

Labordiagnostik der Entzündung

U. Nydegger, L. Risch, A. Huber

Summary

In daily clinical routine, inflammation occurs frequently and has variety of etiologies. Differential diagnosis can sometimes pose problems which often can be resolved by laboratory investigations. This article focusses on the pathophysiology of the inflammation reaction. Further, the diagnostic characteristics of routinely used laboratory parameters are covered.

Bei der Entzündung, der Inflammation, entfaltet, d.h. entzündet sich am Ort des auslösenden Ereignisses eine Gewebsdurchdringung mit speziellen Zellen, welche zunächst mal Gutes zum Zweck haben: die Gewebsreparation.

Entzündung als gutes Vorkommnis ist wichtig – sie erweckt fibrosierende Gewebsfestigung, mit dem Potential zu dem, was bereits den alten Römern bekannt war: der *Restitutio ad integrum*, der vollumfänglichen Heilung mit oder ohne Vernarbung.

Auslösende Ereignisse können sein: physikalische Reize wie mechanische (z.B. UV- und Röntgen-Strahlen), Druck, Verletzung oder schlecht heilende chirurgische Narbenfelder, Fremdkörper, krankhafte Stoffwechselprodukte wie Harnsäurekristalle, Ischämie, thermische Reize (z.B. Wärme, Kälte), chemische Reize (z.B. Säuren, Laugen, Toxine, entgleiste Enzyme, wie z.B. bei der Pankreatitis), Mikroorganismen (Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten), Autoallergene (z.B. bei rheumatischen Erkrankungen, Autoimmunkrankheit), Fremddallergene.

Ablauf lokaler Entzündungsreaktionen

Im akuten Falle eines mechanischen Reizes kommt es zunächst zu einer lokalen Durchblutungsstörung. Diese kurze Phase bezeichnet man als initiale Ischämie, welche durch eine kurz-

zeitige lokale Durchblutungsstörung infolge Reaktion des Gefäßbindegewebes auf die Adrenalinausschüttung bedingt ist (arterieller Spasmus). Es folgt dann eine vor allem lokale Hyperämie, die zum einen durch den vom vegetativen Nervensystem gelösten Arteriolen-spasmus, zum andern von einer Konstriktion der Venolen ausgelöst wird. Letztere wird von diversen Mediatoren, z.B. Zytokinen, Prostaglandinen und humoralen Mediatoren wie Bradikinin oder Anaphylatoxinen, ausgelöst. Diese Abflussstörung wiederum führt zur Thrombozytenaggregation, dem Sludge-Phänomen, Exsudation und anderen durch Blutstase ausgelösten Folgen.

Dabei kommt es zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Gefäßwände gesteigert durch Gefäßmediatoren, hier Histamin, Prostaglandin, Kinine, Serotonin. Logischerweise können nun Plasmaeiwisse und Blutzellen in das betroffene Gebiet einströmen, vor allem neutrophile, basophile und eosinophile Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten, wobei meist eine zeitliche Sequenz eingehalten wird (Abb. 1).

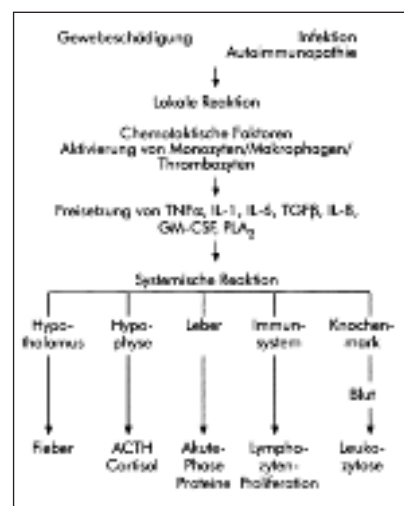


Abbildung 1.
Sequenz von Vorgängen der Entzündungsreaktion.

Der Arzt stützt sich bei der klinischen Diagnostik einer Entzündung an von aussen beobachtbaren Ereignissen auf das Vorliegen der seit Jahrhunderten bekannten und schon Paracelsus ge-

läufigen fünf Entzündungszeichen: Rötung (lat. rubor), Schwellung (lat. tumor), Überwärmung (calor), Schmerz (dolor) sowie eingeschränkte oder ausgefallene Funktion (functio laesa) (Abb. 2). Diese fünf Zeichen sind nicht immer direkt erkennbar oder auch nur teilweise nachweisbar.



Abbildung 2.
Die fünf Kardinalzeichen der lokalen Entzündung.

Nach dem zeitlichen Ablauf können die Entzündungen eingeteilt werden in akute = plötzlich einsetzende Entzündungen; chronische = langsam, schleichend ablaufende Entzündungen; rezidivierende = wiederholt auftretende Entzündungen.

Allgemeine, systemische Entzündungszeichen

Entzündung ist kein einzelner, umschriebener, wohldefinierter Vorgang. Es ist vielmehr ein komplexes Geschehen, kompliziert orchestriert, und es besteht aus einzelnen Sets von unterschiedlich lokalisierten Geschehnissen, welche sich zwischen Zellen, löslichen Mediatoren und Gewebe-Matrix abspielen. Neben den fünf direkten Entzündungszeichen am Ort der Entzündung kann man eine Entzündung ab einem bestimmten Schweregrad an allgemeinen Reaktionen des Gesamtorganismus erkennen.

Zu diesen Allgemeinreaktionen gehören: Fieber, beschleunigter Stoffwechsel, Tachykardie mit allgemeinem Krankheitsgefühl, Schlaflosigkeit, Angstzustände, Appetitlosigkeit, Kachexie, Schüttelfröste.

In unseren Laboratorien macht sich die Entzündung bei eingesandten Untersuchungsproben durch eine Reihe ganz unterschiedlicher zellulärer und humoraler Abnormitäten bemerkbar. Somit ist es vermessen, zu glauben, ein einzelner Laborparameter könne diese Vorgänge zuverlässig nachweisen. Hingegen lassen sich Konstellationen von abnormen Laborwerten heraussschälen, welche für die eine oder andere Entzündungsart repräsentativ sind. So weiss der Rheumatologe nur allzu gut, dass akute Gicht und aktive Rheumatoide Arthritis (RA) beide Entzündungsvorgänge einleiten und mit beschleunigter BSR einhergehen, wobei aber die Leukozytose eher die Gicht, die chronische Entzündungs-Anämie dahingegen eher die RA charakterisiert.

Der Leukozytenanstieg mit Linksverschiebung, d.h. der Zunahme des Anteils von jungen, stabkernigen Granulozyten, ist ein bereits vor von mehreren Generationen von Hämatologen bemerkter Marker der systemischen Entzündung. Dabei pendelt sich die Hyperleukozytose ungefähr bei $\leq 20 \times 10^9$ Leukozyten/Liter ein – Anstiege darüber hinaus, sofern nicht durch eine Leukämie verursacht, werden leukämoide Reaktion genannt (Normalisieren sich nach Rückgang der Entzündung). Es ist wichtig, festzuhalten, dass die qualitativen morphologischen Charakteristika der Granulozyten wie toxische Veränderungen (in bezug auf Sensitivität) und Stabkernigkeit (in bezug auf Spezifität) relativ gute diagnostische Eigenschaften zum Erfassen einer Entzündungsreaktion besitzen [1].

Die akute Phase der systemischen Entzündung

Eine Vielzahl von systemischen und metabolischen Abnormitäten, welche kollektiv als Akut-Phasen-Antwort (APR= acute phase response) bezeichnet werden, sind bereits wenige Stunden nach Entzündungsbeginn am Werk. Grundstock der APR ist die beschleunigte Synthese einiger Plasmaproteine durch die Hepatozyten. Diese Akutphasen-Proteine, wie das C-reaktive Protein (CRP), das Serumamyloid A (SAA), das Haptoglobin, das Ferritin und das Fibrinogen, steigern ihre Syn-

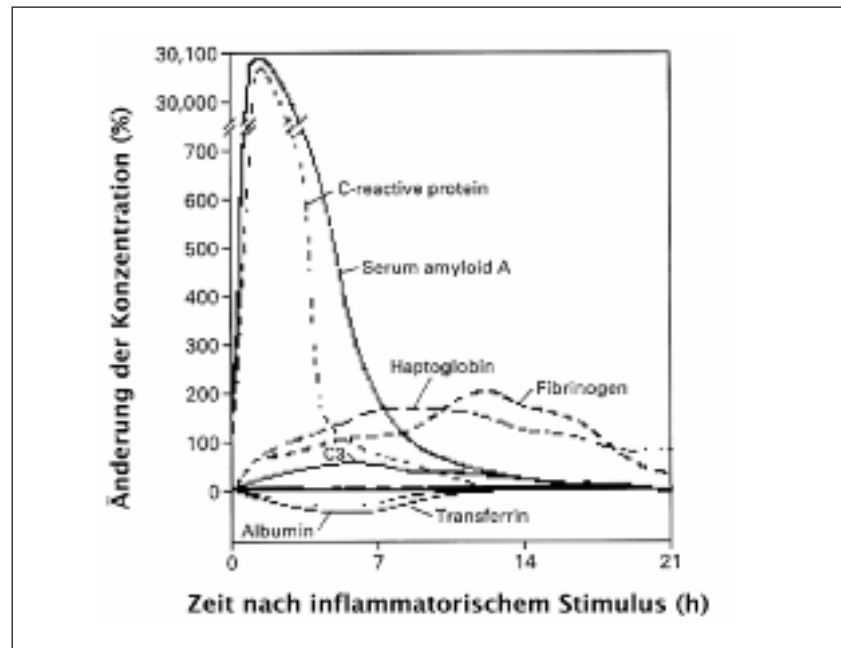


Abbildung 3.

Zeitlicher Verlauf der Konzentrationsanstiege wichtiger Akutphasen-Proteine in der Folge eines typischen entzündlichen Auslösers. Verschiedene Reaktionsmuster können unterschieden werden. Die stärksten Anstiege erfährt C-reaktives Protein und Serum Amyloid A – diese steigen um 100fache an; mässige zwei- bis vierfache Anstiege erfahren Fibrinogen und Haptoglobin und geringe Anstiege sieht man beim Komplement (C3, ungefähr um die 50%). Zu Konzentrationsverminderungen bei Entzündungen kommt es bei Albumin und Transferrin.

theserate in den ersten 2 Wochen nach der Wirkung des Entzündung-auslösenden Ereignisses, in dieser Reihenfolge (Abb. 3). Die Konzentration von Coeruloplasmin und von Komplement-Komponenten steigen bis zu 50% der Ausgangskonzentration an, andere, wie α 1-Glykoprotein, α 1-Proteinaseinhibitor, Haptoglobin und Fibrinogen können um ein Mehrfaches ansteigen. Die beim Menschen beiden wichtigsten Akutphasen-Proteine, das CRP und das SAA, können sogar um das Hundertfache ansteigen oder, bei schweren Entzündungszuständen, bis aufs 1000fache. Es gibt auch sogenannte negative Akut-Phasen-Proteine wie z.B. Antithrombin III, Protein S, Albumin, Transferrin, Lipoproteine, Alpha-Fetoprotein, deren Konzentration während der Entzündung abfällt. Als Ausdruck des gesteigerten Umsatzes sind einige Proteine erhöht (z.B. D-Dimere).

Es sind vor allem Zytokine, welche die Hepatozyten zur Hypersynthese von APR-Proteinen ankurbeln. Diese Zytokine werden von den lokal-entzünd-

lichen Monozyten, Makrophagen, Endothelzellen und gewissen anderen Zelltypen am Ort des Entzündungsgeschehens lokal ausgeschüttet, womit ihr Erscheinen in der Blutzirkulation vorprogrammiert ist. Interleukin-6 (IL-6) ist dabei der Hauptinduktor dieser Hypersynthese, wobei IL-1 und Tumor Nekrose-Faktor- α (TNF- α) ebenfalls ansteigen, aber für klinisch-diagnostische Zwecke häufig von untergeordneter Bedeutung sind. Einige Autoren glauben, die Hypersynthese von Akutphasen-Proteine sei nötig für die *Restitutio ad integrum* der betroffenen Gewebe. Bei einem einmaligen oder einem beginnenden entzündlichen Vorgang sollte der typische zeitliche Verlauf des Anstieges der verschiedenen Mediatoren beim diagnostischen Einsatz der getesteten Parameter mitbeurteilt werden. Z.B. erscheint IL-1 kurz vor IL-6 und dieses vor dem CRP. Die Werte können bei zu früher Messung z.B. nach Fieberbeginn noch «falsch» normal (tief) sein.

C-reaktives Protein (CRP)

Normalerweise kommt CRP beim Gesunden in Spuren im Plasma vor. Es ist ein Pentamer bestehend aus 5 identischen nicht-kovalent gebundenen 23-kD-Untereinheiten und ist seit mehreren Hundert-Millionen Jahren der Evolution konserviert. Ein homologes Protein findet sich sogar im *Limulus polyphemus*, einer hufeisenförmigen Krabbe. An das CRP binden spezifisch folgende Liganden: Phosphorylcholine, andere Phospholipide und Histo-proteine. CRP aktiviert den klassischen Komplement-Weg und kann an Fc-Gamma-Rezeptoren binden. CRP überbrückt die Lücke zwischen angeborener und erworbener Immunität und steht für frühe, wirksame Entzündungsreaktion, welche innerhalb ca. 24 h nach einem Entzündungsstimulus messbar wird (cave: falsch negative Werte in dieser Periode). Fällt der entzündliche Stimulus weg, so sinken die abnorm hohen CRP-Spiegel innert weniger Tage zur Norm, bei einer Halbwertszeit von CRP von 18 Stunden.

Bei chronischer Entzündung bleiben aber die CRP Spiegel konstant erhöht, wie wir es bei RA oder Krebserkrankung beobachten können. Serumspiegel von CRP lassen sich mit Immunoassays oder Laser-Nephelometrie relativ einfach bestimmen. Unter 10 mg/l bleiben die CRP beim gesunden Erwachsenen meist um die 2 mg/l. Zwischen 10 und 100 mg/l ist die Entzündung mässig und >100 mg/l ist sie stark. Die meisten Patienten mit >150 mg/l sind bakteriell infiziert (Tab. 1). Ein normales CRP schliesst aber eine leichte Entzündung und milde systemische Erkrankungen nicht aus. Erniedrigte Werte oder ungenügende Anstiege findet man bei Hypophysenstörungen, Kachexie, Leberunreife (Früh- und Neugeborene), Leberschaden, SIRS und Multiorganversagen, weshalb das CRP in diesen Zuständen ein schlechter Verlaufparameter darstellt. Neuere Studien zeigen überzeugend, dass Patienten mit innerhalb des Normbereiches liegenden höheren CRP-Konzentrationen, ein grösseres kardiovaskuläres Risiko haben als solche mit Werten im tief-normalen Bereich.

Tabelle 1.

Serumkonzentrationen von C-reaktivem Protein bei einigen Krankheitszuständen.

Normal oder leicht erhöht (< 10 mg/l)	Mässig erhöht (10–100 mg/l)	Stark erhöht (>100 mg/l)
Starke physische Anstrengung	Myokardinfarkt	Akut bakterielle Infekte
Banale Erkältung	Maligne Tumoren	Schwere Traumen
Schwangerschaft	Pankreatitis	Systemische Vaskulitis
Gingivitis	Mukosa-Infektionen (Bronchitis, Zystitis)	
Depression	Die meisten Bindegeweberkrankungen	
Insulin-Resistenz und Diabetetes	Rheumatoide Arthritis	
Obesität		

Serum-Amyloid A (SAA)

Dabei handelt es sich um eine Familie von Proteinen, von denen einige ständig vorhanden sind, andere jedoch APR-Charakter haben. SAA ist mit High-density-Lipoproteinen (HDL) assoziiert, wobei man Sinn und Zweck dieser Verbindung nicht recht versteht. Gewisse Studien zeigen, dass SAA die Chemotaxis von Zellen auslöst, also das Einwandern von entzündlichen Zellen in das Gewebe gegen einen chemischen Gradienten. Auch soll SAA IL-8 induzieren sowie die Ausschüttung von Makrophagen-Cholesterin. Wie auch beim CRP, steigen die Spiegel von SAA innerhalb weniger Stunden nach dem entzündlichen Stimulus und das Ausmass der Steigerung mag sogar jenes von CRP übertreffen! Klinische Studien haben zwischen der Serumkonzentration von SAA und der Krankheitsaktivität z.B. des Myokard-Infarktes und gewisser entzündlicher Erkrankungen eine signifikante Korrelation ergeben. Gewisse Autoren gehen sogar soweit, dass für sie SAA die initiale Entzündungsaktivität einer Erkrankung noch besser widerspiegeln als die BSR oder das CRP. Normalerweise finden wir SAA <1 mg/dl im Serum. Die Zugänglichkeit der Nachweismethodik hinkt leider noch hinter der Routine mit CRP nach.

Die Bestimmung der übrigen oben erwähnten Akutphasenproteine ist von klinisch beschränktem Nutzen. Beim Ferritin müssen wir wissen, dass seine Erhöhung beides bedeuten kann: eine akut inflammatorische Phase oder eine Eisenüberladung.

Die Serumspiegel von Interleukinen, von TNF und von löslichen Rezeptoren davon bleibt für die klinisch Routine unerheblich – zu stark ist die Überschneidung der Aussagen von abnormen Serumkonzentration solcher lokaler Entzündungs-Mediatoren mit den soeben abgehandelten CRP und SAA. Hingegen werden in spezifischen Fachgebieten solche Zytokine quantifiziert (s. unten).

Blutspenkungsgeschwindigkeit

Wenn Erythrozyten in einer hohlen Säule, welche mit antikoagulierem Vollblut gefüllt wird, wegen 1 g der Erdanziehungskraft abnormal schnell sedimentieren, spricht man von einer beschleunigten BSR. Es handelt sich dabei um einen indirekten Weg, das Vorhandensein besonders hoher Konzentrationen der Akutphasen-Proteine kursorisch nachzuweisen. Besonders die Hyperfibrinogenämie induziert bei den autologen Erythrozyten sogenannte Rouleaux, also Geldrollen, welche wie aggregierte Erythrozyten schnell auf den Grund des Röhrchens gelangen. Vollblutviskosität und Plasmapviskosität beeinflussen die BSR ebenfalls, erstere durch Anämie, bzw. Polyglobulie bestimmt. Das Internationale Komitee für Standardisierung hat der Westergren-Methode der BSR den Vorzug gegeben, d.h. Sedimentations-Distanzen von der Oberfläche, welche bei Männern 15 mm/Stunde und bei Frauen 20 mm/Stunde übersteigen, sind abnorm beschleunigt. Dazu muss man wissen, dass im Seniorenalter Werte von bis zu 40 mm/Stunde noch normal. Einige ältere

ÄrztKollegen sehen hinter der BSR immer noch das Ein und Alles, jedoch sehen wir, dass CRP- und SAA-Bestimmungen ihr langsam, aber sicher den Rang ablaufen. Die BSR ist nicht sehr spezifisch, eignet sich aber als allgemeiner Screening-Test, da eine normale BSR eine mindestens schon einige Tage alte Entzündung und auch chronische Erkrankung ausschliesst. In der Diagnostik gewisser chronischer Erkrankungen wie der Arteriitis temporalis, der rheumatoiden Arthritis, dem multiplen Myelom sowie der Osteomyelitis ist die BSR nach wie vor etabliert. Zusätzlich kommt ihr im Monitoring und der Therapieüberwachung bei einigen (u.a. oben genannten) Erkrankungen eine Rolle zu [2].

Procalcitonin (PCT)

Procalcitonin (PCT) ist eine Vorstufe des Hormons Calcitonin und eignet sich zur Erkennung von bakteriellen Infektionen. Bei schweren Infektionen beginnt Procalcitonin bereits innerhalb 2–3 Stunden anzusteigen, die Halbwertszeit liegt bei 15–30 Stunden. Diese Zeitfenster sind bei der Interpretation von Werten zu beachten. Es existieren im Moment 3 kommerziell erhältliche Testformate für die PCT-Bestimmung: time-resolved amplified cryptate emission (TRACE), ein lumineszimetrischer Test (LUMItest), sowie ein semiquantitativer immunochromatographischer Schnelltest (PCT-Q), weitere Testformate werden bald erhältlich. Die funktionellen Sensitivitäten der Tests liegen bei 0,06 µg/L (TRACE), 0,3–0,5 µg/L (LUMItest) und 0,5 µg/L (PCT-Q). Die Cut-offs für PCT variieren je nach klinischer Situation, was wichtige Implikationen für die einzusetzende Testmethode hat. So konnte z.B. gezeigt werden, dass durch PCT-gesteuerten Einsatz von Antibiotika bei ambulant erworbenen Pneumonien mit den Entscheidungs-Cutoffs von 0,1, 0,25 und 0,5 µg/L eine markante Senkung des Antibiotikaeinsatzes erreicht werden konnte, ohne dass sich der klinische Outcome geändert hätte. Es ist zu beachten, dass nicht alle Testformate Entscheidungen an den vorgeannten Cut-offs ermöglichen. Bei schweren bakteriellen Erkrankungen werden häufig Werte >2 µg/L beobachtet. Allerdings gibt es

auch hier Ausnahmen: bei subakuten Endokarditiden, frühen Stadien septischer Zustände und lokalisierter Infektionen können Werte <0,5 µg/L beobachtet werden. Je nach Setting (z.B. Intensivpflege, Grundversorgung), klinischer Fragestellung und Implikationen des Tests (z.B. Diagnose, Prognose, Antibiotikaeinsatz) sind z.T. jedoch noch Studien zur Festsetzung der optimalen Cut-off nötig.

Bisher hat sich PCT v.a. in der Abgrenzung von schweren bakteriellen Infektionen gegenüber anderen entzündlichen Zuständen (Sensitivität 88%, Spezifität 81%) sowie einer Differenzierung bakterieller und viraler Infektionen (Sensitivität 92%, Spezifität 73%) bewährt und war damit signifikant besser als CRP. Ein weiterer Wert von Verlaufsmessungen von PCT liegt in der Prognose von Krankheitsverläufen [3].

Interleukin-6 (IL-6)

Die biologische Wirkung der meisten Zytokine wird bereits im pikomolaren Bereich realisiert. Die Bildung nach einem Endotoxin-Bolus setzt nach 2–3 Stunden nachweisbar ein. Die biologische Halbwertszeit ist kurz (1–2 Stunden). In der Präanalytik sind wichtige Besonderheiten zu beachten. Im Gegensatz zur hepatischen CRP-Synthese wird IL-6 von Immunzellen (insbesondere aber von Monozyten/Makrophagen) und nicht immunologischen Zellen wie z.B. Endothel- und Epithelzellen produziert. Der parallele Nachweis von IL-6 und TNF-α spricht für eine Überaktivierung von Monozyten/Makrophagen. Es konnte gezeigt werden, dass das IL-6 gegenüber Procalcitonin und auch dem CRP weniger gut in Hinblick auf Sepsis differenziert. In einzelnen Fragestellungen (z.B. Prognoseparameter bei Sepsis, Frühdiagnostik einer neonatalen Sepsis) kann diese Zytokinbestimmung zusammen mit weiteren Entzündungsparameter aber dennoch sinnvoll sein. Der Herzchirurgie verachtet einen zu hohen Anstieg von Interleukinen bei seinen Eingriffen, wissen wir doch, dass IL-6 die Wundheilung verzögert. PD Dr. P. Berdat, Kinderherzchirurgie am Berner Inselspital, hat deshalb spezielle Verfahren entwickelt, welche bei zu hohem IL-6-Anstieg diese Zytokine

aus dem peripheren Blut entfernen können [4].

Weitere Analysen

Neben anderen Mediatoren (Lipopolysaccharid-Binding Protein, LBPS, Interleukin 8, IL8, löslicher Interleukin-2-Rezeptor, sIL2R), welche zur Zeit noch eng definierte Einsatzgebiete besitzen, kommen weniger bekannte, aber für einzelne Patienten dennoch wichtige Entzündungs-Indikatoren ebenfalls zur Anwendung.

Zirkulierende Immunkomplexe (ZIK) können als Laborparameter für einige Krankheiten wertvolle Hinweise liefern, besonders für Verlaufskontrollen bei Immunkomplexerkrankungen (siehe: www.immune-complex.ch). Wir haben diese Aspekte letztes Jahr bereits ausgedehnt diskutiert und gehen deshalb hier nicht mehr darauf ein [5, 6].

Die Dosierung des Komplementsystems hat für die Diagnostik von entzündlichen Erkrankungen keine grosse Bedeutung erlangt – zu eng korrelieren CRP und SAA mit dem Entzündungsgeschehen. C1q, C4 und C3 sind bei allen entzündlichen Zuständen vermehrt im Plasma zu finden, eben weil es sich dabei um Akutphasenproteine handelt. Wenn wir doch in der Schweiz viele Laboratorien finden, welche die Quantifizierung dieser Komplementkomponenten anbieten, so deshalb, weil bei Konzentrationsverminderungen dieser Komponenten eine verstärkte Anfälligkeit für bakterielle Infekte geschaffen wird. Hypokomplementämie, entdeckt vielleicht mit dem funktionellen CH50-Test, der gesamthämolytischen Komplementaktivität, kann sich besonders in der Pädiatrie massiv ausdrücken, und der darauf folgende bakterielle Infekt vermag die Synthese von C3, oder von C4 nicht genügend zu steigern.

Die quantitative Bestimmung von Komplement-Abbauprodukten, ganz ähnlich wie bei der Gerinnung das Fibrinopeptid A, ist für die pathophysiologische Erforschung gewisser Erkrankungen wertvoll. Bei der Aktivierung von C3 und von C5 entstehen die kleinsten Fragmente C3a und C5a, deren Vorliegen im Plasma auf eine stattgehabten entzündlichen Reiz hinweist. So sind frühere extrakorporale

relle Kreisläufe der Herzchirurgen mit bio-inkompatiblen Materialien gebaut worden, wodurch Komplement aktiviert wurde und sich Blutdruckabfälle und Schock-artige Zustände mit Flüssigkeitsverlusten in den dritten Raum einstellten. Der Allergologe mag ab und zu zur Dosierung der Anaphylatoxine C3a und C5a aufbieten – das Ganze ist aber doch dem spezialisierten Labor vorenthalten, weil die Interpretation der Resultate nur für Zentren mit Erfahrung in Frage kommt.

Die Komplement-Diagnostik bewahrt allerdings ein Potential, welches wir heute noch nicht abschätzen können. Es handelt sich um das Verhalten einzelner Komponenten und Abbauprodukten bei gewissen therapeutischen Massnahmen. So ist die Transplantationsmedizin bei drohender Abstossung am Komplement interessiert und Erfolgsbeurteilungen der Immunsuppressiven Therapie, von Plasmaaustausch-Behandlungen und von Transfusionen von Immunglobulinen (i.v. Immunglobulin, IVIG) hängen oft von einer wiedergewonnen Homöostase des Plasma-Komplements ab. Wo Komplement am Entzündungsgeschehen substantiellen Anteil hat, wird man seine überschüssende Aktivität auch hemmen wollen. Wir haben heute einige Komplement-Inhibitoren in Reserve, welche gegenwärtig in klinischen Studien geprüft werden. Mehr darüber gilt es sicherlich am kommenden internationalen Komplement-Workshop in Peking zu erfahren (Oktober 2006; www.complement.org).

Entzündungsdiagnostik in Körperflüssigkeiten und Geweben

Schon früh hat die Labormedizin bei der Abszessdiagnostik eine grosse Rolle gespielt. Die Differentialdiagnostik eines Ergusses, z.B. eines Pleuralergusses zwischen Chylothorax (Lymph im Pleuralspalt), Pyothorax (Eiter) oder Serothorax (sterile seröse Flüssigkeit), mag mit der Quantifizierung der Leukozyten und dem Setzen einer

bakteriellen Kultur geklärt werden. Liquordiagnostik ist für den Ausschluss eitrigter Meningitiden unverzichtbar, ebenso auch für das Belegen einer zytoalbuminären Dissoziation bei Guillain-Barré-Polyneuropathien. Der Rheumatologe verlangt Zytokindiagnostik im Synovialerguss, um dann den Zytologen der pathologischen Institute mit der Differentialdiagnose der zellulären Infiltrate zu beauftragen. Letzteres Angebot ist eng mit histologischer und immun-histologischer Gewebsdiagnostik verknüpft. In der Hämatoxylin-Eosin-Färbung beschreiben wir die Art der zellulären Infiltrate eines Entzündungsherdes, und mit Immunhistologie identifizieren wir Fibrinogen, Immunglobulin und Komplementkomponenten als Gewebsablagerungen am kritischen Ort.

Die Diagnostik der Vaskulitis, der Hepatitis und der Glomerulonephritis sind tägliche Aufträge für den Pathologen. Immunhistochemisch sind die Transplantationsmediziner interessiert an C4b-Ablagerungen im transplantierten Gewebe, wo bereits geringe Mengen dieses Komplement-Abbauproduktes eine drohende Abstossung ankündigen.

Irgendwie haben sich molekularbiologische Methoden für die tägliche Klinik noch nicht durchgesetzt. Die FISH-Technik (fluorescent-in situ Hybridisierung) lässt gewisse Gewebekomponenten in geringsten Mengen nachweisen, der monoklonale Kaninchenantikörper ist daran, den monoklonalen Mäuse-Antikörper abzulösen (grössere Affinität, grössere Sensitivität, stärkere Verdünnungen möglich, damit bessere Kosten-Nutzen-Effizienz). Neuerdings sind polymerisierte Reporter-Enzyme im Gebrauch, welche die unspezifischen Färbungen auf ein Minimum reduzieren lassen.

Ausblick

So sehr sich die Einsatzgebiete von althergebrachten Marker der Entzündungsreaktion aufgrund mangelnder

diagnostischer Charakteristika einengen (z.B. BSR), so sehr dehnt sich der Gebrauch neuerer Entzündungsparameter aus (z.B. hsCRP als kardiovaskulärer Risikofaktor). Die Einführung neuer Parameter hat zum Wohle von Patienten eine wesentliche Verbesserung und Verfeinerung in der Diagnostik der Entzündung gebracht. Die Erkenntnisse über neuere Entzündungsmarker erlauben nicht nur diagnostische Aussagen, sondern ermöglichen bei gewissen Infektionskrankheiten auch eine Stratifizierung von Patienten, welche einen differenzierten Einsatz von Antibiotika erlaubt. Weitere Entwicklungen auf dem Gebiet der Entzündungsdiagnostik können mit Spannung erwartet werden.

Korrespondenz
Prof. Dr. med. Urs Nydegger
c/o HGK-Inselspital
CH-3010 Bern
info@immune-complex.ch

Literatur

- 1 Seebach JD, Morant R, Rüegg R, Seifert B, Fehr J. The diagnostic value of the neutrophil left shift in predicting inflammatory and infectious disease. *Am J Clin Pathol* 1997;107: 582–91.
- 2 Reinhart WH. Die Blutsenkungsreaktion – mehr als nur ein alter Zopf? *Ther Umschau* 2006; 63:108–12.
- 3 Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope more or less? *Swiss Med Wkly* 2005;135:451–60.
- 4 Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:977–83.
- 5 Nydegger UE, Fontana S. Physiologie von Immunkomplexen. Teil 1. *Schweiz Med Forum* 2005;5:335–40.
- 6 Fontana S, Gadola S, Mansouri Taleghani B, Nydegger UE. Klinische Bedeutung von Immunkomplexen. Teil 2. *Schweiz Med Forum* 2005;5:355–61.