



# NEWSLETTER

## Seite 2/3

- Infektionsdiagnostik von Pathologen
- CD-Toxine ultrasensitiv messen
- APC-Resistenz
- Besonderer Herpes-Zoster-Fall

## Seite 4/5

- Wirtschaftlichkeitsbonus
- Kritik an IGeL-Leistungen
- Zeckenschnelltest auf Borrelien

## Seite 6/7

- Zytoplasma-Ak
- Begriffe aus dem Laboralltag: Likelihood-Ratios

## Seite 8

- Perniziöse Anämie

## Organisiertes Zervixkarzinom – Screening

ANTJE KALBITZ

Mit Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses wird in Deutschland ein organisiertes Screening-Programm zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs eingeführt. Darin eingeschlossen sind alle gesetzlich krankenversicherten Frauen ab einem Alter von 20 Jahren. Die ersten Informationsschreiben zur Teilnahme am Programm sollen von den Krankenkassen am 1. Januar 2020 verschickt werden. Damit soll das bisher bestehende, nicht organisierte System, welches den Anspruch auf eine jährliche Früherkennungsuntersuchung mittels eines PAP-Abstriches gewährleistet, abgelöst werden. Diese Früherkennung für das Zervixkarzinom existiert in der Bundesrepublik Deutschland seit 1971. Damit konnte ein Rückgang der Erkrankungsraten um 60-70% erreicht werden. Humane Papillomaviren (HPV) sind maßgeblich für die Entstehung des Zervixkarzinoms verantwortlich. Mit der Entwicklung molekularer HPV-Tests wurde ein neues Kapitel im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms aufgeschlagen: Es konnte belegt werden, dass das Auftreten von Karzinomen um 71 % gegenüber der konventionellen Zytologie bei Frauen gesenkt werden konnte, die älter als 30 bzw. 35 Jahre alt waren. Der HPV-Test ermöglicht also eine z.T. bessere Detektion von höhergradigen CIN als der PAP-Test. Zukünftig werden alle gesetzlich versicherten Frauen im Alter von 20 bis 65 Jahren regelmäßig und persönlich alle 5 Jahre über die Möglichkeit zur Teilnahme am Früherkennungsprogramm informiert. In dem Schreiben erhalten sie nähere Erläuterungen zum Programm, zu Nutzen und Risiken der angebotenen Untersuchungen. Das Screening-Programm zur Zervixkarzinom-Früherkennung beinhaltet nun eine altersabhängige Untersuchung mit Kombination von PAP-Abstrich und HPV-Test. Für Frauen im Alter von 20 bis 34 Jahren gilt weiterhin der jährliche PAP-Abstrich zur zytologischen Untersuchung. Je nach Ergebnis können sich weitere Untersuchungen, wie Kontroll-Abstrich, HPV-Test oder Kolposkopie anschließen. Frauen ab einem Alter von 35 Jahren wird zukünftig eine Kombinationsuntersuchung (Ko-Testung) in einem Intervall von 3 Jahren angeboten. Diese besteht aus einem PAP-Abstrich und einem HPV-Test. Auch hier entscheiden die Ergebnisse über die weitere Vorgehensweise.

## EDITORIAL

*Liebe Leserinnen und Leser,*

*in der „Frühlingsausgabe“ unseres Sonic Newsletters stellen wir Ihnen aus dem Labor 28 einen besonderen Fall einer ZNS-Infektion mit Varizella Zoster-Virus vor und informieren Sie in einem weiteren Artikel über die perniziöse Anämie.*

*Zusätzlich präsentieren wir Ihnen wieder einige lesenswerte Informationen rund um die Patientenversorgung mit Labormedizin und wünschen Ihnen viel Vergnügen mit der Lektüre.*

*Mit freundlichen kollegialen Grüßen,*

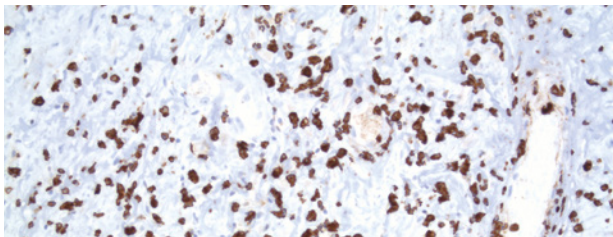


*Dr. med. Michael Müller  
FA für Laboratoriumsmedizin  
Geschäftsleitung*

## Histopathologische Prinzipien der Infektionsdiagnostik des Bewegungsapparates

PROF. DR. MED. VEIT KRENN

Dieser kurze Übersichts-Artikel fokussiert die Möglichkeiten und Grenzen der histopathologischen Diagnostik. Die histopathologische Infektionsdiagnostik im engeren Sinn basiert auf der Beurteilung des Erreger-induzierten, geweblichen Reaktionsmusters, das sog. infektionspathologische Substrat. Somit ist die histopathologische Infektions-Diagnostik im Gegensatz zur mikrobiologischen Diagnostik eine indirekte Form der Infektionsdiagnostik. Molekulare und vor allem PCR-basierte Analysen des Gewebes vervollständigen das methodische Repertoire und ermöglichen eine direkte Keimspezifizierung, jedoch nicht eine Beurteilung der Vitalität des Erregers. Dies ist insbesondere bei bereits eingeleiteter antibiotischer Therapie zu berücksichtigen.



Eine Neuheit stellen die automatische Quantifizierungs-Software (CD15 Quantifier; VMscope, Berlin) dar (siehe Abbildung) welche den zeitlich aufwändigen Zählprozess von CD 15 positiven Granulozyten reduziert und dadurch die diagnostische Wertigkeit des CD15 Fokus Score zur Diagnostik der periimplantären Gelenk-Infektion steigert. Bedingt durch die Vielfältigkeit von nicht-infektiösen und infektiös-induzierten Entzündungs-Reaktionen ergibt sich eine weitreichende Differentialdiagnostik von muskuloskeletalen und periimplantären Gelenkinfektionen. Diese Differentialdiagnosen sind im Gelenk-Pathologie-Algorithmus, in der Systematik von Osteomyelitiden und in der SLIM-Konsensusklassifikation zusammengefasst. Da Entzündungsvorgänge generell Ausdruck der sog. Erreger-Wirt-Reaktion sind, ist das histopathologische Entzündungsmuster Ausdruck des Wechselspiels von Pathogenität des Erregers und Resistenz des Wirtes. Insbesondere ist bei immungeschwächten PatientInnen mit metabolischen, chronischen entzündlichen und autoimmunen Erkrankungen und bei Langzeit-Biologika-Therapien mit abweichenden Entzündungsreaktionen zu rechnen, welche den diagnostischen Sicherheitsgrad reduzieren können und in die endgültige Befundinterpretation einbezogen werden müssen. Eine endgültige Diagnostik sollte in einem klinischen, infektiologischen und mikrobiologischen Kontext erfolgen.

## “Single-Molecule-Counting-Technologie” zur ultrasensitiven Detektion von *Clostridioides-difficile*-Toxinen im Stuhl.

PROF. DR. HANY SAHLY

*Clostridioides-difficile*-Infektionen (CDI) stellen klinisch und therapeutisch ein zunehmend großes Problem dar. Insbesondere nach Antibiotikatherapie kann bei einigen Stämmen eine Toxinproduktion induziert werden, die zur Antibiotika-assoziierten Diarrhoe, zur pseudomembranösen Kolitis oder zum mit hoher Mortalität behafteten toxischen Megakolon führen kann. Die CDI Symptome sind ähnlich solchen, die durch osmotische oder prokinetische Aktivität von Antibiotika oder durch andere Infektionen verursacht werden. Zur Einleitung einer CDI-spezifischen Therapie ist daher eine schnelle und verlässliche Diagnose notwendig.

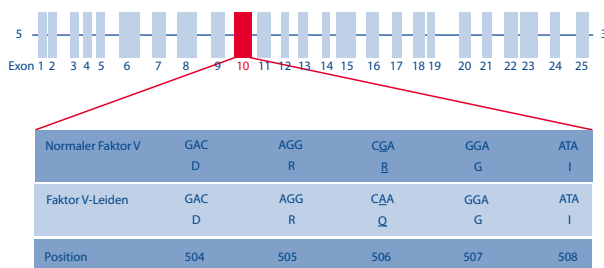
Verschiedene diagnostische Verfahren stehen hierfür zur Verfügung. Der Zytotoxizitätstest (CCNA) ist ein hochsensitives Zellkultur-basiertes Verfahren, das wegen des hohen Aufwandes für die Routine ungeeignet ist. Eine kulturelle Anzucht ist durch Anzucht, auch von Nicht-Toxinbildnern und vergleichsweise späte Ergebnisse, für die Routine ebenfalls ungeeignet. ELISA zum Nachweis von Toxinen sind spezifisch, einfach in der Durchführung und kostengünstig, weisen allerdings eine relativ niedrige Sensitivität auf. Der ELISA zum Nachweis Glutamat-Dehydrogenase (GDH) ist ein schnelles und hochsensitives Verfahren, gilt allerdings als nicht spezifisch, da GDH auch bei Nicht-Toxinbildnern vorkommt. Mit der PCR zum Nachweis von Regulatorgenen für Toxine steht ein sensitives und spezifisches Verfahren zur Verfügung. Wegen der hohen Kosten ist der Routineeinsatz jedoch nicht vertretbar. Um eine belastbare diagnostische Aussage treffen zu können, sind deswegen oft Testkombinationen aus Toxin- und GDH-ELISA und PCR notwendig. Die “Clarity-Single-Molecule-Counting-Technologie” ist ein neues, von der Firma „Singulex“ (USA) entwickelte Verfahren zur ultrasensitiven Detektion von CD-Toxinen im Stuhl. Der Test steht kurz vor der Zulassung zur Routineanwendung und erlaubt den Nachweis von 0,6 pg Toxin/ml Stuhl. Im Rahmen einer Studie am Labor Lademannbogen wurden bislang 1009 Stuhlproben von Patienten mit V.a. CDI auf GDH und Toxin mittels herkömmlicher ELISA und Clarity untersucht. Diskrepante Ergebnisse wurden mittels PCR und CCNA kontrolliert. Mittels Clarity wurden CDToxine in 133 der Proben nachgewiesen, die im herkömmlichen ELISA negativ waren. Diese ersten Ergebnisse zeigen, dass der Clarity-Test sehr viel sensitiver ist, als die herkömmlichen ELISA und dass er in der Zukunft eine “standalone” Methode zum schnellen Nachweis von CD-Toxinen im Stuhl darstellen könnte.

## APC-Resistenz / Faktor V-Leiden Mutation

DR. MED. IRIS BRAND

Einer APC-Resistenz liegt eine Punktmutation im Faktor V-Gen zugrunde. Durch diese Veränderung kann das aktivierte Protein C (APC) den Faktor V, einen wichtigen Kofaktor der Gerinnungskaskade, nicht mehr deaktivieren. Der Faktor V ist somit resistent gegenüber APC (APC-Resistenz). Die Folge ist eine ständig erhöhte Gerinnungsaktivität und folglich ein deutlich erhöhtes Risiko für Thromboembolien (5- bis 10-fach bei heterozygoten und 50- bis 100-fach bei homozygoten Genträgern).

Von den holländischen Entdeckern wurde der Defekt als Faktor V-„Leiden“ in Bezug zu ihrer Heimatstadt bezeichnet. Später folgten viele Studien zur Bestimmung der Prävalenz dieser Mutation im Vergleich zur APC-Resistenz sowohl bei Patienten mit Thrombosen und Lungenembolien als auch bei unsymptomatischen Probanden.



*Faktor V-Leiden – Faktor V-Gen: Chromosom 1g21-25;25 Exone  
Die APC-Resistenz wird verursacht durch eine Mutation im Faktor V-Gen (G1691A), dadurch erfolgt der Austausch von Arginin (R) durch Glutamin (Q) an Position 506. Bertina RM et al. Nature 1934; 369: 64-7*

Das Vorkommen der Faktor V-Mutation/APC-Resistenz in der Bevölkerung in Deutschland wird im Mittel wie folgt angegeben: heterozygot: 7%, homozygot: 0-0,1%. Bei anamnestisch bekannten oder aktuell vorliegenden venösen Thromboembolien dient der gerinnungsphysiologische APC-Resistenz-Test als Screeningtest für das Vorliegen einer thrombophilen Konstellation. Zusätzlich sollten auch die übrigen Thrombophilie-Risikofaktoren untersucht werden, da sie häufig kombiniert auftreten und das Risiko für eine Thrombose potenzieren. Falls die APC-Resistenz auffällig ist, sollte zur Bestätigung die molekulargenetische Faktor V-Leiden-Untersuchung veranlasst werden. Träger der Mutation erhalten eine der aktuellen Klinik entsprechende Behandlung. Sofern keine weiteren Risikofaktoren vorliegen, wird nach dem Erstereignis nicht automatisch eine lebenslange Antikoagulation in Betracht gezogen, es sollte jedoch angemessene Prophylaxe in Risikosituationen (Operationen, Bettlägerigkeit, Reisen etc.) erfolgen. Faktor V-Leiden Mutation sollte nicht mit der Bestimmung der Faktor V-Aktivität verwechselt werden. Die Feststellung einer relevanten, reduzierten Faktor V-Aktivität geht mit einer erhöhten Blutungsneigung einher. Eine dauerhafte, deutliche Erhöhung ist ein eigenständiger Risikofaktor für eine Thrombophilie.

## Besonderer Fall einer ZNS- Infektion mit Varizella Zoster- Virus (VZV)

DR. ANTJE-BEATE MOLZ

Varizella Zoster-Virus (VZV) ist in Deutschland eine häufige Ursache einer viralen Meningoenzephalitis. Sowohl die Primärinfektion (Windpocken), als auch die endogene Reaktivierung (Herpes zoster) kann als Komplikation eine ZNS-Infektion verursachen. Endogene Reaktivierungen treten vor allem ab dem 50. Lebensjahr sowie bei Immunsuppression auf. Dabei findet sich typischerweise ein herpetiformes Exanthem im Bereich meist eines thorakalen Dermatoms oder auch eines Astes des N. trigeminus (z. B. Zoster oticus). Neurologische Komplikationen können sich als Meningitis, Enzephalitis, Myelitis oder auch Vaskulitis mit erhöhtem Stroke-Risiko manifestieren. Selten kommen jedoch auch ZNS-Infektionen im Rahmen von VZV-Reaktivierungen ohne herpetiformes Exanthem vor („Zoster sine herpete“). Bei viralen Meningoenzephalitiden, so auch bei VZV-Infektionen, liegt i. d. R. eine mäßige, meist lymphomonozytäre Liquorpleozytose (< 1000 Zellen/µl) bei unauffälliger Laktatkonzentration vor.

Im vorliegenden Fall wurde eine 17-jährige Frau aufgrund starker Kopfschmerzen und eines diskreten Meningismus stationär aufgenommen. Im Liquor fand sich eine deutlich erhöhte Zellzahl von 1007 kernhaltigen Zellen/µl, so dass zunächst der Verdacht auf eine bakterielle Meningitis bestand. Mikroskopisch zeigte sich jedoch eine lymphomonozytäre Pleozytose mit reichlich reaktiven Lymphozyten. Zusammen mit dem unauffälligen Laktatwert legte dies eine Virusmeningitis bzw. – meningoenzephalitis nahe. Mittels PCR konnte im Liquor VZV-DNA detektiert werden, die Herpes simplex 1 und 2-PCR war negativ. Im Serum und Liquor waren VZV-IgG-Antikörper nachweisbar, der erregerspezifische Antikörperindex war mit 0,8 jedoch unauffällig, was gegen eine intrathekale IgG-Synthese gegen VZV sprach. VZV-spezifische IgM- und IgA-Antikörper waren nicht nachweisbar. Da mit einer intrathekalen Antikörpersynthese bei viralen ZNS-Infektionen erst ab ungefähr dem 10. Krankheitstag zu rechnen ist, sprach die Gesamtkonstellation für eine frühe VZV-Meningitis. Klinisch zeigte sich jedoch kein Anhalt für eine VZV-Infektion. Es fanden sich keine entsprechenden Hautveränderungen. Auch die neurologische Symptomatik war insgesamt eher milde. Unter Aciclovir kam es jedoch zur prompten Besserung.

**Fazit: Auch bei jüngeren Patienten ohne bekannte Immunsuppression und ohne typische Hauterscheinungen kann es sich bei viraler ZNS-Infektion um eine endogene VZV-Reaktivierung handeln. Liquor-Zellzahlen um 1000/µl und leicht darüber kommen vor.**

## Wirtschaftlichkeitsbonus – Denken Sie (schon) daran?

DR. HANS-GEORG LAMBRECHT

Die Laborreform hat viele Neuerungen beim Wirtschaftlichkeitsbonus (WB) gebracht. Unsere Erfahrungen zeigen, dass diese in vielen Praxen noch nicht „angekommen“ sind. Damit keine Nachteile für Sie entstehen, die wichtigsten in Kürze.

### EINE ZIFFER REICHT (OFT) NICHT

Seit der Laborreform gehört zu jeder Ausnahmekennziffer (AKZ) ein sogenannter „Ziffernkranz“. Dadurch wird Ihr praxisspezifischer (individueller) Fallwert (iFW) nicht mehr um alle, sondern nur noch um festgelegte, indikationsbezogene Untersuchungen reduziert. Allerdings können Sie jetzt mehrere AKZ angeben und zwar für alle bestehenden Indikationen Ihres Patienten. So reduzieren Sie Ihren iFW optimal und zwar um alle Untersuchungen, die in den jeweiligen Ziffernkranzen enthalten sind. Ein Beispiel: Diabetiker mit Verdacht auf meldepflichtige Erkrankung vor der Reform: Angabe der 32006. Jetzt: 32022 und 32006. Geben Sie nur die 32006 an, belastet jetzt z. B. die HbA1c-Untersuchung Ihren Fallwert. Das verhindern Sie durch die zusätzliche Angabe der 32022.

### ICD-10 CODE/S VOLLSTÄNDIG ANGEBEN,

damit nicht möglicherweise AKZ gestrichen werden, weil Sie die entsprechende Indikation nicht dokumentiert haben. Nicht dokumentiert bedeutet formal nicht vorhanden. Noch sind solche Streichungen die Ausnahme, aber es ist zu erwarten, dass dieses vermehrt vorkommen wird.

### OP-VORBEREITUNG

(Labor)Untersuchungen vor ambulanten bzw. belegärztlichen Operationen können Sie im Zuge der OP-Vorbereitung veranlassen. Gebührenordnungsposition (GOP) 31010-31013, Vergütung € 32,14 – € 44,59. In dieser Komplexleistung sind Laboruntersuchungen enthalten. Diese beziehen und bezahlen Sie bei Ihrer Laborgemeinschaft. Damit wird Ihr iFW nicht belastet.

Die Laborkomplexleistung „präoperative Labordiagnostik“ nach der GOP 32125 belastet auch nicht Ihren iFW. Sie ist aber Bestandteil der präoperativen Untersuchungskomplexe nach den GOP 31010 – 31013. Somit kann die GOP 32125 nur in dem Ausnahmefall abgerechnet werden, in dem Sie die im präoperativen Komplex enthaltenen Leistungen nicht vollständig erbringen können. In diesem Fall belasten Sie zwar nicht Ihren iFW, können aber auch nicht die besser vergüteten Ziffern 31010 – 31013 abrechnen.

### IFW UND MUVO

Markieren Sie bei Untersuchungen, die Sie im Zuge der Mutterschaftsvorsorge (MuVo) im Facharztlabor (Muster 10) veranlassen, das Feld „Präventiv“. Durch die Änderungen bei der AKZ 32007 ist das jetzt bei den Untersuchungen im Zuge der MuVo besonders wichtig, damit diese

nicht den Fallwert belasten.

### 32024 ANSTELLE 32007 ANGEBEN,

damit die Untersuchungen bei Verdacht auf peri- bzw. postnatale Infektionen nicht Ihren iFW belasten. Geben Sie wie in der Vergangenheit die AKZ 32007 an, belasten die Analysen Ihren iFW, da sie nicht im entsprechenden Ziffernkranz enthalten sind.

### HZV-PATIENTEN - 88192 NICHT VERGESSEN

Nur so werden bei der Fallwertberechnung alle Behandlungsfälle (KV- und HzV-Fälle) berücksichtigt. Geben Sie die 88192 nicht an, sinkt die Zahl ihrer Behandlungsfälle, Ihr Fallwert steigt bzw. ihr WB sinkt. Nicht vergessen: Auch bei Anforderungen (Muster 10 und/oder Muster 10A) für Patienten im HzV die AKZ angeben.

### ABKLÄRUNG VERDACHTSDIAGNOSE HCV FALLWERTFREI

Alternativ zur Untersuchung der HCV-AK, die nicht im Ziffernkranz der AKZ 32006 enthalten sind, können Sie HCV-PCR anfordern.

Für weitere Informationen sprechen Sie uns an oder fragen Sie Ihre Praxisbetreuerin.

## NEUE GESUNDHEITSUNTERSUCHUNG<sup>1</sup>

### Änderungen Labor

Lipidprofil aus Cholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin, Triglyzeride anstelle der Cholesterinbestimmung. Abrechnung mit der EBM-Ziffer 32882, Vergütung € 1,00

Zwischen 18 – 35 Jahren

- Bestimmung der Nüchternplasmaglukose und des Lipidprofils bei entsprechendem Risikoprofil bezogen auf individuelle und familiäre Faktoren.
- Kein Harnstreifentest

Ab 35 Jahren sind

- die Bestimmung der Nüchternplasmaglukose und des Lipidprofils sowie
  - der Harnstreifentest
- immer Bestandteil des Check-ups

Bei der Anforderung der Blutuntersuchung den Auftrag (Muster 10A oder Muster 10) als präventiv kennzeichnen, damit die Untersuchungen Ihren Fallwert nicht belasten. Den Harnstreifentest – wie bisher – in der Praxis durchführen.

### Bis 30.09.2019 Übergangsfrist für 2-Jahre-Intervall.

So können Sie bei Patient\*innen, die 2017 einen Check-up erhalten haben, bis 30.09.2019 die Wiederholungsuntersuchung durchführen und abrechnen.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> <https://www.kbv.de/html/5540.php>

<sup>2</sup> [https://www.kbv.de/html/1150\\_39984.php](https://www.kbv.de/html/1150_39984.php)

## Kritik an IGeL-Leistungen Die MFA als Drückerin?

BERND HARDER



Eigentlich kaum zu fassen: Im April sind die neuen Regelungen zur Gesundheitsuntersuchung in Kraft getreten. Das Check-up-Laborprofil umfasst jetzt auch Triglyzeride, LDL- und HDL-Cholesterin. Vor dem Stichtag 1.4.2019 war der vollständige Lipid-Status eine IGeL-Leistung. Und IGeL sind ja sowas von total pfui bäh. Das jedenfalls stand im April auch in der Zeitung. „IGeL-Leistungen sind eine Unsitte in der Arztpraxis“ (Süddeutsche), „Patienten werden durch Extraleistungen abgezockt“ (FAZ) – wtf??? Wie können angeblich „nutzlose“ oder sogar „schädliche“ medizinische Leistungen praktisch über Nacht seriös werden? Letztes Jahr war es der immunologische Stuhltest iFOBT (vorher IGeL, jetzt Kassenleistung), demnächst könnte es der PSA-Test sein, der gerade vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beraten wird.

Und trotzdem wettern Medien, Verbraucherschützer und bestimmte „Experten“ (zum Beispiel vom „IGeL-Monitor“ der GKV) permanent gegen Zusatzleistungen, dass man sich fast dafür schämen muss, in einer Arztpraxis zu arbeiten. Denn die Kritik an der „Abzocke“ zielt immer auch auf die Helferin. Schon gesehen? Beim „IGeL-Monitor“ ([igel-monitor.de](http://igel-monitor.de)) gibt es eine ganze Seite, auf der munter über „die Rolle der MFA beim IGeL-Marketing“ drauflos spekuliert wird. Demnach ist die Helferin eine Mischung aus Drückerkolonne und Psycho-Trickserin. Manipulatorin für den Arzt gewissermaßen, die die Patienten an der Anmelde schon mal weichkocht. Geht's eigentlich noch? Es mag Fälle geben, wo es bei den IGeL-Regeln hakt, wo Druck ausgeübt oder nicht korrekt aufgeklärt wird – oder die Leistung selbst wirklich nicht indiziert ist. Aber wer grundsätzlich lieber auf einem Basar arbeitet, wird ganz sicher nicht Arzt oder MFA. Das sollte den Damen und Herren Kritikern endlich mal jemand erklären.

### WIE FINDEN SIE DEN SONIC NEWSLETTER?

Nach sieben Jahren wird es Zeit für ein Feedback:

Bitte sagen Sie uns Ihre Meinung zu Inhalten, Aufmachung, Themen, Erscheinungsweise - zu allem, was Sie gerne im Zusammenhang mit unserem Newsletter loswerden mögen.

Einfach eine Mail an [newsletter@sonichealthcare.de](mailto:newsletter@sonichealthcare.de).

Wir freuen uns auf Ihre Kommentare.

## Zeckenschnelltest auf Borrelien, FSME und Ko-Infektionen

DR. MED. ANDREAS GERRITZEN

### HOHE SENSITIVITÄT DURCH MODERNE REAL-TIME-PCR

Etwa jede fünfte Zecke in unseren Breiten ist mit Borrelien belastet (meist 1.000 bis 100.000 Keime, bis zu 10 Millionen möglich), andere Erreger wie Anaplasmen/Ehrlichien, Rickettsien, Babesien oder das FSME-Virus sind seltener. Ob nach einem Zeckenstich Infektionsgefahr durch einen oder mehrere Erreger besteht, kann im Labor schnell und zuverlässig mit der Real-Time-PCR direkt aus der sichergestellten Zecke (frisch oder getrocknet) überprüft werden. Alle relevanten Erreger werden erfasst. Bei *Borrelia burgdorferi* kann sogar die Keimanzahl und fast immer auch die vorliegende Unterart (*B. b. afzelii*, *garrinii*, *sensu stricto*, *spielmanii* und *valaisiana*) benannt werden. Der Zeckentest wird nicht von den Krankenkassen übernommen, sondern muss privat bezahlt werden. Je nach Umfang der Anforderung fallen Kosten von etwa 35 bis 130 Euro an.



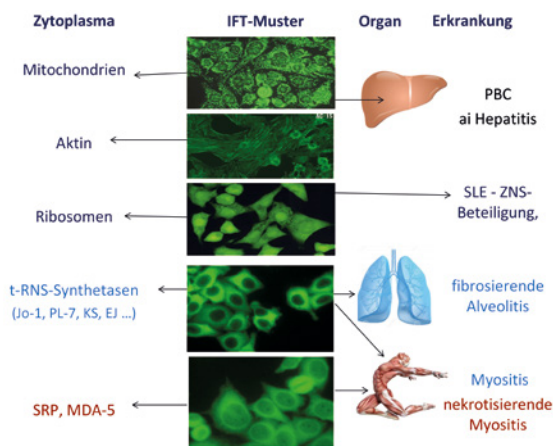
*Borrelia burgdorferi* ist der Erreger der Lyme-Borreliose, einer Erkrankung u. a. der Haut, der Gelenke, von Hirn und Nerven, Herz und Bindegewebe, die eine längere antibiotische Behandlung erforderlich macht. Gegen die Viren der Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) hilft zuverlässig die Schutzimpfung. Kommt es zur Erkrankung, kann man zwar die Symptome lindern, aber nicht kausal den Erreger bekämpfen. Die Symptome der Anaplasmoze/Ehrlichiose sind grippeähnlich mit Fieber, Kopf- und Muskelschmerzen. Gelegentlich treten ernsthafte systemische Komplikationen auf, die eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich machen. Rickettsien und Babesien können ebenfalls vielfältige, systemische Krankheitszeichen hervorrufen.

Für viele von einem Zeckenstich betroffene Menschen bedeutet ein negatives Ergebnis des Zeckentests eine große Beruhigung. Sollte doch eine Erregerbelastung nachgewiesen werden, ist erhöhte Aufmerksamkeit für die Entwicklung der jeweiligen Krankheitszeichen geboten. Bei Borrelien konnte die Erkrankung in kontrollierten Studien mit einer sofortigen antibiotischen Kurzzeitprophylaxe (ein bis drei Tage) wirksam verhindert werden. Sollen Blutuntersuchungen zum Antikörpernachweis erfolgen, ist die Erstellung eines „Leerwerts“ zeitnah nach dem Zeckenstich sehr hilfreich für die spätere Beurteilung einer Verlaufskontrolle, da man sonst durch die häufig gefundenen, persistierenden Antikörper nach früherer Infektion irritiert werden kann.

## Zytoplasma-Ak – was ist das denn?

MICHAEL GRÜNWALD

Sie haben sich schon mal über das Phänomen Zytoplasma IgG positiv auf einem Befund gewundert? Und sich gefragt wozu das gut sein soll? Nun, das Phänomen taucht immer zusammen mit den ANA auf und kann auf Autoimmunerkrankungen der Lungen, Muskulatur oder Leber hinweisen.



ANA (Anti-Nukleäre Antikörper) ist der Suchtest für Kollagenosen. Humane Epithelzellen (HEp2) werden auf einem Objektträger mit dem Serum des Patienten inkubiert. Falls Patienten-Ak mit den HEp2-Zellen reagieren, sind diese unter dem Mikroskop sichtbar. Die Patienten-Ak können mit allen Zell-Strukturen reagieren: Zellkern, Zellkernmembran, Zytoplasma, Zytoskelett. Nach ICAP (1) werden positive Zytoplasma-Ak IFT-Muster in einem eigenen Ergebnisfeld zum ANA-Befund angegeben.

Zytoplasma IgG enthalten, ebenso wie die ANA, eine große Anzahl an Auto-Ak. Dazu gehören neben den AMA überraschend häufig auch „seltene“ Antikörper, die charakteristisch für Autoimmunerkrankungen sind wie Alveolitis, Myositis, autoimmun-hepatische Hepatitis, Cholangitis (PBC), SLE.

### Zytoplasma-Ak

häufig Mitochondriale Ak (AMA), Aktin (GMA), Ro-52, „selten“ SRP, t-RNS-Synthetasen (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Ha, KS, Zo ...), cN1A-Ak

### Zytoplasma Ak und Erkrankungsassoziation

SRP-Ak	nekrotisierende Myositis
Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ-Ak	fibrosierende Alveolitis, Myositis
Ribosomen-Ak	SLE mit ZNS-Beteiligung
Aktin (GMA)	Autoimmun-Hepatitis
Mitochondrien (AMA)	primär biliäre Cholangitis (PBC)
cN1A-Ak	Einschlusskörper-Myositis

### Zytoplasma-Ak-Differenzierung je nach Symptomen

Lunge, Atemnot,	Myositis-Ak Blot
Muskelschmerz, -schwäche	Myositis Ak Blot, cN1A-Ak, CK
Leber, Galle	Leber-Ak Blot, GMA, ANCA

„Seltene“ Auto-Ak wie SRP-, PL-7-, EJ- oder cN1A-Ak sind kaum bekannt und werden nicht untersucht. Sind sie wirklich so selten? Um zu sehen wie häufig denn „seltene“ Antikörper im Labor bei ANA-Untersuchungen sind, haben wir 123 Seren mit Zytoplasma IFT-Muster mit Zytoplasma-IgG Lineblot differenziert. Es sind überraschend viele Auto-Ak mit Hinweis auf fibrosierende Alveolitis und Myositis positiv.

### Ergebnis:

Seltene Ak	Hinweis auf nekrotisierende Myositis
10 SRP-Ak	Myositis/fibrosierende Alveolitis
12 Synthetase-Ak	SLE mit ZNS-Beteiligung
Ribosomen-Ak	
Häufige Ak	
37 Ro-52-Ak	Ro52 (SS-A Komponente) ist auch im Zytoplasma
6 AMA M2	Primär biliäre Cholangitis
8 AMA M2 3E	Primär biliäre Cholangitis
Die Leitlinien-empfohlene Methode AMA M2-E3 mit 3 definierten Komponenten der Pyruvatdehydrogenase ist sensitiver.	

### ZYTOPLASMA IGG – HINWEIS AUF ALVEOLITIS, MYOSITIS, HEPATITIS?

Patienten mit t-RNS-Synthetase-Ak, SRP-Ak oder cN1A-Ak sind im Kollektiv der Patienten mit ANA-Untersuchungen enthalten und fallen dort als Zytoplasma IgG positiv auf. Eine Ak-Differenzierung erscheint angezeigt, um diese Patienten frühzeitig zu erkennen oder im Fall einer bereits längeren Krankheitskarriere ggf. eine Diagnose zu stellen.

Zytoplasma Ak IgG IFT können also ein wichtiger Hinweis auf Autoimmun-Myositis, fibrosierende Alveolitis, PBC, Autoimmun-Hepatitis oder SLE sein. Insbesondere Patienten mit einer bisher unerkannten fibrosierenden Alveolitis könnten hier (frühzeitig) erkannt werden.

Die Sensitivität des Zytoplasma IgG IFT ist für ein Screening auf die genannten Ak nicht ausreichend. Bei V. a. autoimmune Erkrankung von Lunge, Muskeln oder Leber können z. B. die entsprechenden Auto-Ak direkt bestimmt werden (siehe Abbildung). Bitte beachten Sie unsere Interpretationstexte und Empfehlungen zur weiteren Differenzierung, diese könnten in Ihrer Bildschirmansicht ggf. mittels Klick zu aktivieren sein.

Auto-Ak	positiv (n)
M2E3	8
Ro52	37
Ribosomen	2
SRP	10
Jo-1	2
PL-7	3
PL-12	4
OJ	3
EJ	0

\*1: ICAP: International Consensus on ANA-Patterns

## Begriffe aus dem Laboralltag

PD DR. MED. HABIL. FELIX STELTER

### Likelihood-Ratios – Vorhersage für den individuellen Patienten oder: Passt der Laborwert zur Verdachtsdiagnose?

Positive und negative Vorhersagewerte, wie wir sie im letzten Heft behandelt haben, sind von der Prävalenz, d.h. von der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Erkrankung in einer Population abhängig.

Die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem individuellen Patienten eine bestimmte Erkrankung vorliegt, ist jedoch eine andere: sie hängt von individuellen Risikofaktoren, ethnischen Hintergrund und nicht zuletzt von den aufgetretenen Symptomen ab; die Prävalenz („Das Seltene ist selten, das Häufige häufig“) ist nur ein Faktor von vielen, der in die „Prätestwahrscheinlichkeit“ eingeht. Nützlich für eine Patienten-individuelle Entscheidung sind sogenannte Likelihood-Ratios (Wahrscheinlichkeitsverhältnisse; LR), mit deren Hilfe beurteilt werden kann, ob ein Testergebnis die Verdachtsdiagnose beweist, unterstützt bzw. nicht unterstützt oder sogar ausschließt („Posttestwahrscheinlichkeit“).

Die positive LR ist das Verhältnis der jeweiligen Wahrscheinlichkeiten, mit denen für Kranke und für Gesunde pathologische Testergebnisse ermittelt werden (Einschluss einer Diagnose durch ein positives Testergebnis). Demgegenüber ist die negative LR das Verhältnis der Wahrscheinlichkeiten, mit denen für Kranke und Gesunde normale Testergebnisse gefunden werden (Ausschluss einer Diagnose durch ein negatives Testergebnis).

Beide LR's sind ausschließlich von der diagnostischen Sensitivität und Spezifität eines Testverfahrens und damit mittelbar von der gewählten Entscheidungsgrenze (Referenzbereich) abhängig. Je größer die positive LR bzw. je kleiner die negative LR, desto größer ist der diagnostische Zugewinn aus einem Testergebnis; bei LR's um den Wert von 1 ist der eingesetzte Test für die Fragestellung nicht sinnvoll.

Im Beispiel werden die LR's für einen Labortest mit einer diagnostischen Sensitivität von 90 % und einer Spezifität von 95 % ermittelt (übliche Werte für einen guten Biomarker). Daraus errechnen sich eine positive LR von 18 und eine negative LR von 0,11. Mit diesen Zahlen kann man unter Zuhilfenahme des Nomogramms von der Prä- auf die Posttestwahrscheinlichkeit schließen. Bei einer angenommenen Prätestwahrscheinlichkeit von 30 % beträgt bei einem pathologischen Messergebnis die Posttestwahrscheinlichkeit ca. 90 %; bei einem normalen Testergebnis fällt sie dagegen auf etwa 3 % ab.

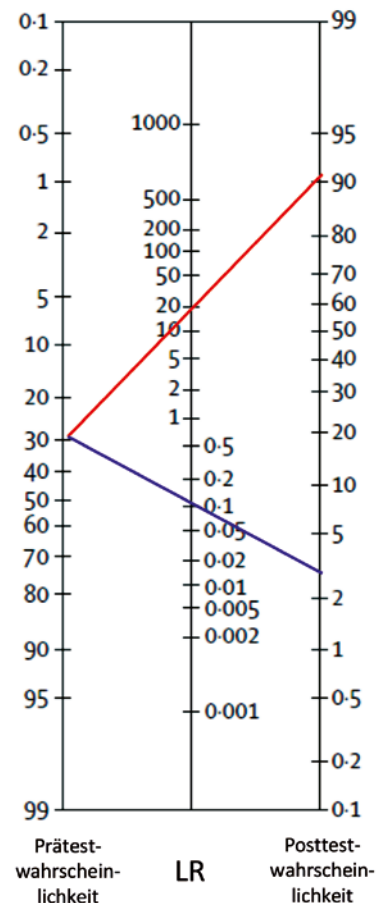
Das Arbeiten mit Likelihood-Ratios ist ganz einfach und funktioniert für alle Arten diagnostischer Teste, von denen Sensitivität und Spezifität bekannt sind. Probieren Sie es aus und spielen Sie ein wenig mit den Zahlen!

Literatur: Grimes DA, Schulz KF: Lancet 2005;365(9469):1500-5.

	Krank	Gesund
<b>Test positiv</b>	0,90 (90 %) „richtig positiv“ = Sensitivität	0,05 (5 %) „falsch positiv“ = 1-Spezifität
<b>Test negativ</b>	0,10 (10 %) „falsch negativ“ = 1-Sensitivität	0,95 (95 %) „richtig negativ“ = Spezifität

$$\text{Positive Likelihood-Ratio} = \frac{\text{Sensitivität}}{1 - \text{Spezifität}} = \frac{0,90}{1 - 0,95} = 18$$

$$\text{Negative Likelihood-Ratio} = \frac{1 - \text{Sensitivität}}{\text{Spezifität}} = \frac{1 - 0,90}{0,95} = 0,11$$



## Perniziöse Anämie

DR. ANTJE HOHMANN DA SILVA

Diese durch Vitamin B12-Mangel bedingte Erkrankung mit makrozytärer, hyperchromer Anämie entwickelt sich oft schleichend und steht in auffälligem Kontrast zu der zunächst geringen Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes. Neurologisch-psychiatrische Symptome des v. a. im höheren Lebensalter auftretenden B12-Mangels, (Parästhesien, Gedächtnisstörungen, Antriebsminderung, Gangataxie, funikuläre Myelose etc.) können den hämatologischen Veränderungen um Monate bis Jahre vorausgehen. Zusätzlich finden sich dyspeptische Beschwerden, Appetitlosigkeit, atrophische Glossitis sowie ein strohgelbes Hautkolorit.

Die Erkrankung galt vor Kenntnis der Pathogenese prognostisch als infaust. Heute besteht bei rechtzeitiger Substitution eine normale Lebenserwartung, wobei neoplastische Komplikationen (z. B. Magenkarzinom) bekannt sind.

Ursache der Vitamin B12-Malabsorption ist eine chronische autoimmunbedingte atrophische Gastritis, die zum Verlust von Parietal- und Hauptzellen hauptsächlich des Magenfundus und -corpus führt. Dies bedingt ein Sistieren der Salzsäure-Produktion und einen Mangel an Intrinsic Faktor (IF). Vit. B12 (Cobalamin), welches mit gastralem Pepsin und HCl aus tierischen Nahrungsquellen gelöst wird, kann im terminalen Ileum nur als IF-Komplex resorbiert werden und gelangt im Blut über Bindung an Transcobalamin zur Leber und anderen Organen.

### LABORDIAGNOSTIK

Bei wenig symptomatischer, oft zufällig festgestellter makrozytärer und hyperchromer Anämie und oft gleichzeitiger Leuko- oder Thrombopenie ist an eine perniziöse Anämie zu denken. Die Retikulozytenzahl ist niedrig und der RPI (Retikulozyten-Produktionsindex) vermindert. Typische Befunde im Diff.-BB sind Megalozyten, Anisozytose, Polychromasie, Poikilozytose und hypersegmentierte Granulozyten. Der massive Untergang unreifer roter Vorstufen im KM bedingt eine LDH-Erhöhung im Serum. Bei fehlender oder nur grenzwertiger Verminderung von Vitamin B12 i. S., ist die Bestimmung weiterer Biomarker erforderlich: Holo-TC (aktives B12) ist als früher Marker vermindert, Methylmalonsäure und Homocystein steigen an. Ein kombinierter Folsäuremangel sollte ausgeschlossen werden.

Da die perniziöse Anämie häufig mit einem Eisenmangel vergesellschaftet ist, sollten ergänzend Ferritin/CRP und ggf. der lösliche Transferrinrezeptor bestimmt werden. AK gegen den Intrinsic Faktor können bei 40-60 % der Pat. nachgewiesen werden und sind sehr spezifisch. Parietalzell-AK sind mit ca. 90 % deutlich sensitiver, kommen aber in niedriger Konzentration zu etwa 20 % auch bei anderen Autoimmunerkrankungen vor. Aufgrund der erhöhten Koinzidenz von autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen wird bei gesicherter Autoimmungastritis die entsprechende SD-Diagnostik (TSH, ggf. FT3, FT4, MAK/TRAK) empfohlen.

### Impressum

Newsletter der Sonic Healthcare Germany

### Herausgeber

Sonic Healthcare Germany GmbH & Co. KG  
Geschäftsführer: Evangelos Kotsopoulos (V.i.S.d.P.)  
Mecklenburgische Straße 28, 14197 Berlin  
www.sonichealthcare.de



### Ein Service Ihres Laborpartners Labor 28

Labor 28 GmbH  
Medizinisches Versorgungszentrum  
Mecklenburgische Straße 28  
14197 Berlin  
Telefon: 030 82093-0  
www.labor28.de

