

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?

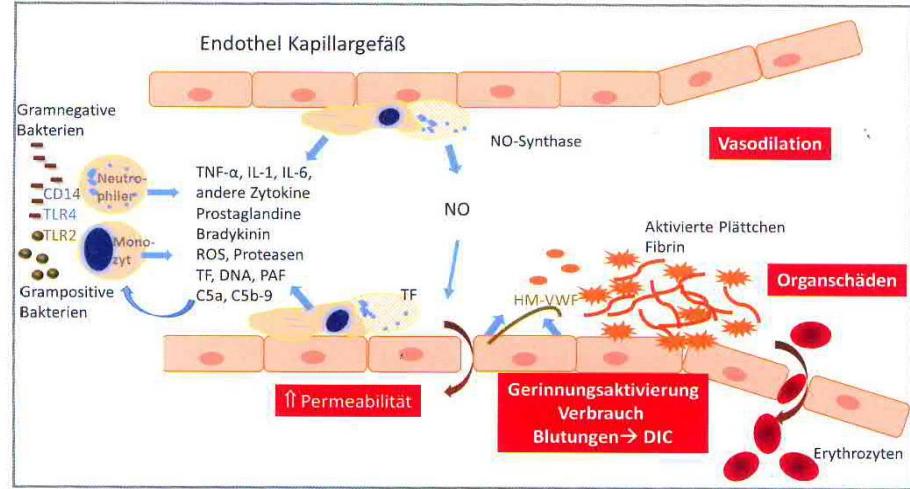
- Lebensbedrohliche **Organdysfunktion** aufgrund einer **fehlregulierten Immunantwort** des Wirts auf eine Infektion
- In Deutschland erkranken jährlich ca. 270.000 Patienten an einer Sepsis, 30 Mio weltweit
- Ungefähr 24% dieser Patienten versterben daran.
- Sepsis verursacht enorme Kosten:
 - Behandlungskosten 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)

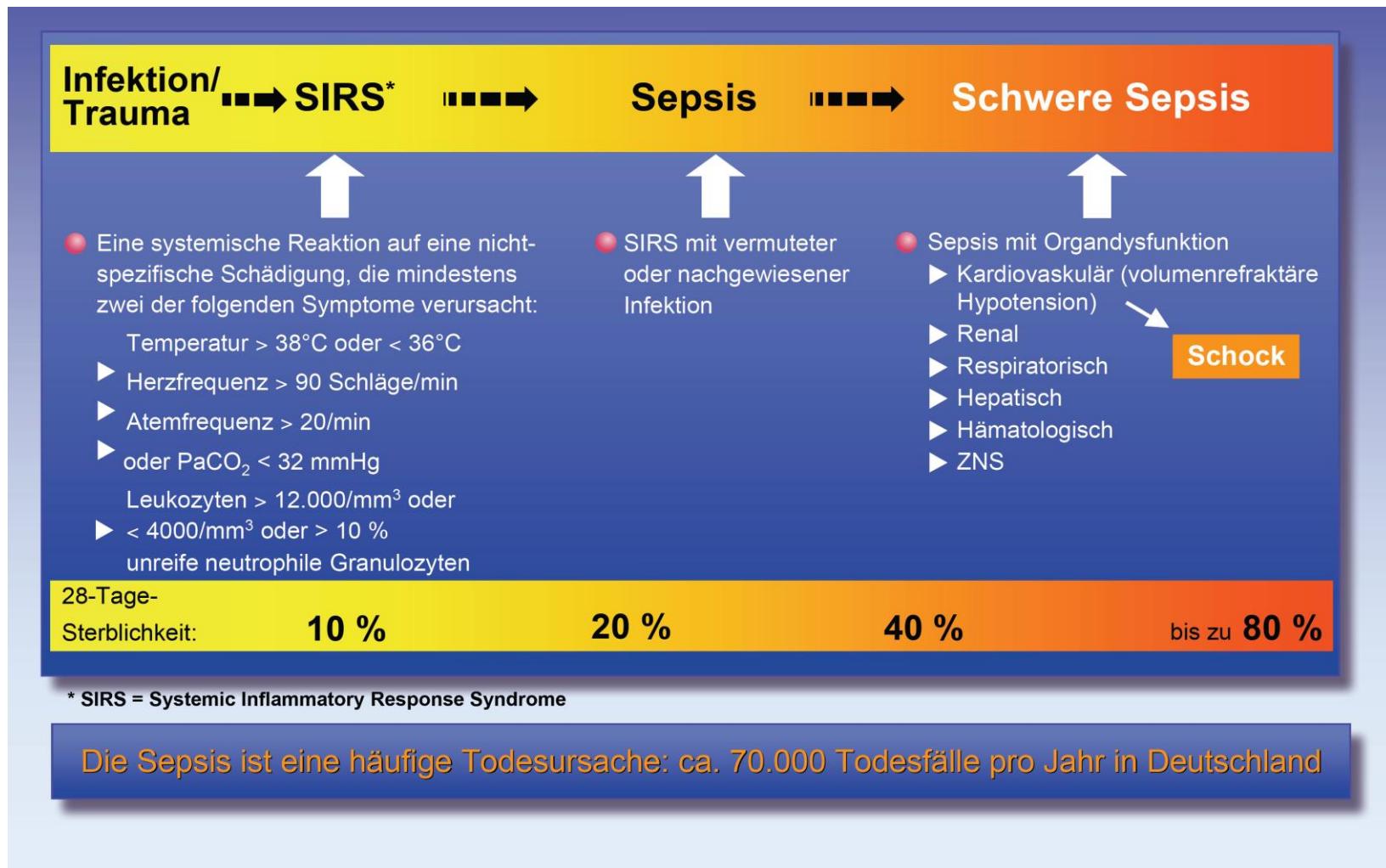
Ausschüttung von Zytokinen:

- Aktivierte Endothelzellen ⇒ Gerinnungsaktivierung in kleinen Gefäßen um die Infektionsstelle (*Verbrauchskoagulopathie*)
- Aktivierte Endothelzellen ⇒ NO Synthese ⇒ Permeabilitätssteigerung der Gefäße, Vasodilatation
- Blutdruckabfall ⇒ O₂-Versorgung von Organen verschlechtert sich ⇒ 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 ≥ 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 ≤ 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 ≥ 65 mmHg zu halten
 - Laktatazidose: Serumlaktat $\geq 2 \text{ mmol/l}$

Diagnostik von Entzündungen

am Patienten:

- Temperaturmessung
- Vitalparameterbestimmung
Atemfrequenz, Herzfrequenz, Blutdruck, Körpertemperatur

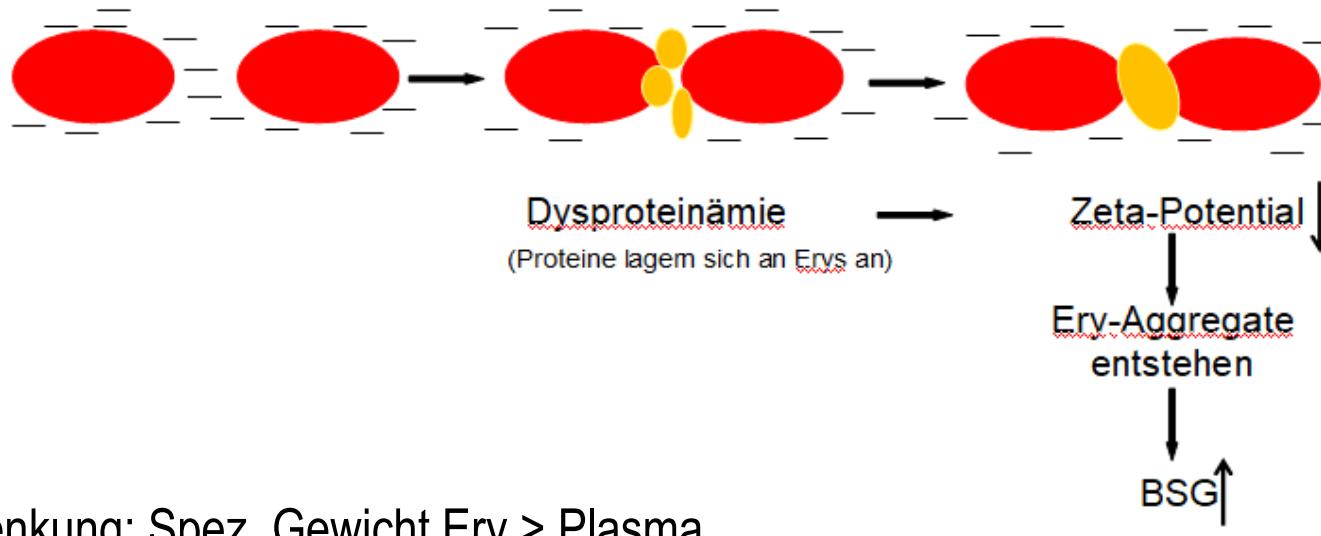
laborchemisch:

- **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

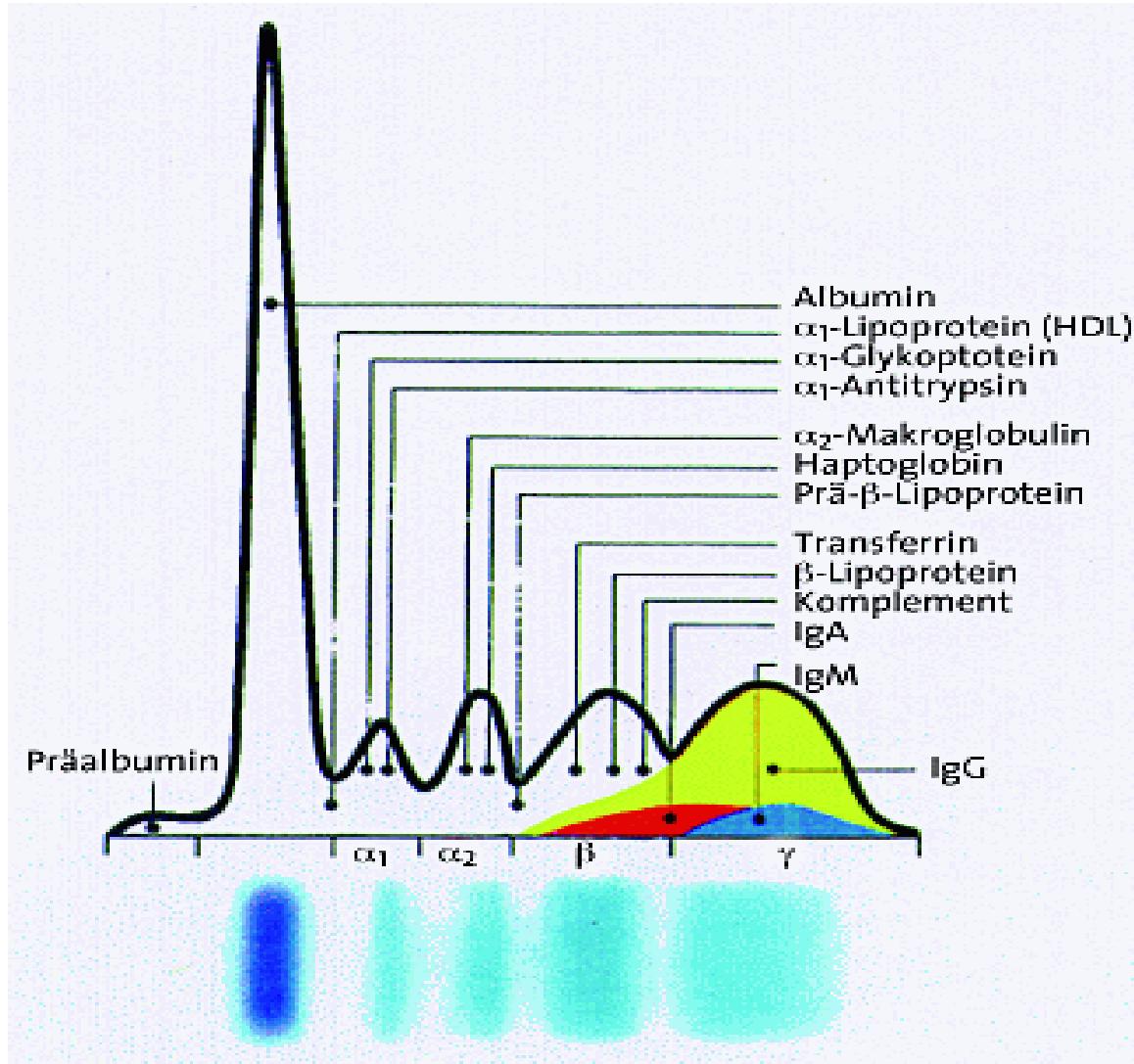
♀ < 20 mm



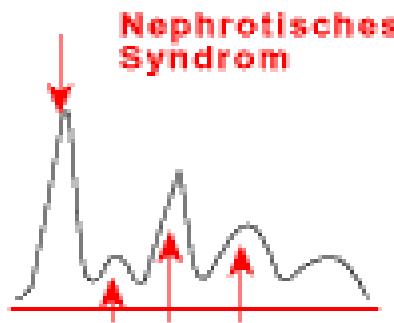
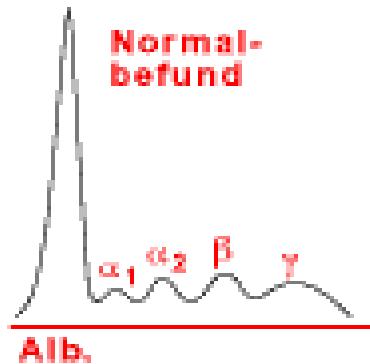
Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)

- Indikation: chronische Entzündungsreaktionen
- sensitiv jedoch nicht spezifisch
- träge Reaktion ⇒
Anstiege erst ca. **24h nach Beginn der Entzündung**
- Prozentualer Beitrag der Plasmaproteine: ca. 55% Fibrinogen,
Rest: α_2 -Makroglobulin, Immunglobuline, Albumin ⇒
Zunahme beschleunigt BSG
- Fehlerquellen: erhöhte / erniedrigte Citratanteile,
Umgebungstemperatur etc.

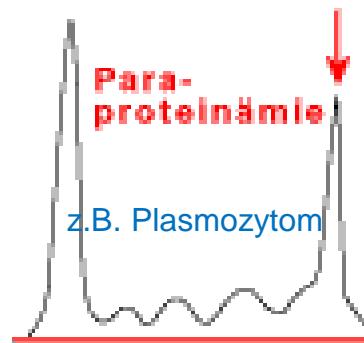
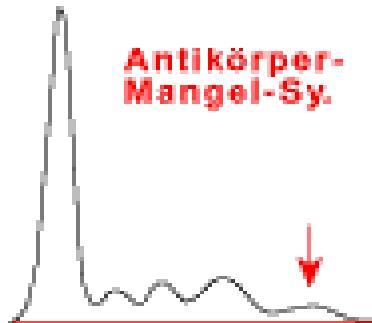
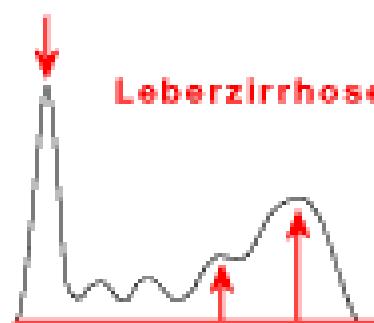
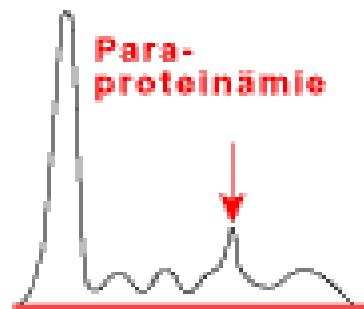
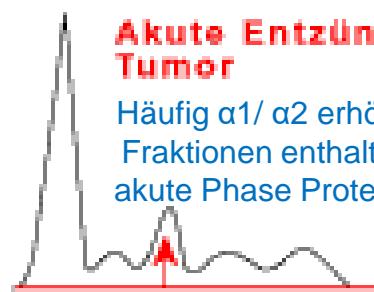
Serumproteinelektrophorese



Serumproteinelektrophorese



Normbereiche	
Alb.	60,6%
α ₁	1,4-3,4%
α ₂	4,2-7,6%
β	7,0-10,4%
γ	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

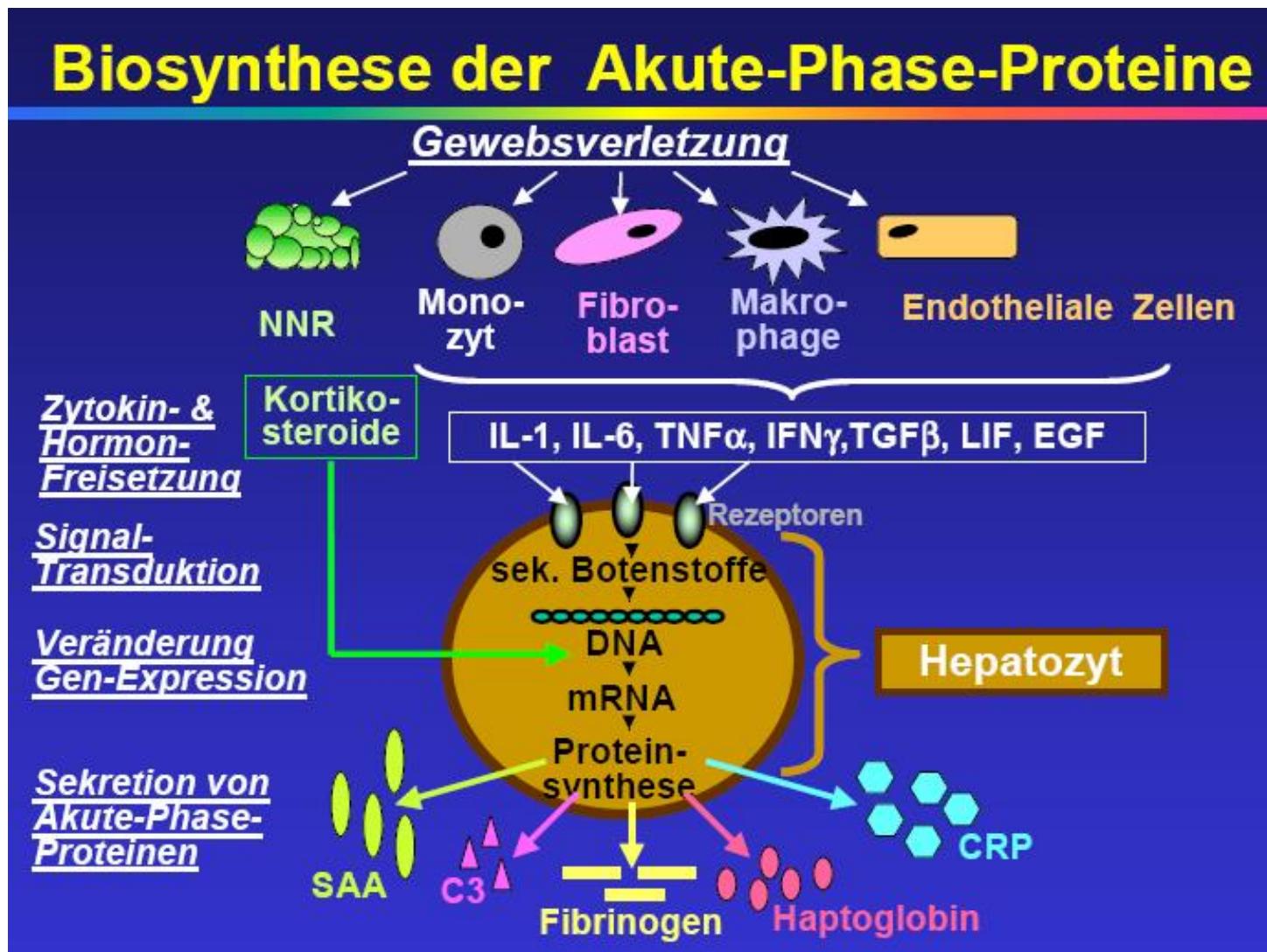
laborchemisch:

- 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**

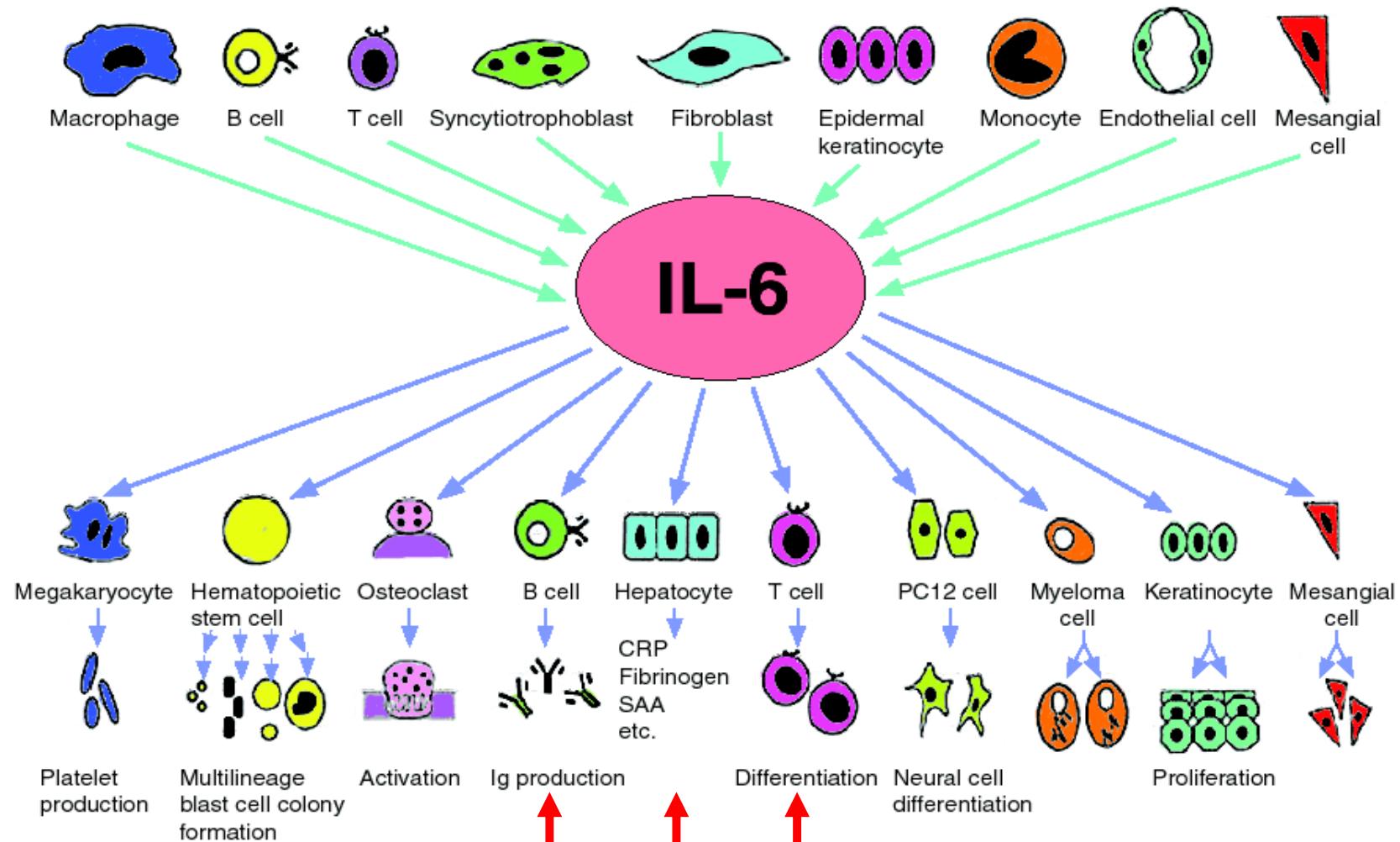
Interleukin-6 (IL-6)

- 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



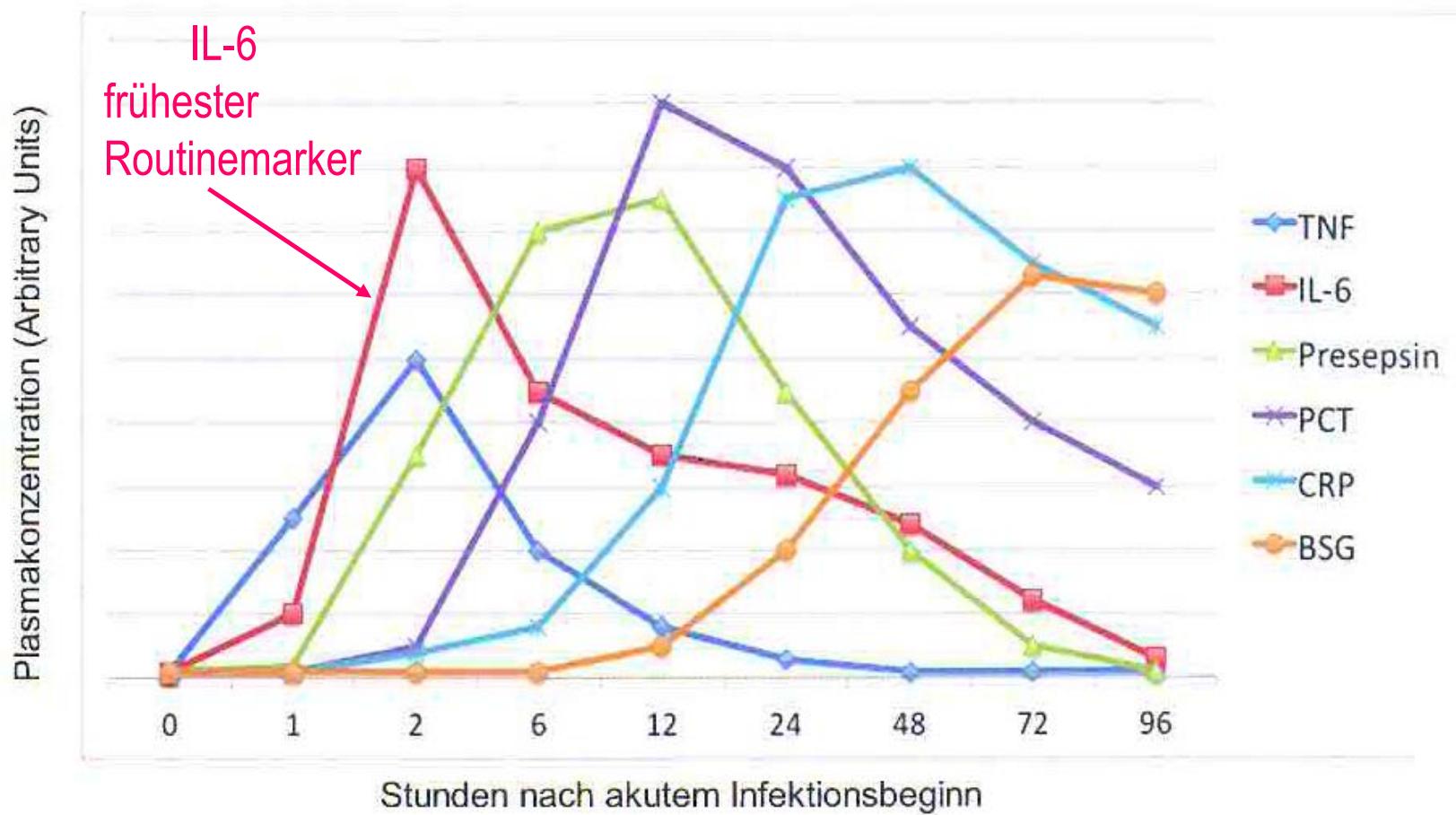
Spezifische
Abwehr

Unspezifische Abwehr
Akute Phase Proteine

Spezifische
Abwehr

Syst Pharm © 2008 American Society of Health-System Pharmacists

Verlauf der Serumkonzentration von Entzündungsmarkern bei Sepsis



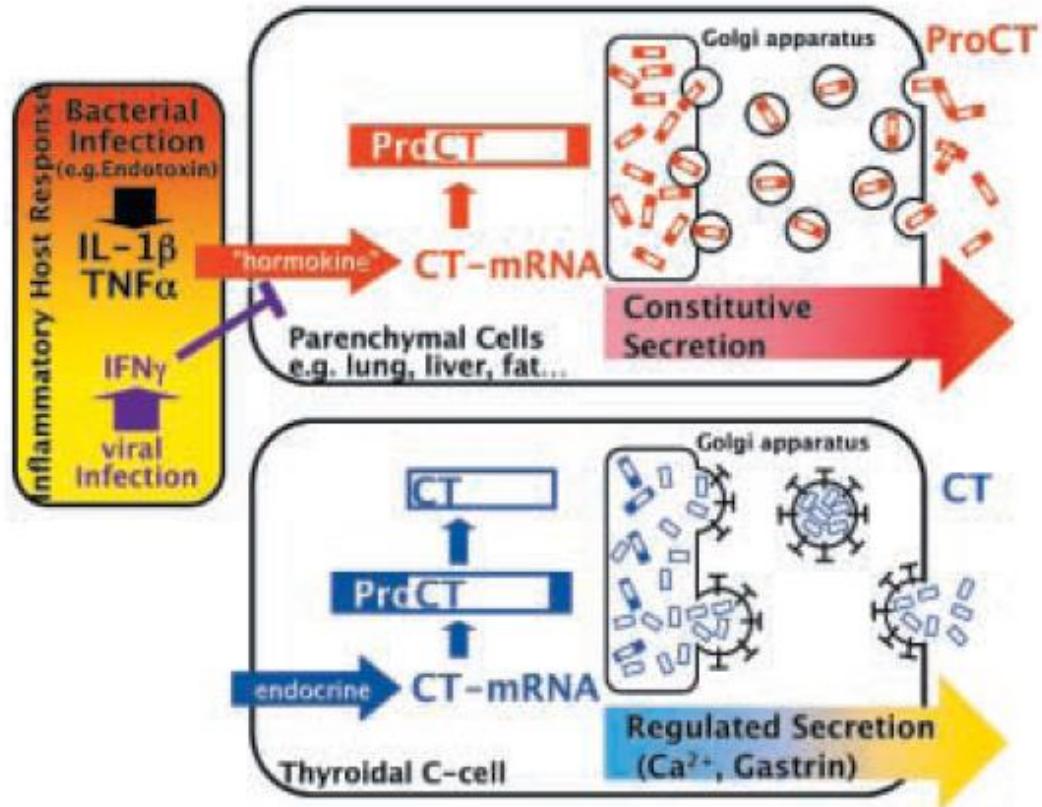
Quelle: Prof. Dr. med. Rudolf Gruber

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 viral er 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 γ die PCT Synthese.
- Daher kann PCT für die Differentialdiagnose von bakteriellen und viralen Infektionen genutzt werden.



Procalcitonin (PCT)

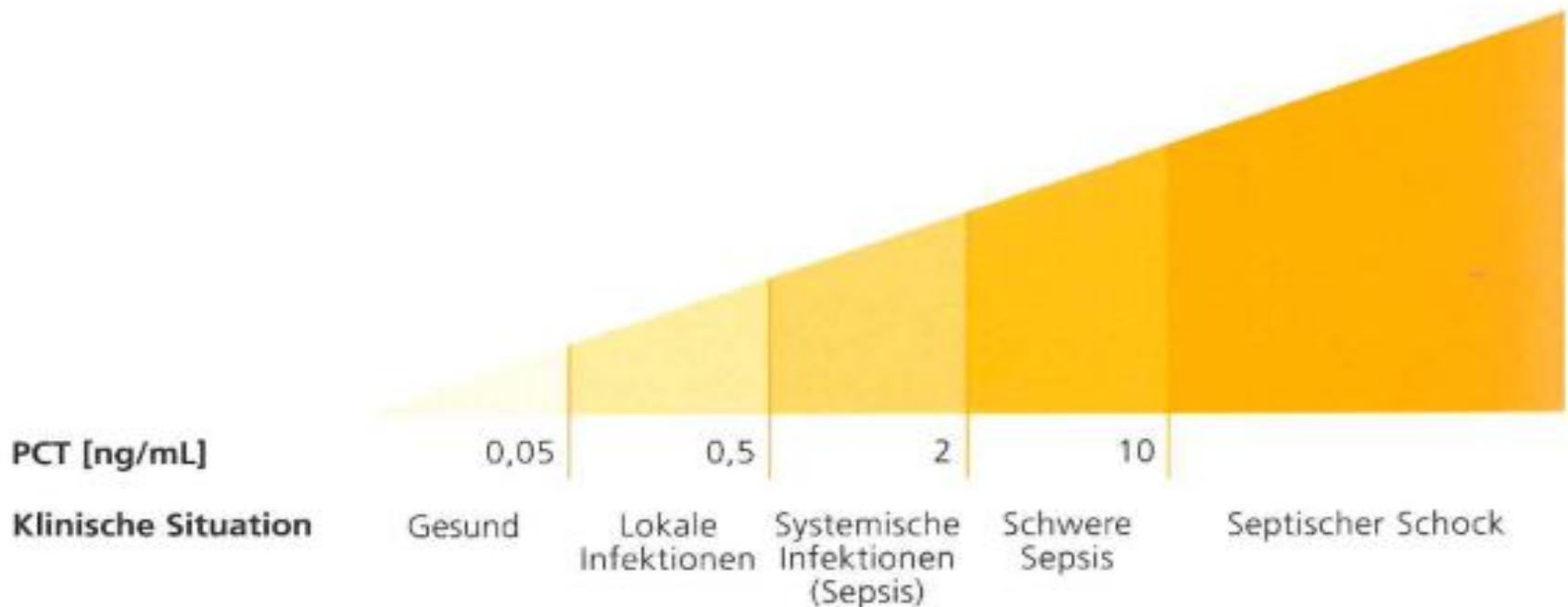


Abbildung 1: Der PCT-Anstieg spiegelt die kontinuierliche Entwicklung von einer gesunden Situation bis zu schwersten Erkrankungszuständen (schwere Sepsis und septischer Schock) wider.

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**

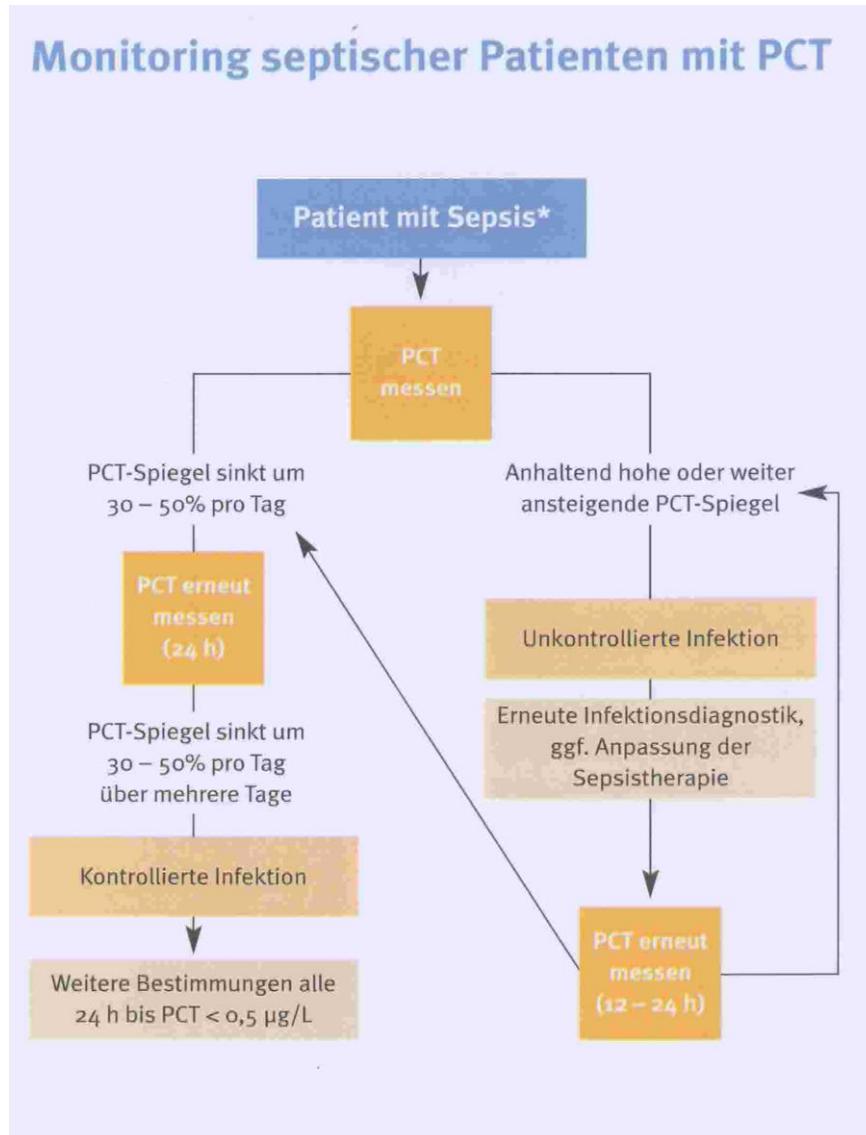
- einem größeren Trauma,
- einem großen chirurgischen Eingriff,
- schweren Verbrennungen,
- einer Behandlung mit OKT3-Antikörpern und anderen Medikamenten, die die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen auslösen,
- der Geburt (1. – 2. Lebenstag).

• **Patienten mit**

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

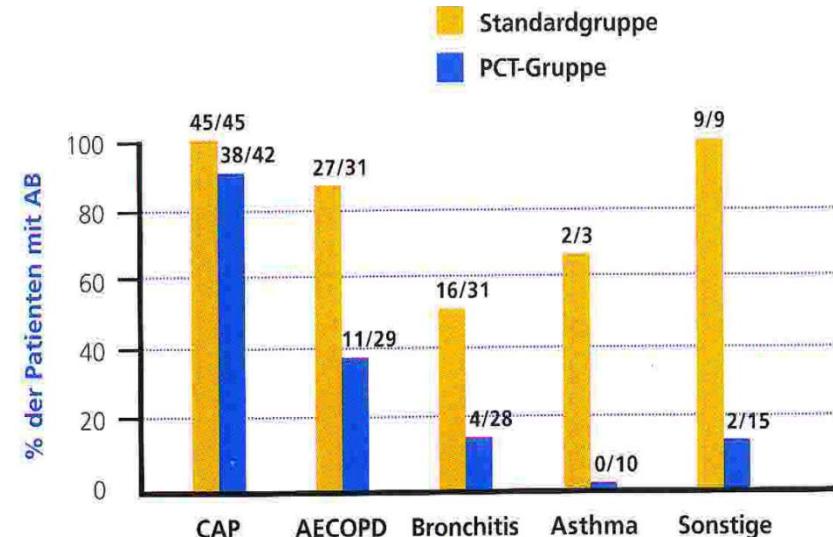
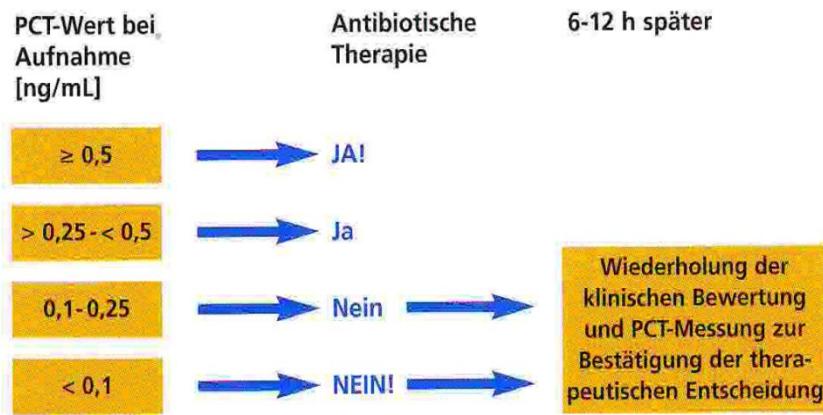
Die PCT-Spiegel sollten daher stets unter Berücksichtigung des klinischen Kontexts des Patienten interpretiert werden!

Procalcitonin (PCT)



Procalcitonin (PCT): Wann Antibiose?

Abbildung 7a: PCT-Werte für die Steuerung der AB-Therapie bei Verdacht auf bakterielle LRTI⁵



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).^{5,8}

LRTI: Lower Respiratory Tract Infection

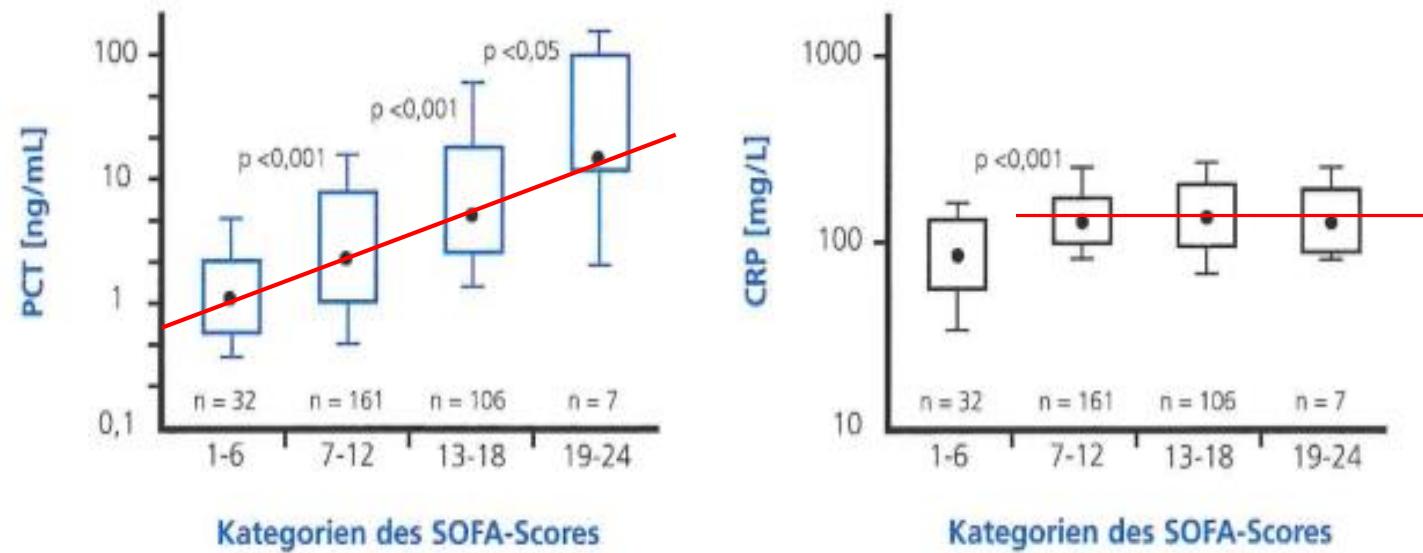
CAP: community aquired pneumonia (ambulant erworbene Pneumonie)

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 Erkran-
kung (zunehmende
Organdysfunktion)
mit PCT und CRP¹³



Kosten im Labor

Untersuchung	Reagenz-kosten 2013	Personal-kosten 2013	Investiv-Service-kosten 2013	Gesamt-kosten	GOÄ	ILV
	€	€	€	€	Punkte	€
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: Rö-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