

Urs Nydegger, Pedro Medina, Benjamin Sakem, Elsbeth Lenggenhager, Lorenz Risch, Martin Risch<sup>1</sup>

# Altersentsprechende Laboranalysen-Referenzintervalle

Non tamen idem est aeger et morbus

Seneca, *De Beneficiis*

Die jährlich sich verlängernde Lebenserwartung von ca. zwei Monaten [1] bewirkt, dass der Einbezug von Labormedizin in die Geriatrie, dieser jungen Spezialität der Medizin, etwas verzögert stattfindet [2]\*.

Das utilitaristische Paradigma verlangt nach Angleichung, mit dem *auspicium* der Laborgerontologie. Noch spricht man nicht von so was, es sei denn, Analysen von Risikomarkern zur Bestimmung des Todesintritts wären wünschbar. Der Begriff Biomarker, ein Neologismus, ist ungeschützt und jedwede Laboranalyse, wenn nicht sogar Kombinationen davon [3], können damit gemeint sein. Neben der Erhaltung des Bestehenden steht für den Utilitaristen gleichberechtigt die Wiederherstellung und Bereicherung der Natur [4]: Laboranalysen lassen kaum Rückschlüsse über abgelaufene Krankheitsprozesse zu; normalisieren sie sich bei Gesundheit, so indiziert dies Heilung oder *restitutio ad integrum*.

## Weshalb Laboranalysen beim Greisen abweichen ...

... weil sich der biochemische Background im Alter verändert. Das menschliche Älterwerden wird intensiv beforscht. So hat z.B. der Kongress über «Aging of the Immune System» eben erst stattgefunden und wir sind jeweils auch am Vorarlberger-Meeting «Neurobiology of Aging» in Bregenz zugegen [5]. Und doch: Die alltägliche Labormedizin braucht we-

ird; die Blattfarbe ändert infolge Abbau des Chlorophylls; lipid Peroxidation und Membrandurchlässigkeit kombiniert mit dem Entstehen von reaktiven Sauerstoffradikalen bereiten den Rest zum Blattfall.

Der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans*, welcher bereits über 30 Jahre mit Unterstützung des National Institute of Aging in den USA beforscht wird [7], lebt an die 20 Tage, eine Zeitspanne, die sich von gewissen Genotypen des age-1-Gens oder durch Inhibition seiner Stammzellen modulieren lässt. Die lebensverlängernde Wirkung der Kalorien-Restriktion ist beim Fadenwurm vom Hormon-Rezeptor NHR-62 abhängig [8]. Mittels Mäuse-Experimenten, lässt sich das Verhalten von Laboranalyten der Humanpathologie noch näher untersuchen. DNA-Methylierung [9], Diät-Restriktionen, Methionin-Metabolismus, Testosteron-Konzentrationen oder auch Thyrotropin, sie alle beeinflussen oder werden beeinflusst durch den Alterungsprozess [5].

Solchermassen angelegte Pflanzen- und Tierexperimente lassen sich beim alternden Menschen nicht anstellen und doch möchte man gerne wissen, weshalb die Lebenserwartung unaufhörlich wächst. Beim Menschen spielt sich die Alterung des Organismus vor dem Hintergrund der labormedizinischen Normalität ab.

Einerseits sucht man Labor-Marker (www.mark-age.eu, siehe Seite 12) und ortet genetische Hintergründe

[10], oder man sucht Substanzen wie Resveratrol, Rapamycin oder weitere hoffnungsvolle Stimulantien, welche sich z.Z. allerdings nicht über das altbekannte Ginseng hinausschwingen konnten. Der Ausdruck «Biomarker» hat sich in diesem Zusammenhang etabliert und wird Symposiumsthema an der Jahresversammlung 2014 der Schweiz. Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin sein (www.escim2014.org, Genf). Näher an unserem Fachgebiet positioniert sich die Suche nach typischen Labor-Markern des älteren Menschen: Gibt es bekannte Analyten mit atypischen Serumspiegeln, proteinbindenden Eigenschaften oder atypischer Glykierung, oder gibt es gar neue, bisher unerkannte Substanzen, welche im gesetzten Kandidaten für den 100-jährigen Geburtstag vorliegen? Die Hämatologie im Alter ist Jahresthema der European Hematology Association (www.ehaweb.org) und Gegenstand von Studien zur Thromboseeignung in unserer Gegend [11].

## Die Senior-Labor-Studie

Vor solchen Hintergrundinformationen ist die Senior-Labor-Studie begonnen worden (www.seniorlabor.ch). Angeführt von den speziellen Referenzintervallen in jungem Alter, welche ständig angepasst und hinterfragt werden müssen [12, 13 und Tabelle 1] führt das labormedizinische Zentrum Dr. Risch in einem Interessenkonflikt-freien Umfeld eine Referenz-Intervall-Studie bei gesunden

## Beim Menschen spielt sich die Alterung des Organismus vor dem Hintergrund der labormedizinischen Normalität ab.

niger akademische Meetings zur Erklärung der Lebenserwartung, als wir für dieses Fach alters-adaptierte Referenz-Intervalle wissen wollen.

Für die biologischen Forschungsprojekte mag bereits im Pflanzenreich mit dem Modell der *Arabidopsis thaliana*, einem Kreuzblütler, begonnen werden, ideal, weil ihr voll sequenziertes, kleines Genom mit nur fünf Chromosomenpaaren und kurzem Generationszyklus zügige Forschungsergebnisse ermöglicht [6]. Senescente Blätter erleiden eine Degradation ihres Metabolismus, was in den Chloroplasten leicht sichtbar

<sup>1</sup> Labormedizinisches Zentrum Dr. Risch, Liebefeld  
\* Gründungsjahr der Schweizerischen Gesellschaften für Gerontologie: 1953 (www.sgg-ssg.ch), für Geriatrie: 1992 (www.sfgg.ch)

Seniorinnen und Senioren durch. Die Beschreibung der Studienanlage, welche vor fünf Jahren von der Kantonalen Ethikkommission des Kantons Bern optimiert und genehmigt worden ist (KEK-Nr. 166/08), ist kürzlich andernorts ausführlich vorgelegt worden.

Aktuell sind wir am Auswerten der Referenz-Intervalle einzelner Analyten, wo mit angemessenen statistischen Methoden altersspezifische Referenzintervalle berechnet werden. Wir glauben, dass hier nicht nur die Frau/Mann-Gruppierung sondern auch die Altersgruppe *unter/über 70* und *über 80* erhoben werden muss. Weiter fortgeschritten ist die Auswertung mittels querbeet (cross-sectional) ausgewählten Analyten. Die statistische Auswertung folgt allgemeingültigen Erfordernissen zur Berechnung von Referenz-Intervallen.

So stellte sich die Frage, ob Anisocytose von zirkulierenden Blutzellen nicht nur auf Niveau Erythrozyten, sondern auch der weissen Reihe und gar der Thrombozyten mit den Serumkonzentrationen ge-

wisser Micronutrientien vergesellschaftet seien. Die Konklusion der Doktorarbeit von Corina Risch lässt die erythrozytäre Makrocytose bei > 60 Jahre alten Personen zur Erkennung eines Vitamin-B12-Mangels als nutzlos betrachten – vielmehr war es in dieser Studie das LyMV (mittleres Volumen der Lymphozyten, gemessen auf einem DxH800 Coulter von Beckman), welches signifikant höhere Volumina ergab, wenn diese in einer Greisengruppe mit einem Holotranscobalamin-Wert von < 28 pm erhoben wurde [14].

Die Vitamin-D-Konzentrationen bei Senioren haben unsere Aufmerksamkeit beansprucht, nicht zuletzt, weil die Osteoporose im höheren Alter ein häufig erhobener Grund bei Frakturen von in jugendlichem Alter harmlosen Stürzen ist. Besonders wertvoll erscheint uns das Senior-Labor-Kollektiv zu sein, weil hier Probanden mit Sturzanamnese selten sind. Wir haben festgestellt, dass gemäss aktuellen Referenzintervallen für Vitamin D 66% der Probanden ungenügende Vitamin-D-Spiegel aufweisen; schwere

## Intervalles de référence des analyses de laboratoire selon la catégorie d'âge

Les valeurs de référence utilisées sont un sujet d'intérêt jamais accompli – même si leur production et leur présentation font l'objet de recommandations internationales compétentes (IFCC – CLSI). Les systèmes d'analyse fournis par les entreprises industrielles spécialisées en médecine de laboratoire sont accompagnés de valeurs de référence pour chaque analyse *grosso modo* appropriées, exactes et fiables. Cependant, leur application doit se faire en connaissance de cause: comment avaient-elles été calculés, sur quels populations de sujets bien-portants, par quel groupe d'âge? Pédiatres et gériatres se rejoignent ici par leur souci d'avoir bien respecté la comparabilité de leur patients avec les sujets sains ayant servi de référence.

Mängel, also Serumkonzentrationen <10 ng/ml, fanden sich bei 8% der Probanden. Ob solche Werte beim Greisen als Mangel oder als normal zu bezeichnen sind, bleibe dahingestellt. In unserem Kollektiv sind diese Werte direkt korreliert mit den Serum-Konzentrationen von IgG2 und C4, und indirekt korreliert mit IgG1 und IgA [15, Tabelle 2, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23902738].

Am Beispiel der Serumkonzentration von C-reaktivem Protein (CRP), über

Alk Phosphatase	Gamma-GT	Hb	IgG	TSH	Cholesterin	GOT	MCV	Natrium	Transferrin
<b>Tag 1</b>	20–150 U/l	12,7–18,7 g/dl	6,6–17,5 g/l	0,8–20 µU/ml	50–170 mg/dl	<100 U/l	98–122 fl	132–147 mmol/l	130–275 mg/dl
<b>&gt; 1 Monat</b>	15–140	10,0–12,9	3,0–6,0	0,45–10,0	60–190 112–200	<80	82–135	129–143	140–310
<b>10 Jahre</b>	12–23	10,5–12,9	6,7–15,3	0,35–5,0	140–270	<40	73–112	132–145	210–400
<b>Erwachsen</b>	<50 (m) <40 (f)	13,0–16,8	6,0–16,0	0,3–4,0	180–300	<50 (m) <35 (f)	82–98	136–148	200–360
<b>Senior</b>	~	11,5–15,8 ↓	5,5–15,0 ↓	↓	↑	~	↑	~	↓

Tabelle 1: Altersabhängige Entwicklung von 10 arbiträr ausgewählten Laboranalysen.

Analyte	25(OH)D (ng/ml)				P-Value between values <10 and >30
	< 10 N = 103	10–20 N = 403	21–29 N = 4041	≥30 N = 381	
IgA mg/ml	2,32 ± 0,10	2,12 ± 0,05	2,22 ± 0,05	2,12 ± 0,05	0,036
IgG1 mg/ml	6,74 ± 0,21	6,16 ± 0,08	6,17 ± 0,07	6,41 ± 0,11	> 0,05*
IgG2 mg/ml	3,13 ± 0,15	3,23 ± 0,07	3,45 ± 0,07	3,24 ± 0,06	> 0,05*
IgG3 mg/ml	0,38 ± 0,02	0,37 ± 0,01	0,38 ± 0,01	0,41 ± 0,03	> 0,05*
IgG4 mg/ml	0,66 ± 0,06	0,60 ± 0,03	0,66 ± 0,03	0,59 ± 0,02	> 0,05*
C4 mg/ml	0,22 ± 0,01	0,23 ± 0,00	0,23 ± 0,00	0,23 ± 0,00	0,002
C3 mg/ml	1,11 ± 0,02	1,09 ± 0,01	1,07 ± 0,007	1,07 ± 0,01	0,013

\*Regressionsanalyse zwischen den gelisteten cross-sectional Variablen ist signifikant

Tabelle 2: Immunglobuline, Komplement-Komponenten C4 und C3 als Funktion von 4 verschiedenen Konzentrationsbereichen von 25(OH)D in gesunden älteren Landsleuten.

welches die «pipette» früher bereits berichtet hat [16], will die Senior-Labor-Studie zwei Fragen nachgehen: Haben Senioren andere RI als jüngere Probanden und wo kommt der obere Cutoff zu liegen, wenn die behandelnden Ärzte eine Rheumatoide Arthritis mit dem DAS28 Index beurteilen wollen: 12% der >80 jährigen wiesen eine CRP-Konzentration oberhalb des Cutoffs von 5 mg/l auf, ohne dass geringste klinische Anzeichen auf Entzündung vorlagen und im Blutbild weder Linksverschiebung noch Hyperleukozytose nachgewiesen werden konnte. →

### Kritische Bemerkungen

Die Altersabhängigkeit von RI wichtiger Laboranalysen wurde schon früher hinterfragt. Eindrücklich ist die Studie von Bock et al. 2003 [17], bei welcher ein grosszähliges «Data-Warehouse» angelegt wurde. Vier häufige Analyten wurden bei mehr als 60000 Personen untersucht, wobei Leute mit mehr als drei Untersuchungsterminen ausgeschlossen wurden, weil man bei ihnen das Vorliegen einer Krankheit annehmen durfte [17, 18].

In ersterer Studie wurden mit zunehmendem Alter fallende Konzentrationen von ALT, aber ansteigende Werte von ALT ermittelt, wobei man für Bi-

lirubin erhebliche Frau/Mann-Unterschiede ausmachen konnte.

### Einschränkende Umstände bei der Senior-Labor-Studie

Beim Auswerten erscheinen mangelnde Informationen über die Probanden. Lückenhafte anamnestische Angaben sind nicht ausgeschlossen und bei den Vergleichen mehrerer Analyten desselben Probanden sind gewisse Grenzwerte bei Über- bzw. Unterschreitung arbiträr zu veranlagern. Als einleuchtendes Beispiel zur Erklärung, was wir hier meinen: Schliessen wir z.B. bei der Frage nach dem Vorliegen einer Anämie alle jene Pro-

ben aus, deren Ferritin  $< 30 \mu\text{g/l}$  liegt, schloss man damit alle Eisenmangel-Probanden aus, was für die Anämie beim Greisen den Fokus auf eine Untergruppe entstehen lässt. Und was schert einen älteren Menschen sein Vitamin-D-Spiegel von  $20 \text{ mg/ml}$ , wenn er sich sonst gesund fühlt. Gilt denn nicht auch hier: «Gesund ist, wer nicht weiss, dass er krank ist?»

Korrespondenzadresse:  
Lorenz.Risch@risch.ch

### Referenzen

Die vollständige Literaturliste finden Sie online unter: [www.sulm.ch/pipette](http://www.sulm.ch/pipette) → Aktuelle Ausgabe (Nr. 1-2014)



## CUBE

Das POC-Gerät, das Cystatin C misst



CRP  
hsCRP  
PT (INR)  
CysC