollmer

Universitätsklinikum Gießen und
Marburg GmbH – Standort Marburg
Klinik für Innere Medizin
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie
und Immunologie

Baldingerstraße

35043 Marburg

E-Mail: wollmer@med.uni-marburg.de

Kapitel 7, Hämatologie und

Eisenstoffwechsel

Teil I: Organ- und systemspezifische Labordiagnostik

1 Kohlenhydratstoffwechsel

Laborparameter:

- Glukose, Laktat, Pyruvat
- Ketonkörper, HbA_{1c}, Fruktosamin
- Insulin, Proinsulin, C-Peptid,
- Albumin im Urin
- Lipide, Harnsäure, Fibrinogen
- AK: Inselzell-AK (ICA), Auto-AK gegen Glutamat-Decarboxylase (GAD65A), Auto-AK gegen Tyrosinphosphatase (IA-2A), Insulin-AK (IAA)
- molekulargenetische Untersuchungen

Ausgewählte Erkrankungen:

- Diabetes mellitus
- diabetische Mikroangiopathie/Makroangiopathie
- metabolisches Syndrom
- Hypoglykämie
- Ketoazidose, Laktatazidose
- Kohlenhydratmalabsorption
- hereditäre Fruktoseintoleranz (HFI)
- Galaktosämie
- Glykogenosen
- kongenitaler Hyperinsulinismus

1.1 Diabetes mellitus

1.1.1 Pathophysiologie und Pathobiochemie des Diabetes mellitus

Unter Diabetes mellitus werden verschiedene Krankheitsbilder mit einer **Dysregulation des Glukosestoffwechsels** zusammengefasst. Ursache der Erkrankung ist eine gestörte Insulinsekretion, eine verminderte Insulinwirkung oder beides. Als Leitsymptom steht die **chronische Hyperglykämie** im Mittelpunkt. Eine Hyperglykämie kann auch akut als Begleitsymptomatik bei Myokardinfarkt, Schock, Schädel-Hirn-Trauma und Meningitis auftreten. Eine fortdauernde Hyperglykämie kann zu chronischen Komplikationen und Folgeerkrankungen vorwiegend an Augen, Nieren und Nervensystem (**diabetische Mikroangiopathie**) sowie an Herz, Gehirn und den peripheren Arterien (**diabetische Makroangiopathie**) führen. Therapieziel ist die normnahe Blutzuckereinstellung, eine frühzeitige Behandlung assoziierter Störungen und die Vermeidung von Spätkomplikationen. Da die Behandlung auf die individuellen Bedürfnisse angepasst werden muss, wird die hohe Eigenverantwortung der Patienten (z. B. Blutzuckerselbstmessung) durch Schulungen unterstützt.

In der aktuellen Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (2004, aktualisiert 2011) wird ausdrücklich auf die Begriffe insulinabhängiger Diabetes mellitus (IDDM)

und nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (NIDDM) verzichtet, da diese nur die primär verschiedenen Behandlungsstrategien widerspiegeln. In ► Tab. 1.1 ist diese nosologische Klassifikation des Diabetes mellitus verkürzt dargestellt.

Tab. 1.1: Nosologische Klassifikation des Diabetes mellitus (nach Leitlinie DDG, Stand 2011)

I. Typ-1-Diabetes	
II. Typ-2-Diabetes	
III. andere spezifische Diabetes-Typen	Beispiele
genetische Defekte der B-Zell-Funktion	z. B. MODY, mitochondrialer Diabetes
genetische Defekte der Insulinwirkung	z. B. Typ-A-Insulinresistenz, lipatrophischer Diabetes
Erkrankungen des exokrinen Pankreas	z. B. Hämochromatose, Pankreatitis, zystische Fibrose
Endokrinopathien	z. B. Phäochromozytom, Akromegalie, Cushing-Syndrom
medikamenten-/chemikalieninduziert	z. B. Neuroleptika, Glukokortikoide, Pentamidin
Infektionen	z. B. Zytomegalievirus, kongenitale Rötelninfektion
seltene Formen, immunvermittelt	z. B. Stiff-man-Syndrom
genetische Syndrome, die mit einem Diabetes assoziiert sein können	z. B. Down-, Klinefelter-, Turner-Syndrom
IV. Gestationsdiabetes	

1.1.1.1 Diabetes mellitus Typ 1

Der **Typ-1-Diabetes** ist das Ergebnis einer chronischen Insulitis, gekennzeichnet durch eine progrediente **Zerstörung der Insulin-produzierenden B-Zellen des Pankreas**. Es besteht ein **absoluter Insulinmangel** mit den klassischen Zeichen Polyurie, Polydipsie, Ketoazidose und Gewichtsverlust. Das Spektrum der Manifestation dieses Mangels reicht von der gestörten Glukosetoleranz über mäßig erhöhte Nüchternblutglukosewerte bis hin zur abrupt einsetzenden absoluten Insulinbedürftigkeit. Zeigt sich der Insulinmangel zunächst nur als gestörte Glukosetoleranz, führen Stoffwechselbelastungen (z. B. Infekte, Operationen) zur Entgleisung in eine oft schwere Ketoazidose mit möglichem Bewusstseinsverlust. Der Typ-1-Diabetes tritt meist in jüngeren Lebensjahren auf, kann sich jedoch auch im Erwachsenenalter (latent autoimmune diabetes in adults, **LADA**) manifestieren. Bei LADA-Patienten ist oft eine Restfunktion der B-Zellen vorhanden, die eine ketoazidotische Stoffwechselernteileitung verhindern kann. Diese zu Beginn fehlende Insulinpflicht erschwert die Abgrenzung zu dem im Erwachsenenalter typischen Typ-2-Diabetes. Bei etwa 10 % aller neu diagnostizierten Diabetesfälle im Erwachsenenalter liegt ein LADA-Diabetes vor.

Der **Typ-1A-Diabetes** ist eine chronische, immunvermittelte Erkrankung, bei der Inselzell-AK (ICA), Insulin-Auto-AK (IAA), Auto-AK gegen Glutamat-Decarboxylase der B-Zellen (GAD65A) und Auto-AK gegen Tyrosinphosphatase (IA-2A) nachgewiesen werden können. Genetische Faktoren spielen eine prädisponierende Rolle. Etwa 10 % der an Typ-1A-Diabetes Erkrankten haben eine positive Familienanamnese und mehr als 90 % weisen eine charakteristische HLA-Assoziation auf (HLA DR3, DR4). Der in

Deutschland seltene idiopathische Typ 1B ist nicht immunologisch bedingt (Fehlen von Auto-AK), jedoch mit hoher Penetranz vererbbar.

Merke: Der Typ-1-Diabetes beruht auf einer progredienten Zerstörung der B-Zellen des Pankreas, die zu einem absoluten Insulinmangel führt. Er tritt bevorzugt in jüngeren Lebensjahren auf und zeigt eine nur geringe familiäre Häufung. Diabetes-assoziierte AK werden in 90–95 % der Fälle bei Manifestation gefunden.

1.1.1.2 Diabetes mellitus Typ 2

Der Pathomechanismus für die Entstehung des Typ-2-Diabetes beruht auf einer **gestörten Insulinsekretion und/oder einer Insulinresistenz**. Typ-2-Diabetes stellt die häufigste Form des Diabetes mellitus in Deutschland dar. Es besteht eine hohe phänotypische Variabilität mit unterschiedlich ausgeprägten Störungen der Insulinwirkung und -sekretion. Eine autoimmune Zerstörung der B-Zellen findet nicht statt. Die früheste Veränderung in der Entwicklung eines Typ-2-Diabetes ist die **verminderte Insulinempfindlichkeit (Insulinresistenz)**. Diese kann bis zu 20 Jahre vor klinischer Manifestation des Diabetes nachgewiesen werden und spielt auch bei der Ätiologie von Erkrankungen wie essentielle Hypertonie, Adipositas, Fettstoffwechselstörungen oder metabolisches Syndrom eine Schlüsselrolle. Betroffene Organe sind v. a. Fettgewebe und Leber in der Nüchternphase und der Skelettmuskel postprandial. Die Resistenz ist nicht auf die insulinstimulierte Glukoseaufnahme beschränkt, sondern kann auch andere zelluläre Antworten auf Insulin betreffen. Jedes an den Signalkaskaden der Insulinwirkung beteiligte Protein stellt einen potentiellen Kandidaten für genetische Defekte, die zu einer Insulinresistenz führen können, dar (► Abb. 1.1).

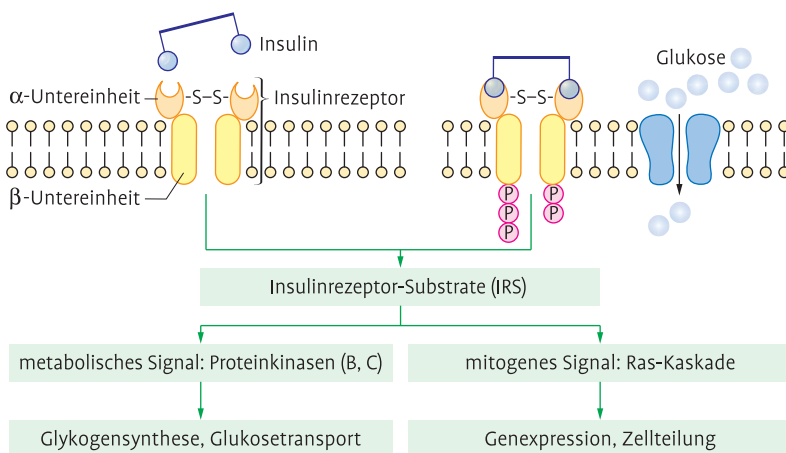


Abb. 1.1: Signaltransduktionswege des Insulins.

Der Insulinrezeptor (Insulin-R) gehört zur Familie der Tyrosinkinasen, die nach Bindung ihrer Liganden (hier Insulin) autophosphoryliert werden. Das Signal wird über Insulin-R-Substrate (IRS) und nachgeschaltete Signalproteine weitergeleitet, wobei schnelle und langsame Effekte über verschiedene Signaltransduktionswege vermittelt werden. Dies führt letztlich zu metabolischen und/oder mitogenen Zellantworten. Die Regulation dieses Netzwerkes erfolgt durch Modifikationen, wie Phosphorylierungen und Dephosphorylierungen, sowie Protein-Protein-Wechselwirkungen. Zur Manifestierung des Diabetes muss noch eine **Störung der Insulinsekretion** hinzukommen. Das Fehlen des ersten Peaks der Insulinsekretion (first phase) sowie eine Veränderung der Pulsatilität sind die ersten Anzeichen einer Funktionsstörung der B-Zellen. Durch den relativen Insulinmangel kommt es kompensatorisch zu einer vermehrten Insulinsekretion (Hyperinsulinismus).

Für Typ-2-Diabetes besteht eine **genetische Determinierung** mit hoher Penetranz. Die wahrscheinlich polygenen Faktoren sind im Detail jedoch noch unbekannt. Neben der genetischen Disposition spielen **Übergewicht, falsche Ernährung** und vor allem **mangelnde körperliche Aktivität** eine ausschlaggebende Rolle. Die Stammfettsucht gilt als unabhängiger Risikofaktor für die Manifestation eines Typ-2-Diabetes. Patienten mit Typ-2-Diabetes können im Frühstadium oft mit Diät, Bewegungsaktivierung und oralen Antidiabetika gut behandelt werden. Leicht und nur passager erhöhte Glukosekonzentrationen im Blut bleiben oft zunächst symptomlos. Klassische Symptome, wie beim Typ-1-Diabetes, sind selten, unspezifische Beschwerden (z. B. Müdigkeit) werden meist ignoriert. Daher zeigen bei Diagnosestellung bis zu 20 % der Typ-2-Diabetiker schon Spätkomplikationen.

Merke: Der Typ-2-Diabetes beruht auf einer gestörten Insulinsekretion und/oder einer Insulinresistenz. Er manifestiert sich meist im mittleren und höheren Erwachsenenalter. Neben der genetischen Disposition spielen Übergewicht, falsche Ernährung und vor allem mangelnde körperliche Aktivität eine ausschlaggebende Rolle.

1.1.1.3 Andere spezifische Diabetes-Typen

Hierunter fallen Diabetesformen, die im Zusammenhang mit genetischen Störungen der Insulinsekretion und -wirkung, mit Erkrankungen des exokrinen Pankreas, Endokrinopathien, Infektionen und anderen seltenen Erkrankungen auftreten (► Tab. 1.1).

MODY (maturity onset diabetes of the young) charakterisiert eine Gruppe von familiär auftretenden, i. d. R. milden Hyperglykämien, die sich meist zwischen Kindheit und jungem Erwachsenenalter entwickeln und sich oft ohne klassische Diabetes Symptome präsentieren. Ein klinischer Verdacht auf das Vorliegen eines MODY besteht bei Manifestation vor dem 25. Lebensjahr, bei dem Auftreten von Diabetes in mehreren Generationen, bei einer milden Symptomatik bei Beginn und bei Schwangerschaftsdiabetes. Dieser Verdacht wird durch das Fehlen immunologischer Marker für einen Typ-1-Diabetes erhärtet. Die bisher beschriebenen Formen des MODY beruhen auf

Mutationen von Genen des Glukosestoffwechsels, sie werden monogen autosomal-dominant vererbt. Etwa 2–5 % aller Diabetiker haben einen MODY. Die differentialdiagnostische Unterscheidung vom Typ-2-Diabetes ist von besonderer Bedeutung, da sich nicht nur Prognose und Therapie des MODY von denen des Typ-2-Diabetes unterscheiden können, sondern die jeweiligen MODY-Formen verschiedene Behandlungsstrategien erfordern. Die Mehrheit der MODY-Patienten kann ohne blutzuckersenkende Medikamente behandelt werden. Bei diesen milden Fällen ist eine Kontrolle des Blutzuckerspiegels mit Diät und körperliche Aktivität ausreichend. In Abhängigkeit vom betroffenen Gen findet man weitere Symptome, wie eine erniedrigte Nierenschwelle für Glukose mit verstärkter Glukosurie, einen veränderten Lipidstoffwechsel, Nierenzysten oder Veränderungen der Genitalorgane. MODY 2 (Mutationen im Glukokinase-Gen) und MODY 3 (Mutationen im Transkriptionsfaktor „Hepatocyte nuclear factor 1a“) sind die beiden häufigsten (zusammen 70 bis 80 %) Formen, deren Unterscheidung auch die wichtigste Indikation für eine genetische Analyse darstellt. Die Mutationen (allein bei MODY 2 sind über 130 Mutationen des Glukokinasegens beschrieben) werden durch DNA-Sequenzierung nachgewiesen.

Bei den 30 diabetogenen Mutationen im mitochondrialen Genom (**mitochondrialer Diabetes**) sind fast immer ist nur ein Teil der Mitochondrien einer Zelle betroffen (Heteroplasmie). Der Erbgang ist maternal; alle Geschwister eines Patienten haben den Defekt. Der Anteil von mitochondrialem Diabetes an einer durchschnittlichen Diabetespopulation wird auf 1–3 % geschätzt. Neben dem Diabetes als Folge der Hyperglykämie kommt es zu unmittelbar durch den mitochondrialen Defekt bedingten Symptomen (z. B. neuromuskuläre Beeinträchtigungen, Macula-Atrophie, Hörstörungen, Taubheit). Diese Symptome treten in unterschiedlichen Kombinationen/Ausprägungen auf. Der molekularbiologische Nachweis der Mutationen kann für eine genetische Beratung von Bedeutung sein.

Der **Gestationsdiabetes (GDM)** (► Kap. 12.1.2) ist definiert als eine Glukosetoleranzstörung, die erstmals während einer Schwangerschaft diagnostiziert wird. Er stellt ein genetisch heterogenes Krankheitsbild mit variierendem Schweregrad dar und ist die häufigste Stoffwechselerkrankung in der Schwangerschaft. Nach Angaben der Deutschen Diabetes Gesellschaft tritt er bei 1 bis 5 % aller Schwangerschaften auf. Vom Krankheitsbild des Gestationsdiabetes eindeutig zu differenzieren und unterschiedlich zu behandeln/betreuen ist der erstmals in der Schwangerschaft festgestellte manifeste Diabetes sowie, seltener, die Schwangerschaft bei vorbestehendem Diabetes (präkonzeptioneller Diabetes). Der Gestationsdiabetes kommt im Vergleich zum präkonzeptionellen Diabetes mehr als 3-mal häufiger vor. Risikofaktoren für einen Gestationsdiabetes sind Übergewicht, Alter über 30 Jahre, Gestationsdiabetes in einer vorausgegangenen Schwangerschaft sowie familiäre Diabetesbelastung.

1.1.2 Akute Komplikationen des Diabetes mellitus

Die häufigsten lebensbedrohlichen akuten Stoffwechselkomplikationen des Diabetikers sind die **Hypoglykämie**, die **diabetische Ketoazidose** und das **hyperosmolare Koma** (► Abb. 1.2). Seltener, aber differentialdiagnostisch wichtig, müssen die **Laktatazidose** und die **alkoholische Ketoazidose** berücksichtigt werden (► Tab. 1.2). In allen Fällen handelt es sich um akute Notfälle. Der frühzeitige Beginn therapeutischer Sofortmaßnahmen kann lebensrettend sein und vor Komplikationen oder Dauerschäden schützen.

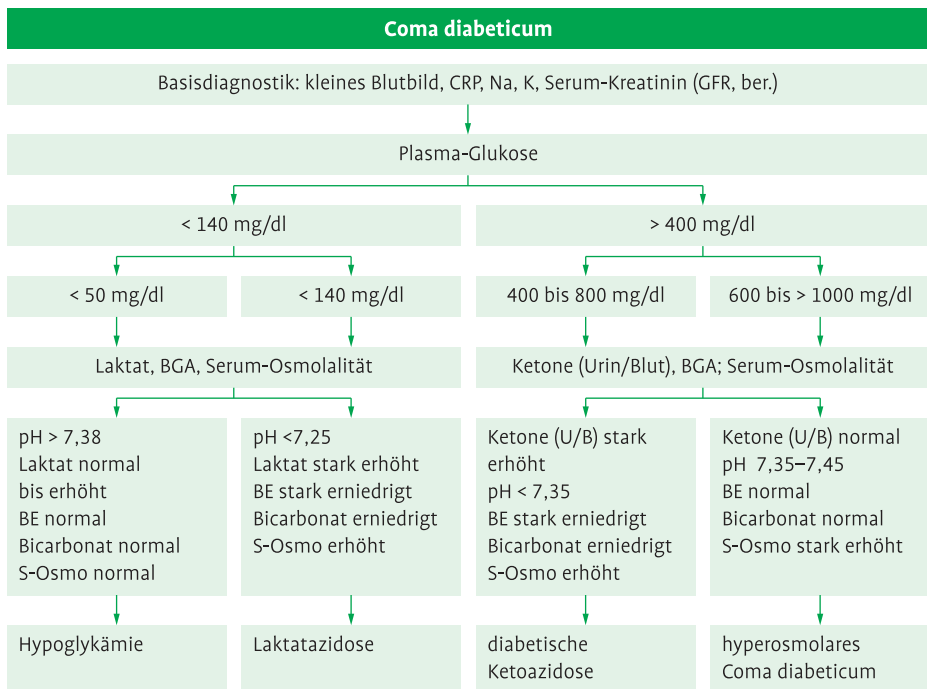


Abb. 1.2: Coma diabeticum – Differentialdiagnose.

1.1.2.1 Hypoglykämien bei Diabetes mellitus

Die Hypoglykämie (Unterzuckerung) ist die häufigste und gefährlichste Komplikation in der Therapie des Diabetes mellitus. Hypoglykämien können auch bei anderen Krankheiten auftreten (► Kap. 1.3). Ohne Symptome liegt eine Hypoglykämie vor, wenn der Blutzucker im Kapillarblut 40 mg/dl unterschreitet; bestehen Symptome, spricht man bereits bei Werten von 40–50 mg/dl von einer Hypoglykämie. „Niedrig normale“ Blutzuckerwerte (50–60 mg/dl) treten auch bei gesunden Menschen gelegentlich auf (bei länger als 24 h andauerndem Fasten regelmäßig).

Tab. 1.2: Differentialdiagnose akuter Komplikationen des Diabetes mellitus

	Hypoglykämie	hyperosmolares Koma	diabetische Ketoazidose	alkoholische Ketoazidose	Laktatazidose
Klinik	plötzlicher Beginn	langsamer Eintritt (bis 14 d)	schneller Eintritt (bis 24 h)	relativ langsamer Eintritt (bis 2 d)	schneller Eintritt (bis 24 h)
	Tachykardie	primär normale Atmung	Hyporeflexie	Kussmaul-Atmung	Übelkeit
	Tachypnoe	Polyurie	Kussmaul-Atmung	Acetongeruch	Kussmaul-Atmung
	weite Pupillen	Polydipsie	Acetongeruch	Exsikkose	weite Pupillen
	Bewusstlosigkeit	ausgeprägte Exsikkose	Exsikkose	Somnolenz	Hyporeflexie
	Hyperreflexie	Hyporeflexie	Typ-1-Diabetes		
		Somnolenz			
		Typ-2-Diabetes			
Plasma-glukose	< 50 mg/dl	600 bis > 1000 mg/dl	400–800 mg/dl	< 140 mg/dl bis hypoglykämisch	< 140 mg/dl bis hypoglykämisch
Ketonämie (Ketonurie)	0–(+)	0–(+)	+++	+++	0
pH	> 7,38	7,35–7,45	< 7,35	< 7,35	< 7,25
Basenexcess	normal	normal	starkes Defizit	Defizit	starkes Defizit
Bicarbonat	normal	normal	erniedrigt	erniedrigt	erniedrigt
Serum-Osmolalität	normal	stark erhöht > 50 mosm/kg	erhöht bis 350 mosm/kg	normal bis erhöht < 310 mosm/kg	normal bis erhöht < 310 mosm/kg
Laktat	normal bis leicht erhöht	normal bis leicht erhöht	leicht bis mäßig erhöht	leicht bis mäßig erhöht	stark erhöht

Wenn die Symptome durch Gabe von Glukose und/oder Glukagon zu beheben sind, so ist die Unterzuckerung unabhängig von der Blutzuckermessung belegt. Generell existiert jedoch noch keine verbindliche Definition und zudem wird bei den vorhandenen Definitionen für die Hypoglykämie meist vergessen, das entsprechende Probenmaterial (Plasma, Vollblut, venös, kapillär) anzugeben (► Kap. 18.2.1). Dadurch kann es leicht zu Fehlinterpretationen kommen.

Bei Diabetikern, die an hohe Zuckerwerte gewöhnt sind, können Werte von 100 mg/dl bereits Symptome einer Hypoglykämie auslösen. Manche Patienten, die eine sehr niedrige Blutzuckereinstellung oder eine diabetische Neuropathie haben,

nehmen selbst bei Werten von 30 mg/dl keine Symptome wahr (Hypoglycaemia unawareness).

Klinisch werden leichte (Selbstversorgung möglich) und schwere (Fremdhilfe nötig) Hypoglykämien unterschieden. Schwere Formen scheinen bei Patienten mit Typ-1-Diabetes häufiger aufzutreten als bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. Die Inzidenz von schweren Hypoglykämien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes steigt erheblich im Rahmen einer verbesserten Blutzuckereinstellung. Auslösende Ursachen sind Mahlzeit-Insulin-Mismatches (Verschieben/Weglassen von Mahlzeiten, veränderter Abstand zwischen Injektion und Mahlzeit), Überdosierung von Insulin bzw. oralen Antidiabetika, Fehler bei der Insulininjektion (versehentliche intramuskuläre oder intravenöse Injektion, doppelte Injektionen), körperliche Belastung bei unveränderter Insulindosierung, Medikamente oder Alkoholkonsum.

1.1.2.2 Hyperosmolares Coma diabeticum

Das Coma diabeticum ist definiert als eine durch Insulinmangel hervorgerufene, schwere Stoffwechselentgleisung, welche mit tiefer Bewusstlosigkeit aufgrund der extrazellulären Hyperosmolarität einhergeht. Es werden zwei Formen unterschieden: ketoazidotisches Koma (absoluter Insulinmangel) und hyperosmolares Koma (relativer Insulinmangel). Das **hyperosmolare Dehydratationssyndrom**, das unbehandelt zum Koma führen kann, findet sich meist bei Typ-2-Diabetikern mit einer Restproduktion Insulin. Durch den **relativen Insulinmangel** kommt es bei reduzierter peripherer Glukoseverwertung (verminderte Glukosetoleranz) und gesteigerter hepatischer Glukosefreisetzung (Glukoneogenese) zu einer starken Erhöhung der Blutglukosekonzentration (häufig >1000 mg/dl) im Blut. Die geringen Mengen Insulin reichen jedoch aus, um einen vermehrten Abbau von Fett zu hemmen. Aufgrund dieser Inhibition der Lipolyse kommt es nicht zu einer vermehrten Bildung von Ketonkörpern (s.u.). Die erhöhte Blutglukosekonzentration führt nach Überschreiten der Nierenschwelle zu einer ausgeprägten Glukosurie und progredienten Dehydratation mit Elektrolytstörungen, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, Volumenmangelshock und akutem Nierenversagen. Auslösende Faktoren sind interkurrente Infektionskrankheiten, eine fehlende/schlecht angepasste Insulintherapie, Magen-Darm-Erkrankungen oder bestimmte Medikamente (Diuretika, Kortison). Gelegentlich kann das Coma diabeticum, meist ausgelöst durch Zufuhr zuckerhaltiger Nahrung, auch als Erstmanifestation bei bisher nicht diagnostiziertem Typ-2-Diabetes auftreten. Unbehandelt kann diese Stoffwechselentgleisung zum Tode führen. Die Behandlung erfolgt durch Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution und in zweiter Linie durch Insulingaben und andere Maßnahmen.

1.1.2.3 Diabetische Ketoazidose

Die Ketoazidose ist durch eine hohe Konzentration von Ketonkörpern im Blut mit Ausbildung einer **metabolischen Azidose** gekennzeichnet. Bei einer Unterversorgung des Organismus mit Energie (katabole Stoffwechsellage) werden Körperreserven (Muskelmasse, Fett) zur Deckung des Defizits abgebaut. Das bei der gesteigerten Lipolyse vermehrt anfallende Acetyl-CoA kann nicht vollständig in den Citratzyklus eingeschleust werden, akkumuliert und wird in Ketonkörper (β -Hydroxybutyrat, Acetoacetat, Aceton) überführt. Diese können nach einer Umstellungsphase von verschiedenen Organen (Gehirn, Herz) als alternative Energiequelle verwendet werden. Eine gesteigerte Synthese von Ketonkörpern erniedrigt den pH-Wert des Blutes, es kommt zur metabolischen Azidose. Die Ketoazidose ist eine für den Typ-1-Diabetes typische Komplikation, tritt also beim **absoluten Insulinmangel** auf. Der Blutzucker steigt zwar stark an, gefährlicher ist aber die **Azidose**. Der Körper versucht diese durch verstärkte Atmung (Kussmaul-Atmung) auszugleichen, dies ist mit einem typischen Acetongeruch verbunden. Typisch sind abdominelle Beschwerden und Erbrechen. Weitere Symptome sind Dehydratation, Polyurie (primär) mit konsekutiver Polydipsie, Oligo-/Anurie (sekundär), Flüssigkeits- und Elektrolytverlust, gerötete Haut (Vasodilatation), herabgesetzte Reflexe und Bewusstseins einschränkung. Der Übergang von einer schweren Ketoazidose in ein Coma diabeticum hängt vom Ausmaß des Anstiegs der Serumosmolalität ab. Eine Ketoazidose kann auch physiologisch bei längerer Nahrungskarenz auftreten. Die diabetische Ketoazidose muss differentialdiagnostisch von einer **Laktatazidose** (► Kap. 1.4) und einer **alkoholischen Ketoazidose** abgegrenzt werden. Alkohol hemmt die Glukoneogenese, vermindert die Insulinsekretion, steigert die Lipolyse und führt bei eingeschränkter Fettsäureoxidation ebenfalls zur vermehrten Bildung von Ketonkörpern. Verstärkt werden diese Effekte durch Hungerzustände der Patienten. Die diabetische Ketoazidose ist durch Hyperglykämie, Ketonämie und -urie, metabolische Azidose und erhöhte Anionenlücke (► Kap. 10.2.2) charakterisiert. Das Fehlen einer Hyperglykämie ist typisch für die alkoholische Ketoazidose. Bei ausgeprägter und/oder lang anhaltender Ketoazidose kann es durch die Verschlechterung der Nierenfunktion zu einem Anstieg der harnpflichtigen Substanzen kommen. Hauptziele der Therapie einer diabetischen Ketoazidose sind ein adäquater Flüssigkeits- und Elektrolytersatz sowie eine Insulinsubstitution mit dem Ziel einer langsamen Normalisierung von Blutglukose und Osmolalität über 48 h. Andere Ketosen können im Wesentlichen durch Gabe von Glukose behoben werden. Zu den Kontrollparametern (alle 2 bis 3 h) einer Therapie gehören Blutglukose, Serumosmolalität, Kalium, Natrium, Säure-Basen-Status und Ketonkörperausscheidung.

Merke: Das **Coma diabeticum** ist eine akute, unbehandelt letale Erkrankung infolge eines Insulinmangels mit schwerer Stoffwechseldekompensation. Man unterscheidet **ketoazidotisches Koma** (absoluter Insulinmangel) und **hyperosmolares Koma** (relativer Insulinmangel).

1.1.3 Spätkomplikationen des Diabetes mellitus

Lebensqualität und -erwartung der Diabetiker werden heutzutage vor allem durch die Entwicklung und den Verlauf chronischer Komplikationen bestimmt. Sie manifestieren sich nach längerer Diabetesdauer und treten sowohl bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes mellitus als auch bei den selteneren Diabetestypen in unterschiedlichem Ausmaß auf. Prinzipiell werden diabetesspezifische Komplikationen durch Veränderungen an den Blutkapillaren (Mikroangiopathie) von solchen durch atherosklerotische Veränderungen an den Arterien (Makroangiopathie) unterschieden.

Mikroangiopathie: Ausmaß und Dauer der Hyperglykämie spielen eine Rolle bei der Entstehung der **Mikroangiopathie**. Die erhöhte Glukosekonzentration führt zur gesteigerten nicht enzymatischen **Glykierung** von Proteinen mit vermehrter Bildung von Folgeprodukten (advanced glycation end products, AGE). Dadurch wird die Funktion der Proteine verändert und es kann zu pathologischen Gewebsreaktionen kommen. Durch die Hyperglykämie direkt und/oder durch Bindung der Folgeprodukte an AGE-Rezeptoren werden in den Zellen reaktive Sauerstoffradikale freigesetzt, die konsekutiv zu Schäden führen (oxidativer Stress). Die vermehrte Sekretion von Hormonen, Zytokinen und Wachstumsfaktoren hat u. a. Auswirkungen auf die Zellproliferation. Steigerung des Sorbitolstoffwechsels (Polyolweg), erhöhte Konzentrationen der freien Fettsäuren und endotheliale Dysfunktion (erhöhte Permeabilität, Adhäsivität, Thrombogenität) werden als weitere pathogenetische Faktoren diskutiert.

Diabetesspezifische Mikroangiopathie: Klinisch relevant sind die Veränderungen an Augen (Retinopathie), Nieren (Nephropathie) und Nerven (Neuropathie). Die Entwicklung der diabetischen Retinopathie ist eng mit der Qualität der Stoffwechseleinstellung assoziiert und muss jährlich ophthalmologisch kontrolliert werden. Unter diabetischer Neuropathie werden alle Diabetes-bedingten Störungen des peripheren und autonomen Nervensystems zusammengefasst. Die Diagnose erfolgt anhand subjektiver Symptome, klinischer Befunde und neurophysiologischer Tests. Nur 30–40 % aller Diabetiker entwickeln nach 20–30 Jahren eine diabetische Nephropathie (► Kap. 9.1.2), die inzwischen die häufigste Ursache für eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz darstellt. Bei ihrer Entwicklung und Progression scheint neben der Qualität der Blutzuckereinstellung eine genetische Prädisposition eine gewisse Rolle zu spielen. Die erste, mit einer Laboruntersuchung erfassbare Störung einer (beginnenden) Nephropathie ist die Mikroalbuminurie, die durch eine Reduktion der negativen Ladung an der Basalmembran des Glomerulus hervorgerufen wird. Dies stellt jedoch bereits das Stadium 3 der Einteilung nach Mogensen dar.

Diabetesassoziierte Makroangiopathien: Koronare Herzkrankheit, zerebrale und periphere arterielle Verschlusskrankheit treten bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-diabetikern um etwa 10–20 Jahre früher auf. Dabei entsprechen die makrovaskulären

Schäden bei Diabetikern morphologisch denen der Nichtdiabetiker. Neben den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Dyslipidämie und Hypertonie kommt bei Diabetikern noch die Hyperglykämie hinzu. Daher haben Diabetiker ein 2–3-fach erhöhtes Risiko der kardiovaskulären Mortalität gegenüber Nichtdiabetikern.

Merke: Spätkomplikationen manifestieren sich nach längerer Diabetesdauer bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes mellitus. Es werden diabetesspezifische Komplikationen durch Veränderungen an den Blutkapillaren (**Mikroangiopathie**) von diabetesassoziierten Komplikationen durch atherosklerotische Veränderungen an den Arterien (**Makroangiopathie**) unterschieden.

1.1.4 Labordiagnostik bei Diabetes mellitus

1.1.4.1 Glukose

Blut: Da Glukose im Vollblut auch in vitro weiter verstoffwechselt wird, muss die Messung entweder sofort erfolgen oder die Probe abzentrifugiert werden. Selbst bei Zugabe der bisher in Deutschland üblichen Glykolysehemmer (z. B. Natriumfluorid) fällt in den ersten 2 h der Wert auf bis zu 10 % des Ausgangswertes ab, danach erst bleibt der Wert konstant. Die zusätzliche Hinzugabe von Zitrat führt zu einer sofortigen Glykolysehemmung und wird seit 2011 entsprechend den Empfehlungen der Fachgesellschaften in Deutschland eingesetzt. Das Ergebnis der Blutglukosebestimmung wird nicht nur durch das Probenmaterial (Vollblut, Plasma, Serum), sondern auch durch den Abnahmeort (venös, kapillär, arteriell) beeinflusst. International wird daher empfohlen, nur qualitätsgesicherte Labormethoden und Bestimmungen aus **venösem Plasma** einzusetzen (► Kap. 18).

Glukose Präanalytik: Die Messung der Glukose erfolgt sofort im venösen Plasma. Vollblut muss hierzu entweder sofort (hämolysfrei) zentrifugiert werden oder kann, mit einem sofort wirksamen, vollständigen Glykolysehemmer versetzt, später zentrifugiert werden. Zur direkten Messung in Vollblut können plasmakalibrierte Messsysteme eingesetzt werden.

Urin: Semiquantitative Uringlukosemessungen, als einstiges Fundament der Patientenselbstmessung inzwischen längst durch Blutzuckerselbstmessungen abgelöst, haben in der heutigen modernen Labordiagnostik keinen Stellenwert mehr. Neben den rein analytischen Problemen der meisten Urinteststreifen kommt hinzu, dass die Uringlukosekonzentration von der individuellen Nierenschwelle und der aktuellen Konzentrierung des Primärharns abhängig ist. Eine Unterscheidung zwischen Euglykämie und Hypoglykämie ist daher ebenfalls nicht möglich. Eine sinnvolle Anwendung der Uringlukosemessung ist nur vorstellbar in Fällen, in denen der Patient unwillig oder nicht in der Lage ist, die Blutzuckermessungen selbst vorzunehmen, oder

in Ländern, in denen Blutzuckerteststreifen nicht verfügbar und oder finanziell nicht tragbar erscheinen.

1.1.4.2 Orale Glukosetoleranztest (oGTT)

Bei Nachweis einer gestörten Nüchternglukose ist ein oGTT (► Tab. 1.3) durchzuführen. Je mehr Risikofaktoren vorliegen und je älter ein Patient ist, umso eher ist zur Erfassung einer Glukosestoffwechselstörung auch bei normaler Nüchternglukose ein oGTT zu empfehlen. Kontraindiziert ist der oGTT bei bereits diagnostiziertem Diabetes mellitus.

Tab. 1.3: Durchführung des oralen Glukosetoleranztests (nach WHO)

-
- mindestens 3-tägige Ernährung mit mehr als 150 g Kohlenhydraten/d
 - Durchführung am Morgen nach 10- bis 16-stündiger Nahrungskarenz, Patient sitzend oder liegend, Rauchverbot vor und während des Tests
 - zum Zeitpunkt 0 trinkt der Patient 75 g Glukose (oder äquivalente Menge hydrolysierte Stärke) in 250 bis 300 ml Wasser innerhalb von 5 min (Kinder erhalten 1,75 g/kg KG bis maximal 75 g)
 - Glukosebestimmung zu den Zeitpunkten 0 und 120 min (der 60-min-Wert ist nicht obligatorisch)
- Längeres Fasten oder eine Kohlenhydrat-Mangelernährung kann auch bei Gesunden zur pathologischen Glukosetoleranz führen. Eine Reihe von Medikamenten, wie z. B. Glukokortikoide, Epinephrin, Phenytoin, Diazoxid und Furosemid, kann die Glukosetoleranz verschlechtern.
-

HbA_{1c}: HbA_{1c} bezeichnet den Anteil des glykierten Hämoglobins, bei dem die Glykierung mit Glukose am N-terminalen Valin der β -Kette des Hämoglobin A (HbA) erfolgte. HbA₀ bezeichnet die unglykierte HbA-Fraktion und HbA₁ den Gesamtanteil des glykierten HbA. Dabei erfolgt die Glykierung auch an anderen Stellen des HbA und mit anderen Zuckern, wie z. B. Glukose-6-phosphat oder Fruktose-1,6-bisphosphat. Wegen der Erythrozytenüberlebenszeit von 120 d erhält man bei einer Messung des HbA_{1c}-Anteils am Hb eine Aussage über die Glukoseeinstellung der letzten 4–6 Wochen. Mit Hilfe eines Algorithmus kann daraus die mittlere Blutglukose errechnet werden. Die Analyse erfolgt mittels HPLC oder immunologischen und elektrophoretischen Methoden. Verkürzte Erythrozytenüberlebenszeiten, einige Hb-Varianten, Pharmaka, Chemikalien und eine erhöhte Harnstoffkonzentration bei niereninsuffizienten Patienten (Carbamylierung) stören die HbA_{1c}-Bestimmung methodenabhängig in unterschiedlichem Ausmaß. Seit Langem ist bekannt, dass die unterschiedlichen Meßsysteme und -verfahren in verschiedenen Laboratorien zu unterschiedlichen HbA_{1c}-Werten führen. Daher wurde bisher im Rahmen des „National Glycohemoglobin Standardization Program“ (NGSP) versucht, zumindest für zertifizierte Hersteller, Geräte und Methoden die HbA_{1c}-Werte abzugleichen bzw. zu standardisieren. Seit 2008 hat sich nun auch die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) dem neuen internationalen Konsens angeschlossen, eine neue massenspektrometrische Referenzmethode (International

Federation of Clinical Chemistry, IFCC) als Standardmethode für die Bestimmung von HbA_{1c} einzuführen. Die Ergebnisse des HbA_{1c} nach der neuen Referenzmethode werden in mmol/mol Hb angegeben. Die bisherigen HbA_{1c}-Werte (NGSP) in Prozent werden aber vorerst zusätzlich mit angegeben.

Diagnostische Kriterien des Diabetes mellitus (► Abb. 1.3): Bei Vorliegen von Symptomen des Diabetes mellitus und/oder erhöhtem Diabetes-Risiko (siehe unten) wird die nachfolgende Vorgehensweise von der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) empfohlen. In der neuen DDG-Leitlinie von 2011 wird zum ersten Mal die Verwendung des HbA_{1c}-Wertes zur Diabetesdiagnose empfohlen. Neben neueren epidemiologischen Untersuchungen zur Sensitivität und Spezifität des HbA_{1c}-Wertes als primäres Diagnostikum ist der Grund hierfür vor allem in der neuen Referenzmethode und der damit verbundenen internationalen Standardisierung der HbA_{1c}-Bestimmung zu sehen. Der HbA_{1c}-Wert kann aber weiterhin nicht zur Diabetesdiagnose eingesetzt werden, wenn mit Interferenzen (chemische Modifikationen des HbA_{1c}, Hämoglobinvarianten, veränderte Erythrozytenlebensdauer) zu rechnen ist. Auch in der Schwangerschaft ist die

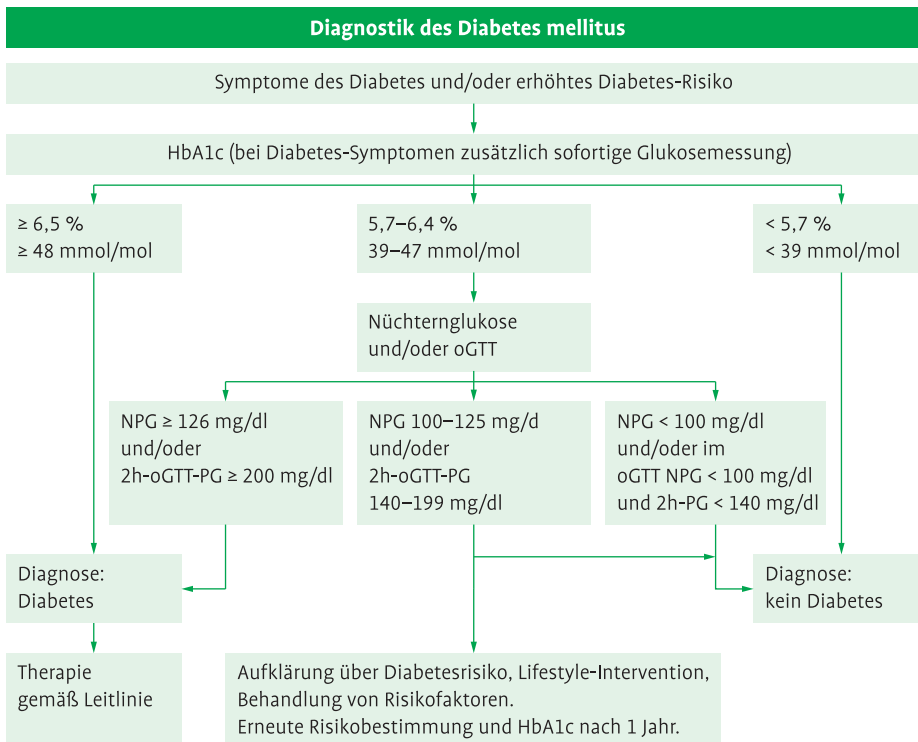


Abb. 1.3: Diagnostik des Diabetes mellitus.

Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes zur Diabetesdiagnose nicht geeignet. Das diagnostische Procedere ist in ► Abb. 1.3 dargestellt. Zur Messung von Glukose und HbA_{1c} dürfen auch nach der neuen Leitlinie nur standardisierte und qualitätsgesicherte Labormethoden eingesetzt werden – POCT (point-of-care-testing) -Methoden sind für diagnostische Zwecke ungeeignet. Zum Einsatz von POCT-Geräten zur Diagnose des Gestationsdiabetes siehe dort (► Kap. 12.1.2).

Bei einem HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ ($48 < \text{mmol/mol}$) kann die Diagnose Diabetes sofort gestellt, bei einem HbA_{1c} $< 5,7\%$ ($39 < \text{mmol/mol}$) ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit einem HbA_{1c} von 5,7 bis 6,4 % soll die Diagnose durch Messung der Glukose nach den herkömmlichen Kriterien erfolgen. Unter „abnormer Nüchternglukose“ wird dabei weiterhin der Bereich von Nüchternplasmaglukosewerten zwischen 100 und 125 mg/dl bezeichnet. Eine „gestörte Glukosetoleranz“ liegt vor, wenn bei Nüchternglukosewerten $< 126 \text{ mg/dl}$ der 2 h-Plasmaglukosewert im oGTT im Bereich 140–199 mg/dl liegt. Ein Nüchternplasmaglukosewert $\geq 126 \text{ mg/dl}$ und/oder ein 2h-Plasmaglukosewert im oGTT $\geq 200 \text{ mg/dl}$ führt zur Diagnosestellung Diabetes mellitus.

Der Nutzen eines bevölkerungsweiten Diabetes-Screenings ist bisher nicht nachgewiesen. Bei vorhandenen Risikofaktoren für einen Diabetes mellitus (z. B. Übergewicht, Hypertonie, Dyslipidämie, Verwandtschaft ersten Grades) sollte jedoch eine Diabetesdiagnostik durchgeführt werden. Zur genauen Ermittlung des Gesamtrisikos wurde von den Fachgesellschaften der „Deutsche Diabetes-Risiko-Test“ (DRT) entwickelt. Patienten mit einer abnormen Nüchternglukose und/oder gestörten Glukosetoleranz sollen über das Diabetes-Risiko aufgeklärt werden. Neben möglichen Lifestyle-Interventionen und Behandlung von Risikofaktoren soll nach einem Jahr eine erneute Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes erfolgen. Zum Screening von Gestationsdiabetes ► Kap. 12.1.2.

1.1.4.3 Zusätzliche Parameter

Lipide: Bei der Erstdiagnostik wird die Bestimmung von Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin sowie Triglyceriden empfohlen und soll bei Normalbefunden alle zwei Jahre wiederholt werden.

Albumin im Urin: Da die üblichen Urinteststreifen nur Proteinurien $> 300 \text{ mg/l}$ erfassen, sind sie für die Diagnose der Mikroalbuminurie ungeeignet. Qualitative/semiquantitative Albuminteststreifen können für ein Screening benutzt werden, sollten aber durch eine quantitative Labormethode bestätigt werden. Ab fünf Jahren Diabetesdauer bzw. spätestens vom 11. Lebensjahr an soll eine jährliche quantitative Bestimmung der Albuminausscheidung erfolgen. Bei der Albumin-Kreatinin-Ratio gelten als Nachweis einer Mikroalbuminurie Grenzwerte von 20–200 mg/g (Männer) bzw. 30–300 mg/g (Frauen).

Ketonkörper: Der Nachweis von β -Hydroxybutyrat, Acetoacetat, Aceton als „Ketonkörper“ im Blut und Urin dient in der Differenzierung metabolischer Azidosen zum

Nachweis einer diabetische Ketoazidose (DKA) . Mit den semiquantitativen Teststreifen für Urin werden meist nur Acetoacetat und Aceton erfasst und zeigen zudem die DKA (im Blut) zeitlich verzögert (im Urin) an. Daher ist die Bestimmung der Ketonkörper im Urin zur Diagnose und zum Monitoring einer DKA ungeeignet. Auch Blutketonbestimmungen im Blut, die auf der Nitroprussid-Methode (Nachweis von Acetoacetat und Aceton) beruhen, sollten nicht eingesetzt werden. Nur die spezifische Bestimmung von β -Hydroxybutyrat ist zur Diagnose und zum Monitoring einer DKA geeignet.

Insulin und Insulinvorstufen: Die Bestimmung von Insulin, Proinsulin und C-Peptid erfolgt im Rahmen von Funktionstests zur Beurteilung der frühen Insulinantwort, zur Abschätzung einer Insulin-Restsekretion oder in der Differentialdiagnostik der Hypoglykämien. In nicht eindeutigen Fällen kann die Bestimmung des C-Peptids zur Differenzierung zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes beitragen. Die Bestimmung von Insulin, Proinsulin und C-Peptid wird jedoch nicht für die routinemäßige Diagnostik oder Überwachung benötigt.

Auto-AK: Inselzellantikörper (ICA), Insulinautoantikörper (IAA), Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase der B-Zellen (GAD65A) und Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase (IA-2A) können beim Typ-1A-Diabetes mellitus nachgewiesen werden. Da weder eine Prävention möglich ist noch eine Intervention vor Manifestation stattfindet, wird ein generelles Screening nicht empfohlen. Auto-AK sollten nur bei speziellen Fragestellungen (z. B. Abklärung bei Diabetesmanifestation bis zum 1. Lebensjahr) oder wenn nach klinischen Kriterien die Patienten nicht klassifiziert werden können, untersucht werden. Bei einer klinisch eindeutigen Diagnose ist dagegen die Antikörperuntersuchung entbehrlich und verursacht unnötige Kosten.

Assoziierte Autoimmunerkrankungen: Bei Kindern und Jugendlichen soll bei Diabetesmanifestation und regelmäßig in ein- bis zweijährigen Abständen sowie bei entsprechenden Symptomen eine Bestimmung von TSH und der Schilddrüsenantikörper erfolgen. Zur gleichen Zeit soll auch auf das Vorliegen einer Zöliakie untersucht werden.

Genetische Untersuchungen: Eine routinemäßige Bestimmung von genetischen Markern kann zur Zeit nicht empfohlen werden. Aufgrund der hohen Bedeutung für die Therapie sollte jedoch bei begründetem Verdacht nach entsprechender Aufklärung und Beratung eine genetische Untersuchung der häufigsten MODY-Formen erfolgen. Ebenfalls sollte eine molekulargenetische Analyse bei ätiologisch nicht geklärtem neonatalem Diabetes mellitus und bei Diabetes mellitus, der sich bis zum 6. Lebensmonat manifestiert, durchgeführt werden. Auch eine genetische Beratung bei mitochondrialem Diabetes setzt die entsprechende Untersuchung voraus.

Tab. 1.4: Stellenwert der einzelnen Untersuchungsverfahren

HbA_{1c}	Blut	primär zur Diabetesdiagnostik geeignet (seit 2011), cave Methodik
Glukose	Blut	Bestimmung der Nüchternglukose und Verlaufswerte im oGTT, cave Präanalytik
	Urin	kein Stellenwert in der heutigen Labordiagnostik, außer Patient unwillig oder nicht in der Lage, Blutzuckermessungen selbst durchzuführen
Lipide	Blut	bei Erstdiagnostik und Verlaufskontrolle
Albumin	Urin	Diagnose der Mikroalbuminurie, quantitative Verfahren
Ketonkörper	Blut	als quantitative Bestimmung von β -Hydroxybutyrat hervorragend zur DKA-Beurteilung geeignet, jedoch nicht immer verfügbar
	Urin	als Urinteststreifen leicht verfügbar, jedoch analytische und pathophysiologisch bedingte Unzulänglichkeiten
Laktat	Blut	Diagnose der Laktatazidose, cave Präanalytik
Insulin, -vorstufen	Blut	bei spezielle Fragestellungen, keine routinemäßige Diagnostik
Auto-Ak	Blut	bei spezielle Fragestellungen, generelles Screening nicht empfohlen

1.2 Metabolisches Syndrom

Der Begriff des metabolischen Syndroms, zuerst auch Syndrom X oder Insulinresistenzsyndrom genannt, beschreibt das gemeinsame Auftreten von stammbetonter Adipositas, erhöhtem Glukoseplasmaspiegel, Dyslipidämie und essentieller Hypertonie. Erst 1998 gab es die erste international anerkannte Definition, zu der inzwischen vier weitere Definitionen mit den gleichen Risikofaktoren, aber unterschiedlicher Bewertung hinzugekommen sind. ► Tab. 1.5 zeigt die aktuelle Definition nach dem National Cholesterol Education Program (NCEP). Treffen mindestens 3 der 5 Kriterien zu, liegt ein metabolisches Syndrom vor. In Deutschland hat das metabolische Syndrom eine Prävalenz von knapp 25 % mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 56. und 65. Lebensjahr.

1.2.1 Pathophysiologie und Pathobiochemie des metabolischen Syndroms

An der Entwicklung des metabolischen Syndroms sind polygenetische Faktoren, Lebensgewohnheiten und Umwelteinflüsse beteiligt. Hyperkalorische Ernährung und Bewegungsmangel sind die wichtigsten beeinflussbaren Risikofaktoren, welche die pathophysiologisch im Mittelpunkt stehende Insulinresistenz verstärken. Die Insulinresistenz führt in der Skelettmuskulatur zu verminderter Glukoseaufnahme, in der

Tab. 1.5: Definition des metabolischen Syndroms (nach National Cholesterol Education Program [NCEP])

Risikofaktoren	Definierter Bereich
Adipositas	Bauchumfang
Männer	> 102 cm
Frauen	> 88 cm
Triglyceride	≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l)
HDL-Cholesterin	
Männer	< 40 mg/dl (1,0 mmol/l)
Frauen	< 50 mg/dl (1,3 mmol/l)
Blutdruck	≥ 130/> 85 mmHg
Nüchternblutzucker	≥ 110 mg/dl (6,0 mmol/l)

Leber zu verstärkter Glukoneogenese und im Fettgewebe zu vermehrter Lipogenese und Lipolyse. Dadurch kommt es einerseits zu erhöhten Plasmaglukosespiegeln, andererseits zur vermehrten Freisetzung von freien Fettsäuren, die durch die Erhöhung der VLDL-Synthese in der Leber zur Dyslipidämie mit hohen Triglycerid- und niedrigen HDL-Cholesterinwerten beitragen. Bei der Entstehung des metabolischen Syndroms ist die Fettverteilung und nicht die Gesamtfettmasse ausschlaggebend. Die Ursache liegt bei den viszeralen Fettzellen, die sich hinsichtlich der Sekretion von Adipokinen, Zytokinen und anderen Signalproteinen sowie der Expression von Rezeptoren stark von anderen Fettzellen unterscheiden. Insulinresistenz und viszerale Adipositas haben über eine Steigerung der Sympathikusaktivität additive Effekte bei der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie.

Phänotypisches Charakteristikum ist ein stammbetontes abdominelles Fettverteilungsmuster. Das Vollbild der Erkrankung entwickelt sich langsam und geht mit einem hohen Risiko für Gefäßkomplikationen einher. Daher kommt der Früherkennung und -intervention sowie der Prävention hohe Bedeutung zu. Die Therapie liegt vorrangig im Bereich der Lebensführung (Ernährung, Normalisierung des Körpergewichts, regelmäßige körperliche Bewegung). Eine medikamentöse Behandlung erfolgt symptomorientiert.

Merke: Das metabolische Syndrom gilt als wichtigste Vorstufe für Typ-2-Diabetes und für kardiovaskuläre Erkrankungen und beschreibt das gemeinsame Auftreten von stammbetonter Adipositas, erhöhtem Plasmaglukosespiegel, Dyslipidämie und essentieller Hypertonie.

1.2.2 Labordiagnostik des metabolischen Syndroms

Die Basisdiagnostik umfasst den Nüchternblutzucker (erhöht), Gesamtcholesterin (erhöht), HDL-Cholesterin (erniedrigt) und LDL-Cholesterin (erhöht), Triglyceride (erhöht), Harnsäure (erhöht), Fibrinogen (erhöht) und Albumin im Urin (erhöht). Im Rahmen der erweiterten Diagnostik können noch Nüchterninsulin, oGTT, PAI-1, Faktor VII und vWF bestimmt werden. Veränderungen der Parameter der Gerinnung/Fibrinolyse zeigen die enge Beziehung zu atherosklerotischen Komplikationen. Die Mikroalbuminurie ist ein wichtiger Prädiktor kardiovaskulärer Erkrankungen.

1.3 Hypoglykämie

1.3.1 Pathophysiologie und Pathobiochemie der Hypoglykämie

Hypoglykämien können bei Diabetikern und bei Nichtdiabetikern auftreten. Die bei Weitem häufigste Ursache einer Hypoglykämie sind Therapiefehler bei Diabetikern (► Kap. 1.1.2), insbesondere bei Patienten mit intensivierter Insulintherapie oder bei Typ-2-Diabetikern, die mit Sulfonylharnstoffen behandelt werden. Hypoglykämien im Nüchternzustand sind selten und deuten auf organische Ursachen hin, während die häufigeren postprandialen Hypoglykämien auf funktionelle Störungen hinweisen. Aufgrund der eingeschränkten Kapazität zur Glukoneogenese und geringeren Glykogenreserven sind Diabetes-unabhängige Hypoglykämien bei Kleinkindern häufiger als bei Erwachsenen. Die Ursache dafür sind oft angeborene Enzymdefekte im Kohlenhydratstoffwechsel (► Kap. 1.7, 1.8). Bei Nichtdiabetikern mit Hypoglykämiesymptomen sind Alkoholismus und Sepsis die häufigsten Diagnosen bei Klinikaufnahme (► Tab. 1.6). Insulinome sind sehr seltene, insulinproduzierende Tumoren, deren Erkennung aufgrund ihrer Bedeutung für den Patienten aber extrem wichtig ist. Hypoglykämien treten hierbei vorwiegend im Nüchternzustand auf, manchmal nüchtern und postprandial und fast nie nur postprandial. Insulinome treten fast ausschließlich im Pankreas und dann meist solitär (ca. 80 %) auf und sind sehr selten (1–2 %) ektop lokalisiert. Sie können auch im Rahmen der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 in Form multipler Mikro- und Makroadenome auftreten.

Bei Gesunden wird bei konstanter Nahrungszufuhr der Blutzucker in engen Grenzen (60–100 mg/dl) konstant gehalten. Ein Blutglukoseabfall unter einem bestimmten Schwellenwert bewirkt eine Sekretion gegenregulatorischer Hormone. Erste und wichtigste Antwort bei einer Hypoglykämie ist die Ausschüttung von Glukagon. Innerhalb weniger Minuten stimuliert es die hepatische Glykogenolyse und Glukoneogenese. Solange Glukagon ausreichend vorhanden ist, ist Adrenalin, das ebenfalls die Glykogenolyse aktiviert, nicht erforderlich. Bei länger bestehender Hypoglykämie werden auch Wachstumshormon und Cortisol vermehrt sezerniert.

Tab. 1.6: Übersicht Hypoglykämien

Ätiologie	Pathogenese
pankreatisch Insulinom, PPHI	Hyperinsulinismus
extrapankreatische Tumoren Leberkarzinom, mesenchymale Tumoren	Sekretion von Faktoren mit insulinähnlicher Wirkung (z. B. IGF-II)
Endokrinopathien Nebennierenrindeninsuffizienz Hypophyseninsuffizienz (partiell/total)	Ausfall/Mangel kontrainsulinärer Hormone Cortisolmangel ACTH-, GH-Mangel
alkoholinduzierte bzw. hepatische Hypoglykämie	Störung der Glukosespeicherung und -neusynthese durch schwere Leberparenchymschäden; Alkohol hemmt die Glukoneogenese direkt
medikamentös, toxisch Insulin, Sulfonylharnstoffe, Salicylate	Insulin (direkt, Stimulation der Sekretion) Hemmung der Glukoneogenese
Hypoglycaemia factitia	Selbstverabreichung von blutzuckersenkenden Mitteln, willentliche Verursachung der Blutzuckersenkung durch Patienten
reaktiv nach Gastrektomie, aber auch funktionell	rasche Magenentleerung mit schnellem Blutglukoseanstieg und konsekutivem Hyperinsulinismus
Autoimmunsyndrome Insulin-Autoimmunsyndrom Insulinrezeptor-AK	Freisetzung des AK-gebundenen Insulins AK mit insulinmimetischer Wirkung
angeborene Stoffwechselkrankheiten Glykogenosen hereditäre Fruktoseintoleranz	Enzymdefekte Enzymdefekte

Die Schwellenwerte für die Aktivierung gegenregulatorischer Hormone liegen üblicherweise höher als die für die Entwicklung bzw. Wahrnehmung von Hypoglykämiesymptomen. Es werden adrenerge und neuroglykopenische Symptome unterschieden (► Tab. 1.7). Adrenerge Symptome treten bei Blutzuckerwerten unter 55–60 mg/dl auf und werden durch Stimulation des autonomen Nervensystems verursacht. Neuroglykopenische Symptome beruhen auf einer ungenügenden Versorgung des Gehirns mit Glukose und treten bei Werten unter 45–48 mg/dl auf. Blutzuckerwerte unter 40 mg/dl führen konsekutiv zur Lethargie, Koma, Konvulsionen und schließlich zum Tod. Das Insulinom ist durch ein buntes Krankheitsbild gekennzeichnet, bei dem neuroglykopenische Symptome und häufigere hypoglykämische Komata im Vordergrund stehen.

Bei vollständigem Bewusstsein des Patienten kann durch Gabe (trauben)zuckerhaltiger Getränke eine akute Hypoglykämie kurzfristig beendet werden. Bei bewusst-

losen Patienten wird entweder Glukose intravenös oder eine Dosis Glukagon intramuskulär verabreicht.

Merke: Hypoglykämien können bei Diabetikern und Nichtdiabetikern auftreten. Bei Klinikaufnahme sind Diabetes mellitus, Alkoholismus und Sepsis die häufigsten Diagnosen bei Hypoglykämiesymptomen. Es kommen Nüchternhypoglykämien mit/ohne Hyperinsulinismus und postprandiale Hypoglykämien vor. Hypoglykämien bei Neugeborenen/Kleinkindern sind häufiger als bei Erwachsenen und beruhen oft auf angeborenen Enzymdefekten im Kohlenhydratstoffwechsel.

Tab. 1.7: Hypoglykämiesymptome

Adrenerge Symptome (autonomes Nervensystem)	Neuroglykopenische Symptome (kortikale/subkortikale Funktionen)
Blutzucker < 55–60 mg/dl	Blutzucker < 45–48 mg/dl
Schwitzen	Schwindel
Zittern	Kopfschmerzen
Unruhe	Konzentrationsschwäche
Heißhunger	Doppelbilder
Herzklopfen	Denk- und Sprechstörungen
Angst	Verwirrtheit
Blässe	auffälliges/aggressives Verhalten
Übelkeit	Krämpfe, Lähmungen

1.3.2 Labordiagnostik der Hypoglykämie

Neben der sorgfältigen Anamnese reicht in den meisten Fällen die Bestimmung der Blutglukose zur Diagnose einer Hypoglykämie. Aufgrund der Fehlermöglichkeiten bei der Blutglukosebestimmung sollten erniedrigte Werte kritisch hinterfragt werden. Der Standardtest zur Abklärung primärer Hypoglykämien ist der **Hungertest** über 72 h unter stationären Bedingungen und ständiger Überwachung des Patienten. Nach der letzten Nahrungsaufnahme werden alle nichtessentiellen Medikamente abgesetzt. Unter Zufuhr kalorienfreier Flüssigkeit (21/24 h) werden alle 4 h die Blutzuckerwerte bestimmt und Proben für die Bestimmung von Insulin, C-Peptid oder Sulfonylharnstoffen asserviert. Bei Blutzuckerwerten < 50 mg/dl werden Kontrollen im Abstand von 15–60 min durchgeführt, bei Werten < 40 mg/dl und Auftreten adrenerger und neuroglykopenischer Symptome wird der Versuch abgebrochen. Das Fehlen von Symptomen und Blutzuckerwerte > 50 mg/dl schließen eine hypoglykämische Störung aus.

Bei erniedrigten Blutzuckerwerten und Verdacht auf eine selbstinduzierte Hypoglykämie (**Hypoglycaemia factitia**) müssen Insulin, C-Peptid und Sulfonylharnstoffe im Serum gemessen werden. Nach Insulininjektion finden sich bei hohen Insulinspiegeln niedrige C-Peptidkonzentrationen, die Einnahme von Sulfonylharnstoffen kann bei hohen Insulin- und C-Peptidkonzentrationen nur durch direkte Bestimmung der Medikamente im Serum/urin nachgewiesen werden.

Bei Verdacht auf **reaktive Hypoglykämie** wird ein 5-stündiger oGTT durchgeführt, bei dem Glukose und Insulin in 30-minütigem Abstand bestimmt werden. Eine überschießende Insulinantwort kann nach 3–5 h zu einem Abfall der Blutzuckerwerte bis in den hypoglykämischen Bereich führen. Aufgrund geringer Sensitivität/Spezifität schließt ein unauffälliges Testergebnis eine reaktive/organische Hypoglykämie nicht aus.

Für die Diagnose des **Insulinoms** sind inadäquat hohe Insulinspiegel (auch C-Peptid und fast immer Proinsulin) beim Hungertest entscheidend. Der Insulin/Glukose-Quotient ($> 0,30 \text{ } (\mu\text{U/ml})/(\text{mg/dl})$) ist charakteristischerweise erhöht. Die Lokalisationsdiagnostik (Insulinbestimmung in Proben aus abführenden Venen, Endosonographie, Angio-CT) ist für die Diagnosesicherung nicht notwendig, erleichtert aber das Auffinden des Tumors für die operative Entfernung.

1.4 Laktatazidose

1.4.1 Pathophysiologie und Pathobiochemie der Laktatazidose

Die **Laktatazidose** ist die häufigste metabolische Azidose (► Kap. 10.2). Sie liegt vor, wenn der pH-Wert im Blut erniedrigt ($\text{pH} < 7,36$) und (in Abgrenzung zur metabolischen Azidose anderer Ursachen) die Laktatkonzentration im Blut erhöht ist ($> 5 \text{ mmol/l}$). Können die bei der vermehrten Laktatbildung anfallenden H^+ kompensiert werden ($\text{pH} > 7,35$), spricht man von einer **Hyperlaktatämie**. Laktat ist das Endprodukt des anaeroben Glukosestoffwechsels. Es kann sauerstoffabhängig in den Citratzyklus eingeschleust oder der Glukoneogenese zur Verfügung gestellt werden. Während die Laktatbildung in allen Geweben stattfindet, beschränkt sich die Verstoffwechselung im Wesentlichen auf Leber, Niere und Gehirn. Alle Störungen der Sauerstoffversorgung und/oder -verwertung können zu einer Hyperlaktatämie mit konsekutiver Laktatazidose führen. Aufgrund der Gleichgewichtsreaktionsgleichung



ist bei hohen Pyruvatkonzentrationen (vermehrte Glykolyse z. B. bei Muskelarbeit), bei hohen NADH-Konzentrationen (vermehrte Fettsäureverstoffwechselung bei Ketoazidose) und bei allen Azidosen mit einer vermehrten Laktatproduktion zu rechnen.

Die Hyperlaktatämien werden in die erworbenen Formen Typ A (anaerob) und Typ B (aerob) und in hereditäre Formen unterteilt. Beim **Typ A** liegt aufgrund **mangelnder Sauerstoffversorgung der Gewebe** eine vermehrte Laktatproduktion vor. Ursachen der Gewebehypoxie sind verminderte Gewebedurchblutung (z. B. durch verminderten Gefäßtonus, erhöhte Gefäßpermeabilität, Linksherzversagen, vermindertes Herzminutenvolumen) oder eine reduzierte arterielle Sauerstoffsättigung. **Metabolische Ursachen** und/oder eine **verminderte Laktatelimination** sind Ursachen des **Typ B**. Hierunter fallen schwere Infektionen (Malaria, Cholera), Sepsis, Neoplasien, Niereninsuffizienz, starke Leberfunktionseinschränkungen, diabetische Ketoazidose, Medikamente (Biguanide, Salicylate, Paracetamol), toxische Substanzen (Alkohol, Methanol, Ethylenglykol, Zyanid) und Vitamin-B-Mangel. Auch starke Muskelarbeit und epileptische Anfälle können zu einer Hyperlaktatämie vom Typ B führen. Zu den **hereditären Formen** gehören mitochondriale Myopathien (Mangel an Pyruvatdehydrogenase, Cytochromoxidase, Carnitin-Palmityl-Transferase), Formen der Glykogenspeicherkrankheiten (► Kap. 1.8) und der Fruktose-1,6-Biphosphatase- (► Kap. 1.7) oder Pyruvatcarboxylasemangel.

Patienten mit Laktatazidose zeigen keine eindeutigen klinischen Symptome. Häufig wird über Übelkeit, Oberbauchschmerzen und Muskelschwäche geklagt. Mit zunehmender Ausprägung der Laktatazidose finden sich Hyporeflexie, Bewusstseinseintrübung und Kussmaul-Atmung. Eine erfolgreiche Therapie ist nur bei Beseitigung der auslösenden Ursache möglich.

Merke: Die Laktatazidose ist die häufigste metabolische Azidose. Beim Typ A (anaerob) liegen aufgrund mangelnder Sauerstoffversorgung eine erhöhte Laktatproduktion und beim Typ B (aerob) eine verminderte Laktatelimination und/oder metabolische Ursachen vor.

1.4.2 Labordiagnostik der Laktatazidose

Die Laktatazidose geht wie die diabetische und alkoholische Azidose mit einer erweiterten Anionenlücke einher, zeigt aber keine Erhöhung der Ketonkörper. Labordiagnostische Untersuchungen beinhalten die Bestimmung/Verlaufskontrolle von Laktat, des Säure-Basen-Status, Ketonkörper im Urin und/oder Serum und die Berechnung der Anionenlücke. Zusätzlich sollten Leber- und Nierenfunktion überwacht werden. Die Bestimmung von Pyruvat bzw. das Laktat/Pyruvat-Verhältnis können bei speziellen Fragestellungen, vor allem bei den hereditären Formen, sinnvoll sein.

1.5 Kohlenhydratmalassimilation

Malassimilation (► Kap. 5.4) ist eine verminderte Nährstoffausnutzung aufgrund unterschiedlichster Störungen im Verdauungstrakt und stellt den Oberbegriff für

Maldigestion und Malabsorption dar. Unter **Maldigestion** versteht man eine gestörte intraluminale Verdauung der Nahrungsbestandteile zu resorbierbaren Komponenten, im Fall der Kohlenhydrate also zu Mono-, Di-, und Oligosacchariden. Die Ursachen können im Bereich des Magens (Magenresektion), des Pankreas, der Leber bzw. der Gallenwege sowie in angeborenen Enzymdefekten (z. B. Laktoseintoleranz) liegen. Unter **Malabsorption** versteht man eine gestörte Aufnahme und/oder einen gestörten Abtransport von zuvor aufgespaltenen Nahrungsbestandteilen durch Enterozyten. Pathophysiologisch sind also Malabsorption und Maldigestion zwei völlig unterschiedliche Phänomene, aber beides ist so miteinander verbunden und voneinander abhängig, dass in der klinischen Praxis Malabsorption als Überbegriff für beide pathophysiologischen Phänomene benutzt wird. Die häufigsten Assimilationsstörungen stellen die Laktoseintoleranz und Fruktosemalabsorption dar. Viel seltener kommt ein Mangel an Saccharase, Maltase oder Isomaltase vor. Eine ursächliche Therapie gibt es nicht und die Patienten müssen je nach Schweregrad und betroffenem Kohlenhydrat eine lebenslange Diät einhalten.

1.6 Galaktosämie

1.6.1 Pathophysiologie und Pathobiochemie der Galaktosämie

Laktose stellt für Neugeborene die Hauptenergiequelle dar und wird im Darm in Glukose (Glu) und Galaktose (Gal) gespalten. Kann Gal nicht weiter abgebaut werden, so reichert es sich im Blut an. Die Galaktosämie ist die häufigste angeborene Störung des Kohlenhydratstoffwechsels. Die Vererbung der verschiedenen Formen erfolgt autosomal-rezessiv. Wichtig für die Behandlung ist in allen Fällen der Ersatz der laktosehaltigen Muttermilch durch laktose- und galaktosefreie Ersatzprodukte. Bei handelsüblicher „laktosefreier Milch“ ist die Laktose nur in Gal und Glu gespalten worden (für Patienten mit Laktoseintoleranz). Diese Milchprodukte eignen sich nicht für Galaktosämiepatienten.

Eine Galaktosämie beruht auf einem partiellen oder vollständigen **Mangel an Enzymen** des Gal-Stoffwechsels. Am häufigsten ist ein Mangel (vollständig/teilweise) der **Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase (GALT)**. Er tritt bei 1 von 40.000 Neugeborenen (Mitteleuropa) auf und hat eine schwere Symptomatik (klassische Galaktosämie). Zwei weitaus seltenere Formen sind der Mangel an Galaktokinase oder UDP-Galaktose-4-Epimerase. Bei diesen beiden Enzymen verursachen nur vollständige Mangelzustände eine ähnlich schwere Symptomatik. Der GALT-Mangel führt zur **Anreicherung von Galaktose-1-Phosphat (Gal-1-P)** in Leber, Gehirn, Niere und Erythrozyten und ruft dort toxische Schädigungen hervor. Durch die Ablagerung von Gal-1-P im Gehirn kommt es bei unerkannt fortschreitenden Fällen zu einer Störung der geistigen Entwicklung mit Intelligenzminderung. Aufgrund des Überangebots von Gal kommt es in der Augenlinse zur Umwandlung von Gal

in seinen Alkohol Galaktitol und führt dort zur Ausbildung eines kindlichen Katarakts. Die frühzeitige Ausbildung eines Katarakts tritt bei allen Formen der Galaktosämie auf. Für den seltenen Galaktokinasemangel stellt der Katarakt das einzige konstante Symptom dar.

Der GALT-Mangel und der vollständige Epimerasemangel manifestieren sich nach dem Beginn der Zufuhr von Gal in Form von Muttermilch oder Säuglingsnahrung und gehen mit Trinkschwäche, Gewichtsabnahme, Erbrechen, Diarrhö und Hypoglykämie einher. Weiterhin fallen Hepatomegalie, Ikterus, Zeichen einer Gerinnungsstörung und einer metabolischen Azidose auf. Die Apathie der Neugeborenen nimmt zu. Sie können schließlich im Leberkoma versterben.

Merke: Die Galaktosämie beruht auf einem Mangel an Enzymen des Gal-Stoffwechsels. Der häufigste Mangel betrifft die GALT (1 : 40.000) und zeigt eine schwere Symptomatik (klassische Galaktosämie). Die Untersuchung auf Galaktosämie ist Bestandteil des Neugeborenen-Screenings.

1.6.2 Labordiagnostik der Galaktosämie

Neugeborenen-Screening (Vollblut getrocknet auf Filterpapier): Substratbestimmung (Gal, Gal-1-P): Es werden alle drei Enzymstörungen erfasst. Enzymanalyse (Beutler-Test): Der häufigste Enzymmangel, nämlich der GALT-Mangel, wird dadurch erkannt. Kinase- und Epimerasemangel werden damit nicht diagnostiziert.

Bestätigende Tests bei auffälligem Screeningbefund: Gal und Gal-1-P im Plasma; Enzymaktivitäten in Erythrozyten, Elektrophorese zur genauen Typisierung, Mutationsanalyse (GALT-Gen).

Bei klinischem Verdacht auf Galaktosämie: Die Erhöhung reduzierender Zucker im Urin (Galaktosurie) und von Gal/Gal-1-P im Plasma sind wegweisend. Zusätzlich sind erhöhte Transaminase- und Bilirubinwerte sowie erniedrigte Quick- und Antithrombin III-Werte möglich.

1.7 Hereditäre Fruktoseintoleranz (HFI)

1.7.1 Pathophysiologie und Pathobiochemie der HFI

Die seltene HFI ist nicht mit der in Mitteleuropa relativ häufig vorkommenden Fruktosemalabsorption (► Kap. 5.4.2) zu verwechseln. Im Gegensatz zu dieser genügt bei der HFI eine fruktosearme Diät nicht, sie muss streng fruktosefrei sein. Fruktose (Fru) wird in der Leber durch das Enzym Fruktokinase in D-Fruktose-1-Phosphat (Fru-1-P) umgewandelt. Fru-1-P wird durch die Aldolase in Glycerinaldehyd und Dihydroxyace-

tonphosphat gespalten, die danach für die Glykolyse, Glukoneogenese und die Triglyceridsynthese bereitstehen. Fru-1-P ist ein effektiver Inhibitor mehrerer wichtiger Enzyme des Kohlenhydratstoffwechsels.

Bei der HFI führen **Mutationen im Gen für Aldolase B (ALDO B)** zu einem Enzymmangel. Hierdurch kommt es nach Zufuhr von Fru zur Akkumulation des toxischen Metaboliten Fru-1-P. Durch Hemmung von Glukoneogenese und Glykogenolyse kann es zu Hypoglykämien mit komatösen Zuständen, Zittern, Schweißausbrüchen sowie Magen-Darm-Beschwerden kommen. Die Symptome manifestieren sich bereits im Säuglingsalter, wenn mit der Zufütterung von Fruchtzucker begonnen wird. Bei chronischer Exposition kommt es zu Gedeihstörung und Leberzirrhose. Vier häufige Varianten im ALDO-B-Gen sind für 85 % der HFI-Fälle in der europäischen Bevölkerung (Inzidenz 1 : 20.000) verantwortlich und werden autosomal-rezessiv vererbt.

Eine weitere Form ist der **Fruktose-1,6-bisphosphatase-(FBP1-)Mangel**. Dabei handelt es sich um eine seltene hereditäre Störung der Glukoneogenese. Es kommt zur Akkumulation von Fruktose-1,6-bisphosphat in der Leber, wodurch die Enzyme der Glukoneogenese inhibiert werden. Die Folge sind Hypoglykämien bis zum Koma, metabolische Azidose, Übelkeit, Zittern sowie Krampfanfälle und Glycerolurie. Der FBP1-Mangel beruht auf über 10 verschiedenen Mutationen im FBP1-Gen und wird autosomal-rezessiv vererbt. Die Störung tritt weltweit mit einer Häufigkeit von 1 : 20.000 auf. Sowohl ALDO B als auch FBP1-Mangel stellen unbehandelt im Säuglingsalter potentiell lebensbedrohliche Situationen dar. Im weiteren Verlauf treten progrediente Organschäden (v.a. Leber, Niere) auf.

1.7.2 Labordiagnostik der HFI

Bei einem Verdacht auf HFI muss vor der Durchführung eines H_2 -Atemtests (► Kap. 5.4.1) gewarnt werden, da bei HFI-Patienten während des Fruktosebelastungstests schwere hypoglykämische Reaktionen auftreten können. Die Diagnose der HFI erfolgt durch eine molekulargenetische Untersuchung auf die drei häufigsten Mutationen des Aldolase-B-Gens (A149P, A174D und N334K).

Merke: Die **Fruktosemalabsorption** (intestinale Fruktoseintoleranz) kommt in Mitteleuropa relativ häufig vor und ist nicht mit der sehr viel selteneren **hereditären Fruktoseintoleranz (HFI)** aufgrund von Mutationen im Fruktaldolase-B-Gen zu verwechseln. Eine unbehandelte HFI stellt im Säuglingsalter potentiell eine lebensbedrohliche Situation dar, deren Behandlung in einer **streng fruktosefreien Diät** besteht.

1.8 Glykogenspeichererkrankungen – Glykogenosen

1.8.1 Pathophysiologie und Pathobiochemie der Glykogenosen

Glykogen ist eine leicht mobilisierbare Speicherform der Glukose. Die Regulation der Synthese und des Abbau von Glykogen sind für die Blutzuckerhomöostase von großer Bedeutung. Sinkt der Blutzucker ab, wird in der Leber Glukose aus Glykogen freigesetzt. In den Muskeln kann Glykogen selbst als Energielieferant genutzt und in den Muskelstoffwechsel eingeschleust werden.

Die Glykogenspeicherkrankheiten (**Glykogenosen**) werden durch genetische Defekte im Glykogenmetabolismus verursacht. Mit Ausnahme einer X-chromosomal vererbten Form des Phosphorylasekinase-Mangels liegt den verschiedenen Typen ein autosomal-rezessiver Erbgang zugrunde. Defekte von über 20 verschiedenen Enzymen bzw. deren Untereinheiten oder Isoformen sind beschrieben worden. Das Glykogen kann dadurch in seiner Konzentration, seiner Struktur oder in beidem verändert vorliegen. Es lagert sich in Leber, Nieren, Skelettmuskel, Herz, ZNS oder anderen Organen ab. Man kennt inzwischen 13 verschiedene Typen der Glykogenosen, die mit den römischen Ziffern I–XIII bezeichnet werden. Dabei ist der Typ I die häufigste Leberglykogenose, Typ II die häufigste Muskelglykogenose. Insgesamt sind Glykogenosen sehr seltene Erkrankungen, etwa eines von 100.000 Kindern kommt mit der häufigsten Form, der Typ I-Glykogenose zur Welt. Die Inzidenz aller Typen zusammen beträgt 1 : 25.000.

In Abhängigkeit vom Typ und Schweregrad (hetero- oder homozygote Störung) unterscheiden sich die Krankheitsbilder (► Tab. 1.8). Leber und Muskel stehen im Vordergrund der klinischen Symptomatik, da hier die größten Glykogenspeichermengen vorhanden sind. Patienten mit einer **Leberglykogenose** (I, III, VI) besitzen häufig eine vergrößerte Leber, in der vermehrt Glykogen oder Fett gespeichert wird, und neigen vermehrt zu Hypoglykämien. Da das Glykogen im Muskel überwiegend zur Energiegewinnung für Muskelkontraktionen dient, zeigen Patienten mit einer **Muskelglykogenose** als gemeinsame Symptome belastungsabhängige Muskelschwäche, Muskelkrämpfe und Muskelschwund. Die Therapien reichen von häufiger und/oder kontinuierlicher Glukosezufuhr zur Vermeidung von Hypoglykämien (Typ 1), proteinreicher und fettarmer Ernährung bei Muskelbeteiligung (Typ III) über Enzyzersatztherapie (Typ II) bis hin zur Lebertransplantation (Typ IV).

Merke: Die Glykogenosen werden durch genetische Defekte im Glykogenmetabolismus verursacht. Von den 13 Typen stellt der Typ I die häufigste Leberglykogenose mit Hypoglykämiesymptomatik und Typ II die häufigste Muskelglykogenose mit Muskelschwäche, -schwund und -krämpfen dar.

Tab. 1.8: Glykogenosen Typ I, II, III und VI (> 90 % der klinischen Fälle)

Typ	Haupt-organ	Klinik	Glukose	Laktat	Ketonurie	ALT, AST	Transglutaminase CK
I	Leber	Hepatomegalie Blutungsneigung Minderwuchs	↓↓↓	↑↑		(↑)	↑↑
II	Muskel	Herzinsuffizienz Muskelhypotonie					(↑)–↑↑↑
III	Leber	Hepatomegalie Minderwuchs	↓↓		↑↑	↑↑	↑↑
VI	Leber	Hepatomegalie Minderwuchs Puppengesicht	↓		↑	↑	↑ (↑)

1.8.2 Labordiagnostik der Glykogenosen

Die Diagnose erfolgt durch die quantitative Bestimmung und die histologische Beurteilung der Verteilung des Glykogens in Leber oder Muskel sowie durch Aktivitätsbestimmungen von Enzymen und molekulargenetisch (Mutationsanalysen). Der Nachweis der Enzymaktivität erfolgt in Abhängigkeit vom Typ der Glykogenose in Leukozyten, Erythrozyten, Fibroblasten, Leber- oder Muskelbiopsaten. Entsprechend den verschiedenen Manifestationen der Glykogenosen haben zusätzliche Laboruntersuchungen zu erfolgen (► Tab. 1.8). Mithilfe einer Fruchtwasser- oder Chorionzottenuntersuchung lässt sich der Gendefekt bereits im Mutterleib nachweisen. Wegen des Risikos für das Ungeborene wird die vorgeburtliche Diagnostik nur durchgeführt, wenn die Eltern bereits ein an einer Glykogenose erkranktes Kind haben und damit Überträger sind.

1.9 Kongenitaler Hyperinsulinismus – Nesidioblastose

Der persistierende kongenitale Hyperinsulinismus (persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy, **PHHI**, **Nesidioblastose**) ist die häufigste Ursache persistierender/rezidivierender Hypoglykämien im Säuglingsalter aufgrund **exzessiv hoher Insulinsekretion**. In der nordeuropäischen Bevölkerung wird die Inzidenz des kongenitalen Hyperinsulinismus auf 1 : 40.000 geschätzt. Charakteristisch für einen Hyperinsulinismus sind ein hoher Glukosebedarf zur Aufrechterhaltung der Euglykämie (meist deutlich > 10 mg/kg/min), ein erhöhter Insulinwert in der Hypoglykämie sowie ein unzureichender Anstieg von freien Fettsäuren/Ketonkörpern in der Hypoglykämie.

mie durch eine gehemmte Lipolyse/Ketogenese. Die **schwere neonatale Form des Hyperinsulinismus** wird häufig durch autosomal-rezessive Mutationen im Sulfonylharnstoff-Rezeptorgen (SUR1) oder im Gen des ATP-sensitiven Kaliumkanals (KIR6.2) der pankreatischen Betazellen verursacht. Die autosomal-dominanten Mutationen im Glukokinase-Gen (GCK) oder Glutamatdehydrogenase-Gen (GLUD1) sind mit einem mildereren klinischen Verlauf assoziiert. Eine molekulargenetische Untersuchung ist klinisch relevant, da sich die Therapieansätze in Abhängigkeit von der Mutation unterscheiden. Patienten mit Mutationen im KIR6.2- bzw. SUR1-Gen sprechen meist unzureichend auf eine medikamentöse Therapie mit einem Kaliumkanalöffner (z. B. Diazoxid) an, während Patienten mit dominantem Hyperinsulinismus hiervon deutlich profitieren.

Zusammenfassung

Im Mittelpunkt der verschiedenen **Diabetes-mellitus**-Formen (z. B. Typ 1, Typ 2, MODY, mitochondrialer Diabetes, GDM) steht eine chronische **Hyperglykämie** infolge einer Dysregulation des Glukosestoffwechsels. Durch eine autoimmune Zerstörung der Insulin-produzierenden B-Zellen des Pankreas tritt in jungen Lebensjahren der **Typ-1-Diabetes** (absoluter Insulinmangel) auf. Der **Typ-2-Diabetes** (relativer Insulinmangel) entwickelt sich aus einer gestörten Insulinsekretion und/oder einer Insulinresistenz. Ursachen der meist im späteren Lebensalter auftretenden Erkrankung sind neben einer genetischen Komponente v.a. mangelnde körperliche Aktivität neben Übergewicht und falscher Ernährung. Lebensbedrohliche akute Stoffwechselkomplikationen des Diabetes mellitus sind **Hypoglykämie** sowie das Coma diabeticum (**ketoazidotisches Koma** bei Typ-1-Diabetes, **hyperosmolares Koma** bei Typ-2-Diabetes). Spätkomplikationen des Diabetes mellitus entstehen durch Veränderungen an den Blutkapillaren (**Mikroangiopathien**, z. B. Retino-, Nephro-, Neuropathien) oder durch atherosklerotische Veränderungen (**Makroangiopathien**, z. B. KHK). Die **Labordiagnostik des Diabetes mellitus** beinhaltet Glukose, oGTT, HbA_{1c}, Lipide, Albumin im Urin, Ketonkörper (Differenzierung von metabolischen Azidosen) und Insulin sowie unter speziellen Fragestellungen Proinsulin, C-Peptid, spezifische Auto-AK und genetische Untersuchungen (z. B. zur Differenzierung von MODY-Subtypen). Das **metabolische Syndrom**, die wichtigste Vorstufe für Typ-2-Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen, ist durch stammbetonte Adipositas, Plasmaglukosespiegel↑, Dyslipidämie und essentielle Hypertonie charakterisiert. Diagnostische Marker sind Nüchternblutzucker↑, Fettstoffwechselmarker (HDL↓, Cholesterin↑, LDL↑), Harnsäure↑, Fibrinogen↑ sowie Albumin im Urin↑. Ursachen für **Hypoglykämien** (nüchtern/postprandial, ± Hyperinsulinismus, Nachweis durch Blutglukose) sind oft Therapiefehler bei Diabetikern, Tumoren (z. B. Insulinom), Endokrinopathien, medikamentös oder toxisch bedingt, reaktiv (z. B. nach Gastrektomie) sowie Alkoholismus und Sepsis bei Nichtdiabetikern. Bei Kindern überwiegen die angeborenen Enzymdefekte (HFI, PHHI). **Laktatazidosen** (metabolische Azidose durch Laktatanstieg, Differentialdiagnose zur Ketoazidose) können durch eine erhöhte Laktatproduktion (Typ A; anaerob) oder durch eine verminderte Laktatelimination bzw. metabolische Ursachen (Typ B; aerob) hervorgerufen werden. Diagnostische Parameter sind Laktat, Säure-Base-Status, erweiterte Anionenlücke, Ketonkörper im Urin/Serum. Zu den Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels gehören darüber hinaus **Malassimilationssyndrome** (z. B. Laktoseintoleranz), die **hereditäre Fruktoseintoleranz** HFI (nicht zu verwechseln mit Fruktosemalabsorption; absolute Kontraindikation für Fruktosebelastungstest, Nachweis molekularbiologisch), **Galaktosämie** (Anreicherung von Galaktose im Blut durch Enzymmangel, Nachweis über Substrat/Enzym, Neugeborenen-Screening!), **Glykogenspeicherkrankungen** (Glykogenosen; genetische Defekte im Glykogenmetabolismus führen zur Ablagerung von Glykogen v. a. in Leber und Muskel, Nachweis über Glykogenmessung [Verteilung in Leber und Muskel], Enzymbestimmung, molekulargenetisch) und **kongenitaler Hyperinsulinismus** (Nesidioblastose, häufigste Ursache von lang dauernden bzw. wiederkehrenden Hypoglykämien bei Säuglingen, Differentialdiagnose der Formen molekulargenetisch).





Wiederholungsfragen

1. Wodurch entsteht der Typ-1-Diabetes mellitus und durch welche klassische Zeichen ist er gekennzeichnet?
 2. Wodurch kann es zu einem Typ-2-Diabetes mellitus kommen?
 3. Was ist ein MODY?
 4. Worin unterscheidet sich das hyperosmolare Coma diabeticum von einer diabetischen Ketoazidose und wie werden sie diagnostiziert?
 5. Wie ist eine Hypoglykämie definiert und wodurch kann sie ausgelöst werden?
 6. Welche Spätkomplikationen können bei Diabetes mellitus auftreten?
 7. Was gilt seit 2011 als primäres Untersuchungsverfahren zur Diagnostik des Diabetes mellitus und warum?
 8. Wie lautet die Definition des metabolischen Syndroms (nach NCEP)?
 9. Wodurch unterscheidet sich die hereditäre Fruktoseintoleranz von der Fruktosemalabsorption?
 10. Welche labormedizinischen Untersuchungen können zur Diagnostik von Glykogenosen eingesetzt werden?
-

Rudolf Tauber

2 Proteinstoffwechsel

2.1 Pathobiochemie und Pathophysiologie des Proteinstoffwechsels

Störungen des Proteinstoffwechsels haben angeborene oder erworbene Ursachen. Möglich sind:

- Defekte der Biosynthese/des Abbaus von Proteinen
- Veränderung der Verteilung von Proteinen in Kompartimenten
- Verluste von Proteinen nach außen.

Qualitative Störungen des Proteinstoffwechsels führen zu **Struktur- und Funktionsveränderungen** von Proteinen, quantitative Störungen verändern die **Menge** von Proteinen in Zellen, Organen oder Kompartimenten des Organismus. Die Störungen können einzelne Proteine, Proteinfamilien oder auch die Gesamtheit der Proteine betreffen. Beeinträchtigungen des Proteinstoffwechsels sind Ursache einer Vielzahl von Krankheiten mit unterschiedlicher Symptomatik. Oft bleiben sie jedoch ohne negative Folgen, da Defekte einzelner Proteine durch andere Proteine kompensiert werden können. Häufig manifestieren sich Proteinstoffwechselstörungen im Blut und anderen Körperflüssigkeiten und können hier als diagnostische Laborparameter herangezogen werden.

Merke: Qualitative und quantitative Veränderungen von Proteinen in Geweben und Körperflüssigkeiten sind Ursache oder Folge von Krankheiten. Sie dienen als wichtige diagnostische Laborparameter.

2.1.1 Struktur- und Funktionsdefekte von Proteinen

Angeborene oder erworbene Mutationen von Genen führen zu Veränderungen der Primär-, Sekundär- und Tertiärstruktur, ggf. auch der Quartärstruktur von Proteinen. Genetisch determinierte Struktur-/Funktionsdefekte von Proteinen betreffen zelluläre Struktur- und Funktionsproteine, sekretorische Proteine und Proteine des Binde-/Stützgewebes. Beispiele für hereditäre Störungen sind die **Sichelzellenanämie** (Punktmutation und Austausch einer Aminosäure (AS) in der β -Polypeptidkette von Hämoglobin; ► Kap. 7.2.2) oder die **Osteogenesis imperfecta** (instabile Kollagen-tripelhelices durch Mutationen der Gene der α_1 [I]- oder α_2 [I]-Polypeptide von Typ-I-Kollagen).

Zahlreiche Proteine werden durch Übertragung chemischer Gruppen (**posttranslationale chemische Modifikation**) oder durch Abspaltung von Fragmenten durch

Proteasen (**posttranslationale proteolytische Prozessierung**) modifiziert. Veränderungen dieser Modifikationen können ebenfalls zu Struktur-/Funktionsdefekten von Proteinen führen (s. u.).

2.1.2 Störungen der Biosynthese

Störungen der Biosynthese von Proteinen können sich durch eine verminderte (fehlende) Proteinsynthese, durch die Bildung strukturell und funktionell defekter Proteine, durch veränderte intrazelluläre Lokalisation oder durch eine gehemmte Proteinsekretion äußern. Sie können auf der Ebene der Transkription, der Translation, der posttranslationalen Modifikationen, des intrazellulären Transports und der Sekretion angesiedelt sein.

2.1.2.1 Transkription und Translation

Mutationen in der Kodierungssequenz eines Gens, in regulatorischen Sequenzen (Promotor, Enhancer) und in übergeordneten Kontrollregionen (locus-control-regions) können zu verminderten Transkriptionsraten oder zum kompletten Expressionsverlust des Gens führen. Weiterhin können Mutationen im Bereich von Spleißsequenzen Störungen der mRNA-Prozessierung und der Translation verursachen. Beispiele für solche Erkrankungen sind Formen der β^+ - und β^0 -Thalassämie (► Kap. 7.2.1). **Angeborene Störungen** der Translationsmaschinerie sind außerordentlich selten. So führen Mutationen in den Genen für mitochondriale tRNA zu einer Beeinträchtigung der mitochondrialen Proteinbiosynthese und zur seltenen mitochondrialen Enzephalomyopathie (MELAS-Syndrom). Zu den häufigeren **erworbenen Faktoren** einer Störung von Transkription und Translation zählen die ungenügende Bereitstellung von AS bei **Proteinmangelernährung** (Kwashiorkor, Marasmus) oder bei **Proteinmaldigestion** und **AS-Malabsorption**. AS-Mangel führt u. a. zur Hemmung der Initiierung der Transkription und zu einem geringeren Gehalt an aminoacylierter tRNA in den Zellen. Beeinträchtigungen der Proteinbiosynthese werden auch bei **Zellschädigungen** beobachtet. Hier führen verschiedene molekulare Mechanismen u. a. zu einer verminderten Zahl an Ribosomen und zu einer Fragmentierung von endoplasmatischem Retikulum (ER) und Golgi-Apparat. Darüber hinaus unterliegen Transkription und Translation auch hormonellen Einflüssen. So führt der Mangel von Schilddrüsenhormonen bei Hypothyreose (► Kap. 11.4.2) oder von Wachstumshormon (► Kap. 11.2.2) bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz zu einer verminderten Aktivität der Proteinbiosynthese; dagegen steigern Androgene (► Kap. 11.8) und Östrogene (► Kap. 11.9) die Proteinbiosynthese.

2.1.2.2 Posttranslationale Modifikation

Im Zuge ihrer Biosynthese können Proteine posttranslational im ER, Golgi-Apparat und Zytosol u. a. durch Übertragung von Hydroxylgruppen (**Hydroxylierung**), von Mono-, Di- und Oligosacchariden (**Glykosylierung**), von Carboxylgruppen (**γ -Carboxylierung**) oder Fettsäureresten (**Acylierung**) chemisch modifiziert werden. Diese Proteinmodifikationen können sowohl aus angeborenen als auch aus erworbenen Ursachen gestört sein. Beispiele **angeborener Störungen** sind die unterschiedlichen Defekte der Proteinglykosylierung beim CDG-Syndrom (congenital disorder of glycosylation) und die verminderte Hydroxylierung von Typ-I-Kollagen durch Peptidylhydroxylase-Mangel beim Ehlers-Danlos-Syndrom Typ VI. Beispiele **erworbener Störungen** sind die fehlende Aktivierung von Gerinnungsfaktoren durch γ -Carboxylierung bei Vitamin-K-Mangel und die verminderte Hydroxylierung von Typ-I-Kollagen bei Vitamin-C-Mangel mit der Folge einer verminderten Stabilität der Kollagen-Tripelhelix bei Skorbut.

Einzelne Proteine unterliegen einer posttranslationalen Prozessierung durch spezifische Proteasen. Die limitierte **Proteolyse** kann intrazellulär, bei sekretorischen Proteinen auch nach der Ausschleusung in den Extrazellularraum erfolgen. Beispiel einer Störung dieser proteolytischen Prozessierung ist die fehlende Abspaltung des N-terminalen Propeptids von Prokollagen durch den Mangel an Prokollagen-Aminoprotease beim Ehlers-Danlos-Syndrom Typ VII. Da bei Kollagenen die Abspaltung des N- und des C-terminalen Propeptids Voraussetzung für die Zusammenlagerung zu Fibrillen ist, resultiert aus der fehlenden proteolytischen Prozessierung eine verminderte mechanische Belastbarkeit des Bindegewebes.

2.1.2.3 Intrazellulärer Transport und Sekretion

Nach ihrer Synthese an freien oder membranständigen Ribosomen werden die Proteine zu ihren zellulären Bestimmungsorten (z. B. Zellkern, Mitochondrien, Peroxisomen) transportiert oder nach Transport durch das ER und den Golgi-Apparat sezerniert (► Abb. 2.1). Diese Sortierungs- und Transportprozesse können durch fehlerhafte Konformation der Proteine oder durch das Fehlen von spezifischen Sortierungssignalen auf den Proteinen gestört sein. Neugebildete sekretorische Proteine, die im Zuge der Proteinfaltung wegen Mutationen eine fehlerhafte Konformation ausbilden, werden i. d. R. während des Transports durch das ER durch Chaperone erkannt und nach Rücktransport in das Zytosol in Proteasomen abgebaut (s. u.). Analog werden fehlerhaft gefaltete zytosolische Proteine durch Proteasomen abgebaut. Ursache eines **α_1 -Antitrypsin-Mangels** sind Mutationen im α_1 -Antitrypsin, das in zahlreichen Allelen vorkommt. Die meisten Menschen besitzen die M-Form des Proteins (Genotyp PiMM, Pi steht für Proteaseinhibitor). Die Z-Variante des Proteins (bei Menschen mit dem Genotyp PiZM oder PiZZ) weist gegenüber der M-Form einen singulären AS-Austausch auf (Position 342 Glu→Lys). Hieraus resultiert eine Konformationsänderung des α_1 -Antitrypsins, welches nicht mehr sezerniert wird, sondern intrazellulär

akkumuliert. Durch die fehlende Inhibition von sekretorischen Proteasen (u. a. Elastase) kommt es zur Proteolyse von Gewebe und in Folge u. a. zu Leberzirrhose und Lungenemphysem.

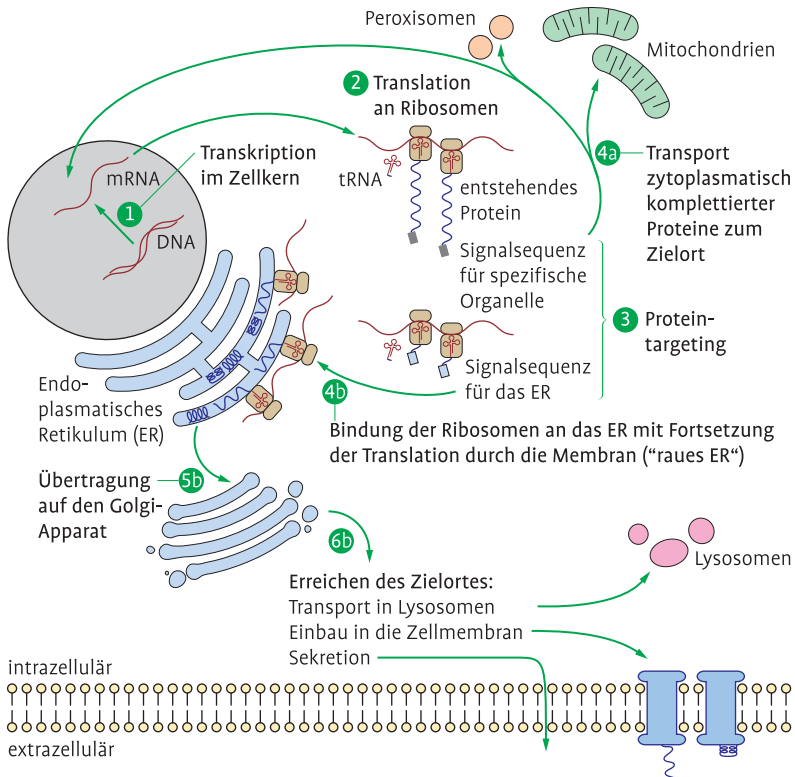


Abb. 2.1: Intrazelluläres „Proteinsorting“.

Merke: Störungen der Biosynthese von Proteinen können vielfältige angeborene und erworbene Ursachen haben. Während angeborene Störungen i. d. R. einzelne Proteine betreffen, haben erworbene Störungen meistens Auswirkungen auf die gesamte Proteinsynthese (z. B. AS-Mangel) oder auf die Synthese der Proteine eines Kompartimentes (z. B. Plasmaproteine bei Leberzirrhose).

2.1.3 Störungen des Abbaus von Proteinen

Alle Zellproteine und die Mehrzahl der extrazellulären Proteine unterliegen einem ständigen Abbau durch Hydrolyse in die AS. Der intrazelluläre Proteinabbau dient der Eliminierung fehlerhafter, geschädigter oder nicht mehr benötigter Proteine und der Bereitstellung von AS für die De-novo-Proteinbiosynthese, die Glukoneogenese

und andere Stoffwechselwege. Proteine werden intrazellulär über verschiedene Wege abgebaut. Proteinkomplexe (**Proteasomen**) mit einem zentral gelegenen, fassartigen Hohlraum erkennen Proteine, nachdem diese durch kovalente Bindung des kleinen Proteins **Ubiquitin** für den selektiven Abbau markiert wurden, entfalten sie und bauen sie ab (► Abb. 2.2). Einige membrangebundene und lösliche Zellproteine werden in den **Lysosomen** (u. a. durch Cathepsine) abgebaut (**Autophagie**). Fragmente von Zellorganellen und lösliche Proteine werden dabei von Membranen in Form von Vesikeln umhüllt, die dann mit Lysosomen zu Autophagosomen fusionieren. Auch Proteine, die durch Rezeptor-vermittelte Endozytose, Phagozytose und Pinozytose in die Zellen aufgenommen werden, werden in Membranvesikeln nach Fusion mit Lysosomen zerlegt (**Heterophagie**).

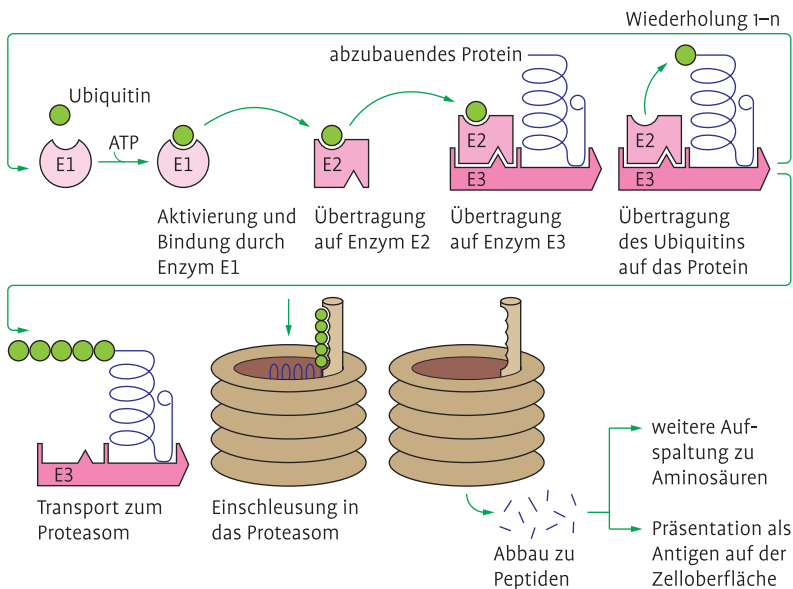


Abb. 2.2: Abbau von Proteinen über den Ubiquitin-Proteasomen-Weg.

Die Zellen verfügen neben dem Ubiquitin-Proteasomen-Weg und den Lysosomen über weitere proteolytische Systeme, deren Funktion erst teilweise verstanden ist. Wegen seiner zentralen Bedeutung für die Homöostase von Zellen, Organen und des Organismus ist der Proteinabbau präzise reguliert. So wird der Abbau zellulärer Proteine durch Insulin, anabole Steroide, Wachstumsfaktoren und essentielle AS gehemmt, durch Glukagon, Glukokortikoide, Katecholamine und proinflammatorische Zytokine wie Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF α) stimuliert. Hunger steigert über eine erniedrigte intrazelluläre AS-Konzentration und eine erhöhte Konzentration von Ketonkörpern den lysosomalen Proteinkatabolismus, sodass aus dem Abbau entbehrlicher Proteine

vermehrt AS für die de novo Biosynthese essentieller Proteine und für die Glukoneogenese verfügbar werden. Ein pathologisch gesteigerter Proteinabbau wird bei zahlreichen Krankheiten beobachtet. So führen Sepsis, Verbrennungen, Traumata, Nierenversagen mit Azidose und Urämie sowie Diabetes mellitus mit Insulinmangel zu einer gesteigerten Aktivität des Ubiquitin-Proteasomen-Abbauwegs. Die Regulation erfolgt u. a. über die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wie NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) und eine verstärkte Expression der Proteine der Proteasomen-Untereinheiten.

2.1.3.1 Anabolismus und Katabolismus

Zelluläre und extrazelluläre Proteine weisen eine individuelle Lebensdauer auf, die durch die Halblebenszeit ($T_{1/2}$) beschrieben wird. Unter physiologischen Bedingungen stehen Proteinbiosynthese und -abbau in einem präzise regulierten dynamischen Gleichgewicht. Die Menge des mit der Nahrung aufgenommenen Proteinstickstoffs in Relation zu der mit dem Urin ausgeschiedenen Stickstoffmenge (**Stickstoffbilanz**) ist ausgeglichen. Durch Veränderungen der Synthese- und Abbauraten kann die Menge einzelner Funktions- und Strukturproteine den Anforderungen (z. B. körperliche Belastung, Wachstum, Schwangerschaft, Ernährung) angepasst werden. So wird bei körperlichem Training die Masse an kontraktilen Proteinen des Skelettmuskels vermehrt, bei Immobilisierung vermindert. Störungen dieses Gleichgewichts bei Krankheiten werden fast immer (z. B. bei malignen Tumoren, Entzündung, Sepsis, Urämie, Immobilisierung, Hunger) durch eine Steigerung des Proteinabbaus gegenüber der Proteinsynthese ausgelöst (**Proteinkatabolismus**). Wegen der hohen Turnover-Rate der Zellproteine (3,5–4,5 g Protein pro kg KG und d) führt auch ein gegenüber der Proteinsynthese nur geringfügig gesteigerter Proteinabbau rasch zu einem Proteinmangel. Eine Steigerung der Proteinsynthese gegenüber dem Proteinabbau (**Proteinanabolismus**) wird dagegen durch Insulin, IGF-1, Wachstumshormon, Androgene, Östrogene und proteinreiche Diät ausgelöst.

Merke: Immobilisation, Mangelernährung, maligne Tumoren und andere Krankheiten führen oft zu einem pathologisch gesteigerten Proteinabbau (Proteinkatabolie) und zum Proteinmangel.

2.1.4 Störungen der Verteilung von Proteinen zwischen intra- und extravasalem Kompartiment

Intravasale Proteine stehen unter physiologischen Bedingungen in einem ausgewogenen Austausch mit dem Interstitium, dessen Ausmaß v. a. durch die Permeabilität der Kapillarwand bestimmt wird. Bei einer Steigerung der Kapillarpermeabilität (z. B. bei Entzündungen) können Plasmaproteine aus dem Intravasalraum in das Interstitium übertreten. Während es interstitiell zu einer Zunahme des Proteingehalts und einem

Anstieg des kolloidosmotischen Drucks kommt, sinkt intravasal die Konzentration der Plasmaproteine und damit der kolloidosmotische Druck ab. Der kolloidosmotische Druck gehört neben dem hydrostatischen Druck zu den Starling-Kräften, die den effektiven Filtrationsdruck bestimmen. Aus dem Ungleichgewicht der Starling-Kräfte resultiert eine Flüssigkeitsfiltration von intra- nach extravasal und bei Überschreiten der Lymphdrainagekapazität ein interstitielles Ödem.

2.1.5 Verlust von Proteinen

Verluste von Proteinen nach außen treten auf bei Erkrankungen der Nieren, des Gastrointestinaltrakts und der Haut (► Kap. 2.3.2).

2.2 Labordiagnostik der Plasmaproteine

Laborparameter:

- Gesamtprotein in Plasma und Serum
- Albumin in Plasma und Serum
- Serumprotein-Elektrophorese

Im Plasma kommen, wie mittels einer hochauflösenden zweidimensionalen Elektrophorese (► Kap. 19.9) gezeigt werden kann, mehr als tausend verschiedene Proteine vor. Diese Proteine gehören unterschiedlichen Proteinfamilien an und haben vielfältige Funktionen (u. a. Enzyme, Proteinaseinhibitoren, Transportproteine, Immunglobuline, Proteohormone, Zytokine, Proteine des Komplementsystems, Gerinnungsfaktoren) (► Tab. 2.1). Störungen des Proteinstoffwechsels führen zur Ab- oder Zunahme der Konzentration einzelner Plasmaproteine oder der Gesamtproteinkonzentration. Darüber hinaus können auch Proteine im Plasma auftreten, die physiologisch nicht nachweisbar sind. Die Bestimmung der Konzentration der Gesamtheit und einzelner Plasmaproteine sowie die Analyse der relativen Zu- oder Abnahme von Proteinen/Proteinfraktionen im Plasma mittels der Serumprotein-Elektrophorese sind wichtige diagnostische Untersuchungen.

Merke: Die Bestimmung der Konzentration der Gesamtproteine und des Albumins erlaubt zusammen mit der Serumprotein-Elektrophorese einen orientierenden Überblick über Erkrankungen, die zu Veränderungen der Proteinzusammensetzung in Plasma bzw. Serum führen. Die Untersuchungen sind indiziert bei Erkrankungen der Leber, der Nieren, des Gastrointestinaltrakts, akuten und chronischen Entzündungen, Verbrennungen, Tumoren und Lymphomen, Schock, Polytrauma, Proteinurie, Polyurie, Diarrhö, Ödemen, Infektanfälligkeit und Knochenschmerzen unklarer Genese.

Tab. 2.1: Ausgewählte Proteine des Serums

Protein	Fraktion in der Serumprotein-Elektrophorese	Molekülmasse (kDa)	mittlere Konzentration im Serum (g/l)	Serumhalbwertszeit (d)	Funktion
Präalbumin (Transthyretin)	Präalbumin	55	0,25	1,9	Bindung von Thyroxin, Trijodthyronin und Retinol-bindendes-Protein
Albumin	Albumin	66	42	19	kolloidsmotischer Druck, Transport von u. a. Ionen, Bilirubin, Hormonen, Medikamenten
Transcortin	α_1	56	0,04	—	Cortisolbindung
saures α_1 -Glykoprotein (Orosomucoid)	α_1	44	0,9	5,0	Bindung von Hormonen
α_1 -Antitrypsin	α_1	54	2,5	4,0	Proteinaseinhibitor
Antichymotrypsin	α_1	68	0,5	—	Proteinaseinhibitor
Thyroxin-bindendes Globulin	α_1/α_2	63	0,02	5	Bindung von Thyroxin und Trijodthyronin
Inter- α -Trypsin-Inhibitor	α_1, α_2	160	0,5	—	Proteinaseinhibitor
Haptoglobin	α_2	100	1,5	4	Hämoglobinbindung
Retinol-bindendes Protein	α_2	21	0,05	0,5	Bindung von Vitamin A
α_2 -Makroglobulin	α_2	725	1,8	7,8	Proteinaseinhibitor
Antithrombin III	α_2	65	0,2	2,8	Thrombininhibitor
Pseudocholines-terase	α_2	348	0,01	10	Hydrolyse von Cholinestern
C1-Inaktivator	α_2	104	0,24	—	Inhibition von C1 und Plasmin
α_2 -Antiplasmin	α_2	70	0,07	—	Inaktivierung von Plasmin
Transferrin	β	77	2,9	8,5	Eisenbindung und -transport
β -Glykoprotein 1	β	40	0,22	—	Proteinase
CRP	β	140	<0,001	0,8	Verbesserung der unspezifischen Abwehr

Protein	Fraktion in der Serumprotein-Elektrophorese	Molekülmasse (kDa)	mittlere Konzentration im Serum (g/l)	Serumhalbwertszeit (d)	Funktion
Hämopexin	β	57	0,7	9,5	Hämbindung
Plasminogen	β	81	0,12	—	Fibrinolyse (nach Aktivierung zu Plasmin)
IgA	β/γ	160 sezerniert als 320 kDa Dimer	2,1 ± 0,5	5,8	Schleimhautschutz-AK, sezernierbar mit Milch, gastrointestinal, nasal und Tränenflüssigkeit, Speichel, nicht plazentagängig
β2-Mikroglobulin	β/γ	11,6	0,002	—	leichte Kette der HLA-Ag, Immunsystem
C3	β/γ	180	1,6	2,2	Komplementkomponente
IgG	γ	150	12,5 ± 3	23	zirkulierender Spät-AK, plazentagängig, Bindung an Fc-Rezeptoren von Makrophagen und Neutrophilen
IgM	γ	950 Pentamer des 190 kDa-Monomers	1,25 ± 0,5	5,1	zirkulierender Früh-AK, nicht plazentagängig, Bindung an Fc-Rezeptoren von Lymphozyten
IgD	γ	175	0,04	2,8	Bindung an die Oberfläche von B-Lymphozyten, nicht plazentagängig
IgE	γ	190	0,0003	2,5	Bindung an Fc-Rezeptoren von Basophilen und Mastzellen, nicht plazentagängig

Die Gesamtproteinkonzentration in Plasma/Serum wird im Wesentlichen durch Albumin und Immunglobuline bestimmt. Veränderungen der Konzentration anderer Einzelproteine haben keinen Einfluss auf die Gesamtproteinkonzentration.

Das quantitativ vorherrschende Protein (ca. 60 % der Gesamtplasmaproteine) ist mit 35–53 g/l das **Albumin**. Das nicht glykosylierte Protein (molekulare Masse 66 kDa) wird von den Hepatozyten der Leber synthetisiert und sezerniert. Die Synthesemenge beträgt beim Erwachsenen ca. 14 g/d. Die Synthese in der Leber unterliegt einer präzisen Kontrolle. Mangel an AS, Anstieg des intravasalen kolloidosmotischen Drucks und eine Akute-Phase-Reaktion hemmen, der Abfall des kolloidosmotischen Drucks,