

# Laborchemische Entzündungsdiagnostik

WS 2019/20

*Dr. Karin Schulze-Bosse*

*Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik  
Universitätsklinikum Düsseldorf - Heinrich Heine Universität*

# Entzündung

---

- Definition:

im Allgemeinen **lokal begrenzte unspezifische Antwort** vom biologischen Gewebe **auf äußeren / inneren Schädigungsreiz** mit dem Ziel, diesen zu neutralisieren / beseitigen und das Gewebe zu reparieren.

- Klinische Symptome :

Rubor (Rötung)

Calor (Erwärmung)

Dolor (Schmerz)

Tumor (Schwellung)

Functio laesa (Funktionseinschränkung)

# Abwehrmechanismen

---

äußere Abwehr:

Haut

Lysozym (*Speichel, Schweiß, Nasensekret, Tränenflüssigkeit*)

Flimmerepithel

IgA (*Schleimhäute*)

...

innere Abwehr:

unspezifisch zellulär ⇔ Phagozyten (*Krankheitserreger*)  
natural killer cells (*Viren, Tumorzellen*)

unspezifisch humoral ⇔ Komplementsystem  
Akute Phase Proteine, Interferone

spezifisch zellulär ⇔ T- und B-Lymphozyten

spezifisch humoral ⇔ Antikörper

# Was ist Sepsis?

---

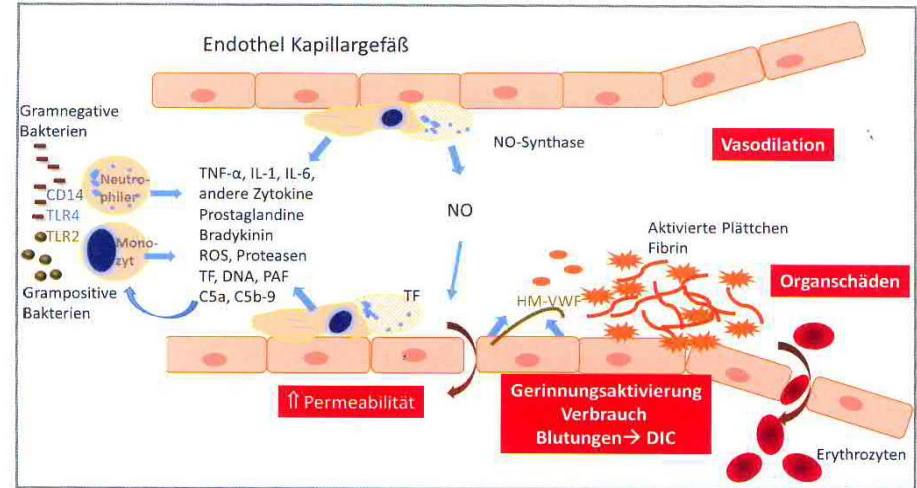
- Lebensbedrohliche **Organdysfunktion** aufgrund einer **fehlregulierten Immunantwort** des Wirts auf eine Infektion
- In Deutschland erkranken jährlich ca. 270.000 Patienten an einer Sepsis, 30 Mio weltweit
- Ungefähr 24% dieser Patienten versterben daran.
- Sepsis verursacht enorme Kosten:
  - Behandlungskosten dieser Patienten auf der Intensivstation: ca. 1,7 Milliarden Euro pro Jahr ⇒ dies entspricht ca. 30% des Budgets für Intensivmedizin.
  - Zusätzlich zu den direkten Behandlungskosten entstehen indirekte Kosten, zum Beispiel durch Arbeitsausfall oder vorzeitige Verrentung, in Höhe von etwa 6,3 Milliarden Euro.

# Pathophysiologie der Sepsis - bakteriell

- Lokale Infektion überwindet die örtlichen Abwehrmechanismen
- Eindringen von Mikroorganismen und deren Toxinen in Blutkreislauf
- Systemische Entzündungsantwort  
(*gestörte Immunabwehr, massive Infektion: Erregermenge + Pathogenität*)

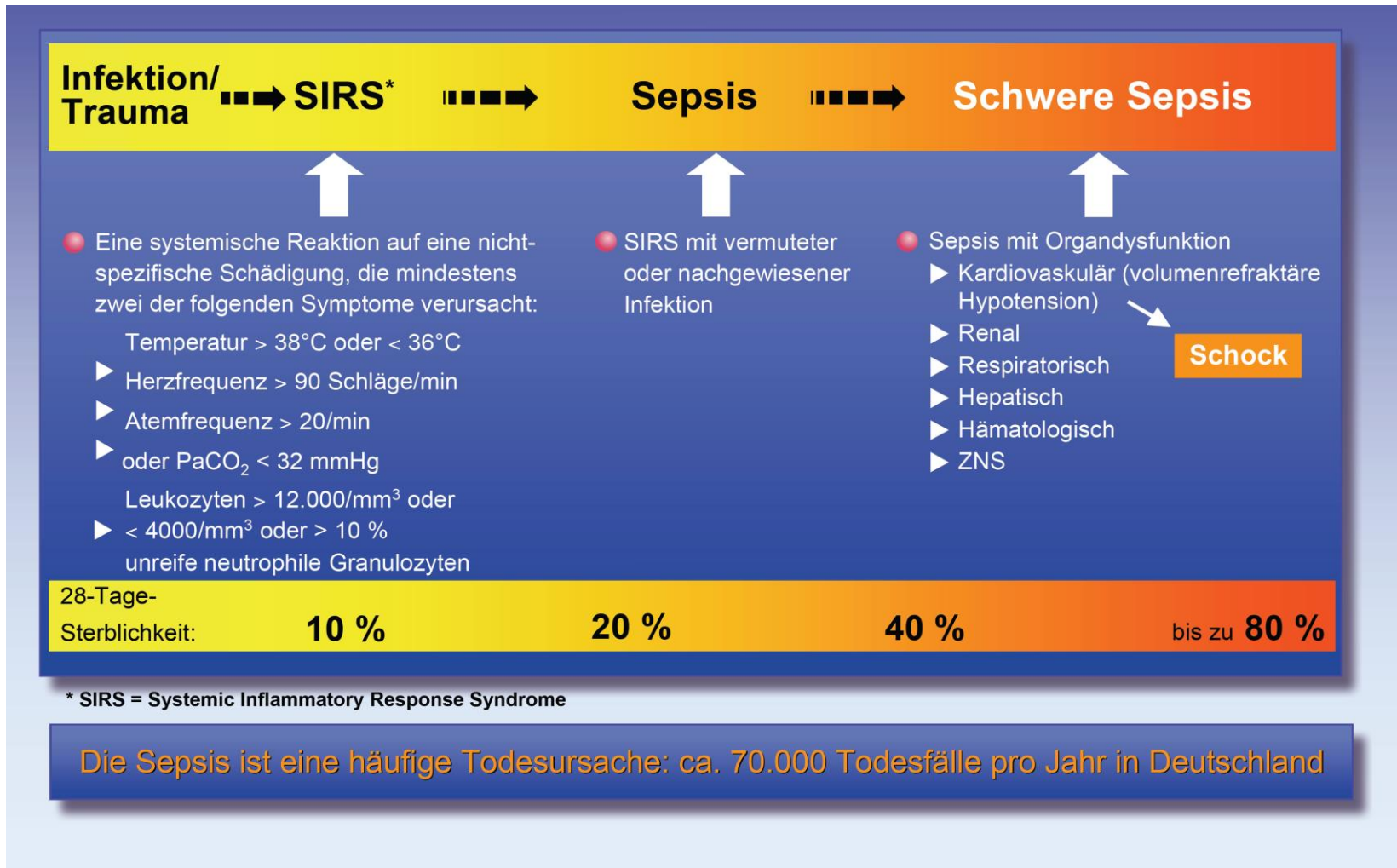
## Ausschüttung von Zytokinen:

- Aktivierte Endothelzellen  $\Rightarrow$  Gerinnungsaktivierung in kleinen Gefäßen um die Infektionsstelle  
(*Verbrauchskoagulopathie*)
- Aktivierte Endothelzellen  $\Rightarrow$  NO Synthese  $\Rightarrow$  Permeabilitätssteigerung der Gefäße, Vasodilatation
- Blutdruckabfall  $\Rightarrow$  O<sub>2</sub>-Versorgung von Organen verschlechtert sich  $\Rightarrow$  Organversagen



Mechanismen der Gefäßerweiterung, Gefäßschädigung und Gerinnungsaktivierung.  
PAF = Plättchen aktivierender Faktor; ROS = Reaktive Sauerstoff-Spezies; NO = Stickstoffmonoxid,  
HM-VWF = Hochmolekularer Von-Willebrand-Faktor. Weitere Abkürzungen sind im Text erklärt.

# Bisherige Einteilung



# Neue Definition: Sepsis-3

---

- **Sepsis:**  
**Lebensbedrohliche Organdysfunktion** aufgrund einer fehlregulierten Immunantwort des Wirts auf eine Infektion
- Dysfunktion eines Organs:  
akute Änderung des **SOFA-Scores** (Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment) um  $\geq 2$  Punkte infolge einer Infektion. Mit einer Mortalität von ca. 10% behaftet.
- **Beurteilung von 6 Organen/Organsystemen:** von 0 (normale Funktion) bis 4 (eingeschränkte Funktion):
  - Atmung (Horovitz-Quotient:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )
  - Gerinnung (Thrombozytenzahl)
  - Leber (Bilirubinwert)
  - Herzkreislauf (MAP: mittlerer arterieller Druck und Katecholaminbedarf)
  - Gehirn (Glasgow Coma Score: Augenreaktion, verbale + motorische Reaktion)
  - Niere (Creatininwert und Urinmenge)

# Neue Definition: Sepsis-3

---

- **qSOFA (quick SOFA):**  
schnelle Verdachtsdiagnose am Krankenbett ohne Laborwerte
  - RR systol. Abfall auf  $\leq 100$  mmHg
  - Bewusstseinsveränderung
  - Atemfrequenzanstieg auf  $> 22/\text{min}$
- **Septischer Schock:**  
tiefgreifende Störungen sowie eine Mortalität von mehr als 40%
  - Notwendigkeit Vasopressin zu verabreichen, um einen MAP  $\geq 65$  mmHg zu halten
  - Laktatazidose: Serumlaktat  $\geq 2$  mmol/l



# Diagnostik von Entzündungen

---

am Patienten:

- Temperaturmessung
- Vitalparameterbestimmung  
*Atemfrequenz, Herzfrequenz, Blutdruck, Körpertemperatur*

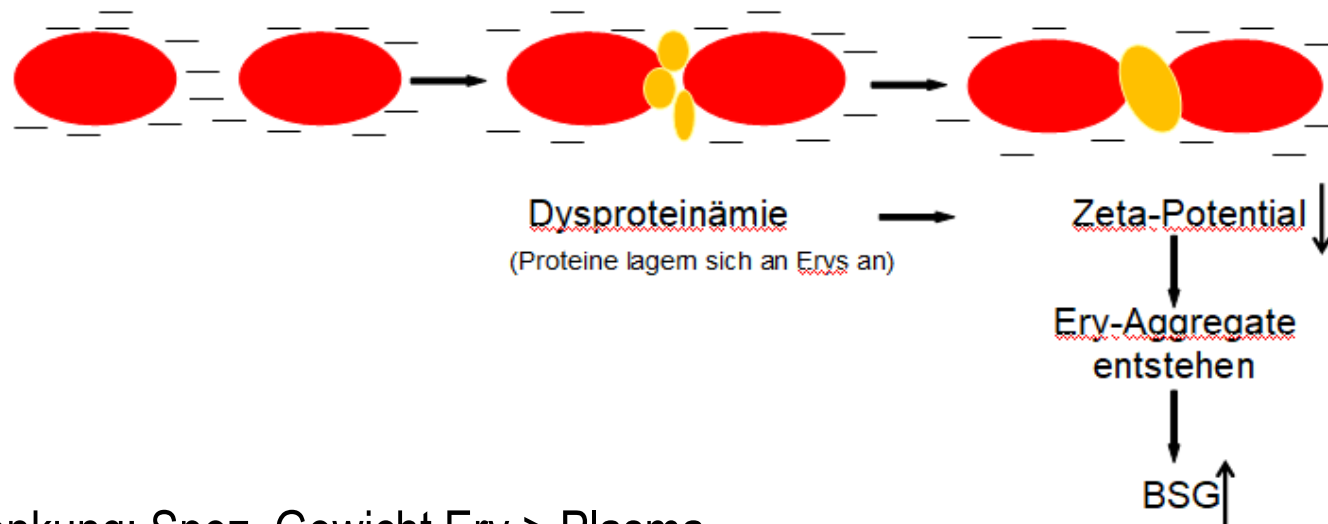
**laborchemisch:**

- **Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit**
- **Serumprotein-Elektrophorese**
- **Leukozytenmessung und Differenzialblutbild**
- **Messung von Akute-Phase-Proteinen**
- **Messung von IL-6**
- **Messung von Procalcitonin**

Mikrobiologisch: Abstrich, Blutkultur...

Apparativ: CT, MRT, Darmspiegelung...

# Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)



- Senkung: Spez. Gewicht Ery > Plasma

Entzündung:

- Akute Phase Proteine heben neg. Ladung teilweise auf
- Ery Aggregate entstehen

# Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)

---

Normalwerte 1. Stunde:

♂ < 15 mm

♀ < 20 mm

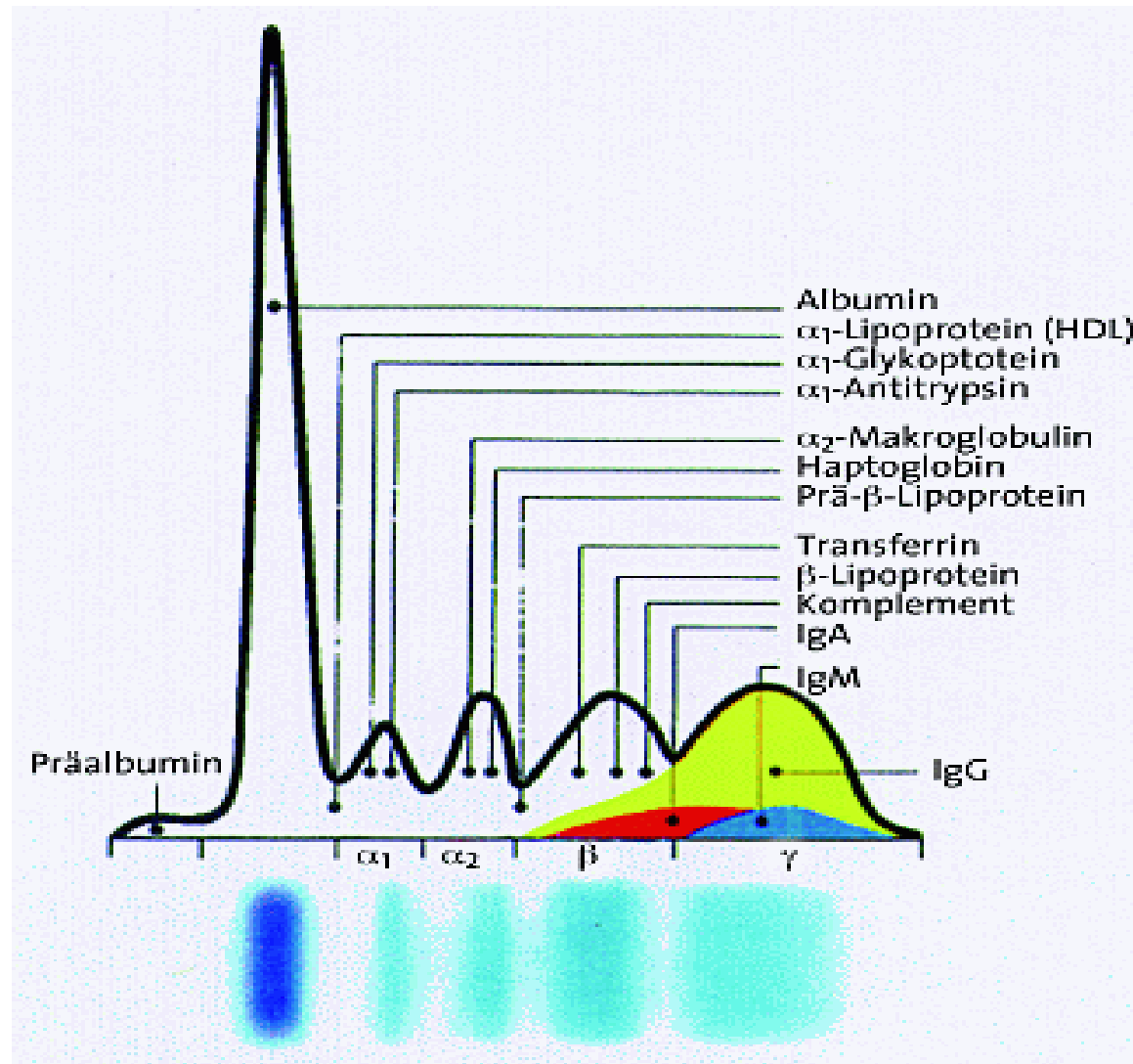


# Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)

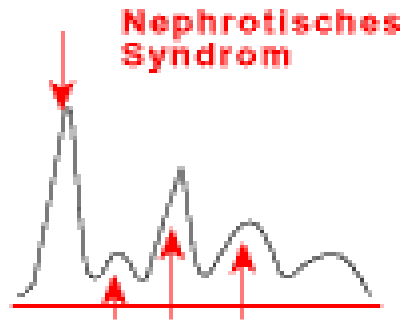
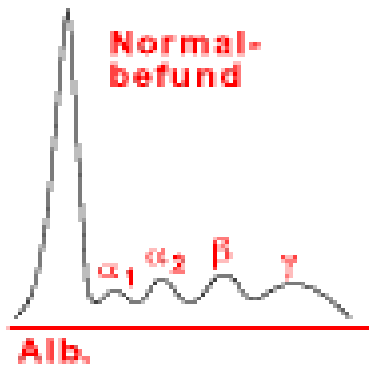
---

- Indikation: chronische Entzündungsreaktionen
- sensitiv jedoch nicht spezifisch
- träge Reaktion  $\Rightarrow$   
Anstiege erst ca. 24h nach Beginn der Entzündung
- Prozentualer Beitrag der Plasmaproteine: ca. 55% Fibrinogen, Rest:  $\alpha$ 2-Makroglobulin, Immunglobuline, Albumin  $\Rightarrow$   
Zunahme beschleunigt BSG
- Fehlerquellen: erhöhte / erniedrigte Citratanteile, Umgebungstemperatur etc.

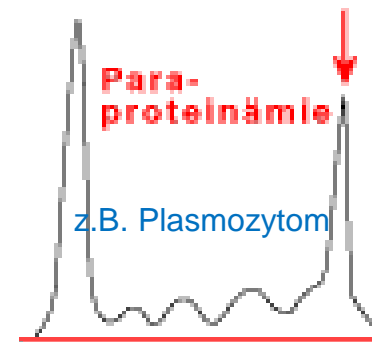
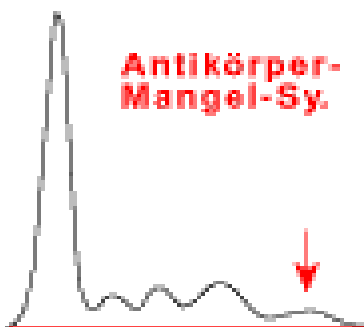
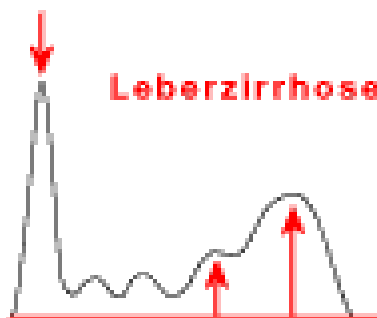
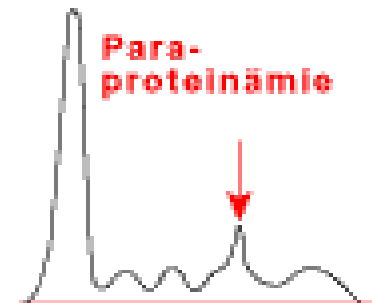
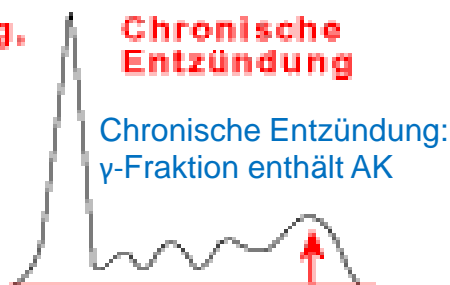
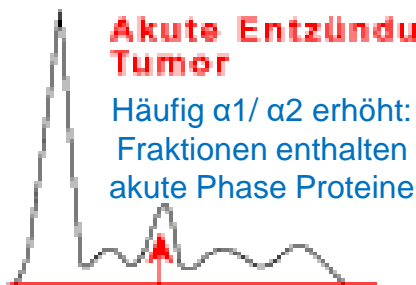
# Serumproteinelektrophorese



# Serumproteinelektrophorese



Normbereiche	
Alb.	60,6%
$\alpha_1$	1,4-3,4%
$\alpha_2$	4,2-7,6%
$\beta$	7,0-10,4%
$\gamma$	12,1-17,7%



# Leukozyten und Differentialblutbild

	Akute bakt. Infektion	Chron. Entzündung	Akute allerg. Reaktion	Virale Infektion
Leukozyten	↑ ↑ ↑	↑	(↑ ↓)	(↓)
Granulozyten	↑ ↑ ↑	↑	(↑ ↓)	(↓)
Linksverschiebung (unreife neutrophile Granulozyten)	ja	nein	nein	nein
Typisch		Monozytose	Eosinophilie	Lymphozytose

# Leukozytosen

---

- Infektionen
- Nekrose (Trauma, OP, Myokardinfarkt)
- Stoffwechselstörungen (Gicht, Urämie, Vergiftung)
- Tumoren
- Körperliche Belastung, Schreileukozytose
  
- Cave: Glucocorticoid-Therapie



# Diagnostik von Entzündungen

---

am Patienten:

- Temperaturmessung
- Vitalparameterbestimmung

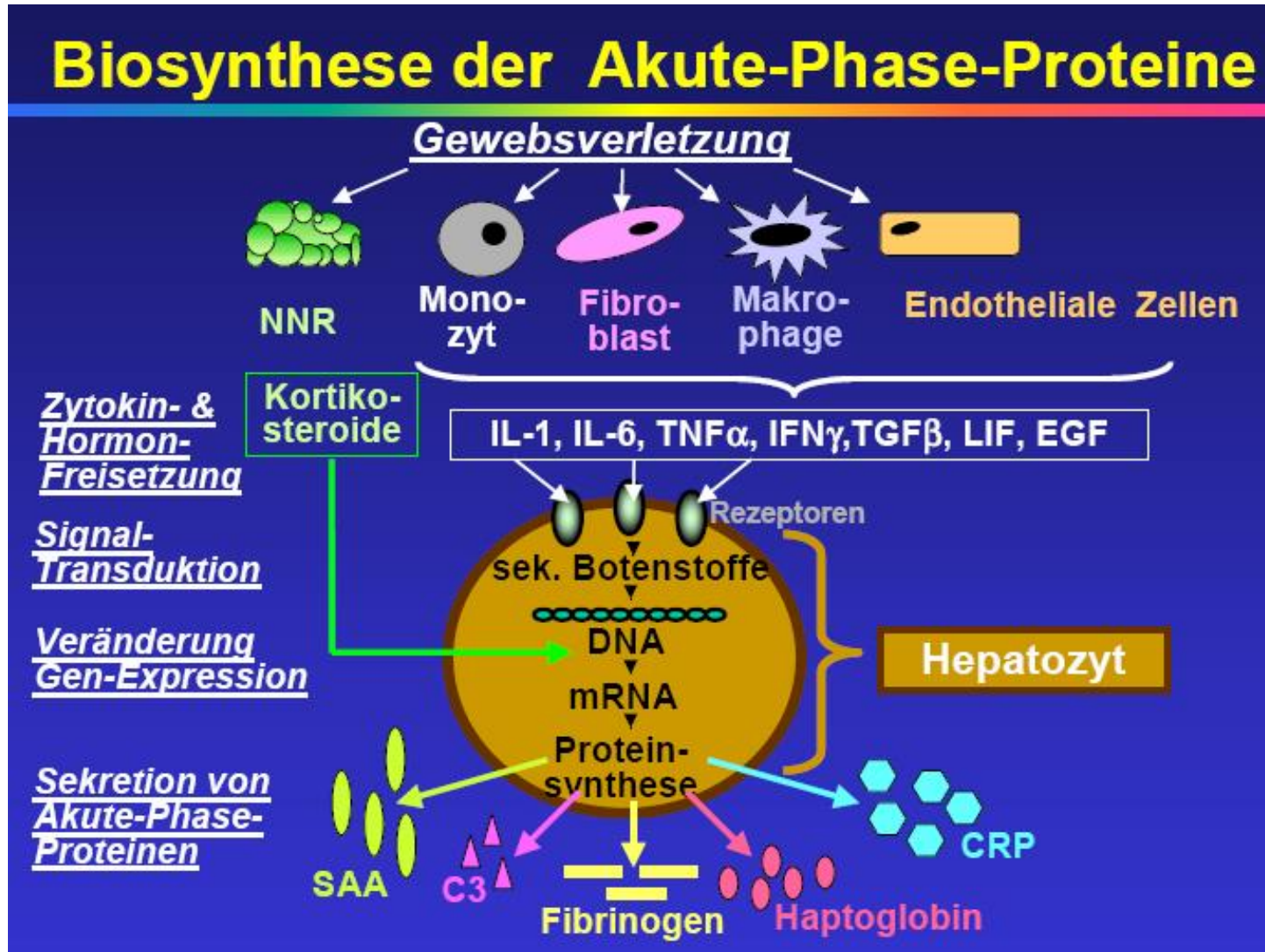
laborchemisch:

- Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
- Serumprotein-Elektrophorese
- Leukozytenmessung und Differenzialblutbild
- • Messung von Akute-Phase-Proteinen
- Messung von IL-6
- Messung von Procalcitonin

mikrobiologisch

apparativ

# Akute Phase Proteine



# Akute Phase Proteine (eine Auswahl)

---

## C-reaktives Protein

wirkt als Opsonin (erleichtert Verknüpfung von Phagozyten an Mikroorganismen, indem es als Brücke zwischen beiden fungiert und die Phagozytose erleichtert) und trägt zur Aktivierung des Komplementsystems bei

## Serum Amyloid A

induziert Leukozytenadhäsion und Bildung von Zytokinen

## Komplementfaktoren

Opsonierung, Chemotaxis, Lyse der Bakterienwand

## Gerinnungsstatus: Fibrinogen, FVIII, vWF

Wundheilung / Thrombusbildung

## Ferritin

Hemmung des Bakterienwachstums durch Eisenentzug

⇒ APP steigern Phagozytosefähigkeit, kontrollieren Gerinnungssystem, aktivieren Complementsystem, unterstützen Wundheilung

## Anti-Akute-Phase-Proteine (*Konzentration sinkt in akuter Phase*)

## Albumin

Umstellung der Synthesekapazität

## Transferrin

Reduktion des Fe-Transports zum Schutz der Eisenspeicher

# C-reaktives Protein (CRP)

---

- Synthese in der Leber nach IL-6-Stimulation bei bakteriellen und abakteriellen Entzündungen
- Anstieg erfolgt 4-6 h nach Eintreten einer Entzündung, Maximalwert nach 48h
- Diagnostische Sensitivität und Spezifität ist höher als die Leukozytenzählung
- Referenzbereich: 0,5 mg/dl
- Maximalwerte: 100-faches des Normbereiches
- Biologische HWZ: ca. 19h
- Indikationen: - Diagnostik eines entzündlichen Prozesses (meist schneller als Mikrobiologie)
- hsCRP: Assays, die CRP <0,05 mg/dl messen (VK max. 10%)
  - Bestimmung des Koronarskleroserisikos (hs CRP)  
cave: Risikofaktor oder Indikator der Artherosklerose nicht abschließend geklärt
- Nachteil: Unterscheidung virale vs. bakterielle Infektion nicht eindeutig

# Interleukin-6 (IL-6)

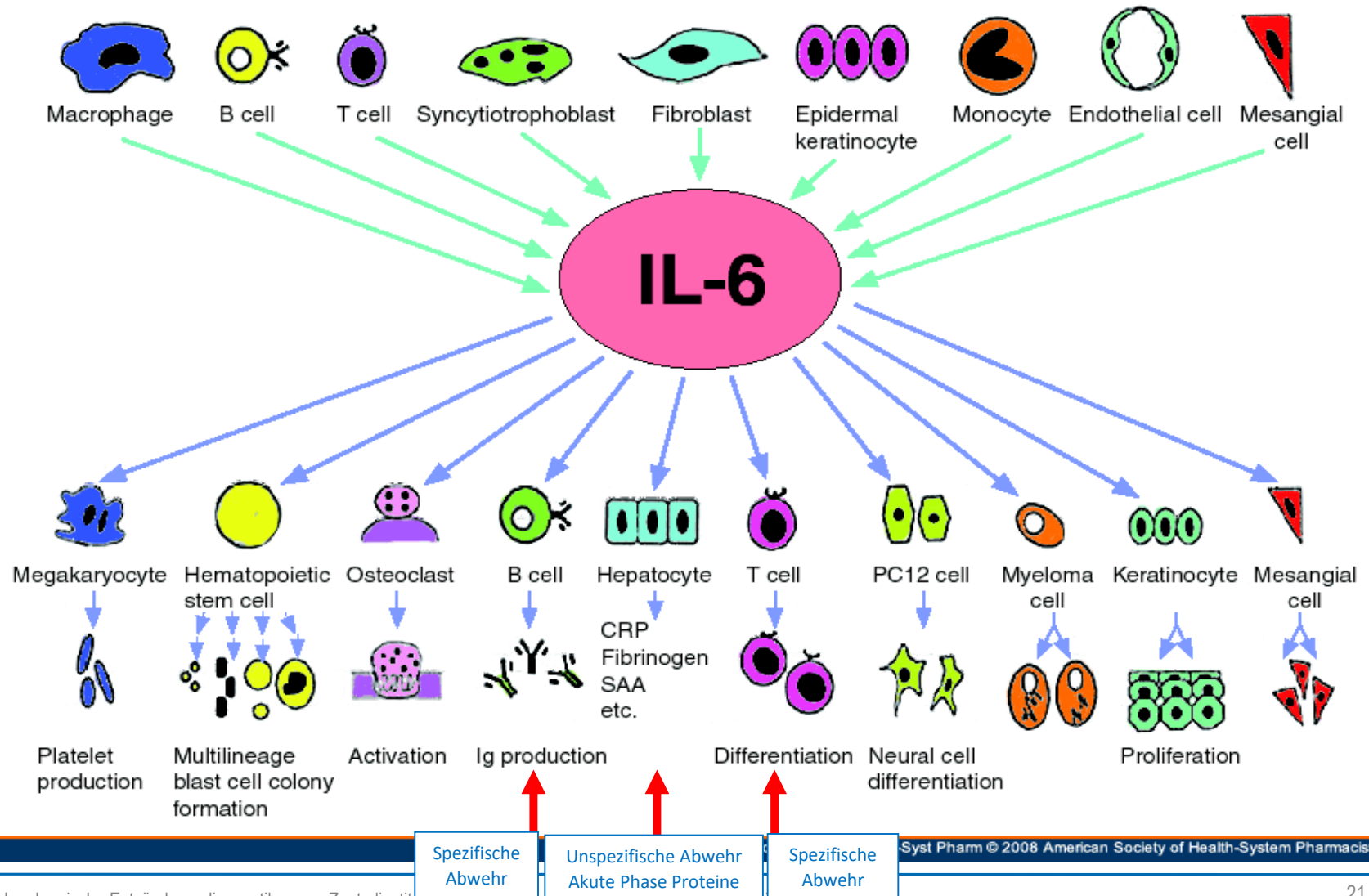
---

- Produktionsorte: T-Zellen, Monozyten / Makrophagen, Endothelzellen, Granulozyten
- Referenzbereich: <10 ng/l
- Funktion: Stimulierung der Hämatopoese und der Freisetzung von Akute-Phase-Proteinen aus der Leber
- Reaktionszeit: ca. 4 h
- HWZ: < 20 min
- Anstieg ist nicht limitiert auf bakterielle Infektionen
- Indikationen:
  - Frühdiagnostik akuter systemischer Entzündungsreaktionen  
(frühester Routinemarker bei Entzündungen; kann ansteigen vor klinischen Symptomen)
  - Diagnose der neonatalen Sepsis, die mit der CRP-Bestimmung erst später detektierbar ist
  - Diagnose der intrauterinen Infektion (Amnionflüssigkeit oder Nabelschnurblut)

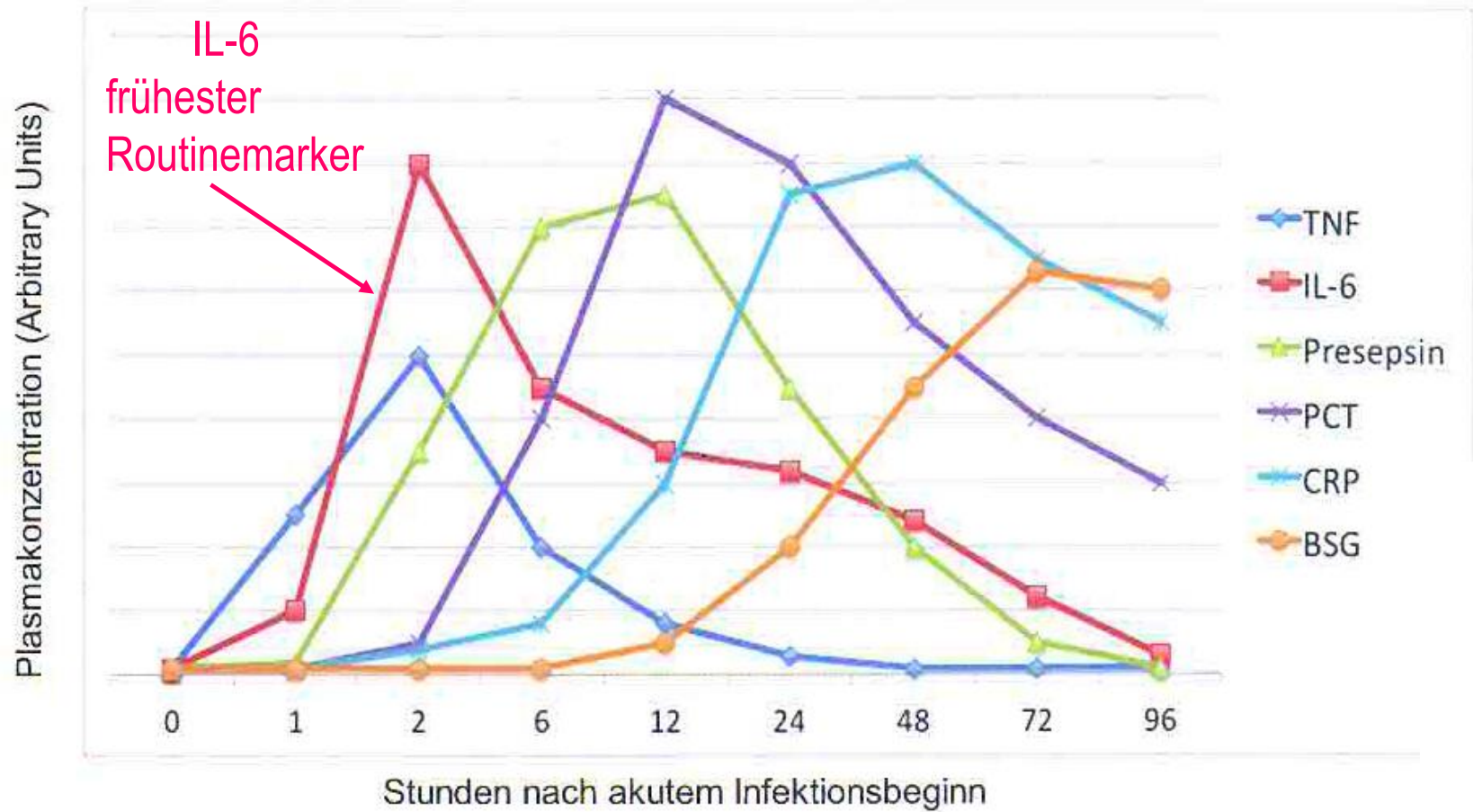
# Interleukin-6 (IL-6)

Medscape®

www.medscape.com



# Verlauf der Serumkonzentration von Entzündungsmarkern bei Sepsis



Quelle: Prof. Dr. med. Rudolf Gruber



# Procalcitonin (PCT)

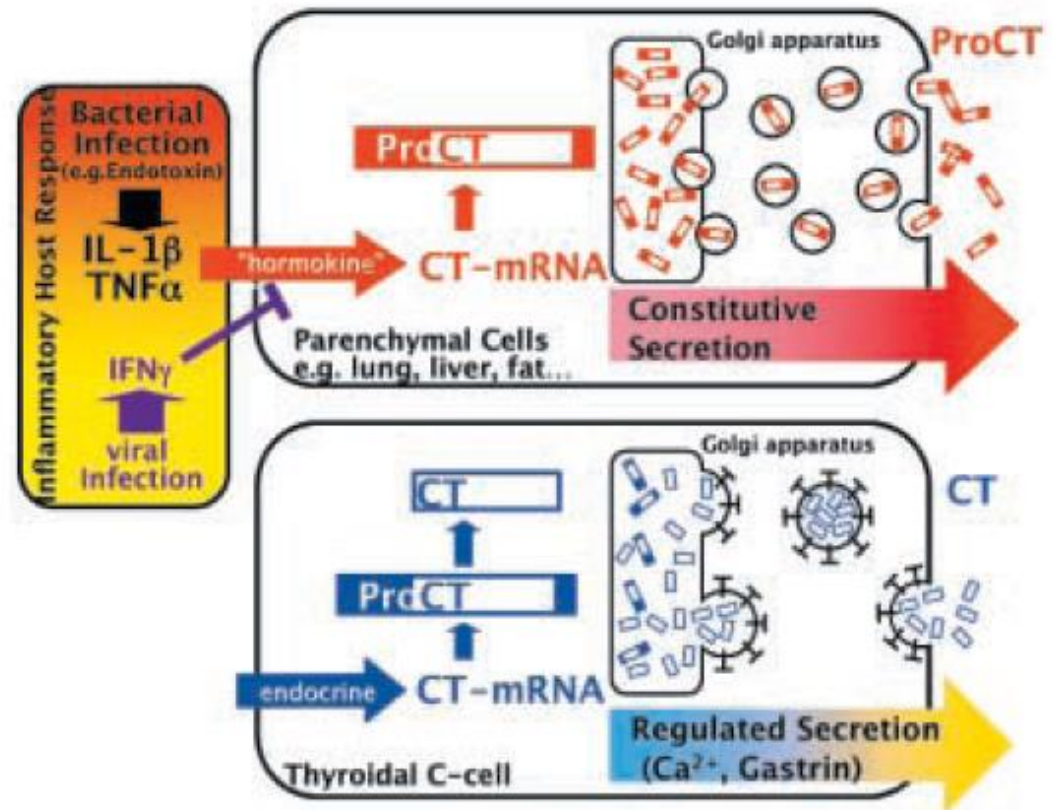
---

- Prohormon von Calcitonin
- Synthese durch verschiedene Zelltypen und Organe nach proinflammatorischer Stimulation
- Kinetik bei Endotoxin-Stimulus: Auftreten im Plasma mit einer Latenzzeit von 2h, deutlich höhere Werte nach 6-8h, Spitzenwerte nach 12-48h
- Ref.bereich: <0,05 µg/l
- **Indikation:**
  - V.a. **schwere bakterielle Infektion** ⇒ korreliert mit **Schwere der Erkrankung**, kein Anstieg bei Bagatellinfektionen
  - Therapiekontrolle
- **Vorteile:**
  - **Differentialdiagnose** bakterieller versus viraler Infektion
  - **Überwachung** von schwerkranken und immunkompromittierten Patienten zur frühen Erfassung bakt. Infekte (postoperativ, nach Transplantation, auf Intensivstation) ⇒ Antibiosesteuerung
  - **Prognosemarker** (hohe Spiegel korrelieren mit einer schlechten Prognose)

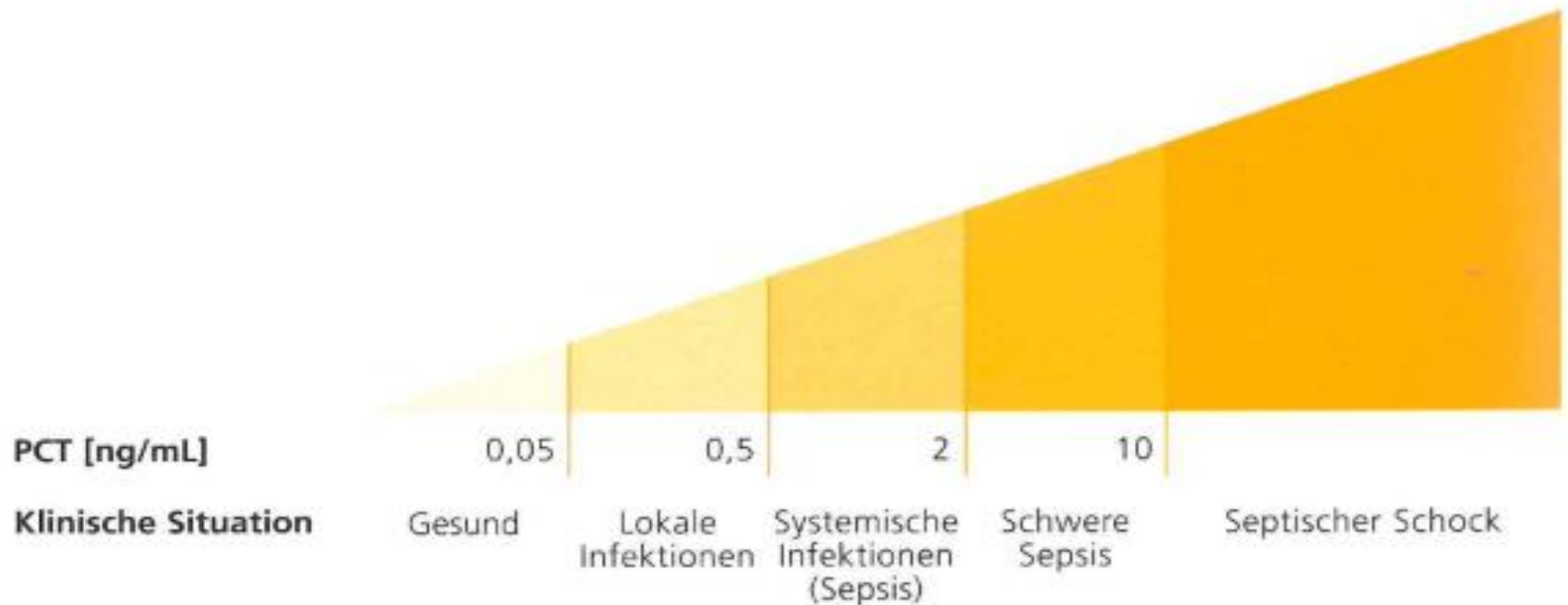


# Procalcitonin (PCT)

- PCT hat eine hohe Spezifität für bakterielle Infektionen. Bei **viralen Infektionen inhibiert** das freigesetzte IFN  $\gamma$  die PCT Synthese.
- Daher kann PCT für die Differentialdiagnose von bakteriellen und viralen Infektionen genutzt werden.



# Procalcitonin (PCT)



**Abbildung 1: Der PCT-Anstieg spiegelt die kontinuierliche Entwicklung von einer gesunden Situation bis zu schwersten Erkrankungszuständen (schwere Sepsis und septischer Schock) wider.**

# Procalcitonin (PCT)

---



*Wann kann PCT unabhängig von einer Infektion erhöht sein?*

Es wurden einige wenige Situationen beschrieben, in denen PCT aufgrund nicht infektiöser Ursachen erhöht sein kann.

Dazu gehören zum Beispiel

- **die ersten Tage nach**

- einem größeren Trauma,
- einem großen chirurgischen Eingriff,
- schweren Verbrennungen,
- einer Behandlung mit OKT<sub>3</sub>-Antikörpern und anderen Medikamenten, die die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen auslösen,
- der Geburt (1. – 2. Lebenstag).

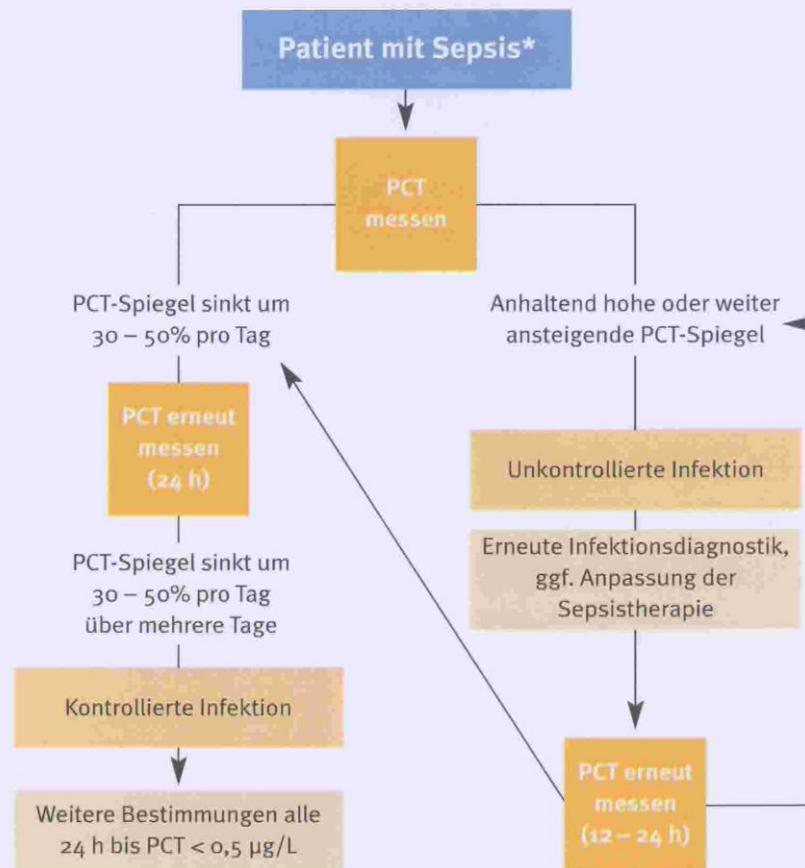
- **Patienten mit**

- länger dauerndem oder schwerem kardiogenem Schock,
- schweren und andauernden Mikrozirkulationsstörungen,
- mit kleinzelligem Bronchialkarzinom oder medullärem Schilddrüsenkarzinom (der C-Zellen).

**Die PCT-Spiegel sollten daher stets unter Berücksichtigung des klinischen Kontexts des Patienten interpretiert werden!**

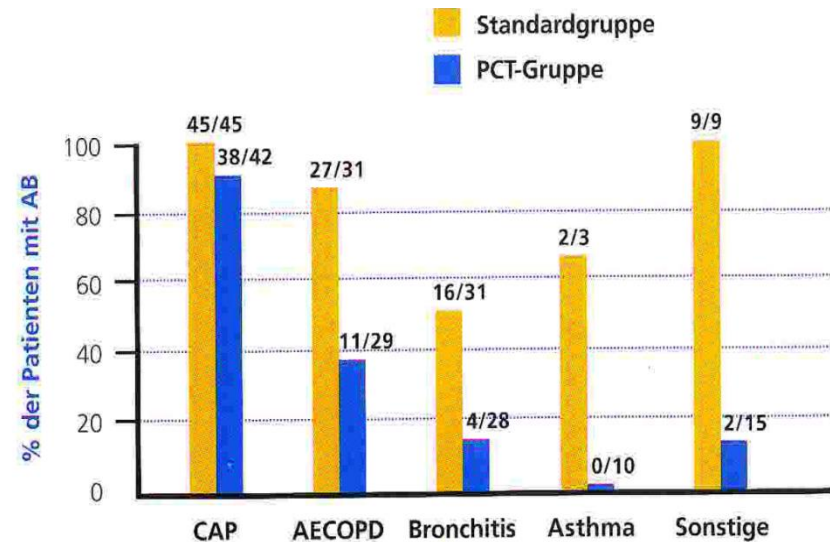
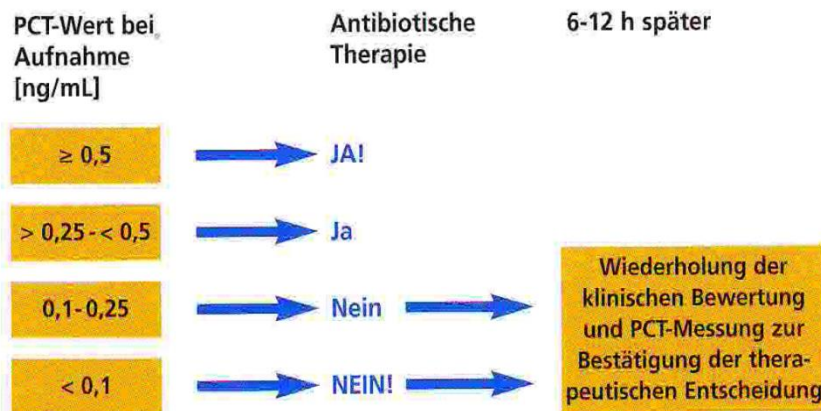
# Procalcitonin (PCT)

## Monitoring septischer Patienten mit PCT



# Procalcitonin (PCT): Wann Antibiose?

Abbildung 7a: PCT-Werte für die Steuerung der AB-Therapie bei Verdacht auf bakterielle LRTI<sup>5</sup>



So konnte bei den LRTI-Patienten in ca. 50% der Fälle die Antibiotika-Gabe reduziert werden (insbesondere bei Patienten mit AECOPD, Bronchitis und Asthma), bei gleichem klinischen Ergebnis wie in der Standardgruppe (Abbildung 7b).<sup>5,8</sup>

LRTI: Lower Respiratory Tract Infection

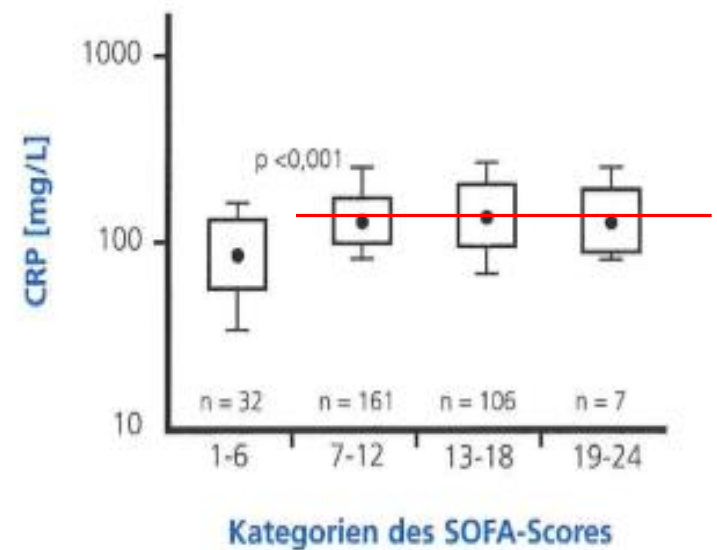
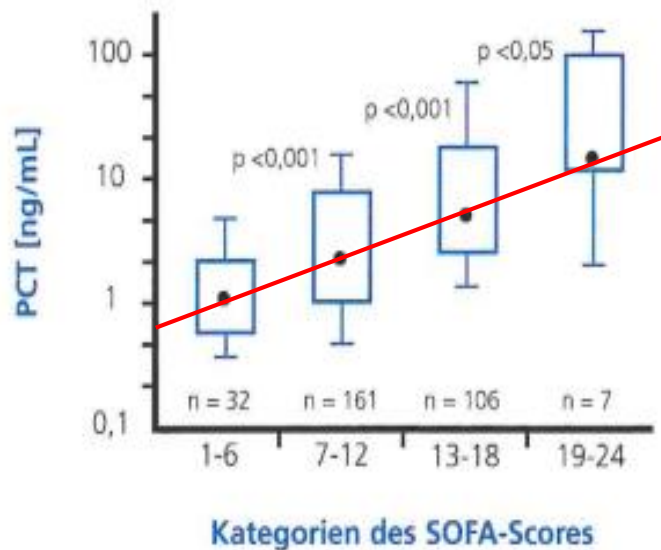
CAP: community acquired pneumonia (ambulant erworbene Pneumonie)

AECOPD: akuten Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung

# PCT versus CRP

PCT-Anstieg ist ein besserer Indikator  
für Schwere der Infektion und Organdysfunktion als CRP

Abbildung 4c, d:  
Bewertung der  
Schwere der Erkrankung (zunehmende  
Organdysfunktion)  
mit PCT und CRP<sup>13</sup>



# Kosten im Labor

Untersuchung	Reagenz- kosten 2013 €	Personal- kosten 2013 €	Investiv- Service- kosten 2013 €	Gesamt- kosten €	GOÄ Punkte	ILV €
Kleines BB	0,35	0,8	0,34	1,49	60	0,72
Mikroskopisches DIFF-BB	0,33	6,24	0,03	6,6	200	2,4
CRP	0,29	0,32	0,07	0,68	200	2,4
PCT	16,91	0,82	0,07	17,8	750	9,0



# Beispiele für Anwendung von PCT

---

- Ein Patient mit COPD kommt mit den Symptomen Husten und Auswurf sowie subfebrilen Temperaturen in die Notaufnahme.
- Röntgenologisch wird eine Pneumonie ausgeschlossen.
- Der PCT-Wert liegt bei  $<0,1$  ng/ml.
- Der Beginn einer antibiotischen Therapie wird nicht empfohlen, der Patient wird unter weiterer ambulanter Kontrolle beobachtet.



# Beispiele für Anwendung von PCT

---

- Ein 50-jähriger Patient kommt mit abdominellen Beschwerden (Druckschmerz im rechten Oberbauch) in die Klinik.
- Sonographisch findet sich eine leichte Wandverdickung der Gallenblase. Es wird die Verdachtsdiagnose einer Cholecystitis gestellt.
- Bei hohen PCT-Werten (z.B. **PCT > 2 ng/ml**) sollte die **Operation unverzüglich** erfolgen. Eine Peritonitis und das Auftreten von Organfunktionsstörungen sind möglich.
- Bei **normalen PCT-Werten** wäre dagegen die zeitnahe Aufnahme des Patienten in das **reguläre OP-Programm** vertretbar.

# Beispiele für Anwendung von PCT

---

Ein 57-jähriger Patient mit KHK und arterieller Hypertonie, aktuell Z.n. einer **komplikationslosen aortokoronaren Bypass-OP**.

Am 7. post-Op Tag: Kaltschweißigkeit, Erschöpfung, Blässe des Patienten, hypotone RR-Werte

Untersuchungen: Röntgen-Thorax, Echo

→ normal, keine pulmonären Infiltrate, kein Pleura- oder Perikarderguß

Therapie: Volumengabe → darunter Besserung der hämodynamischen Situation

Am folgenden Tag war der Patient klinisch nicht mehr auffällig und sollte auf die Normalstation verlegt werden.

**Jedoch: PCT = 2,5 ng/ml**

Wert für diesen Zeitpunkt nach Op als deutlich erhöht eingestuft

Weitere Untersuchungen wurden veranlasst: CT als Fokussuche

⇒ Zeichen einer Sternum-Osteomyelitis

Konsequenz: operative Revision

Patient wurde nach 10 Tagen ohne weitere Komplikationen in die Reha entlassen.

# Quellenverzeichnis

---

- Folie 4: Dt. Ärzteblatt, Jg. 113, Heft 10, 11.3.2016
- Folie 4: Intensivmed.up2date 2011; 7(4): 245
- Folie 5: H-J Kolde, G Hoffmann: Neue Kriterien für ein altes Problem. In: Trillium Diagnostik 2016, Band 14, Heft 1
- Folie 22: Meisner M. J Lab Med 1999; 23: 263-72
- Folie 24: Biomarkers: Diagnosis and Risk Assessment in Sepsis, Clinics in Chest Medicine, Vol. 29, Issue 4, Dec 2008, Pages 591-603
- Thomas L., Labor und Diagnose, 6. Auflage, 2005
- Meisner, M., Procalcitonin-Biochemie und klinische Diagnostik, 2010
- Gressner A., Lexikon der med. Laboratoriumsdiagnostik, 2. Auflage, 2012
- BRAHMS, PCT bei bakt. Infektionen und Sepsis