

# P

## p50

► Halbsättigungsdruck (Hämoglobin)

## PÄ

► Präalbumin

## PABA-Test

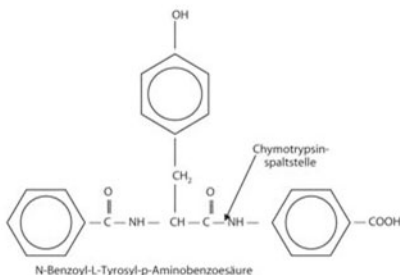
**Synonym(e).** NBT-PABA-Test; *N*-Benzoyl-*L*-tyrosyl-*p*-aminobenzoensäure-Test; Bentriomid-Test; Peptid-PABA-Test

**Englischer Begriff.** NBT-PABA-test, *N*-benzoyl-*L*-tyrosyl-*p*-aminobenzoic acid test, Bentriomide test

**Definition.** Indirekter Funktionstest des exkretorischen (digestiven) Pankreas, bei dem das oral applizierte synthetische Tripeptid NBT-PABA (Abb. 1) spezifisch durch ► **Chymotrypsin** in freie PABA (*p*-Aminobenzoensäure) gespalten wird, die nach Resorption und Konjugation in der Leber renal eliminiert und im Sammelurin quantifiziert wird.

**Durchführung.** Testdurchführung ist bisher weder hinsichtlich der NBT-PABA-Dosis (häufig 1,0 g Bentriomid) noch der Dauer der Urinsammelperiode standardisiert. Allgemeines Vorgehen: Nach Blasenentleerung werden oral 0,15 bis 1,0 g NBT-PABA (Bentriomid) zusammen mit einer sekretionsstimulierenden, standardisierten Lundh-Probemahlzeit (pro Liter Wasser: 60 g Fett, 50 g Protein, 150 g Kohlenhydrate) verabreicht und der Urin über 6 bis 10 h gesammelt. Zur Diurese-Unterstützung werden ca. 1,5 l Tee oder Wasser getrunken. In dem zeitlich festgelegten Sammelurin wird die PABA-Ausscheidungsmenge gemessen. Um eine mögliche isolierte PABA-Resorptionsstörung auszuschließen, sollte bei pathologischem Testausfall durch Gabe einer äquimolaren Menge reiner PABA, *p*-Aminosalizylsäure (PAS) oder einer Spurendosis von [<sup>14</sup>C] PABA dessen pankreasunabhängige intestinale Resorption und renale Elimination ermittelt werden.

**Funktion und Pathophysiologie.** Die aus dem Chymotrypsin-spezifischen Substrat durch Chymotrypsin freigesetzte PABA wird durch passive Diffusion schnell resorbiert und anschließend in der Leber partiell zu Hippurat metabolisiert, acetyliert und mit Glycin oder Glukuronsäure konjugiert in den Urin ausgeschieden. NBT-PABA wird gut toleriert, keine Nebenwirkungen. Die PABA-Aus-



PABA-Test · Abb. 1

scheidungsmenge dient als Maß der exokrinen Pankreasfunktion, doch können aufgrund von Resorptionsstörungen, Leberzellinsuffizienz mit Konjugationsstörung und Niereninsuffizienz falsch-pathologische Ergebnisse auftreten. Falsch-normale Testergebnisse sind bei bakterieller Überbesiedlung des Darmes mit bestimmten Darmbakterien möglich, die NBT-PABA spalten können.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Sammelurin (im Allgemeinen 6 bis 9 h)

**Präanalytik.** Patient sollte 12 h nüchtern sein. Urinkonservierung bei 4 °C, vollständige Urinsammlung, korrekte Testdurchführung.

### Analytik.

- Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) mit elektrochemischer Detektion: nach alkalischer Hydrolyse in 4 mol/L NaOH bei 120 °C für 60 min spezifisch und sensitiv.
- Bratton-Marshall-Reaktion: Colorimetrische Methode mit *p*-Dimethylaminocinnamaldehyd (DACA). Bei Erhitzen der Probe in 1 mmol/L HCl für 15 min, 100 °C kommt es durch Kondensation aromatischer Amine mit DACA zur Bildung eines roten Farbstoffes, dessen Absorption bei 546 nm gemessen wird. Sensitivität und Spezifität sind der HPLC unterlegen.

**Referenzbereich — Erwachsene.** Abhängig von der gewählten Testvariante, nicht allgemeingültig. Bei Einnahme von 0,15 g NBT-PABA (Bentriomid) und 9 h Urinsammelperiode werden >58 % der applizierten Dosis ausgeschieden.

### Indikation.

- Verdacht auf exkretorische Pankreasinsuffizienz nach schwerer akuter und bei chronischer Pankreatitis
- Verlaufskontrolle der chronischen Pankreatitis, nach Pankreasteilresektion u.a.

**Interpretation.** Falsch-pathologische Ergebnisse treten bei schweren Lebererkrankungen (Konjugationsstörung), entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn, Sprue (Malabsorption) und Niereninsuffizienzen (Eliminationsstörung, ► **Kreatinin** >1,5 mg/dL) auf. Um diese Einflussgrößen zu erkennen ist eine Kontrollresorption von oral verabreichter freier PABA, PAS oder einer Spurendosis von [<sup>14</sup>C] PABA notwendig.

**Diagnostische Wertigkeit.** Die Angaben schwanken erheblich und sind teilweise von der gewählten Variante der Testdurchführung abhängig. Bei grenzwertig eingeschränkter Pankreasfunktion beträgt die Sensitivität 40 %, bei manifester exokriner Pankreasinsuffizienz 63 bis 90 %. Angaben zur Spezifität reichen von 64 % bis zu 94 %. Eine abschließende Bewertung im Vergleich zu anderen Parametern der exkretorischen Pankreasfunktion wie ► **Elastase**, ► **pankreaspezifische im Stuhl**, ► **Stuhlfett**, ► **Pankreolauryltest**, (Fluoreszeindilaurat-Test) ist wegen fehlender Standardisierung nicht möglich.

Eine Variante des PABA-Testes mit Bestimmung der PABA-Konzentration im Serum oder Plasma 90 min oder 3 h nach Gabe der Testsubstanz soll höhere Spezifität (88 %), Sensitivität (94 %) und Effizienz (91 %) als der Urintest aufweisen.

**Literatur.** Scharpé S, Iliano L (1987) Two Indirect Tests of Exocrine Pancreatic Function Evaluated. *Clin Chem* 33:5–12  
Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Henker J et al (2005) Indirect Pancreatic Function Tests in Children. *J Pediatr Gastr Nutr* 40:107–114

## PACAP

▶ Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide

## Packungsmaterial

▶ Stationäre Phase

## PAD

▶ Photodioden-Array Detektor

## Pagamsäure

▶ Vitaminoide

## PAGE

▶ Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese

## PAH-Clearance

▶ *p*-Aminohippursäure-Clearance

## PAI-1

▶ Plasminogen-aktivator-Inhibitor 1

## Paigen-Test

**Englischer Begriff.** Paigen test

**Definition.** Neugeborenen-Screeningtest auf Galaktosämie

**i** Neben dem Beutler-Spot-Test verbreiteter Screeningtest für Galaktosämie, der erhöhte Konzentrationen von Galaktose und Galaktose-6-Phosphat im Serum nachweist. Das Prinzip beruht auf einer Resistenzentwicklung von *Escherichia coli* gegen den Bakteriophagen C21 in Anwesenheit von Galaktose. Bakterienwachstum um eine Blutprobe ist deshalb proportional zur Galaktosekonzentration in der Probe. Die Untersuchung erfolgt mit auf Filterpapier getrockneten Blutproben.

**Literatur.** Paigen K, Pacholec F, Levy HL (1982) A new method of screening for inherited disorders of galactose metabolism. *J Lab Clin Med* 99:895–907

Schweitzer-Krantz S (2003) Early diagnosis of inherited metabolic disorders towards improving outcome: the controversial issue of galactosemia. *Eur J Pediatr* 162:S50–S53

## Palindrom

**Englischer Begriff.** palindrome, inverted repeat

**Definition.** Ein Wort, Satz oder Vers, der von rechts nach links gelesen gleich lautet wie von links nach rechts

**i** Der Begriff ist abgeleitet von griech: palindromos = wieder zurücklaufend; In der ▶ **Molekularbiologie** bezeichnet er eine ▶ **Nukleotidsequenz** auf DNA-Doppelstrangmolekülen, die in der entsprechenden Leserichtung auf den beiden komplementären Strängen identisch ist. Beispiele sind die Erkennungssequenzen von ▶ **Restriktionsenzymen** oder Proteinbindungsstellen an der DNA, wie sie z.B. von einigen Transkriptionsfaktoren verwendet werden.

**Literatur.** Stryer L (1990) *Biochemie. Spektrum der Wissenschaft* Verlagsgesellschaft, Heidelberg

## Palindromsequenz

▶ Palindrom

## Palladium

**Synonym(e).** Pd

**Englischer Begriff.** palladium

**Definition.** Palladium (chemisches Symbol: Pd) ist ein Edelmetall, gehört zur Gruppe der Platinmetalle, hat die Ordnungszahl 46 und eine relative Atommasse von 106,4. Es ist ein nicht essentielles Spurenelement.

**i** Palladium hat keine physiologische Bedeutung. Medizinische Anwendung findet es als Bestandteil von Edelmetall-Legierungen in Stomatologie und Orthopädie sowie als radioaktives Isotop (<sup>103</sup>Pd) in der Onkologie. Die Gefährdung des Menschen durch Palladium ist bisher nur unzureichend untersucht, Grenz- oder Richtwerte liegen nicht vor. Allergische Reaktionen sind möglich, deshalb wird empfohlen, Arbeitsplätze mit guten Absaugvorrichtungen zu versehen und metall-sensibilisierten Personen Pd-haltigen Zahnersatz nur nach Prüfung im Epikutantest zu implantieren.

Bei unbelasteten Personen liegt die Pd-Konzentration in Körperflüssigkeiten unter der Nachweisgrenze.

**Literatur.** Wiesmüller GA, Henne A, Leng G (1995) Metalle/Palladium. In: Wichmann HE, Schlipkötter HW, Füllgraff G (Hrsg) *Handbuch der Umweltmedizin*. ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg/Lech, VI-3

## Palmitinsäure

▶ Fettsäuren

## Palmitoleinsäure

▶ Fettsäuren

## pANCA

▶ Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper

## Pandy-Reagenz

**Englischer Begriff.** Pandy's reagent

**Definition.** Fällungs-Reagenz zum semiquantitativen Nachweis von Liquorproteinen, leicht giftig.

**i** Von K.P. Pandy (1868-1944; Psychiater und Neurologe in Budapest) entwickeltes Reagenz: 8–10 g Karbolsäure in 100 mL Wasser, kräftig schütteln, 1 Tag bei 37 °C, mehrere Tage bei Raumtemperatur stehen lassen, klaren Überstand abheben.

**Literatur.** Hallmann L (1980) *Klinische Chemie und Mikroskopie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

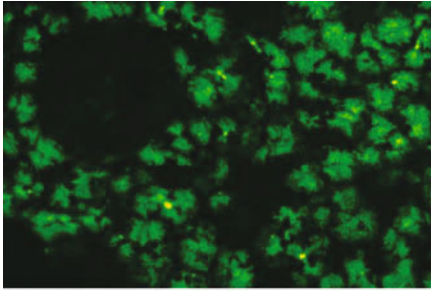
## Pandy-Reaktion

▶ Liquor-Pandy-Reaktion

## Pankreas Azinuszell-Antikörper

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen die Azinuszellen des Pankreas; Autoantikörper gegen Pankreassekret





**Pankreas Azinuszell-Antikörper** · Abb. 1 Antikörper gegen Pankreaszini. Substrat Primatenpankreas.

**Englischer Begriff.** autoantibodies against pancreatic acini, to exocrine pancreas, to pancreatic juice

**Definition.** Autoantikörper bei Morbus Crohn, die sich gegen die Azinuszellen und das Sekret des Pankreas richten.

**Funktion und Pathophysiologie.** Autoantikörper gegen Azinuszellen des Pankreas sind ein sicheres Erkennungsmerkmal des Morbus Crohn, sie stellen das serologische Pendant zu den Autoantikörpern gegen intestinale Becherzellen (► **Becherzell-Antikörper**) bei Colitis ulcerosa dar. Beide Antikörper besitzen hinsichtlich ihrer Organ-spezifität und Krankheitsassoziation sowie ihrer oft hohen Serumkonzentrationen eine ähnlich große Signifikanz wie andere Autoantikörper für Erkrankungen, deren Autoimmunpathogenese bereits allgemein akzeptiert wird, beispielsweise Antikörper gegen Stachelzell-Desmosomen für den Pemphigus vulgaris oder Antikörper gegen glomeruläre Basalmembran für das Goodpasture-Syndrom. Dass nur ein Teil der Patienten Autoantikörper aufweist, ist kein Gegenargument, sondern entspricht ebenfalls den Verhältnissen bei Erkrankungen mit gesicherter Autoimmunpathogenese. Bei Patienten mit akuter oder chronischer Pankreatitis sind nur in Ausnahmefällen Pankreas-Antikörper feststellbar, die Titer sind immer sehr niedrig, IgG kommt im Gegensatz zu Morbus Crohn praktisch nicht vor.

Pankreas-Azinuszell-Antikörper ließen sich durch Pankreassekret neutralisieren. Sie sind möglicherweise Ausdruck einer pathogenetisch bedeutsamen Autoimmunität: Es liegt nahe, dass die Entzündung der Darmwand bei Morbus Crohn durch das im Pankreassekret enthaltene Autoantigen hervorgerufen wird. Betroffen sind nur Darmabschnitte vom Ileum abwärts, wo die Antigen-Konzentration ausreicht, das sensibilisierte Immunsystem zu stimulieren. Die physiologisch vorgesehene lange Verweildauer des Darminhalts im Ileum erhebt diesen Darmabschnitt zur Prädilektionsstelle, an diesem Ort der häufigsten Manifestation des Morbus Crohn („ileitis terminalis“) kann sich das Autoimmunpotential ausgiebig mit dem Autoantigen auseinandersetzen. Der für Morbus Crohn typische diskontinuierliche Übergang von Colonbereichen mit schwerer Entzündung zu völlig normaler Schleimhaut könnte dadurch erklärt werden, dass eine zusammenhängende Stuhlsäule sich eine Zeit lang nicht verschiebt und das enthaltene Autoantigen währenddessen die Mechanismen der Autoaggression in Bewegung setzt, die zu einer lokal scharf begrenzten Entzündung führen.

Die bei Morbus Crohn mit noch höherer Prävalenz parallel auftretenden Antikörper gegen Bierhefe (*Saccharomyces cerevisiae*) und gegen verschiedene Infektionserreger rühren vermutlich von einer sekundären Immunisierung

her, bedingt durch die Adjuvans-Wirkung der spezifischen Auseinandersetzung des Immunsystems mit Pankreassekret.

Die Entdeckung der Antikörper gegen das exokrine Pankreas war ein reines Zufallsergebnis und der unmittelbare Ertrag des Einsatzes von BIOCHIP-Mosaiken. Vorher wurden allenfalls Antikörper gegen Bestandteile der Darmmukosa untersucht. Ein gegen Pankreasantigen gerichteter Autoimmunmechanismus wurde niemals in Betracht gezogen, da dieses Organ in der Regel am Krankheitsgeschehen nicht beteiligt ist.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum oder Plasma

**Probenstabilität.** Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik.** Autoantikörper gegen Azinuszellen des Pankreas werden durch indirekte Immunfluoreszenz bestimmt, als Substrat werden Gefrierschnitte eines Primatenpankreas eingesetzt. Die Ausgangsverdünnung beträgt 1:10. Sowohl IgA als auch IgG werden untersucht, IgM spielt keine Rolle.

Mit positiven Seren kann man zwei relevante Muster differenzieren: Eine netzig granuläre und eine tropfige Fluoreszenz im Bereich der Azinuszellen, die Inseln werden nicht mit angefärbt. Nur genau diese beiden Muster dürfen als positiv bewertet werden, die Vielzahl der übrigen Fluoreszenzbilder, die sich auf exokrinem Pankreas darstellen können, haben nichts mit Morbus Crohn zu tun.

PAk bestehen in 9 % der positiven Fälle nur aus IgA, in 36 % nur aus IgG, in 55 % liegen beide Immunglobulin-klassen vor. Titer ab 1:32 beweisen einen Morbus Crohn.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Differentialdiagnostik der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa).

**Interpretation.** Autoantikörper gegen exokrines Pankreas (Azinuszellen) sind pathognomonisch für Morbus Crohn. Die Prävalenz beträgt im Durchschnitt 39 %, bei Bestehen der Krankheit seit mehr als zwei Jahren 50 %.

Bei Colitis ulcerosa kommen Pankreas-Antikörper nur in Ausnahmefällen und bei gesunden Blutspendern praktisch niemals vor.

**Diagnostische Wertigkeit.** Zusätzlich zu Pankreas-Azinuszell-Antikörpern findet man bei Morbus Crohn ► **Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper (ASCA)**, und zwar bei 67 % der Seren. Nur selten werden diese beiden Antikörper bei Colitis ulcerosa beobachtet. Zusammen mit den Antikörpern gegen exokrines Pankreas ergibt sich damit eine serologische Trefferquote für Morbus Crohn von 80 %. Unter Einbeziehung der Antikörper gegen intestinale Becherzellen (► **Becherzell-Antikörper (BAK)**), 28 % bei Colitis ulcerosa) und gegen neutrophile Granulozyten (pANCA; 67 % bei Colitis ulcerosa, 7 % bei Morbus Crohn), lässt sich ohne Kenntnis der Klinik, allein durch eine serologische Diagnostik bei vier von fünf Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn unterscheiden (da alle Antikörper unabhängig voneinander vorkommen und völlig unterschiedliche Zielantigene erkennen). Allerdings sind Antikörper gegen Granulozyten nicht ausreichend spezifisch.

**Literatur.** Stöcker W, Otte M, Ulrich S et al (1984) Autoantikörper gegen exokrines Pankreas und gegen intestinale Becherzellen in der Diagnostik des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa. Dtsch Med Wochenschr 109:1963-1969

Stöcker W, Otte M, Ulrich S et al (1987) Autoimmunity to pancreatic juice in Crohn's disease. Results of an autoantibody screening in patients with chronic inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol Suppl 139:41-52

### Pankreasamylase

▶ Amylase

### Pankreas-Elastase

▶ Elastase, pankreasspezifische, PE

### Pankreas-Inselzell-Antikörper

▶ Inselzell-Antikörper

### Pankreas-Lipase

▶ Lipase, pankreatische

### Pankreatisches Polypeptid

**Synonym(e).** PP

**Englischer Begriff.** pancreatic polypeptide, PP

**Definition.** Weitgehend pankreasspezifisches Polypeptidhormon mit hemmender Wirkung auf Magensaft- und Pankreassaftsekretion, dessen Plasmakonzentration bei endokrinen aktiven gastrointestinalen Tumoren erhöht ist und zu deren Diagnostik eingesetzt wird.

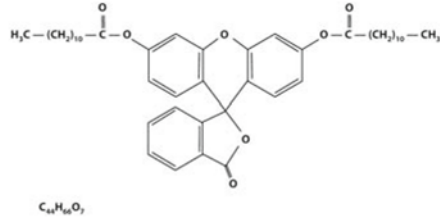
**i** Das in pankreatischen (>97 %) und duodenalen PP-Zellen als Präprohormon synthetisierte, 36 Aminosäuren große, mit funktionell wichtigem C-terminalen Tyrosin ausgestattete Peptidhormon kommt im Blut mit mindestens vier verschiedenen Formen vor (PP 1-36, PP 3-36 u.a.). Sekretionsstimuli sind neben aufgenommener Nahrung vor allem Protein, ▶ Triglyzeride, ▶ Glukose, Insulin-induzierte Hypoglykämie und Vagusreizung. Wirkungen: Hemmung der Pankreassekretion von Enzymen, Wasser und Elektrolyten (▶ Sekretin- und Pankreozyminantagonist), Stimulation der Darmmotilität und Magenentleerung und Gallenblasenrelaxation. Analyt instabil (eisgekühltes EDTA-Plasma mit Aprotininzusatz), Plasmakonzentration 50 bis 300 ng/L (starke tageszeitabhängige Schwankungen). Erhöhungen bei ca. 75 % der gastrointestinalen endokrinen Tumoren, bei denen PP mit anderen Hormonen kosezerniert wird: PP-▶ VIP, PP-▶ Glukagon, PP-▶ Gastrin, isolierte PP-Sekretion, in Verbindung mit Verner-Morrison-Syndrom (WDHA, wässrige Diarrhoe) und Niereninsuffizienz. Erniedrigungen bei chronischer Pankreatitis mit exokriner Insuffizienz. Indikation zur Bestimmung: Diagnostik endokriner aktiver gastrointestinaler Tumoren (Gastrinom, Glukagonom, Insulinom, VIPom, PPom, multiple endokrine Neoplasie, Typ I, Karzinoidsyndrom) mit/ohne Wasserdiarrhoe.

Bestimmung mit kompetitivem ▶ Radioimmunoassay ohne Extraktion.

**Literatur.** Bordi C, Azzoni C, D'Adda T et al (2002) Pancreatic polypeptide-related tumors. Peptides 23:339-348

### Pankreolauryltest

**Synonym(e).** Fluoreszeindilaurat-Test; FDL-Test



**Pankreolauryltest - Abb. 1** Fluoreszeindilaurat

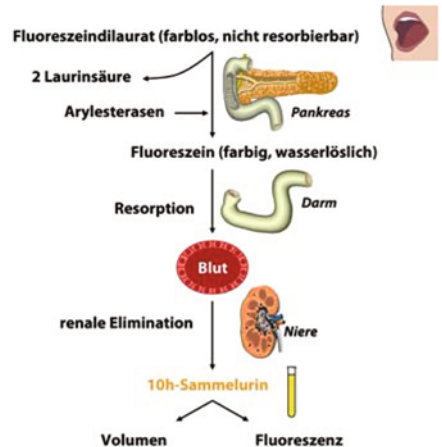
**Englischer Begriff.** fluorescein dilaurate (FDL)-test, pancreolauryl-test

**Definition.** Indirekter Funktionstest des exkretorischen (digestiven) Pankreas, bei dem das oral applizierte synthetische Substrat Fluoreszeindilaurat durch Arylesterasen des Pankreas in freies Fluoreszein gespalten wird, das nach Resorption renal eliminiert und im Sammelurin quantifiziert wird.

**Durchführung.** Nach Blasenentleerung wird die farblose, schwer wasserlösliche, daher nicht resorbierbare Testsubstanz FDL (Dilaurinsäureester des Fluoreszein, Molmasse 697, 2 mg; Abb. 1) zusammen mit einem genormten, die Pankreassekretion stimulierenden Frühstück oder einer Lundh-Probemahlzeit (pro Liter Wasser: 60 g Fett, 50 g Proteine, 150 g Kohlenhydrate) spezifisch durch pankreatische Arylesterasen (EC 3.1.1.2) in Gegenwart von Gallensäuren in freies, wasserlösliches, resorbierbares Fluoreszein und 2 Moleküle Laurinsäure hydrolysiert. Fluoreszein wird nach Resorption z.T. in der Leber konjugiert und über die Nieren eliminiert (siehe Abb. 2). Die im 10 h-Sammelurin ausgeschiedene Fluoreszeinmenge wird nach Alkalihydrolyse colorimetrisch quantifiziert. Um Störungen der Resorption und renalen Elimination als Ursachen für falsch-positive Ergebnisse auszuschließen, wird 2 Tage später reines Fluoreszein-Natrium (94 mg) als Kontrolle oral verabreicht und dessen Ausscheidungsmenge im Urin als Bezugsgröße gemessen.

Eine Testvariante mit Messung des Fluoreszeinkonzentrationsanstieges im Serum in 30 min-Intervallen über einen Zeitraum von 4 h nach Gabe der Testsubstanz ist ebenfalls in (seltener) Anwendung.

**Funktion und Pathophysiologie.** Die hydrolytische Spaltung des FDL erfolgt nicht durch ▶ Lipase, sondern durch



**Pankreolauryltest - Abb. 2**



pankreatische Arylesterasen, die in diesem Funktionstest als Kenngrößen der exkretorischen Pankreasfunktion dienen. Sie benötigen zur Aktivität ► **Gallensäuren**. Resorbiertes Fluoreszein hat eine kurze Halbwertszeit, wird teilweise in der Leber zum Fluoreszeinglukuronid konjugiert und renal schnell eliminiert. Einschränkungen der durch ein standardisiertes Probefrühstück stimulierten Sekretion von Arylesterasen sind hinweisend auf eine exkretorische Pankreasinsuffizienz.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** 10 h-Sammelurin

**Präanalytik.** Konservierung bei 4 °C, vollständige Urinsammlung, korrekte Testdurchführung

**Analytik.** Nach Mischung des Sammelurins exakte Volumenbestimmung und alkalische Hydrolyse eines Aliquots bei 70 °C zur Spaltung des farblosen Kopplungsproduktes Fluoreszeinglukuronid in freies Fluoreszein. Spektrometrische Messung bei 492 nm und Berechnung der prozentualen Fluoreszein-Ausscheidung nach der Formel:

$$\text{Ausscheidung (\% verabreichte Dosis)} = \frac{\text{Extinktion} \times \text{Urinvolumen [mL]}}{35}$$

Die Berechnung des Test (T)/Kontroll (K)-Quotienten erfolgt nach der Formel:

$$\frac{T}{K} = \frac{T \times 1000}{K}$$

T = Farbstoffausscheidung nach der Testsubstanz (FDL)  
K = Farbstoffausscheidung nach der Kontrollsubstanz (Fluoreszein)

**Referenzbereich — Erwachsene.** T/K-Quotienten

**Pankreolauryltest - Tab. 1**

Normalfunktion	> 30
Pankreasinsuffizienz	< 20
Grauzone	20 bis 30 (Wiederholung empfehlenswert)

**Indikation.**

- Verdacht auf exkretorische Pankreasinsuffizienz nach schwerer akuter Pankreatitis und bei chronischer Pankreatitis
- Verlaufskontrolle der chronischen Pankreatitis, nach Pankreasteilresektion, Hämochromatose u.a.

**Interpretation.** Der Test diagnostiziert zuverlässig die schwere exokrine Pankreasinsuffizienz, während bei leichter oder mäßiger Insuffizienz falsch-normale Ergebnisse erhalten werden können. Interferenz mit hochdosierten Vitamin B2 (Riboflavineigenfarbe) und Sulfasalazinpräparaten, die ebenso wie Pankreasenzyme fünf Tage vor der Untersuchung abzusetzen sind. Falsch-pathologische Ergebnisse bei Cholestasen (mangelhafte enzymatische Hydrolyse des Esters durch Gallensäuremangel), nach Billroth-II-Magenresektion und bei entzündlichen Darmerkrankungen (Malabsorption) möglich (siehe Tabelle 2).

**Diagnostische Wertigkeit.** Bei manifester Insuffizienz beträgt die Sensitivität 67 % und Spezifität 89 %. Bei nur grenzwertig eingeschränkter Pankreasfunktion ist die Sensitivität 38 %, (noch) normale Testergebnisse schließen leichtere Insuffizienzen nicht aus. Ein normaler Test macht hingegen eine mäßige bis schwere Insuffizienz des exokrinen Pankreas unwahrscheinlich.

**Literatur.** Lawson N, Chesner I (1994) Tests of exocrine pancreatic function. Ann Clin Biochem 31:305–314

**Pankreolauryltest - Tab. 2.** Ursachen für Fehlinterpretationen des FDL-Testes

Falsch-normales Ergebnis	Falsch-pathologisches Ergebnis
<ul style="list-style-type: none"> <li>● leichte exokrine Pankreasinsuffizienz</li> <li>● Enzymsubstitution nicht abgesetzt</li> <li>● hochdosierte Gabe von Riboflavin (Vitamin B<sub>2</sub>)</li> <li>● Medikation mit Sulfasalazinpräparaten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Resorptionsstörungen (z.B. Zöliakie, chronisch entzündliche Darmerkrankungen)</li> <li>● Gallenabflussstörungen (mangelhafte Esterhydrolyse)</li> <li>● Zustand nach Billroth-II-Operation</li> </ul>

**Pankreozymin**

► Cholecystokinin

**Panoptische Färbung nach Pappenheim**

► Pappenheimfärbung

**p53-Antikörper**

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen p53; Autoantikörper gegen den Tumorsuppressor-Faktor p53

**Englischer Begriff.** antibodies to p53

**Definition.** p53 ist ein Protein, das als Transkriptionsfaktor im Zellkern an der Übermittlung proliferationshemmender und proapoptotischer Signale beteiligt ist. Es kann Zellen vor maligner Entartung schützen und das Entstehen von Tumoren verhindern. p53 ist das Produkt eines so genannten „Tumor-Suppressor-Gens“. Diese Gene codieren Proteine, die das Zellwachstum inhibieren und stellen somit ein Gegengewicht zu den proliferationsaktivierenden Proto-Onkogenen dar.

Das p53-Gen ist das am häufigsten in menschlichen Tumoren mutierte Tumor-Suppressor-Gen. Mutationen des p53-Gens führen zur Akkumulation des Proteins in der Zelle.

**Funktion und Pathophysiologie.** In seiner mutierten Form kann sich p53 an verschiedene zelluläre Proteine binden (z.B. an Hitzeschock-Proteine). Es ist dann in einigen Fällen auch im Blut nachweisbar. Dies ist eventuell die Ursache dafür, dass es bei Patienten mit verschiedenen malignen Erkrankungen zur Bildung von Autoantikörpern gegen (mutiertes) p53 kommen kann, wie etliche Studien belegen.

Außer bei Tumoren kommen p53-Antikörper (seltener) auch bei einigen nicht-malignen Erkrankungen vor, etwa bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen: Lupus erythematoses disseminatus, Rheumatoide Arthritis, Wegener'sche Granulomatose oder Morbus Basedow. Beim Nachweis von p53-Antikörpern muss jedoch immer ein möglicherweise nicht entdeckter Tumor als Ursache in Betracht gezogen werden.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum

**Probenstabilität.** Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik.** ELISA mit p53 als Zielantigen.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ



**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Autoantikörper gegen p53 können bei vielen malignen Erkrankungen nachgewiesen werden, sie dienen als Marker für Diagnose, Prognose und Therapieverlauf. Bei Tumorpatienten mit Mutationen im p53-Gen ist die Prävalenz besonders hoch, sie beträgt 30 bis 50 %.

**Diagnostische Wertigkeit.** Die Bestimmung der p53-Autoantikörper ermöglicht in Einzelfällen die Frühdiagnostik von Kolon-, Ovarial- und Leberkarzinomen. Da das Auftreten von p53-Autoantikörpern in den meisten Fällen auf eine bösartige Erkrankung hinweist, eignet sich dieser Parameter auch zur Überwachung von Risikopatienten, wie z.B. starken Rauchern, Patienten mit langjährigen kolorektalen Adenomen und Verdacht auf ein Kolonkarzinom, Personen, die mit cancerogenen Stoffen arbeiten oder die ein genetisch bedingtes Tumorrisiko (z.B. für ein Lungen-, Leber- oder Mammakarzinom) tragen.

**Literatur.** Soussi T (2000) p53 Antibodies in the sera of patients with various types of cancer: a review. *Cancer Res* 60:1777–1788

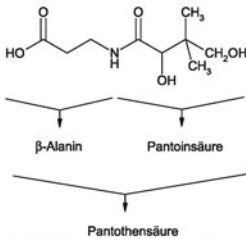
Crawford LV, Pim DC, Bulbrook RD (1982) Detection of antibodies against the cellular protein p53 in sera from patients with breast cancer. *Int J Cancer* 30:403–408

## Pantothensäure

**Synonym(e).** Antidermitisfaktor; Vitamin B3

**Englischer Begriff.** pantothenic acid

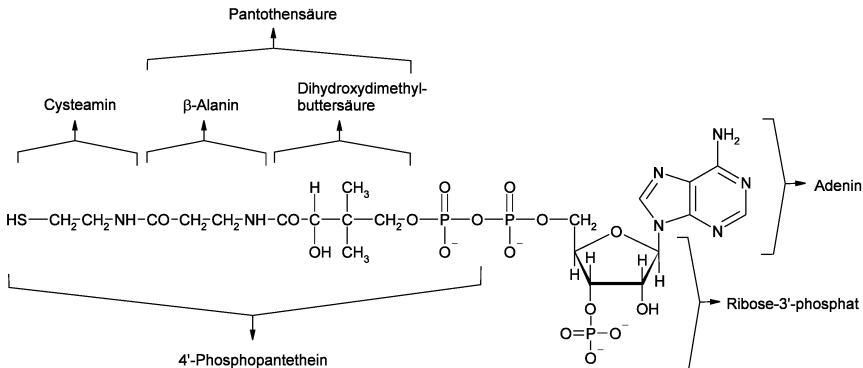
**Definition.** Wasserlösliches Vitamin, Bestandteil von Coenzym A und Acetyl-CoA



**Pantothensäure · Abb. 1** Strukturformel von Pantothensäure

**Molmasse.** 219,2 g

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Pantothensäure besteht aus β-Alanin und Pantothensäure (2,4-Dihydroxy-



**Pantothensäure · Abb. 2** Coenzym A

3,3-dimethyl-butyrat, Abb. 1). In der Natur kommt nur das biologisch aktive (R)-Enantiomer, D-(+)-Pantothensäure, vor. Auch sein Alkohol, das D-Panthenol, ist biologisch aktiv. Pantothensäure ist in der Natur und damit in der Nahrung (Innereien, Fleisch, Getreidearten, Gemüse, Obst) weit verbreitet. In freier Form als Pantothensäure nur in sehr geringen Mengen vorkommend, findet man sie jedoch praktisch in jeder lebenden Zelle als Bestandteil des Coenzym A (Abb. 2). Mit der Nahrung aufgenommenes Coenzym A wird im Dünndarm zu Pantethein und Pantothensäure hydrolysiert, wobei ersteres durch eine Pantetheinase zu Pantothensäure gespalten wird. Pantothensäure, Pantethein und Panthenol werden dosisabhängig aktiv bzw. passiv resorbiert. Panthenol wird im Organismus in die Säure überführt. Während im Serum überwiegend freie Pantothensäure an Plasmaproteine gebunden vorliegt, findet sich in den Erythrozyten Pantothensäure überwiegend als Coenzym A. Deshalb sind die Pantothensäurespiegel im Vollblut deutlich höher als die im Serum. In den Zellen der Organe Leber, Niere, Nebenniere, Gehirn, Herz und Testes entsteht die hohe Konzentration an Coenzym A aus Pantothensäure über eine 5-stufige Reaktionsfolge. Die Ausscheidung mit dem Harn erfolgt überwiegend als Pantothensäure oder auch als 4-Phosphopantethein.

**Funktion und Pathophysiologie.** Pantothensäure ist Baustein von 4-Phosphopantethein und damit Bestandteil der biologisch aktiven Formen Coenzym A (CoA oder CoA-SH) und des Acyl-Carrier-Proteins (ACP). Beide sind Überträger von Acylgruppen. CoA kann Essigsäure und andere Karbonsäuren in energiereiche Bindungen aufnehmen. Das wichtigste Acylderivat ist Acetyl-CoA („aktivierte Essigsäure“) für das es im Stoffwechsel einen eigenen metabolischen Pool gibt. Acetyl-CoA kann aus Fettsäuren, Kohlehydraten und Aminosäuren stammen und der Fettsäuresynthese, Cholesterinsynthese und dem Citratzyklus zur Verfügung stehen. Die Biosynthese der langkettigen Fettsäuren verläuft am Fettsäuresynthetase-Komplex, wobei 4-Phosphopantethein als Prothetische Gruppe des Acyl-Carrier-Proteins in diesem Komplex dient.

Wegen des weit verbreiteten Vorkommens von Pantothensäure in tierischen wie pflanzlichen Quellen sind Mangelerscheinungen, die auf einem isolierten Defizit beruhen, relativ selten. Bei Auftreten eines Pantothensäuremangels fehlen häufig auch die anderen wasserlöslichen B-Vitamine wie Thiamin (▶ Vitamin B<sub>1</sub>), Riboflavin (▶ Vitamin B<sub>2</sub>) und ▶ Niacin. Charakteristische Symptome einer manifesten Avitaminose sind: Erkrankungen der Haut in Form einer Dermatitis und insbesondere das „Burning Feet“-Syndrom, d.h. Missempfindungen und Schmerzen im Bereich der Zehen und Fußsohlen. Eine un-

zureichende Aufnahme von Pantothenensäure aus der Nahrung führt zu einer verminderten Ausscheidung im Urin, die unter 1 mg/Tag liegt.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** 24 h-Sammelurin, Vollblut, Serum

**Präanalytik.** keine besonderen Maßnahmen

**Analytik.** Neben mikrobiologischen Tests kommen für Routineuntersuchungen Gaschromatographie und Hochdruckflüssigkeitschromatographie zur Anwendung. Für die Messung von CoA und ACP sind enzymatische Assays verfügbar.

**Referenzbereich — Erwachsene.** Mittlere Pantothenäureausscheidung im Harn für Erwachsene: 4,8 mg/Tag (3,7 mg/g Kreatinin)

Bei einer Ausscheidung von weniger als 1 mg/Tag besteht der Verdacht auf eine unzureichende Zufuhr.

Total-Pantothenensäure im Vollblut bei Erwachsenen: 1120 bis 1960 µg/L (5,0 bis 8,8 µmol/L)

Total-Pantothenensäure im Serum bei Erwachsenen:

211 bis 1096 µg/L (0,95 bis 4,93 µmol/L)

**Referenzbereich — Kinder.** nicht verfügbar

**Indikation.** Chronische Fehl- oder Mangelernährung

**Interpretation.** Da die Urinausscheidung direkt proportional der Nahrungsmittelzufuhr von Pantothenensäure ist, wird zur Beurteilung der Vitaminversorgung die Ausscheidung im Urin gemessen. Dies soll ein besserer Parameter zur Beurteilung sein als die Vollblut- oder Serumbestimmung.

**Literatur.** Mc Cormick DB, Klee GG (2001) Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 5th edn. WB Saunders, Philadelphia

Bässler KH, Golly I, Loew D et al (2002) Vitaminlexikon, 3. Aufl. Urban und Fischer, München

## PAO

▶ Peak acid output

## PAP

▶ Phosphatase, prostataspezifische saure · ▶ Plasmin-Plasmininhibitor-Komplex

## Papaver somniferum L.

▶ Mohr

## Papierabklatsch

**Englischer Begriff.** paper replica

**Definition.** Ein Papierabklatsch von Geloberflächen dient der Visualisierung von elektrophoretisch getrennten oder fokussierten Proteinbanden direkt mit Coomassie- oder Zymogramm-Anfärbung oder indirekt mit Antikörpern in einem Immunprintverfahren.

**i** Protein- oder Enzymbanden in einem (granulierten) Sephadex-Flachgel, in welchem eine präparative ▶ **Isotachophorese** oder ▶ **isoelektrische Fokussierung** durchgeführt wurde, visualisiert man mit einem Papierabklatsch. Da man Proteinbanden in granulierten Gelen nicht anfärben kann, nimmt man mit einem Filterpapier einen Abklatsch von der Oberfläche und färbt das Papier kurz mit ▶ **Coomassie-Färbung** oder einem Substrat-Farbstoffreagenz zur spezifischen Visualisierung von Enzymen.

Beim Immunprint nimmt man einen Abklatsch mit einem antikörpergetränkten Filterpapier, wäscht die nicht-präzipitierten Antigene und Antikörper mit physiologischer Kochsalzlösung aus und färbt die ▶ **Immunkomplexe** anschließend mit Coomassie Brilliant Blau.

**Literatur.** Westermeier R (1990) Elektrophorese-Praktikum. VCH, Weinheim

## Papierelektrophorese

**Englischer Begriff.** paper electrophoresis

**Definition.** Variante der Elektrophorese mit Auftrennung von geladenen Substanzen, wie z.B. Proteinen oder Aminosäuren, im elektrischen Feld in einem Papierstreifen als Trennmedium.

**i** Aufgrund der Ladungsunterschiede wandern unterschiedliche Moleküle im elektrischen Feld mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten und werden auf diese Weise in Zonen aufgetrennt. Die Papierporen sind relativ groß, deshalb spielt die Molekülgröße für die Wanderungsgeschwindigkeit der Moleküle keine Rolle. Die Zonen werden mit Protein-, Peptid- oder Aminosäurespezifischen Färbungen detektiert.

Papier als Trennmedium für Elektrophoresen ist von anderen, inerten Materialien wie Celluloseacetatfolien, Agarose- und Polyacrylamidgelen abgelöst worden. Die meisten Probleme betrafen die Adsorption von Proteinen am Papier, ungleichmäßige Poren und hohe Elektroendosmose. Zuletzt wurden Papierelektrophoresen nur noch zur Auftrennung von Aminosäuren und niedermolekularen Peptiden eingesetzt. Diese Trennungen werden heutzutage mit Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie und Kapillarelektrophorese durchgeführt.

**Literatur.** Westermeier R (2004) Elektrophorese-Praktikum. VCH, Weinheim

## PAPP-A

▶ Pregnancy-Associated-Plasma-Protein A

## Pappenheimfärbung

**Synonym(e).** Panoptische Färbung nach Pappenheim

**Englischer Begriff.** Pappenheim stain

**Definition.** Kombination der Färbemethoden nach May-Grünwald und Giemsa.

**Physikalisch-chemisches Prinzip.** Ein luftgetrocknetes Präparat wird in einer unverdünnten May-Grünwald-Lösung (Eosin-Methylenblau) 3 Minuten fixiert und gefärbt. Anschließend wird mit Aqua dest. gespült. Es folgt eine Färbung für 15 bis 20 Minuten in einer 1:10 verdünnten Giemsa-Lösung (Azur-Eosin-Methylenblau). Daraufhin wird wiederum mit Aqua dest. gespült und das Präparat an der Luft bei Raumtemperatur getrocknet.

**Einsatzgebiet.** Morphologische Differenzierung von Blutausstrichen, Knochenmarkpräparaten, Zytozentrifugenpräparate anderer Körperflüssigkeiten.

**Untersuchungsmaterial.** unfixiertes, luftgetrocknetes Präparat

**Fehlermöglichkeit.**

- Verwendung ungepufferter Färbelösung
- Wasser zur Verdünnungszwecken ist zu sauer



**Praktikabilität/Automatisierung/Kosten.** Einfach durchzuführende Färbemethode; sie ist sowohl halb- als auch vollautomatisierbar. Die Kosten sind insgesamt gering.

**Bewertung/Methodenhierarchie (allg.).** Standardmethode zur Färbung von Blutausstrichen, Knochenmarkpräparaten und Zytozentrifugenpräparaten. Bei optimaler Ausführung ist sie allen anderen Färbemethoden (Wright, Romanowski, etc.) in ihrer Differenzierungsfähigkeit überlegen.

**Literatur.** Diagnostica MERCK (1986) Hämatologische Labormethoden. 4. Aufl. GIT Verlag, Darmstadt, S 27–28

## Pappenheim-Körper

**Synonym(e).** Siderosom

**Englischer Begriff.** Pappenheim bodies

**Definition.** Kleine basophile Punkte in Erythrozyten.

**i** Pappenheim-Körperchen sind kleine, nur vereinzelt nachweisbare basophile Punkte in Erythrozyten. In der Berlinerblau-Färbung können diese Körper angefärbt werden, da es sich um Eisenkörperchen (Siderosomen) handelt. Diese Erythrozyten werden auch als **Siderozyten** bezeichnet. Vermehrt nachweisbar sind die Pappenheim-Körperchen bei alkoholtoxischer Anämie und myelodysplastischen Syndromen (meist bei einer refraktären Anämie mit **Ringsideroblasten RARS**).

**Literatur.** Koeppen KM, Heller S (1991) Differentialblutbild (panoptische Färbung). In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzell Diagnostik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 174

## Paraalbumin

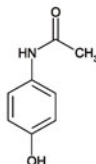
▶ Alloalbumine

## Paracetamol

**Synonym(e).** Acetaminophen

**Englischer Begriff.** acetaminophen

**Definition.** Analgetikum, das bei Überdosierung zur akuten Leberdystrophie führt.



**Paracetamol · Abb. 1** Paracetamol

**Molmasse.** 151,17 g

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Paracetamol wird nach oraler Gabe rasch resorbiert, die Bioverfügbarkeit beträgt 65 %, bei rascher Magenentleerung bis zu 90 %. Es wird hepatisch zu einem reaktionsfähigen Iminochinonderivat metabolisiert, das durch Verbindung mit Glutathion oder Sulfat entgiftet und nach Konjugation z.B. mit Glukuronsäure renal eliminiert wird. Nur 3 % der Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden.

**Halbwertszeit.** 2 bis 4 h (Plasma)

**Funktion und Pathophysiologie.** Bei Zufuhr toxischer Mengen von Paracetamol steht nicht genügend Glutathion zur Entgiftung des toxischen Iminochinon-Derivates zur Verfügung, und es kommt zur Leberschädigung. Bei entsprechender Gefährdung muss umgehend die Antidotbehandlung (z.B. *N-Acetylcystein*) begonnen werden. Unbehandelt oder nicht rechtzeitig behandelt kann es zu schwerer Leber- und auch Nierenschädigung kommen, die eine Lebertransplantation erforderlich macht.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Plasma

**Analytik.** Immunoassay. Farbreaktion (Price): Enzymatische Spaltung von Paracetamol, Umsetzung des freigesetzten 4-Aminophenol mit *o*-Kresol in ammoniakalischer Kupfersulfatlösung zu Indophenolfarbstoff. HPLC, GC.

**Paracetamol · Tab. 1**

Plasmakonzentration (mg/L)		
therapeutisch	toxisch (ab)	komatös-letal (ab)
2,5 bis 25	70	150

S.a. Diagramm nach Rumack und Prescott

**Diagnostische Wertigkeit.** Verdacht auf Intoxikation. Therapeutisches drug monitoring.

Die Antidotgabe muss ggf. vor Eintreffen des Analysenergebnisses eingeleitet werden. Empfohlen wird die Entnahme von zwei Blutproben zur Paracetamolbestimmung im Abstand von 4 h. Die Leberschädigung wird 12 bis 36 h nach Ingestion klinisch-chemisch im Plasma erkennbar: Antithrombin III-Abfall, Verlängerung der Prothrombinzeit, Fibrinogenabfall, Pseudocholinesteraseabfall, Bilirubinanstieg.

**Literatur.** König H, Hallbach J (2002) Nichtopioid Analgetika und Antirheumatika. In: Külpmann WR (Hrsg) Klinisch-toxikologische Analytik. Wiley-VCH, Weinheim, S 125–147

## Paramagnetismus

**Englischer Begriff.** paramagnetism

**Definition.** Der Paramagnetismus ist eine Form des Magnetismus, bei der ein Stoff (z.B. antikörperbeschichtete Latexbeads) ohne äußeres Magnetfeld *H* kein messbares magnetisches Moment zeigt, in Anwesenheit eines äußeren Feldes jedoch eine Magnetisierung *M* erhält.

**i** Bei den magnetischen Eigenschaften von Stoffen unterscheidet man zwischen ferro-, antiferro oder ferrimagnetischen Materialien und den dia- und paramagnetischen Stoffen.

Die Grundlage der Unterscheidung ist das Verhalten von Stoffen in inhomogenen Magnetfeld. Solche Materialien, die sich von Stellen hoher Magnetfeldstärke zu Stellen geringer Feldstärke bewegen, sind Diamagnetika und die Abstoßung im Magnetfeld ist temperaturunabhängig. Dagegen sind die Stoffe, die sich entgegengesetzt verhalten, also beim inhomogenen Magnetfeld in Richtung des stärkeren Feldes wandern, Paramagnetika. Die Anziehung der Paramagnetika ist temperaturabhängig.

Im Unterschied zum Diamagnetismus ist der Paramagnetismus gleichgerichtet zum äußeren Feld und verstärkt dieses. Außerdem ist der Effekt betragsmäßig wesentlich größer. Dies liegt daran, dass im Gegensatz zu den Diamagnetika, bei denen durch das äußere Feld die mikroskopischen magnetischen Momente erst induziert werden



und ihrer Ursache entgegenwirken (Lenz'sche Regel), die Paramagnetika permanente mikroskopische Dipole haben, die vom äußeren Feld lediglich ausgerichtet werden. Auf Grund der thermischen Bewegung sind diese Dipole bei den Paramagnetika bei Zimmertemperatur statistisch verteilt, da die Wärmeenergie dann weitaus größer ist als die zum Umlappen der Spins benötigte Energie.

Eine Messanordnung zur Unterscheidung von diamagnetischen Materialien ist die magnetische Waage, mit der man die Kraft misst, die ein inhomogenes Magnetfeld auf die Probe in diesem Feld ausübt.

Die Magnetisierung  $M$  eines Stoffes ist der magnetischen Feldstärke  $H$  proportional:  $M = \chi \times H$ . Der Faktor  $\chi$  ist die magnetische Suszeptibilität (meist als molare oder Molsuszeptibilität  $\chi_{mol}$  angegeben). Die Suszeptibilität hat im Falle des Diamagnetismus ein negatives, in den übrigen Fällen ein positives Vorzeichen. Beim Dia- und Paramagnetismus ist sie unabhängig vom angelegten Magnetfeld. Die Messung der magnetischen Suszeptibilität wird zur Strukturklärung von Komplexen der Übergangsmetalle angewendet, auch in biologischen Systemen.

In der Klinischen Chemie werden paramagnetische Partikel, z.B. Polystyrolkugeln („beads“), die mit Antikörpern oder (seltener) mit Antigenen kovalent beschichtet sind, zur free/bound-Trennung von gebundenen und freien Reaktionspartnern bei Enzymimmunoassays (ELISA) oder bei Zellseparationen eingesetzt.

**Literatur.** Wedler G (2004) Lehrbuch der Physikalischen Chemie. 5. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim  
Holleman-Wiberg (1995) Lehrbuch der Anorganischen Chemie. 101. Aufl. W. de Gruyter, Berlin

## Parameter

**Englischer Begriff.** parameter

**Definition.** Ein Parameter bezeichnet eine Maßzahl für die statistische Verteilung der Messwerte in der Grundgesamtheit.

**i** Parameter sind Konstanten, die die statistische Verteilung, zu der die Messwerte der Grundgesamtheit gehören, charakterisieren. Der Wert eines Parameters der Grundgesamtheit ist in der Regel unbekannt und wird auf der Grundlage von Stichprobenanalysen geschätzt.

**Literatur.** Rasch D (1988) Biometrisches Wörterbuch. Verlag Harri Deutsch, Frankfurt am Main

## Parameter, klinisch-chemischer

► Kenngröße, klinisch-chemische

## Parameternachforderung

**Englischer Begriff.** additional orders of analyses

**Definition.** Möglichkeit, Aufträge in der Labor-EDV nachträglich zu ergänzen.

**i** Ein bereits eingangsbestätigter Auftrag kann aufgrund entsprechender Anforderung des Einsenders innerhalb des Labor-EDV-Systems nachträglich um weitere Anforderungen erweitert werden. Dies soll zu diesem Zeitpunkt nur noch durch manuelle Eingabe im Laboratorium möglich sein, nicht im Client für die elektronische Labor-Anforderung beim Einsender. Im weiteren Sinne zählt auch das Reflex Testing, also die Bestimmung zusätzlicher Messgrößen aufgrund bestimmter Messergebnisse zur Parameternachforderung. Hierfür bieten die Labor-EDV-Systeme ► **Berechnungen** und ► **Automatismen** an.

## Parametrisierbarkeit

**Englischer Begriff.** parameterizing

**Definition.** Möglichkeit der Anpassung und Einrichtung des Labor-EDV-Systems an die Bedürfnisse des jeweiligen Laboratoriums.

**i** Im weitesten Sinne die Fähigkeit, das Labor-EDV-System nach den Notwendigkeiten und Bedürfnissen des eigenen Labors anzupassen und auf allen Ebenen (Maskendesign, Stammdatendefinitionen, Layoutfestlegung für Arbeitslisten und Befunde, Regeln für die medizinische Validation, Festlegung von Benutzerrechten etc) entsprechend zu konfigurieren.

## Paramyeloblasten

**Englischer Begriff.** paramyeloblast

**Definition.** Leukämischer Blast mit anomaler Morphologie.

**i** Die bei leukämischen Prozessen nachweisbaren pathologischen Blasten unterscheiden sich in ihrer Morphologie teilweise erheblich von den gleichnamigen Zellformen im Knochenmark eines Gesunden. Wenn es sich dabei um pathologische Blasten der myeloischen Zellreihe handelt, werden diese auch als Paramyeloblasten bezeichnet. Sind diese pathologischen myeloischen Blasten sehr klein, werden sie als Mikromyeloblasten bezeichnet.

**Literatur.** Begemann H, Begemann M (1997) Praktische Hämatologie, 10. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 149

## Paraprotein

**Englischer Begriff.** paraprotein

**Definition.** Paraproteine umfassen monoklonale und oligoklonale Immunglobuline. Es sind Produkte eines oder weniger Plasmazellklone, die leichte und/oder schwere Immunglobulinketten einer einzigen Art synthetisieren.

**Struktur.** Paraproteine bestehen aus je zwei Schwerketten der Klassen  $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\delta$  oder  $\epsilon$  ( $\approx 50$  kD) und zwei Kappa- oder Lambda-Leichtketten ( $\approx 25$  kD), die über eine Disulfidbrücke mit dem aminoterminalen Ende der Schwerketten verbunden sind. Außerdem können von einzelnen Klonen auch isoliert Leichtketten oder Schwerketten gebildet werden.

**Molmasse.** 150 kD bzw. 300 kD (IgA-Dimer) oder 900 kD (IgM-Pentamer)

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Siehe Immunglobuline, monoklonale; oligoklonale

**Pathophysiologie.** Paraproteinämien in Form einer monoklonalen Gammopathie können im Rahmen eines multiplen Myeloms, eines smoldering multiplen Myeloms oder einer klinischen noch unauffälligen monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) auftreten.

Das IgG-Plasmozytom ist die häufigste Form des multiplen Myeloms (ca. 60 %), gefolgt vom IgA- (15 bis 20 %), IgM- (10 bis 15 %), Bence-Jones- (ca. 5 %), IgD- und IgE-Plasmozytom (jeweils  $<1$  %).

Oligoklonale Gammopathien treten im Rahmen von Virusinfekten, Autoimmunerkrankungen, Parasitosen, Schleimhautinfektionen und Erkrankungen des zentralen Nervensystems auf. Außerdem zeigen oligoklonale Muster in den ersten Wochen nach Organtransplantation eine

wieder in Gang kommende Immunglobulinbildung unter immunsuppressiver Therapie an.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma, Urin, Körperflüssigkeiten

**Analytik.** Quantitativ: Radiale Immundiffusion, Immun-nephelometrie, Immunturbidimetrie  
Qualitativ: Immunelektrophorese, Immunfixationselektrophorese

**Referenzbereich.** Bei Erwachsenen im Serum: IgG: 7,0 bis 16,0 g/L; IgA: 0,7 bis 4,0 g/L; IgM: 0,4 bis 2,3 g/L; IgD: <100 kU/L; IgE: 25 bis 150 kU/L (methodenabhängig)

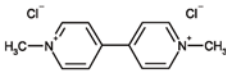
**Bewertung.** Siehe Immunglobuline, monoklonale; oligoklonale

**Literatur.** Thomas L (2005) Angeborene und erworbene Immunantwort. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1052–1065  
Thomas L (2005) Monoklonale Immunglobuline. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1085–1110

## Paraquat

**Englischer Begriff.** paraquat

**Definition.** Kontaktherbizid



**Paraquat · Abb. 1**

**Molmasse.** ( $M^{2+} + 2 Cl^-$ ): 257,16 g (Salz); in Lösung bzw. massenspektrometrisch: ( $M^{2+}$ ): 186,26 g

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Bei oraler Zufuhr werden nur 5 bis 10 % Paraquat resorbiert. Es verteilt sich auf alle Organe und wird nicht metabolisiert. Im Urin lässt sich Paraquat u.U. mehrere Wochen nachweisen.

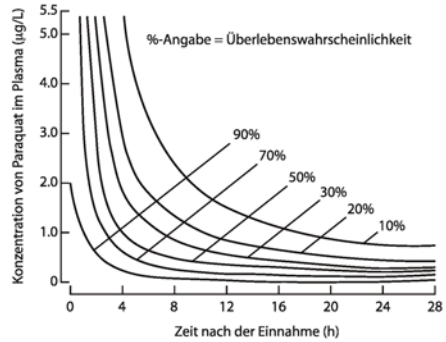
**Halbwertszeit.** 12 bis 120 h (Plasma)

**Funktion und Pathophysiologie.** Paraquat ist ein besonders toxisches Herbizid. Bei Intoxikation kann zunächst eine symptomarme Latenzphase durchlaufen werden, bis Verätzungen und Nekrosen auftreten mit hämorrhagischen Diarrhoen. Klinisch-chemisch finden sich Zeichen der Leber- und Nierenschädigung bis sich eine Lungenparenchymschädigung mit ARDS entwickelt, die meist Todesursache ist. Paraquat wird im Organismus zu einem radikalischen Metaboliten reduziert, der zur Bildung von zytotoxischen Produkten wie Superoxidationen, Hydroxylradikalen und Singulettstauerstoff führt. Diese reagieren mit Strukturproteinen, sowie DNA und schädigen damit die Zellen schwer.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Urin, Plasma

**Analytik.** Nachweis im Urin mit Hilfe von Na-Dithionit. Quantitative Bestimmung zur Konzentrationsbestimmung mit (nicht kommerziellen) Immunassays und spektrophotometrischen Verfahren unter Verwendung von Na-Dithionit. Standard-HPLC bzw. Standard-GCMS-Verfahren wie zur General-unknown-Analyse eingesetzt, erfassen Paraquat nicht.

**Indikation.** Verdacht auf Intoxikation



**Paraquat · Abb. 2** Aus: Hart TB, Nevitt A, Whitehead A (1984) A new statistical approach to the prognostic significance of plasma paraquat concentrations. Lancet II,1222–3

**Diagnostische Wertigkeit.** Die Prognose der Vergiftung wird abgeschätzt an Hand der Plasmakonzentration mit Bezug auf die Zeit nach Einnahme. Die Therapie muss bei Verdacht sofort eingeleitet werden, ohne das Ergebnis der Analyse abzuwarten.

**Literatur.** Geldmacher-von Mallinckrodt M, Degel F, Daltrup T et al (2002) Paraquat. In: Külpmann WR (Hrsg) Klinisch-toxikologische Analytik. Wiley-VCH, Weinheim, S 471–482

## Parathion

► Organophosphat

## Parathormon

**Synonym(e).** Parathyrin; PTH-intakt

**Englischer Begriff.** parathormone, parathyroid hormone

**Definition.** Das aus 84 Aminosäuren bestehende PTH wird in den Nebenschilddrüsen gebildet und ist damit ein von der Nierenfunktion unabhängiger direkter Messparameter.

**Struktur.** Polypeptid (84 Aminosäuren)

**Molmasse.** 9,5 kD

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Die Sekretion wird in einem Regelkreis in Abhängigkeit vom Calcium und der Vitamin-D-Konzentration reguliert. PTH wirkt an der Niere und am Knochen und wird in der Leber gespalten. Fragmente verschiedener Größe sind in der Zirkulation nachzuweisen und kumulieren bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

**Halbwertszeit.** Wenige Minuten

**Funktion und Pathophysiologie.** Parathormon ist in der Lage die Calciumhomöostase aufrecht zu halten. Niedrige Calciumwerte im Serum führen zu erhöhter Sekretion von Parathormon. Dies ermöglicht eine erhöhte Calciumaufnahme aus der Nahrung, verringert die Calciumausfuhr über die Niere (Steigerung der Phosphatsekretion im distalen und Hemmung der Phosphatresorption im proximalen Tubulus, Erhöhung der Calciumrückresorption) und mobilisiert die Calciumreserven aus den Knochen. Calcitonin wirkt antagonistisch zum Parathormon.



Bei einer Überfunktion der Nebenschilddrüsen kommt es zu vermehrter Bildung von Parathormon, man unterscheidet drei Formen:

1. Primärer Hyperparathyreoidismus durch ein Adenom der Nebenschilddrüse bzw. auch bei Mehr-Drüsen-Hyperplasie, sehr selten durch ein Karzinom der Nebenschilddrüsen oder sporadisch bzw. familiär bei MEN-Syndromen. Klinisch: Nephrolithiasis, Nephrokalzinose; rezidivierende Ulcera ventriculi und Ulcera duodeni, Neigung zu Pankreatitiden; Osteopenie bzw. Osteoporose aber auch schwere Formen mit ossärer Manifestation als Osteodystrophia fibrosa generalisata (Recklinghausen-Krankheit); selten Kalkablagerungen in versch. Organen (Lunge, Magen, Konjunktiven, Cornea); Hyperurikämie mit Gichtanfällen; Hypercalciämiesyndrom. Heute überwiegen milde Formen eines primären Hyperparathyreoidismus.

2. Sekundärer Hyperparathyreoidismus: meist reaktive Hyperplasie aller vier Nebenschilddrüsen, verursacht durch eine Hypocalciämie (z.B. bei Malabsorption, Vitamin D-Mangel, Schwangerschaft und Laktation, sowie kalkarmer Ernährung, Steatorrhö), Hyperphosphatämie bei Niereninsuffizienz oder auch bei Neugeborenen bei mütterlichem Hyperparathyreoidismus. klinisch Osteomalazie.

3. Tertiärer Hyperparathyreoidismus: seltene, sich meist auf dem Boden eines sekundären Hyperparathyreoidismus bei terminaler Niereninsuffizienz entwickelnde Form des Hyperparathyreoidismus mit reaktiver Überfunktion infolge autonomer Adenom-Bildung im bereits hyperplastischen Nebenschilddrüsenengewebe bzw. massiver irreversibler Hyperplasie der Parathyroideae.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, gefroren

**Probenstabilität.** Vollblut:

6 Std. bei 20–25 °C (2–3 Tage in EDTA-Blut)

Serum/Plasma:

4 Monate bei –20 °C

1 Tag bei 4–8 °C

6 Std. bei 20–25 °C

**Präanalytik.** Aufgrund zirkadianer Rhythmik sollte die Blutprobe morgens abgenommen, innerhalb von 30 Min. nach Abnahme abzentrifugiert und das Serum eingefroren werden.

Zur Beurteilung des Calciumspiegels sollte Calcium im Serum mitbestimmt werden.

**Analytik.** Immunometrische Assays für intaktes PTH (iPTH 1-84)

**Konventionelle Einheit.** ng/L

**Internationale Einheit.** pmol/L

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.**

$\text{ng/l} \times 0,106 = \text{pmol/l}$

**Referenzbereich — Erwachsene.** 1,10–6,90 pmol/L

**Referenzbereich — Kinder.** s. Erwachsene

**Indikation.** Die primäre Indikation zur Bestimmung des intakten Parathormonspiegels ist die Differenzierung einer Hypercalciämie in einen primären Hyperparathyreoidismus bei einem Nebenschilddrüsenadenom und eine maligne Hypercalciämie bei einem Tumorleiden,  $\uparrow$  PTH und  $\uparrow$  Calcium bei primären HPT,  $\downarrow$  PTH und  $\uparrow$  Calcium bei tumorbedingter Hypercalciämie (ossäre Metastasen). Weitere Indikationen sind:

- Diagnose eines Hypoparathyreoidismus – insbesondere im Rahmen eines parathyreoopriven Hypoparathyreoidismus nach Schilddrüsen-OP bei versehentlicher Entfernung oder Schädigung der Epithelkörperchen
- postoperative Verlaufskontrolle nach OP eines primären HPT
- Monitoring eines sekundären Hyperparathyreoidismus bei terminaler Niereninsuffizienz.

#### Interpretation.

- Malabsorptionssyndrom
- Pseudohypoparathyreoidismus
- primärer Hyperparathyreoidismus
- sekundärer Hyperparathyreoidismus bei Niereninsuffizienz
- Autoimmunbedingter Hypoparathyreoidismus
- Hypoparathyreoidismus nach Schilddrüsen- oder Nebenschilddrüsenoperation
- Maligne Hyperkalziämie

**Diagnostische Wertigkeit.** Parathormon wird sehr leicht proteolytisch modifiziert, humanes Serum enthält neben intaktem Parathormon auch eine Reihe von Parathormonfragmenten. Die Bestimmungsmethode für PTH-intakt erfasst keine unwirksamen Bruchstücke des Hormons. Die Bestimmungen für sogenanntes C-terminales PTH und PTH-Related Protein sind nicht aussagekräftig und sollten nicht verwendet werden.

**Literatur.** Voll R, Schmidt-Gayk H, Wiedeman J et al (1978) Radioimmunoassay for Parathyrin. Characterization of Six Different Antigens and Antisera. J Clin Chem Clin Biochem 16:269–77

Martin KJ, Akhtar I, Gonzalez EA (2004) Parathyroid Hormone: New Assays, New Receptors. Semin Nephrol 24:3–9

Cioffi M, Corradino M, Gazzero P et al (2000) Serum Concentrations of Intact Parathyroid Hormone in Healthy Children. Clin Chem 46:863–864

## Parathormon, intraoperatives

**Synonym(e).** PTH rapid, -Schnelltest

**Englischer Begriff.** rapid intraoperative parathyroid hormone

**Definition.** Die intraoperative PTH-Schnellbestimmung (PTH quick-Assay) stellt eine neue Methode zur Ergänzung des intraoperativen Schnellschnittes dar. Sie kann bei über 50 %igem Abfall des zirka 10 Min. nach Entfernung der vergrößerten Drüse peripher gemessenen Serum-PTH verlässlich die erfolgreiche Entfernung des hyperaktiven Nebenschilddrüsenengewebes anzeigen.

ⓘ Neben einer korrekten endokrinologischen Diagnosestellung eines primären Hyperparathyreoidismus sind Erfahrungen eines endokrinen Chirurgen vonnöten um heute Erfolgs- und Heilungsraten über 95 % zu erreichen. Intraoperativ hilft dabei die ultrakurze Halbwertszeit des im Serum zirkulierenden Parathormons von nur wenigen Minuten.

Nach operativer Darstellung aller vier Nebenschilddrüsenepithelkörperchen und Entfernung des Adenoms kann bereits während der Operation eine Aussage zum Erfolg des Eingriffes gemacht werden bzw. sich die Indikation für eine weitere Exploration bei atypischer Lage eines Adenoms gestellt werden. Diese intraoperative Parathormonbestimmung ist eine äußerst wichtige taktische Hilfestellung für den Chirurgen und erspart dem Patienten ggf. eine Zweit-OP.

Die Möglichkeit einer intraoperativen Parathormonbestimmung ist darüber hinaus die absolute Voraussetzung



für die Durchführung der minimal invasiven Nebenschilddrüsenoperation.

**Literatur.** Sokoll LJ, Wians FHJ, Remaley AT (2004) Rapid Intraoperative Immunoassay of Parathyroid Hormone and Other Hormones: A New Paradigm for Point-of-Care Testing. *Clin Chem* 50:1126–1135

Carter AB, Howanitz PJ (2003) Intraoperative Testing for Parathyroid Hormone: A Comprehensive Review of the Use of the Assay and the Relevant Literature. *Arch Pathol Lab Med* 127:1424–1442

Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (1999) Therapie des Hyperparathyreoidismus. Grundlagen der Chirurgie G 86, Beilage zu: Mitteilungen der Dt Ges f Chirurgie, 28. Jg., Nr. 4, Stuttgart

## Parathormon-related Peptide

**Synonym(e).** PTHrP

**Englischer Begriff.** parathormon-related protein

**Definition.** Das Parathormon-related Protein (PTHrP) ist ein Faktor im Calcium-Haushalt. Die Aktivierung des klassischen Parathormon-Rezeptors durch PTHrP am Knochen und an der Niere führt zu einer Hypercalcämie.

**Struktur.** Von verschiedenen Zellen werden PTHrP-Peptide mit einer Länge von 139, 141 und 173 Aminosäuren synthetisiert; die zirkulierenden Peptide sind allerdings kürzer. Die verfügbaren Tests messen unterschiedliche Anteile des PTHrP u.a. das aminotermine (Aminosäure 1 bis 34) oder das mittregionale (Aminosäuren 44 bis 68 oder 53 bis 84) Fragment.

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Das Parathormon-related Protein (PTHrP) wird ubiquitär exprimiert und übt seine physiologische Wirkung vorwiegend außerhalb der Regulation der Calciumhomöostase als lokaler Faktor mit para- oder autokriner Funktion aus: in der Skelett- sowie während der Knorpelentwicklung, in Keratinozyten der Haut, in der Gefäßwand mit vasodilatatorischer Wirkung, in der uteroplazentaren Einheit und in der lactierenden Mamma.

**Funktion und Pathophysiologie.** Etwa 60 bis 80 % der Patienten mit Tumorhypercalcämie weisen erhöhte PTHrP-Konzentrationen auf, insbesondere solche ohne Nachweis von Knochenmetastasen (humoral vermittelte Hypercalcämie). Die häufigsten Tumore, die mit erhöhten PTHrP-Werten einhergehen sind das Bronchial-, Mamma-, Nieren-, Blasen- und Ösophaguskarzinom. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend renal. Einschränkungen der Nierenfunktion können zu erhöhten PTHrP-Konzentrationen führen.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Plasma

**Analytik.** Radioimmunoassay (RIA), Immunradiometrischer Assay (IRMA)

**Konventionelle Einheit.** pmol/L

**Referenzbereich — Erwachsene.** Da alle Methoden unterschiedliche Anteile von PTHrP nachweisen, streng methodenabhängig.

**Indikation.**

- Differentialdiagnose einer Hypercalcämie bei bekanntem oder suspektem Karzinom
- Verlaufskontrolle einer Hyperkalzämie solider Tumoren während Therapie, insbesondere beim kleinzelligen Bronchialkarzinom, Nierenkarzinom und Mammakarzinom

- Prognose für die Entwicklung von Knochenmetastasen beim Mammakarzinom
- Therapieverlauf während Behandlung mit Bisphosphonaten

**Interpretation.** Der Nachweis eines erhöhten PTHrP-Wertes bei gleichzeitiger Hypercalcämie weist auf das Vorliegen eines malignen Tumors und einer dadurch bedingte Tumorhypercalcämie hin. In allen anderen Fällen der Hypercalcämie, vor allem beim primären Hyperparathyreoidismus, ist die PTHrP-Konzentration normal.

Außerdem ist beim primären Hyperparathyreoidismus der Parathormon-Spiegel erhöht, hingegen bei Tumorhypercalcämie erniedrigt oder im unteren Referenzbereich.

**Diagnostische Wertigkeit.** Differentialdiagnose und Therapiemonitoring einer Hyperkalzämie bei Verdacht auf Vorliegen eines Karzinoms

**Literatur.** Blind E, Raue F (2005) Parathormon-related Protein. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 361–364

## Parathyrin

► Parathormon

## Parent-Ion

► Massenspektrometrie

## Parietalzell-Antikörper

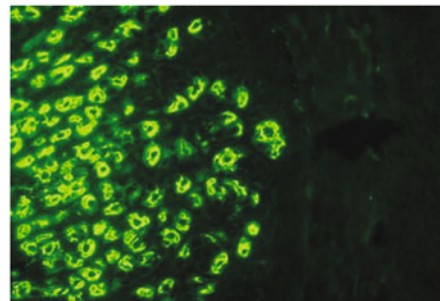
**Synonym(e).** Autoantikörper gegen Belegzellen des Magens; Autoantikörper gegen Parietalzellen; Autoantikörper gegen  $H^+/K^+$ -ATPase

**Englischer Begriff.** antibodies against parietal cells

**Definition.** Autoantikörper gegen die Parietalzellen (Belegzellen) des Magens. Diese Zellen produzieren Salzsäure und Intrinsic Faktor, der zur Resorption von Vitamin B12 benötigt wird. Als ein Zielantigen der Autoantikörper gegen Parietalzellen ist das Enzym  $H^+/K^+$ -ATPase identifiziert worden, das an der Salzsäure-Produktion maßgeblich beteiligt ist. Darüber hinaus können Parietalzell-Antikörper möglicherweise auch gegen Gastrinrezeptoren gerichtet sein. Beide Antigene befinden sich auf der Oberfläche der Parietalzellen.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.



**Parietalzell-Antikörper — Abb. 1** Antikörper gegen Parietalzellen. Substrat Primatenmagen.

**Analytik.** Im indirekten Immunfluoreszenztest mit dem Substrat Primatenmagen (Ausgangsverdünnung 1:10) fluoresziert bei einer positiven Reaktion das Zytoplasma der Parietalzellen in der Magenschleimhaut, die Fluoreszenz ist fein- bis grobschollig. Alle anderen Strukturen sind dunkler. Bei einer negativen Reaktion zeigen die Parietalzellen des Magens eine gleich dunkle Fluoreszenz wie die Umgebung.

Parietalzell-Antikörper werden beim Mikroskopieren oft verwechselt mit Antikörpern gegen Mitochondrien (AMA). Diese ergeben eine gleichmäßige feinkörnige Fluoreszenz des Zytoplasma der Belegzellen, wobei deren Umgebung (schwächer) mitreagiert. Durch eine Harnstoff-Vorbehandlung der Gefrierschnitte des Magens wird das typische Muster der Mitochondrien-Antikörper nahezu vollständig unterdrückt. Somit können Parietalzell-Antikörper neben gleichzeitig vorliegenden AMA zuverlässig bestimmt werden, die Auswertung der Immunfluoreszenz wird erleichtert, Sensitivität und Spezifität werden erhöht. Mittels eines monospezifischen ELISA können Antikörper gegen H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase nachgewiesen werden, das maßgebliche Zielantigen der PCA.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Autoantikörper gegen Parietalzellen können bei Patienten mit chronisch-atrophischer Gastritis, Perniziöser Anämie und Funiculärer Myelose, aber auch bei Patienten mit Autoimmun-Endokrinopathien nachgewiesen werden. Sie gehören vornehmlich den Immunglobulinklassen IgA und IgG an.

Bei allen Patienten mit Belegzell-Antikörpern konnte endoskopisch eine chronisch-atrophische Gastritis aufgedeckt werden, die Prävalenz beträgt nahezu 100 %, solange die Magenschleimhaut noch nicht vollständig atrophisch ist.

Während die diagnostische Sensitivität für die Perniziöse Anämie mit 80 bis 90 % sehr hoch ist, ist die Spezifität für chronisch-atrophische Gastritis, Perniziöse Anämie und Funiculäre Myelose durch die Vielzahl der weiteren mit Belegzell-Antikörpern assoziierten Krankheitsbilder (z.B. Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow, Diabetes mellitus Typ I, Autoimmunadrenitis, idiopathischer primärer Hypoparathyreoidismus) und die hohe Prävalenz bei gesunden Blutspendern (5 bis 10 %, zunehmend mit dem Alter) eingeschränkt. Die Prävalenz der Parietalzell-Antikörper nimmt im Verlauf der chronisch-atrophischen Gastritis ab.

**Literatur.** Taylor KB, Roitt IM, Doniach D et al (1962) Autoimmune phenomena in pernicious anaemia: Gastric antibodies. Br Med J 24:1347–1352

## Pariserblau

► Berlinerblau-Reaktion

## Parotis-Antikörper

► Speicheldrüsengangepithel-Antikörper

## Partialdruck

**Englischer Begriff.** partial pressure

**Partialdruck · Tab. 2.** Löslichkeitskoeffizienten

	mmol × L <sup>-1</sup> × mm Hg <sup>-1</sup>	mmol × L <sup>-1</sup> × kPa <sup>-1</sup>	ml × L <sup>-1</sup> × mm Hg <sup>-1</sup>	ml × L <sup>-1</sup> × kPa <sup>-1</sup>
p(CO <sub>2</sub> )	0,0307	0,230	0,00675	0,0507
p(O <sub>2</sub> )	0,00133	0,010	0,031	0,233

**Definition.** Der Partialdruck pX ist der Druck, den ein einzelnes Gas in einem Gasgemisch oder einer Flüssigkeit ausübt.

$$pX = \frac{(\text{Luftdruck} - 47) \times \text{Gasanteil} [\%]}{100}$$

### **i** Gasphase

Die Aufteilung des Gesamtdrucks auf die einzelnen Gase regelt sich nach dem Dalton'schen Gesetz (J. Dalton, 1766–1844; brit. Naturforscher):

In einem Gasgemisch übt jedes einzelne Gas den seinem Volumenanteil entsprechenden Teil des Gesamtdrucks aus. Für normal zusammengesetzte Alveolarluft ergeben sich bei einem Luftdruck von 760 mm Hg (101,3 kPa) und 37 °C die folgenden Partialdrücke:

**Partialdruck · Tab. 1.** Alveolarluft

	Volumen (%)	p (mm Hg)	p (kPa)
Sauerstoff	13,3	100	13,3
Kohlendioxid	5,3	40	5,3
Stickstoff	75,3	573	76,4
Wasserdampf (sat.)	6,2	47	6,3
Gesamt	100	760	101,3

### Flüssigkeitsphase

Das arterielle Blut steht mit der Alveolarluft im Gleichgewicht. Nach dem Henry'schen Gesetz (W. Henry, 1774–1836; brit. Physiker und Chemiker) löst sich in einer Flüssigkeit jedes einzelne Gas entsprechend seinem Partialdruck in der Gasphase. Nach Eintritt des Verteilungsgleichgewichts hat jedes einzelne Gas den gleichen Partialdruck in der Gasphase und in der Flüssigkeit. Welche Menge des Gases sich pro Druckeinheit in der betreffenden Flüssigkeit löst, wird durch den Bunsenschen Löslichkeitskoeffizient  $\alpha$  angegeben (R.W. Bunsen, 1811–1899; dt. Chemiker). Er ist abhängig von der Temperatur und der Art der Flüssigkeit. Für Blutplasma bei 37 °C gelten für die verschiedenen Maßeinheiten die in Tab. 2 genannten Werte (Tab. 2).

### Tonometrie

Das Herbeiführen des Verteilungsgleichgewichts zwischen einer stationären flüssigen Phase und einer strömenden Gasphase in sog. Tonometern nennt man äquilibrieren. Die Tonometrie wird zur Qualitätskontrolle der Partialdruckmessungen im Blut eingesetzt, kann aber auch für analytische Zwecke genutzt werden, z.B. bei der Bestimmung des Halbsättigungsdrucks [► Halbsättigungsdruck (Hämoglobin)] des Hämoglobins. Unter den Bedingungen der Wasserdampfsättigung, die sowohl in den Lungenalveolen als auch im Blut gegeben ist und deshalb auch in der Messkammer des Blutgasanalytators und bei der Tonometrie herbeigeführt wird, übt der Wasserdampf einen eigenen Partialdruck,  $p_{\text{H}_2\text{O}(\text{sat})}$ , aus. Er ist nur von der Temperatur abhängig und beträgt bei 37 °C 47 mm Hg (BTPS). Er ist bei der Berechnung des

Partialdrucks eines Gases X zu berücksichtigen (siehe Formel in der Definition).

Diese Berechnung ist für die Kalibrierung der  $pO_2$ - und der  $pCO_2$ -Elektrode in Blutgasanalytoren notwendig.

**Literatur.** Burnett RW, Covington AK, Maas AHJ et al (1989) IFCC Method for Tonometry of Blood. J Clin Chem Clin Biochem 27:403–408

## Particle beam interface

**Englischer Begriff.** Particle beam interface

**i** Das Particle beam interface erlaubt die Kopplung von LC und Massenspektrometrie. Die mobile Phase wird durch Helium-Gas entfernt, die Ionisierung des Analyten erfolgt durch Elektronenstoßionisation (EI) oder chemische Ionisation (CI). Particle beam interface werden heute meist durch Electro-Spray (ESI) oder Atmospheric pressure chemical ionisation (APCI) verdrängt.

## Partielle Thromboplastine

▶ Thromboplastine, partielle

## Partikel-Array

▶ Mikropartikel-Array

## PAS-Reaktion

**Englischer Begriff.** periodic acid-Schiff reaction

**Definition.** Zytochemische Methode zum Nachweis von Glykogen in Leukozyten.

**Physikalisch-chemisches Prinzip.** Periodsäure spaltet Hydroxylgruppen-tragende C-C Verbindungen in Polysacchariden (Glykogen). Dabei oxidieren die alkoholischen Gruppen zu Aldehyden. Mit dem Schiff's Reagenz (fuchsin-schwefelige Säure) entsteht ein kräftig roter Niederschlag.

**Einsatzgebiet.** Identifizierung von lymphatischen Zellen bei akuten Leukämien.

**Untersuchungsmaterial.** Ausstrichpräparat des peripheren Blutes oder Knochenmarks

**Fehlermöglichkeit.** Färbelösung nicht frisch.

**Praktikabilität/Automatisierung/Kosten.** Handmethode; die Perjodsäure muss immer frisch angesetzt werden.

**Bewertung/Methodenhierarchie (allg.).** Die Methode wird nur noch selten angewendet, da zur Identifizierung

PAS-Reaktion · Tab. 1

Zelltyp	PAS-Reaktion	Muster
Myeloblast	0	
Promyelozyt	(+)	diffus
Myelozyt	+	diffus
Metamyelozyt	++	diffus
Stab- und Segmentkernige	+++	diffus
Eosinophile	+	intergranulär
Basophile	+	granulär
Monozyten	(+) - +	diffus
Lymphozyten	0 - +	granulär

der lymphatischen Zellen spezifischere Methoden (Immunphänotypisierung) zur Verfügung stehen. In der Tabelle 1 ist die PAS-Reaktion der normalen Leukozyten aufgelistet (mod. nach Lit.).

**Literatur.** Löffler H (1991) Zytochemische Methoden. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzell Diagnostik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 191–192

## Passwort

**Englischer Begriff.** password

**Definition.** Zeichenfolge, die ein Benutzer zur Legitimation seiner Anmeldung unter einem Benutzernamen eingeben muss, um Zugang zum Labor-EDV-System zu erhalten.

**i** Diese Abfrage soll sicherstellen, dass es sich bei der sich anmeldenden Person tatsächlich um den durch den registrierten Benutzernamen ausgewiesenen Nutzer handelt. Je nach Sicherheitsstufe hat dieser anschließend mehr oder weniger weitreichende Zugriffsrechte.

## Pasteurisieren

**Definition.** Eine nach dem französischen Chemiker und Bakteriologen Louis Pasteur (1822–1895) benannte Verfahrenstechnik zur Haltbarmachung von flüssigen Lebensmitteln, v.a. von Fruchtsäften und Milch bei Temperaturen unter 100 °C zur kurzzeitigen (1–2 Min. dauernde) Konservierung bei gleichzeitig möglichst geringer Schädigung des Lebensmittels.

**i** Bei diesem Prozess werden über 90 % der ▶ Mikroorganismen (insbes. Hefen und Schimmelpilze) abgetötet, keimfähige Bakteriensporen bleiben erhalten. Pasteurisierte Lebensmittel sind somit nicht keimfrei, sondern nur keimarm. Durch diese Methode konnten viele Krankheiten (z.B. Paratyphus, Brucellose, Scharlach) und bestimmte Vergiftungen durch Stoffwechselprodukte von Bakterien, die früher mit der Kuhmilch (auf Säuglinge und Kleinkinder) übertragen wurden, beseitigt werden.

## Paternitätstest

▶ Vaterschaftstest

## Pathogenität

**Definition.** Eigenschaft eines Organismus (Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten, Prionen u.a.) oder einer Substanz, in anderen Lebewesen Krankheiten auszulösen

## Pathologische Linkerschiebung

▶ Linkerschiebung, pathologische

## Patientendaten

**Englischer Begriff.** patient data

**Definition.** Übernahme von Patientendatensätzen und Änderungen derselben durch Übertragung aus dem Krankenhausinformationssystem (KIS) zum LIS (Laborinformationssystem, Labor-EDV)

**i** Die Erfassung von Patientendaten in das Laborinformationssystem kann lokal - z.B. beim Einlesen des Auftrags - im Bildschirmdialog geschehen, wird sinnvoll aber im Regelfall durch eine Online-Datenübernahme aus dem Krankenhaus-Informationssystem (KIS) erfolgen. Die Online-Übernahme der Patientendaten soll als ständig ak-



tiver Hintergrundprozess realisiert sein. Übernommen werden der komplette Patientendatensatz bei Neuaufnahme sowie alle relevanten Änderungen auf Seiten des KIS (Änderung von Namen, Daten, Kostenträger, Abteilung, Verlegung, Entlassung etc).

Der Zugriff auf vorhandene Patienten erfolgt über die Aufnahme- und Patientenummer bzw. über die persönliche Lebensnummer des Patienten (PID). Für Fälle, in welchen bei Erstbearbeitung einer Anforderung der Patient via KIS nicht bekannt ist, muss vom Labor-EDV-System eine eindeutige ▶ **Interimsnummer** vergeben werden, um im Verlauf einen Abgleich und die korrekte Zuordnung des Auftrags zum Patienten durchführen zu können.

## Patientennahe Sofortdiagnostik

**Synonym(e).** Point-of-care testing; POCT; Bedside-Diagnostik

**Englischer Begriff.** point-of-care testing; near-patient testing

**Definition.** Patientennahe in-vitro-Diagnostik mit einfach zu handhabenden Geräten in Räumlichkeiten und Einrichtungen der unmittelbaren Krankenversorgung.

**i** Die patientennahe Sofortdiagnostik (POCT) wird vorwiegend eingesetzt in akutmedizinischen Bereichen wie Notaufnahmestationen, Operationsräumen, besonderen Eingriffsräumen (Endoskopie, invasive Radiologie) und Perinatalmedizin, ferner in Spezialambulanz, Arztpraxen und, beispielsweise zur Glukosemessung, auch auf normalen Krankenstationen. Die Untersuchungen werden in der Regel von Personen ohne Laborausbildung vorgenommen.

Der Motor für die rapide Entwicklung von POCT ist der Wunsch nach schnellerer Verfügbarkeit von Laboregebnissen in der Erwartung, dass eine schnellere Entscheidungsfindung sich positiv auswirkt auf die Patientenversorgung, auf die Verweildauer und auf Betriebsabläufe allgemein. Die Entscheidung für POCT wird stark beeinflusst von örtlichen Faktoren wie Verfügbarkeit von geeignetem Personal am Ort der Patientenversorgung, Entfernung zum zentralen Labor, Vorhandensein eines mechanischen Probentransportsystems, Schnelligkeit des zentralen Labors bezüglich Organisation, Analytik und Ergebnismitteilung, vor allem aber von der Dienstbereitschaft des Labors außerhalb der regulären Arbeitszeit.

### Analyte für die patientennahe Labordiagnostik

Für über 40 klinisch-chemische Messgrößen stehen POCT-Verfahren zur Verfügung.

**Notfallparameter:** Hämoglobin/Hämatokrit, Glukose, Blutgase, Säure-Basen-Status, Elektrolyte, Laktat  
**Herzfunktion:** Troponine T und I, Myoglobin, BNP

**Nierenfunktion:** Harnstoff, Kreatinin

**Leberfunktion:** Bilirubin, Enzyme

**Stoffwechsel:** Glukose, HbA1c, Cholesterin u.a.

**Hämostasie:** Thromboplastinzeit, APTT, ACT, Thrombinzeit, D-Dimer, Thrombozytenfunktion u.a.

**Toxikologie:** Ethanol, COHb, Drogentests

**Infektiologie:** Malaria, HIV-Antikörper

### Technologie

Instrumentell können unterschieden werden

- Handgeräte (handheld analyzers), z.B. Glukosemessgeräte, Single-use-Kassettsysteme
- Tragbare Geräte (portable analyzers), z.B. Sensor-Kassettsysteme für eine begrenzte Anzahl von Untersuchungen innerhalb eines bestimmten Zeitraums
- Stationäre Tischgeräte (bench top analyzers), z.B. Blutgas-Elektrolyt-Substrat-Analysatoren.

Die Messtechnologien umfassen selektive Elektroden und Optoden für Blutgase, Elektrolyte und Substrate (teilweise in extremer Miniaturisierung als Einwegprodukte), Oximetrie, konfektionierte Küvettentests und trägergebundene Verfahren vom einfachen Teststreifen bis zum komplizierten immunochemischen cartridge. Fast alle Blutuntersuchungen werden mit nativem oder heparinisiertem Vollblut, für Gerinnungstests Citratblut, durchgeführt ohne die zeitaufwendige Plasmagewinnung durch Zentrifugation. Eine echte Kalibration wird bei einfachen Geräten teilweise durch elektronische oder physikalische Standards umgangen. Größere Geräte verfügen oft über automatische Kalibration in festgelegten Abständen.

### Vorteile von POCT

- Verkürzung der turn-around-time (TAT), das ist der Zeitraum zwischen Probenahme und Ergebnismitteilung
- Vereinfachung der Präanalytik bei einigen instabilen Analyten, z.B. Blutgasen
- Geringeres Probenvolumen
- Größere Annehmlichkeit für den Patienten: Kapillarblutentnahme statt Gefäßpunktion, Vermeidung von Wartezeiten auf Ergebnisse und Therapieentscheidungen.

### Risiken von POCT

- Unkritische Einführung von Tests ohne fachliche Kompetenz
- Inkompatibilität von Ergebnissen durch differierende Methoden
- Unzureichende Anleitung des klinischen Personals, besonders bei hoher Fluktuation
- Unzureichende Qualitätskontrolle
- Unzureichende Dokumentation und Leistungserfassung durch fehlende Anbindung der POCT-Geräte an das Labor- oder Hospitalinformationssystem
- Höhere Kosten.

### POCT-Verantwortlicher im Krankenhaus

Die beschriebenen Risiken werden am ehesten vermieden, wenn POCT nicht an vielen Stellen unabhängig, sondern gemeinsam mit dem Zentrallabor installiert und koordiniert wird. Entsprechend der Empfehlung der AML<sup>1</sup> soll der Leiter des Zentrallabors als POCT-Verantwortlicher im Zusammenwirken mit einem Beratungsgremium (Kliniker, Pflegedienst, Medizintechniker, Ökonom) für eine einheitliche Laborkonzeption sorgen, die Anleitung des Personals, die Qualitätssicherung, die Dokumentation und die Leistungserfassung organisieren und die Wirtschaftlichkeit der POCT-Verfahren überwachen.

### Qualitätssicherung

Die Qualitätssicherung für patientennahe Sofortdiagnostik ist in Deutschland verbindlich geregelt (vgl. Briedigkeit et al 1998; Bundesärztekammer 2001).

Die aktuell (2006) gültigen Bewertungsgrenzen siehe Bundesärztekammer 2003.

Für jedes einzelne POCT-Gerät in Krankenhäusern und in anderen Einrichtungen mit Zentrallabor gilt:

- Mindestens einmal benutzungstäglich eine Kontrolle mit einem physikalischen und/oder elektronischen Standard.
- Mindestens einmal je Woche, in der Patientenproben untersucht werden, Messung und Beurteilung einer Kontrollprobe sowie Protokollierung entsprechend der Richtlinie. Hierbei sind abwechselnd Kontrollen in unterschiedlichen Konzentrationsbereichen einzusetzen. [Fachlich empfehlenswert ist natürlich die benutzungstägliche Kontrollmessung!]
- Externe Kontrolle: Jede POCT durchführende Organisationseinheit (z.B. Intensivstation) muss an Ringversuchen entsprechend den Richtlinien (Bundesärztekammer 2001) teilnehmen. Diese Verpflichtung entfällt, wenn die interne Qualitätssicherung für patientennahe

Sofortdiagnostik in der Verantwortung des Zentrallabors durchgeführt wird.

Für POCT in der Arztpraxis und in medizinischen Diensten ohne Zentrallabor entfällt Punkt 3.

Diese Regelungen gelten nur für Geräte, die ausschließlich für Einzelprobenmessungen vorgesehen sind oder nur für diese eingesetzt werden.

#### Dokumentation

Eine befriedigende Dokumentation der Patienten- und Qualitätskontrollergebnisse ist ohne EDV-Anbindung aller POCT-Geräte kaum zu erreichen. Von mehreren Herstellern werden Lösungen für die Vernetzung der Geräte mit den Informationssystemen des Hauses angeboten (z.B. Bayer Rapid-Link, Radiometer Radiance, Roche DataCare POC).

Zu fordern ist, dass die POCT-Ergebnisse mit gesicherter Identität und in übersichtlicher Form

- unmittelbar auf der Station verfügbar sind
- ggfs in intensivmedizinischen Protokollen erscheinen
- dem Zentrallabor zeitnah für Kontrollzwecke zur Verfügung stehen
- Bestandteil des kumulativen Laborberichts sind (mit Herkunftskennung)
- unter Beachtung der Datenschutzbestimmungen für Abrechnungszwecke genutzt werden können.

Für größere periphere Geräte können bidirektionale Anschlüsse sinnvoll sein, damit das Zentrallabor ggfs. warnend oder helfend oder im Extremfall auch durch Sperre eines Gerätes einwirken kann.

#### Wirtschaftlichkeit

Dezentrale Analytik am point-of-care in Kleinstserien oder Einzelbestimmungen ist prinzipiell mit erheblich höheren Kosten als zentralisierte Analytik verbunden.

- Die Reagenzien für POCT sind wegen des hohen Grades der Konfektionierung teurer
- Die Vorhaltungskosten durch vervielfachte Kapitalbindung, Wartung, Reparaturen, Reagenzienbevorratung und -verfall sind höher
- Es entstehen zusätzliche Kosten für Qualitätssicherung und EDV
- Einsparungen im Zentrallabor fallen kaum ins Gewicht; es sei denn, ein ganzer Routine-Arbeitsplatz oder ein Bereitschaftsdienst könne eingestellt werden.

Die erwarteten medizinischen und organisatorischen Vorteile der patientennahen Sofortdiagnostik müssen deshalb gegenüber den höheren Kosten sorgfältig abgewogen werden.

**Literatur.** Briedigkeit L, Müller-Plathe O, Schlebusch H, Ziems J (1998) Patientennahe Laboratoriumsdiagnostik (Point-of-Care Testing). I. Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Medizinische Laboratoriumsdiagnostik (AML) zur Einführung und Qualitätssicherung von Verfahren der patientennahen Laboratoriumsdiagnostik (POCT). J Lab Med 22:414-420

Bundesärztekammer (2001) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Dtsch Ärztebl 98:A2747-2759

Bundesärztekammer (2003) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Dtsch Ärztebl 100:C2595-2598

## Patientenprobe

**Synonym(e).** Spezimen

**Englischer Begriff.** patient sample, patient specimen

**Definition.** Anteil einer Primärprobe, die von einem Patienten sachgemäß gewonnen, transportiert und vorbehan-

delt wurde, um als Material für eine spezifische Laboruntersuchung zu dienen.

**Literatur.** Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B (2000) Proben zwischen Patient und Labor. 2. Aufl. GIT Verlag, Darmstadt

Dybkaer R (1997) Vocabulary for Use in Measurement Procedures and Description of Reference Materials in Laboratory Medicine Eur J Clin Chem Clin Biochem 35:141-173

## Paul-Ehrlich-Institut

**Synonym(e).** Bundesanstalt für Sera und Impfstoffe

**Englischer Begriff.** Federal Agency for Sera and Vaccines

**Definition.** PEI ist eine selbständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) und zuständig für die Zulassung und Chargenprüfung von (immun)biologischen Arzneimitteln im Human- und Veterinärbereich.

Das 1896 als Institut für Serumforschung und Serumprüfung in Berlin-Steglitz gegründete, von Ehrlich, Paul als erstem Direktor geleitete Institut ist dem Geschäftsbereich des BMG als selbständige Bundesoberbehörde zugeordnet. Es dient der Überprüfung von Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit bestimmter biologischer Arzneimittel, speziell der Zulassung, Verlängerung und Chargenprüfung von (immun)biologischen Arzneimitteln wie Impfstoffe und Sera. Die Aufgaben des PEI ergeben sich aus dem Gesetz über die Errichtung eines Bundesamtes für Sera und Impfstoffe von 1972, aus dem Arzneimittelgesetz und dem Tierseuchengesetz bzw. der Tierimpfstoffverordnung. Mit der 1992 gegründeten Abteilung Medizinische Biotechnologie stellt sich das PEI auf die erwartende wachsende Anzahl von rekombinanten Arzneimitteln, auf die Entwicklung und Einführung der Gentherapie und auf die in diesen Gebieten notwendige Forschung ein. Die Aufgaben werden derzeit von sieben Fachabteilungen wahrgenommen.

Neben den Amtsaufgaben der Zulassung und Chargenprüfung betreiben alle wissenschaftlichen Abteilungen Grundlagenforschung und angewandte Forschung mit den Schwerpunkten: Sicherheit biologischer und biotechnologischer Arzneimittel, neue Prüfmethoden, Pathogenese von Prionenerkrankungen und Virusinfektionen, viraler Gentransfer und Zelltherapie, Immunbiologie von Allergenen.

#### Adresse:

Paul-Ehrlich-Institut  
Bundesamt für Sera und Impfstoffe  
Paul-Ehrlich-Str. 51-59  
63225 Langen  
Tel.: 06103/770  
Fax: 06103/771234  
E-mail: pei@pei.de  
Internet: www.pei.de

## Pauling, Linus Carl

**Lebensdaten.** Geb. 28. Februar 1912 in Portland (Oregon), gest. 19. August 1994; amerikanischer Chemiker; nahm mit 16 Jahren sein Studium der Mathematik, Physik und Chemie auf und setzte es später in Europa fort. Pauling war Prof. für Chemie, Caltech, Pasadena (Kalifornien) und ab 1969 an der Stanford University. 1973 gründete er sein eigenes Linus-Pauling-Institut



Pauling, Linus Carl



für Naturwissenschaft und Medizin in Palo Alto, Kalifornien.

**Verdienste.** Pauling führte den Begriff der Elektronegativität ein und wendete als Begründer der Quantenchemie die Quantenmechanik auf Probleme der chemischen Bindung an. Er entdeckte mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse die  $\alpha$ -Helix-Struktur vieler Proteine. Weiter arbeitete Pauling über die Eigenschaften von **Hämoglobin**, serologischen Reaktionen, die Bedeutung der Proteinstruktur für die Entwicklung der Arten und der Wirkungsweise von **Vitamin C** als Antioxidanz in der Krebstherapie. 1954 erhielt Pauling für seine Arbeiten über die Natur der chemischen Bindung den Nobelpreis für Chemie und 1963 für seinen Einsatz gegen Atomwaffenversuche den Friedensnobelpreis.

## PBCNA-Antikörper

**Englischer Begriff.** autoantibodies to nuclear dots, anti-nuclear dot antibodies, anti-PML nuclear bodies, anti-ND10

**Definition.** Die mit primär-biliärer Leberzirrhose assoziierten, unter dem Bild der „Nuclear dots“ sich darstellenden Autoantikörper (PBCNA) richten sich gegen hochmolekulare, Kernmatrix-gebundene Multiproteinkomplexe aus mindestens vier autoantigenen Komponenten - den Proteinen Sp-100 (speckled protein 100 kD), PML (48 bis 97 kD), SUMO-1 und -2 (small ubiquitin-related modifiers, je ca. 11 kD). Sp-100 und PML wurden zuerst bei Patienten mit akuter Promyelozyten-Leukämie gefunden. Sie kommen in verschiedenen Isoformen (Spleißvarianten) vor, beide Proteinfamilien sind teilweise kovalent mit den SUMO-Proteinen modifiziert.

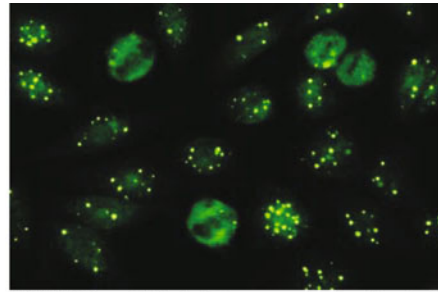
**Funktion und Pathophysiologie.** Sp-100 und PML spielen eine Rolle bei der proapoptotischen Signalübertragung. Sie können die Aktivität von Transkriptionsfaktoren modulieren, sie selbst werden durch Interferone hochreguliert. SUMO-1 und -2 sind Ubiquitin-ähnliche Proteine, die durch kovalente Bindung an Proteine deren Abbau (im Gegensatz zu Ubiquitin) verhindern.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Plasma

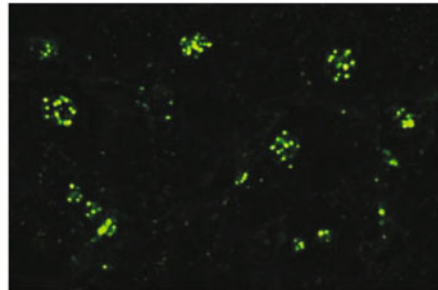
**Probenstabilität.** Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik.** In der Immunfluoreszenz stellen sich mit HEP-2-Zellen in den Kernen der Interphase fünf bis über zwanzig unterschiedlich große splinterartige Granula dar, die quer über den Zellkern verteilt sind (Nuclear dots). Das Zytoplasma ist dunkel, wenn nicht gleichzeitig die ebenfalls mit Primär-biliärer Leberzirrhose assoziierten Antikörper gegen Mitochondrien vorliegen. Früher wurden deshalb die Nuclear dots fälschlicherweise als Mitochondrien-haltige Absprensel des Zytoplasma betrachtet. Bei den Mitosen sind die PML-Nuclear-dots aufgelöst, außerhalb der (nicht angefärbten) Chromosomen fluoreszieren nur vereinzelte Granula.

Antikörper gegen PML-Nuclear dots reagieren mit Primatenleber mindestens ebenso stark wie mit HEP-2-Zellen. Man kann sie bei paralleler Verwendung beider Substrate auch dann identifizieren, wenn gleichzeitig Antikörper gegen Zentromere vorliegen, was gelegentlich bei Primär-biliärer Leberzirrhose vorkommt (dann fallen die Nuclear dots auf HEP-2-Zellen zwar nicht mehr auf, aber auf den Leberkernen, wo Antikörper gegen Zentromere 10fach schwächer fluoreszieren). Mit Rattengewebe sind Antikörper



**PBCNA-Antikörper - Abb. 1** Antikörper gegen Nuclear Dots. Substrat HEP-2-Zellen.



**PBCNA-Antikörper - Abb. 2** Antikörper gegen Nuclear Dots. Substrat Primatenleber.

per gegen Sp-100 gewöhnlich nicht oder mit zu geringer Sensitivität nachweisbar, humane Autoantikörper gegen PML, SUMO-1 und SUMO-2 reagieren dagegen zum Teil auch mit Rattengewebe.

Die Serum-Ausgangsverdünnung ist 1:100, man untersucht vorwiegend Antikörper der Immunglobulinklasse IgG.

Sp-100 und PML sind exakt co-lokalisiert, will man die entsprechenden Antikörper differenzieren, muss man ELISA oder verschiedene Blottechniken einsetzen, unter Verwendung aus Zellkulturen gewonnener oder rekombinant hergestellter Sp-100-Antigene oder relevanter Teilabschnitte.

**Indikation.** Autoantikörper gegen Nuclear dots werden bei 10 bis 30 % der Patienten mit Primär-biliärer Leberzirrhose gefunden (nach Zuchner et al. bei 26 %: Sp-100 allein 6 %, Anti-PML allein 5 %, beide zusammen 15 %). Antikörper gegen SUMO-1 treten bei 4 % und gegen SUMO-2 bei 11 % der PBC-Patienten auf, und immer nur zusammen mit Anti-Sp-100 und/oder Anti-PML.

**Diagnostische Wertigkeit.** Bei Primär-biliärer Leberzirrhose (PBC) kann man nach Muratori und anderen mehrere Autoantikörper mit folgenden Prävalenzen finden: AMA 90 %, ANA 53 %, darunter Antikörper gegen: Sp-100 27 %, Multiple nuclear dots 16 %, GP-210 16 %, Zentromere 16 %, Nukleoporphin p62 und Lamin-B-Rezeptoren 6 %, SS-A 5 %. Der Nachweis der Anti-Nuclear-dot-Antikörper ist diagnostisch dann wertvoll, wenn die anderen mit PBC assoziierten Autoantikörper (insbesondere gegen Mitochondrien) fehlen, etwa bei 10 % der PBC-Seren. Bei AMA-positiver PBC beträgt die Prävalenz der Antikörper gegen Nuclear dots nur etwa 30 %, liegen keine AMA vor, ist sie mit 60 % doppelt so hoch.

Antikörper gegen Nuclear dots sind nicht ausschließlich mit PBC assoziiert. Von 100 Patienten mit Antikörpern gegen Sp-100 konnten Wichmann et al. eine PBC nur in 34 Fällen bestätigen, bei 15 Patienten lag eine sonstige He-

patopathie, bei 13 ein SLE und bei 5 eine andere Kollagenose vor. Andere Autoren weisen den Antikörpern gegen Sp-100 eine deutlich höhere PBC-Spezifität zu. Präsenz und Titer der Antikörper gegen Nuclear dots (und gegen Mitochondrien) blieben im Laufe einer PBC-Erkrankung konstant, währenddessen variierte allerdings teilweise die Reaktivität gegen einzelne Antigen-Epitope (Beobachtungszeitraum zwei Jahre). Es wird vermutet, dass Antikörper gegen Nuclear dots eine schnellere Progression der PBC anzeigen.

**Literatur.** Szostecki C, Krippner H, Penner E et al (1987) Autoimmune sera recognize a 100 kD nuclear protein antigen (sp-100). *Clin Exp Immunol* 68:108–116  
 Züchner D, Sternsdorf T, Szostecki C et al (1997) Prevalence, kinetics, and therapeutic modulation of autoantibodies against Sp100 and promyelocytic leukemia protein in a large cohort of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 26:1123–1130  
 Muratori P, Muratori L, Ferrari R et al (2003) Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 98:431–437  
 Wichmann I, Montes-Cano MA, Respaldiza N et al (2003) Clinical significance of anti-multiple nuclear dots/Sp100 autoantibodies. *Scand J Gastroenterol* 38:996–999  
 Janka C, Selmi C, Gershwin ME et al (2005) Small ubiquitin-related modifiers: a novel and independent class of autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, in press

## PBEF

▶ Visfatin

## PBG

▶ Porphobilinogen

## PBG-Desaminase

▶ Porphobilinogen-Desaminase

## PBG-Synthase

▶  $\delta$ -Aminolävulinsäure-Dehydratase

## PCA-1

▶ Yo-Antikörper

## PCHE

▶ Pseudocholinesterase

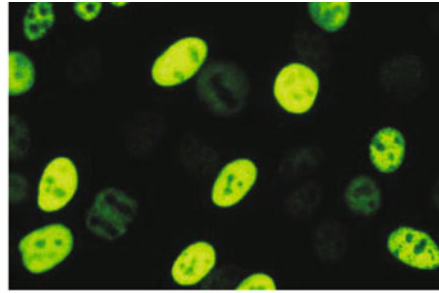
## PCNA-Antikörper

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen PCNA; Anti-PCNA; Anti-Cyclin I

**Englischer Begriff.** anti-PCNA (proliferating cells' nuclear antigen) autoantibodies

**Definition.** Die Autoantikörper richten sich gegen Epitope des PCNA (proliferating cell's nuclear antigen). Es handelt sich um ein Hilfsprotein der DNA-Polymerase delta und hat eine Molmasse von 36 kD. PCNA nimmt aufgrund seiner Funktion eine Schlüsselstellung bei der Steuerung des Zellzyklus ein: Mit seinem Erscheinen beginnt die S-Phase. Das Protein wird bis zur Mitte der G2-Phase wieder abgebaut.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Plasma



**PCNA-Antikörper · Abb. 1** Antikörper gegen PCNA. Substrat HEP-2-Zellen.

**Probenstabilität.** Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik.** Antikörper gegen PCNA zeigen im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT) ein Zellzyklus-abhängiges Fluoreszenzmuster. Die Hälfte der Zellkerne aller Interphase-Zellen weist eine helle, feingranuläre Grundfluoreszenz auf, unter Aussparung der Nukleoli. Bei der anderen Hälfte findet man das gleiche Fluoreszenzmuster, die Intensität ist aber um den Faktor 10 geringer. In der Mitose ist der Bereich der kondensierten Chromosomen nicht mit angefärbt, die Umgebung der Chromosomen zeigt eine nur schwache feingranuläre Fluoreszenz, in Muster und Intensität den dunkleren Kernen der Interphase-Zellen entsprechend.

Antikörper gegen PCNA werden oft mit Antikörpern gegen Mitosin (Cyclin II) verwechselt, die mit ▶ **CENP-F** assoziiert oder identisch sind. Antikörper sowohl gegen PCNA als auch gegen Mitosin weisen die gleiche Besonderheit auf, dass nur etwa die Hälfte der Zellkerne eine starke Reaktion zeigt, die übrigen Zellkerne reagieren um ein Vielfaches schwächer. Bei Antikörpern gegen PCNA zeigen die mitotischen Zellen außerhalb der Chromosomenregion aber eine nur schwache Fluoreszenz, während sie sich bei Antikörpern gegen Mitosin perichromosomal besonders stark glatt bis feingranulär darstellen. Bei einem positiven Resultat im IIFT kann zur genaueren Identifizierung des Zielantigens ein monospezifischer Test (ELISA, Linienblot) mit aufgereinigtem, gegebenenfalls rekombinantem PCNA eingesetzt werden.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Diagnostische Wertigkeit.** PCNA-Antikörper sind spezifisch für den Lupus erythematoses disseminatus. Die Prävalenz beträgt aber nur 3 %.

**Literatur.** Miyachi K, Fritzler MJ, Tan CK (1978) Autoantibody to a nuclear antigen in proliferating cells. *J Immunol* 121:2228–2234

Kawamura K, Kobayashi Y, Tanaka T et al (2000) Intracellular localization of proliferating cell nuclear antigen during the cell cycle in renal cell carcinoma. *Anal Quant Cytol Histol* 22:107–113

## pCO<sub>2</sub>

▶ Kohlendioxid-Partialdruck

## PCP

▶ Phencyclidin



**PCR**

- ▶ Liquor-Polymerase-Kettenreaktion (Liquor-PCR)
- ▶ Polymerase-Kettenreaktion

**PCT**

- ▶ Procalcitonin

**Pd**

- ▶ Palladium

**PDH-Antikörper**

- ▶ Pyruvat-Dehydrogenase-Antikörper

**PE**

- ▶ R-Phycoerythrin

**Peace Pills**

**Definition.** Straßenname/Deckname für Phencyclidin  
(▶ **Straßennamen, von Drogen:** Phencyclidin).

**Peak**

**Englischer Begriff.** peak

**Definition.** Bestandteil eines Chromatogramms, der die Gegenwart eines Analyten im Detektor innerhalb einer bestimmten Zeitspanne (Elutionszeit, Retentionszeit) anzeigt.

Die Höhe oder Fläche der im ▶ **Chromatogramm** enthaltenen Messsignale (Peaks) sind unter optimierten Bedingungen der Konzentration der Analyte in der mobilen Phase am Säulenausgang/Detektor proportional und können deshalb zur quantitativen Analyse herangezogen werden. Die Lage der Signale im Chromatogramm (▶ **Retentionszeit**) ist (unter konstanten) Bedingungen weitgehend substanzspezifisch und damit für qualitative Aussagen (z.B. Ab- oder Anwesenheit einer Substanz in der Probe oder Zuordnung eines Messsignals (Peaks) zu einer Verbindung oder Substanzgruppe) von Bedeutung. Daneben kommt der Begriff auch in der ▶ **Densitometrie** (▶ **Elektrophorese**) zur Anwendung.

**Literatur.** Unger KK (Hrsg) (1989) Handbuch der HPLC. Teil 1 Leitfaden für Anfänger und Praktiker. GIT Verlag, Darmstadt

**Peak acid output**

**Synonym(e).** PAO; Gipfel-Säuresekretion

**Englischer Begriff.** peak acid output

**Definition.** Der Peak Acid Output entspricht der nach Stimulation durch Pentagastrin mit dem Magensaft während 60 Min. sezernierten H<sup>+</sup>-Menge, ermittelt aus den zwei aufeinanderfolgenden Fraktionen mit der höchsten H<sup>+</sup>-Sekretion.

Der Peak Acid Output entspricht im Säuresekretest (▶ **Pentagastrintest**) weitgehend dem Maximal Acid Output (MAO), jedoch werden zu seiner Berechnung nur die beiden nebeneinanderliegenden 15 Min.-Fraktionen mit der höchsten Säuresekretion berücksichtigt. Die H<sup>+</sup>-Menge dieser beiden Fraktionen wird summiert und mit 2 multipliziert.

**Peak-Auflösung**

- ▶ Auflösung

**Pearson'scher Korrelationskoeffizient**

**Synonym(e).** Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient; Korrelationskoeffizient nach Bravais-Pearson

**Englischer Begriff.** pearson's correlation coefficient

**Definition.** Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient ist ein quantitatives Maß für die Beziehung zwischen zwei stetigen Merkmalen. Er beschreibt die lineare Komponente des Zusammenhangs.

Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient ist ein normiertes Maß und nimmt Werte zwischen  $-1$  und  $+1$  an. Ein Wert von  $+1$  zeigt einen exakt positiv linearen Zusammenhang zwischen den Ausprägungen der beiden Merkmale an, während ein Wert von  $-1$  auf einen exakt negativ linearen Zusammenhang hindeutet.

Je stärker der positive bzw. negative lineare Zusammenhang zwischen den Ausprägungen der beiden Merkmale ist, umso näher wird der Wert bei  $+1$  bzw.  $-1$  liegen. Ist kein linearer Zusammenhang zwischen den Ausprägungen der beiden Merkmale nachzuweisen, nimmt der Pearson'sche Korrelationskoeffizient einen Wert nahe Null an.

Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient zwischen zwei Merkmalen X und Y steht in engem Zusammenhang zum Regressionskoeffizienten einer linearen Regression: Dividiert man das Produkt aus Pearson'schem Korrelationskoeffizient und Varianz der Y-Werte durch die Varianz der X-Werte ergibt sich ein Schätzer für den Regressionskoeffizienten.

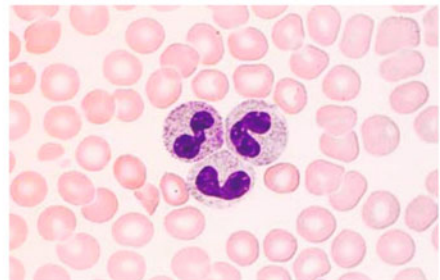
Damit lässt sich aus dem Pearson'schen Korrelationskoeffizienten der Regressionskoeffizient schätzen und umgekehrt. Als Maß für die Güte der Anpassung, die eine Regression erzielt, dient das so genannte Bestimmtheitsmaß, das sich als Verhältnis der Varianz der geschätzten Werte zur Varianz der beobachteten Werte ergibt. Speziell bei der linearen Regression ist das Bestimmtheitsmaß identisch mit dem Quadrat des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten.

**Literatur.** Hartung J, Elpelt B, Klöserer K H (1995) Statistik, Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik. Oldenbourg Verlag, München

**Pelgerformation**

**Englischer Begriff.** Pelger-Huet nuclear anomaly

**Definition.** Kernanomalie des reifen Granulozyten mit stäbchenförmigem bis rundem, plumpem Kern.



**Pelgerformation - Abb. 1** Segmentkernige Granulozyten bei Pelger-Huet Kernanomalie mit typischen stabförmigen bis bilobulären Kernen (aus Lit.)

**i** Als Pelgerform wird eine morphologisch darstellbare Anomalie der Kernform und -struktur von reifen Granulozyten bezeichnet. Es handelt sich um einen angeborenen Defekt der Granulozyten. Im heterozygoten Zustand ist die Anomalie ohne Krankheitswert, im sehr seltenen homozygoten Zustand kann die Pelger-Huet-Kernanomalie mit Missbildungen vergesellschaftet sein. Der Kern der reifen Granulozyten ist dabei meist stabförmig bis bilobulär, im homozygoten Zustand meist völlig rundlich. Er erscheint sehr plump, grobschollig und strukturarm. Differentialdiagnostisch müssen sekundäre Formen bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen und myeloproliferativen Erkrankungen, sog. Pseudo-Pelger-Formen, abgegrenzt werden.

**Literatur.** Koeppen KM, Heller S (1991) Differentialblutbild (panoptische Färbung). In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzell Diagnostik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 180

### Pelger-Huet-Kernanomalie

► Pelgerformation; Pseudo-Pelger-Zelle

### Pelgroider Granulozyt

► Pseudo-Pelger-Zelle

### Peltier-Effekt

Englischer Begriff. Peltier effect

**Definition.** Ein vom französischen Physiker Jean Charles Athanase Peltier (1785–1845) beschriebener thermoelektrischer Effekt, bei dem der Stromfluss durch die Kontaktstelle zwischen zwei unterschiedlichen Leitern zu einer Erwärmung der einen und zu einer Abkühlung der anderen Seite der Kontaktstelle führt.

**i** Der Peltier-Effekt gehört mit dem Seebeck- und dem Thomson-Effekt (s. Lehrbücher der Physik) zu den drei thermoelektrischen Effekten. Er stellt die Umkehrung des Seebeck-Effektes dar.

Sog. Peltier-Elemente werden zur Abkühlung oder Erwärmung (nach Umpolung des Stromflusses) von Leitern oder mit ihnen in Kontakt stehenden Bauteilen genutzt. Gewöhnlich werden Temperaturdifferenzen zwischen warmer und kalter Seite von 20 °C bis 30 °C erreicht. Im klinisch-chemischen Labor werden Peltier-Elemente bei der kryoskopischen ► **Osmometrie** zur Bestimmung der ► **Osmolalität** einer Lösung über deren Gefrierpunkt sowie in sog. Thermocyclern für die Durchführung von ► **Polymerase Kettenreaktionen** (PCR), aber auch ganz allgemein zur Kühlung von Bauteilen und Reagenzien eingesetzt.

### Peltier-Element

► Peltier-Effekt

### Penetranz

Synonym(e). Ausprägungshäufigkeit; Durchschlagkraft

**Definition.** Bezeichnung für die Häufigkeit mit der ein genetisches Erbmerkmal ausgebildet wird

**i** Kommt dabei das einem dominanten Gen zugeordnete Merkmal regelmäßig zur Ausprägung, wie im Fall der klassischen Blutgruppen des ABO-Systems, liegt eine 100 %ige Penetranz vor. Wahrscheinlich ist die Ausprägungshäufigkeit von Umweltfaktoren, der Wirkung der übrigen ► **Gene** des Individuums oder zugleich von Umwelt und Genmilieu abhängig.

### Penicillamin

Synonym(e). D-Penicillamin

Englischer Begriff. penicillamine

**Definition.** Ein synthetisch hergestelltes Spaltprodukt des Penicillins, das als Chelatbildner therapeutische Anwendung findet.

**i** Das Hauptanwendungsgebiet des Penicillamins ist die Therapie des Morbus Wilson. Das gespeicherte Kupfer wird als wasserlösliches Chelat gebunden und über die Nieren ausgeschieden. Auch bei akuten und chronischen Vergiftungen mit Blei-, Cadmium-, Gold-, Kobalt-, Quecksilber- und Zinkverbindungen kann Penicillamin angewendet werden. Weitere Anwendungsgebiete sind Cystinurie, chronisch aggressive Hepatitis und primär biliäre Zirrhose. Bei der Therapie mit Penicillamin ist als unerwünschte Nebenwirkung mit der Ausschwemmung aller chelatbildenden Metalle zu rechnen. Deshalb ist der Status der essentiellen Spurenmetalle, speziell von Zink, Kupfer und Selen, während der Therapie regelmäßig zu kontrollieren.

**Literatur.** Feist D (2003) Diagnostik und Therapie des Morbus Wilson. Dt Ärztebl 100:B1213

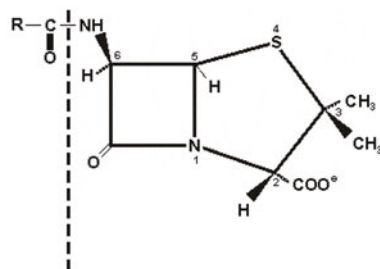
### D-Penicillamin

► Penicillamin

### Penicillin

**Definition.** Bakterizides Antibiotikum, das aus den Kulturlösungen verschiedener Schimmelpilze, bes. *Penicillium notatum* und *Penicillium chrysogenum*, gebildet wird.

**i** Entdeckt wurde Penicillin durch den britischen Bakteriologen Sir Alexander Fleming (1881–1955), der bemerkte, dass ein Pilz, der eine Anzuchtsschale befallen hatte, die darin befindlichen Bakterien zerstörte. Die chemische Struktur der Penicilline besteht aus einem 4-Thiazolidinazabicyclo-[3.2.0]heptan-Ringsystem, das auch als  $\beta$ -Lactamring bezeichnet wird (siehe Abb.). Natürliche Penicilline wirken gegen zahlreiche grampositive Bakterien (v.a. Pneumo-, Streptokokken, als penicillinasefestes Penicillin auch auf Staphylokokken) und gramnegative Bakterien (Gono-, Meningokokken), *Treponema pallidum* und Aktinomyzeten, als Breitspektrum-P. auch auf *E. coli*, Salmonellen, *Pseudomonas* und Proteus-Stämme. Sie stören in wachsenden Bakterien die Synthese der Zellwand bzw. daran beteiligter Enzyme. Viele Mikroorganismen sind jedoch gegen Penicilline resistent, was auf die Gegenwart von Penicillin-spaltenden Enzymen (Penicillinasen,  $\beta$ -Lactamasen) zurückgeht. Die Diffusion des Penicillins ist – außer in den Liquor – gut; die Ausscheidung erfolgt über die Nieren (tubulär), die Halbwertszeit kann zwischen 30



Penicillin - Abb. 1  $\beta$ -Lactam-Struktur der Penicilline



min. (im Falle von Penicillin P und Penicillin G) bis zu mehreren Wochen (Depot-Penicillin) betragen. Kann allergische Reaktionen (Penicillin-Allergie; bei Mykose auch Parallerie), Schwindel, Hör- u. Sehstörungen, Parästhesien, Verwirrtheit, Krämpfe sowie Hyperkaliämie (nach hochdosierter Gabe von Kalium-Penicillinen) auslösen.

### Penicillinase

▶  $\beta$ -Lactamase

### Pentacarboxyporphyrin

▶ Porphyrine

### Pentagastrin-Magensäure-Sekretionstest

▶ Magensekretionsanalyse

### Pentagastrin-Test

▶ Calcitonin-Stimulationstest · ▶ Magensekretionsanalyse

### Pentaporphyrin

▶ Porphyrine

### Pentazocin

Englischer Begriff. pentazocine

Definition. Opioid-Analgetikum

Molmasse. 285,43

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Pentazocin wird als Razemat appliziert, wirksam ist jedoch nur die L-Form. Die Substanz wird hepatisch metabolisiert. Die Abbauprodukte werden als Glukuronide im Urin ausgeschieden, nur 10 % der Muttersubstanz werden unverändert renal eliminiert.

**Halbwertszeit.** 2 bis 5 h (Plasma)

**Funktion und Pathophysiologie.** Leichte Intoxikationen gehen einher mit Angstzuständen und Halluzinationen, schwere Vergiftungen mit Ateminsuffizienz.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Plasma, Urin

**Analytik.** Quantitative Bestimmung im Plasma mittels HPLC, qualitativer Nachweis von Pentazocin im Urin mittels GC-MS. Immunoassays zum Nachweis von Opiaten erfassen Pentazocin nicht.

Pentazocin · Tab. 1

Plasmakonzentration (mg/L)		
therapeutisch	toxisch (ab)	komatös-letal (ab)
0,01 bis 0,2	1 bis 2	3

**Indikation.** Verdacht auf Intoxikation

**Literatur.** Käferstein H, Külpmann WR, Sticht G et al (2002) Pentazocin. In: Külpmann WR (Hrsg) Klinisch-toxikologische Analytik. Wiley-VCH, Weinheim, S 181–185

### Pentosen

Englischer Begriff. pentoses

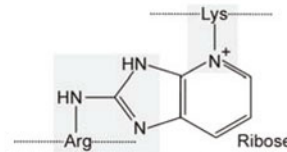
Definition. Kohlenhydrate mit 5 Kohlenstoffatomen

**Literatur.** Löffler G, Petrides PE (Hrsg) (2003) Biochemie und Pathobiochemie. 7. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

### Pentosidin

Englischer Begriff. pentosidine

Definition. Spezifisches advanced glycation end product mit Quervernetzung von Proteinen über die freien Aminogruppen von Lysin und Arginin.



Pentosidin · Abb. 1 Struktur von Pentosidin

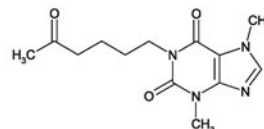
**i** Pentosidin wurde in verschiedenen Proteinen von Diabetikern sowie in senilen Plaques von Alzheimer-Patienten erstmals von Sell und Monnier 1989 identifiziert. Es wird vermutet, dass zunächst ein Amadori-Produkt zwischen Lysin und einer Pentose entsteht, das in einem zweiten Schritt mit Arginin zu Pentosidin kondensiert. Pentosidin kann im Plasma oder Urin mittels HPLC nach Hydrolyse der Proteine bestimmt werden. Die Konzentrationsangabe erfolgt in pmol/mg Protein. Odetti et al geben ca.  $0,95 \pm 0,33$  pmol/mg bei Gesunden an. Diabetiker haben etwa 2 bis 3mal höhere Werte. Die höchsten Werte finden sich bei Dialyse-Patienten. Manche Untersucher geben auch Konzentrationen bezogen auf ein Probenvolumen an, was im Hinblick auf die Pathophysiologie nicht konsequent ist. Monoklonale Antikörper gegen Pentosidin sind inzwischen verfügbar. Eine systematische Evaluation ist allerdings nicht verfügbar.

Es spricht einiges dafür, dass Pentosidin kein diabetesspezifischer Analyt ist, sondern eher ein Indikator für gesteigerten oxidativen Stress und Alterung ist.

### Pentoxifyllin

Englischer Begriff. pentoxifylline

Definition. Durchblutungsförderndes Mittel, Hämo-rheologikum



Pentoxifyllin · Abb. 1

Molmasse. 278,31 g

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Nach oraler Applikation sind wegen eines ausgeprägten First-Pass-Effekts nur 20 % der Substanz bioverfügbar, aber 50 % als aktiver Metabolit [1-(5-Hydroxy-hexyl)-3,7-dimethylxanthin].

Der Abbau erfolgt so vollständig in Erythrozyten und Leber, dass im Urin Pentoxifyllin nicht nachweisbar ist.

**Halbwertszeit.** 0,5 bis 2 h (Plasma)

**Funktion und Pathophysiologie.** Bei Intoxikation Übelkeit, Erbrechen, Unruhe, Erregung, Tachykardie, Tachypnoe, Angina pectoris (s.a. Theophyllin).

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Plasma

**Analytik.** HPLC, GC-MS

**Pentoxifyllin · Tab. 1**

Plasmakonzentration (mg/L)		
therapeutisch	toxisch (ab)	komatös-letal
0,5 bis 2,0	?	?

**Indikation.** TDM, Intoxikation

**Diagnostische Wertigkeit.** Nachweis von Unter-/Überdosierung

**Literatur.** Bircher J, Sommer W (1999) Klinisch-pharmakologische Datensammlung. 2. Aufl. Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart

## Pep Pills

**Definition.** Straßename/Deckname für Amphetamine (► Straßennamen, von Drogen: Amphetamine).

## Pepsin

**Englischer Begriff.** pepsin

**Definition.** Gruppe mehrerer Proteinasen (Pepsin A, B, C; EC 3.4.23.1, 2, 3) der Magenmukosa, welche die Hydrolyse von Nahrungsproteinen zu Polypeptidgemischen katalysieren.

**i** Pepsine werden in Form der Proenzyme ► **Pepsinogen** durch die Magenmukosa sezerniert. Die Proenzyme werden bei saurem pH in die aktiven Pepsine gespalten, die autokatalytisch weiteres Pepsinogen zu Pepsin aktivieren. Pepsin A ist eine Endopeptidase, welche die Peptidbindung von Proteinen bei Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan und Leuzin spaltet. Das pH Optimum der Pepsinosenzyme liegt zwischen 1,8 und 3,5. Die proteolytische Aktivität von Pepsin wird mit Hilfe natürlicher (z.B. Hämoglobin, Kasein) oder synthetischer Substrate (z.B. N-Acetyl-L-Phenylalanyl-L-3,5-Diiodtyrosin) oder mittels Radioimmunoassays bestimmt.

**Literatur.** Henderson AR, Tietz NW, Rinker AD (1994) In: Tietz NW, Burtis CA, Ashwood ER (eds) Clinical Chemistry. WB Saunders, Philadelphia, pp 1576–1644

## Pepsinogen

**Englischer Begriff.** pepsinogen

**Definition.** Proenzyme der Pepsine, die von den Zellen der Magenmukosa in den Magensaft sezerniert und bei saurem pH sowie durch Pepsin durch Autokatalyse zu Pepsinen aktiviert werden.

**i** Das durch die Magenmukosa sezernierte Pepsinogen wird bei saurem pH in die aktiven Pepsine gespalten, die autokatalytisch weiteres Pepsinogen zu Pepsin aktivieren.

Kleinste Anteile des sezernierten Pepsinogens gelangen über den Interstitialraum der Magenmukosa in die Blutbahn und werden in der Niere glomerulär filtriert (Uropepsinogen). Die Sekretion von Pepsinogen wird durch den Vagus und die gastrointestinalen Hormone ► **Gastrin** und ► **Sekretin** stimuliert, durch ► **Gastrointestinales Peptid** (GIP), H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten und Vagotomie gehemmt. Die Serumkonzentration von Pepsinogen korreliert mit der Magen-Säureproduktion.

**Literatur.** Henderson AR, Tietz NW, Rinker AD (1994) In: Tietz NW, Burtis CA, Ashwood ER (eds) Clinical Chemistry. WB Saunders, Philadelphia, pp 1576–1644

## Peptid

**Definition.** Molekül, das aus höchstens 100 Aminosäuren besteht, die durch Peptidbindungen säureamidartig verknüpft sind (► **Peptidbindung**).

**i** Dipeptide bestehen aus zwei, Tripeptide aus drei und Oligopeptide aus bis zu zehn Aminosäuren. Aminosäureketten mit bis zu 100 Molekülen werden auch als Polypeptide bezeichnet.

## Peptid YY

**Englischer Begriff.** peptide YY

**Definition.** Peptid YY gehört mit Neuropeptid Y und Pankreatischem Polypeptid zu einer Familie kleiner Polypeptide (36 Aminosäuren), die über G-Protein-vermittelte Rezeptoren (Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub>, Y<sub>5</sub>, Y<sub>6</sub>) zahlreiche physiologische Wirkungen im zentralen und peripheren Nervensystem ausüben.

**Struktur.** Peptid aus 36 Aminosäuren

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** PYY wird in endokrinen Zellen des Gastrointestinaltraktes exprimiert und ist kolokalisiert mit GLP-1 (glucagon-like-peptide 1). PYY-immunoreaktive Zellen fehlen im Magen, sind nur wenig präsent im Duodenum und Jejunum, nehmen im Ileum und Colon an Häufigkeit stark zu und finden sich mit hoher Frequenz im Rektum. Im Gegensatz zu vielen anderen Spezies wurden sie bei Menschen bislang im endokrinen Pankreas nicht gefunden. PYY findet sich außerdem im Nebennierenmark sowie im ZNS, in Nervenendigungen im Hypothalamus, in der Medulla, der Pons und im Rückenmark.

**Funktion und Pathophysiologie.** Peptid YY ist in die Regulation von Sekretion und Motilität des Darms sowie die Regulation des Appetits einbezogen.

**Analytik.** RIA

**Referenzbereich — Erwachsene.** Abhängig von der jeweiligen Bestimmungsmethode und dem eingesetzten Assay. ≤ 100 pmol/L

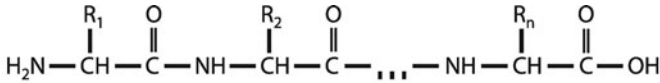
**Indikation.** Verdacht auf endokrine Tumoren des Intestinaltraktes

**Literatur.** Stanley S, Wynne K, Bloom S (2004) Gastrointestinal Satiety Signals. III. Glucagon-Like Peptide 1, Oxyntomodulin, Peptide YY and Pancreatic Polypeptide. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 286:G693–G697

## Peptidbindung

**Definition.** Bindung zwischen zwei Aminosäuren





Peptidbindung · Abb. 1

**i** Eine Peptidbindung besteht aus einer Carbonsäureamid-Gruppierung (-CO-NH-), die bei der Kondensation von Amino-carbonsäuren entsteht. Dabei verbindet sich unter Wasserabspaltung die Carboxyl-Gruppe (-COOH) einer Aminosäure mit der Amino-Gruppe (-NH<sub>2</sub>) einer anderen Aminosäure. In einem Protein sind alle Aminosäuren über Peptidbindungen zu einer Kette verknüpft (siehe Abb.).

## Peptid-Fingerprint

**Synonym(e).** Proteinidentifizierung

**Englischer Begriff.** peptide fingerprint, peptide mass fingerprint (PMF)

**Definition.** Verfahrenstechnik zur Charakterisierung eines Proteins über ein von ihm erstelltes Peptid-Muster, das durch den Abbau mit einer spezifischen Endoprotease erstellt wird.

Siehe auch ► [Fingerabdruck, genetischer](#)

**Einsatzgebiet.** Das Verfahren des Peptid-Fingerprintings wird in der Grundlagenforschung zur Identifizierung und Strukturaufklärung eines unbekanntes Proteins ausgenutzt. Neuere Verfahren ermöglichen auch ein Peptid-Fingerprinting aus komplexeren Gemischen von Proteinen, wenn entsprechende Vergleichsubstanzen zur Verfügung stehen.

**Untersuchungsmaterial.** Gereinigte, angereicherte Proteine oder auch Gemische von Proteinen

**Instrumentierung.** Die Durchführung des eigentlichen Fingerprintings ist prinzipiell einfach. Sie bedarf zunächst einfacher proteinchemischer Verfahrenstechniken. Die nachfolgende Analyse der entstehenden Spaltprodukte bedarf i.d.R. aufwendigerer Verfahrenstechniken (z.B. MS-Technologie). Ebenso werden leistungsfähige Rechensysteme mit spezieller Software sowie ein Zugang zu entsprechenden Datenbanken benötigt.

**Spezifität.** Das erhaltene Peptidmuster richtet sich nach der eingesetzten Endoprotease. Die Spezifität ist abhängig von der Genauigkeit mit der die Ionisationsprodukte in der MS dargestellt werden können. Insbesondere die Analyse großer Spaltprodukte mit hohen relativen Molekülmassen kann sich problematisch gestalten. Ebenso setzt die Methode voraus, dass das zu analysierende Protein bzw. Teile davon in der durchsuchten Datenbank eingetragen ist.

**Sensitivität.** Die modernen Methoden und Weiterentwicklungen auf dem Gebiet leistungsfähiger Massenspektrometrie erlaubt heute, ausgehend von kleinen Substanzmengen, die genaue Massenbestimmung. Der massenspektrometrischen Bestimmung von Proben sind jedoch Grenzen gesetzt: Die Polarität ist der Flüchtigkeit der Substanzprobe entgegengerichtet. Je größer die rel. Molekülmasse ist, desto größer ist im allgemeinen auch die Zahl funktioneller Gruppen und damit die Gefahr thermischer Zersetzung beim Verdampfen (siehe Massenspektrometrie).

**Fehlermöglichkeit.** Die Verwendung von unreinen Endoproteasen mit proteolytischen Nebenaktivitäten führt zu

unvorhergesehenen Fragmentgemischen. Hohe Salzkonzentration sind mit der MS nicht vereinbar.

**Praktikabilität/Automatisierung/Kosten.** Die Kosten für Beschaffung und Unterhalt der notwendigen Gerätschaften ist hoch. Die Erstellung des Peptidgemisches kann nach einfachen biochemischen Verfahrenstechniken geschehen. Die Durchführung der MS sollte durch Fachkräfte auf diesem Gebiet durchgeführt werden.

**Bewertung/Methodenhierarchie (allg.).** Intensive Anstrengung zur weiteren Verbesserung bekannter Verfahren oder zur Erforschung neuer vielversprechender Möglichkeiten werden derzeit unternommen, die dazu führen werden, dass im Routinebetrieb Molekülmassen mit immer höheren relativen Molekülmassen bestimmt werden können. Dementsprechend werden die Anwendungen steigen und die Kosten eines Peptid-Fingerprints fallen.

**Literatur.** Westermeier R, Naven T (2002) Proteomics in Practice: A Laboratory Manual of Proteome Analysis. Wiley-VCH, Weinheim

Hesse M, Meier H, Zeeh B (2005) Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

## Peptidhormone

**Synonym(e).** Polypeptid- oder Proteohormone

**Englischer Begriff.** peptide hormones

**Definition.** Nach biochemischen Kriterien unterscheiden sich:

- Steroidhormone
- Peptidhormone (Polypeptid- oder Proteohormone)
- von Aminosäuren abgeleitete Hormone (Amine)
- von ungesättigten Fettsäuren abgeleitete Hormone (Prostaglandine).

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Zu den Peptidhormonen gehören:

Hypothalamus:

- GHRH, GHRP
- GnRH
- TRH
- VIP
- CRH
- Somatostatin
- PIF

Hypophysenhinterlappen:

- Oxytocin
- Vasopressin

Hypophysenvorderlappen:

- TSH,
- GH
- Prolaktin
- LH, FSH
- GnRH
- ACTH

Pankreas:

- Glukagon
- Insulin

Nebenschilddrüse:

- Parathormon
- C-Zelle der Schilddrüse:

- Calcitonin sowie die meisten Gewebhormone (Leptin, Adiponektin, Ghrelin u.a.).

**Literatur.** Krieger DT (1986) An Overview of Neuropeptides. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 64:1–32

## Peptidmuster

► **Fingerprint**

## Peptid-PABA-Test

► **PABA-Test**

## Peridin-Chlorophyll- $\alpha$ -Protein

**Englischer Begriff.** peridine-chlorophyll- $\alpha$  protein

**Definition.** Fluoreszenzfarbstoff für die Durchflusszytometrie.

**i** Peridin-Chlorophyll- $\alpha$ -Protein ist ein Fluoreszenzfarbstoff, der nach Anregung bei 488 nm mit einem Argonlaser ein Licht mit einer Wellenlänge von 680 nm emittiert. Dieser Farbstoff wird zur Markierung von Antikörpern für die Zelldiagnostik in der Durchflusszytometrie eingesetzt.

**Literatur.** Raffael A, Nebe T, Valet G (1994) Grundlagen der Durchflusszytometrie. In: Schmitz G, Rothe G (Hrsg) Durchflusszytometrie in der klinischen Zelldiagnostik. Schattauer Verlag, Stuttgart, S 10

## Perinataldiagnostik

► **Diagnostik, perinatale**

## Perlecan

**Synonym(e).** Basalmembran-Heparansulfat-Proteoglykan, großes; EHS-Heparansulfat-Proteoglykan

**Englischer Begriff.** perlecan

**Definition.** Perlecan gehört zur Gruppe der Basalmembran-Heparansulfat-Proteoglykane, die für die strukturelle Integrität und Funktion von Basalmembranen verantwortlich sind.

**i** Perlecan ist ein wichtiger Strukturbestandteil der Basalmembranen des menschlichen Körpers. Das Core-Protein von Perlecan (467 kD) besitzt eine Domänenstruktur, über die Interaktionen mit den anderen Basalmembran-Komponenten ► **Laminin**, ► **Nidogen (1-2)** und ► **Kollagen Typ IV** aber auch mit ► **Integrinen** auf der Zelloberfläche, z.B. von Endothelzellen, erfolgen. An das Coreprotein sind in der Regel drei Heparansulfat-Ketten kovalent O-glykosidisch gebunden. Die Heparansulfat-Ketten besitzen ebenfalls eine Domänenstruktur, die eine spezifische Interaktion mit zahlreichen Liganden, z.B. Wachstumsfaktoren wie basic fibroblast growth factor (bFGF), epidermal growth factor (EGF), platelet derived growth factor (PDGF) und granulocyte-monocyte colony stimulating factor (GM-CSF), erlauben. Perlecan kann hierbei, wie die Zelloberflächen-Heparansulfat-Proteoglykane als Korezeptor der spezifischen Signal-übertragenden Rezeptoren wirken. Die Bedeutung von Perlecan für die strukturelle Integrität von Basalmembranen ergibt sich aus dem Phänotyp der Perlecan-defizienten Maus. Die Mehrzahl dieser Tiere verstirbt bereits am 10. bis 12. Tag der Embryogenese an kardialen Blutungen, d.h. infolge defekter Basalmembranen beim Anstieg des intrakardialen Blutdrucks. Überlebende Tiere sterben in der Regel

perinatal mit schweren Hirnmissbildungen, Schädel- und Skelettanomalitäten. Diese Skelettfehlbildungen finden sich z.T. beim humanen Schwartz-Jampel-Syndrom (chondrodystrophic myotonia), bei dem allerdings der N-terminale Teil von Perlecan, der die Heparansulfat-Ketten trägt, noch exprimiert wird. Diese Befunde bestätigen, dass Perlecan nicht nur in Basalmembranen eine wichtige Rolle spielt, sondern auch während der Osteo- und Chondrogenese, aber auch im adulten Knorpel, wichtige Aufgaben besitzt. Darüberhinaus ist Perlecan auch an der Angiogenese über die bFGF-vermittelte Proliferation von Endothelzellen beteiligt.

Zur Zeit ist noch kein Immunoassay für die Messung von Perlecan kommerziell verfügbar.

**Literatur.** Noonan DM, Fulle AJ, Valente P et al (1991) The complete sequence of perlecan, a basement membrane heparan sulfate proteoglycan, reveals extensive similarity with laminin A chain, low density lipoprotein receptor and the neural cell adhesion molecule. J Biol Chem 266:22939–22947

Costell M, Gustafsson E, Aszodi A et al (1999) Perlecan maintains the integrity of cartilage and some basement membranes. J Cell Biol 147:1109–1122

## Peroxisom

**Synonym(e).** Peroxysom

**Englischer Begriff.** peroxisome

**Definition.** Von einer einschichtigen Lipidmembran umgebene Organellen der eukaryontischen Zelle mit essentiellen Funktionen in der Entgiftung körperfremder und zellulärer Metabolite.

**i** Die Peroxisomen sind etwa 0,5  $\mu$ m groß und enthalten eine Vielzahl von Mono- und Dioxigenasen, die am Abbau von reaktiven, zellulären Radikalen beteiligt sind. Die wohl wichtigste Reaktion wird von der Katalase katalysiert, die Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ) in Sauerstoff und Wasser umwandelt. Weiterhin beinhalten diese Zellorganellen sog. peroxisomale  $\alpha$ -Oxidationsenzyme, deren Mutationen zu Akkumulationen langkettiger Fettsäuren und Phytansäure sowie zu einer Störung der Plasmalogensynthese führen. Das Fehlen von Peroxisomen führt oftmals schon kurz nach der Geburt zum Tode. Die Gruppe dieser peroxisomalen Erkrankungen umfasst unter anderem die neonatale Adrenoleukodystrophie, das Zellweger-Syndrom sowie die infantile Refsumkrankheit. Diese Erkrankungen gehen einher mit neurologischen Störungen sowie Nieren- und Leberinsuffizienz. Bei entsprechenden Patienten findet man oftmals leere peroxisomale Strukturen (so genannte „ghosts“).

**Literatur.** Wanders RJ, Waterham HR (2005) Peroxisomal disorders I: biochemistry and genetics of peroxisome biogenesis disorders. Clin Genet 67:107–33

## Peroxisom

► **Peroxisom**

## Persistenz

**Englischer Begriff.** persistence

**Definition.** Bezeichnung für die Beständigkeit (Verweildauer) einer Substanz in der Umwelt oder in einem anderen System



## Personalzeiten, direkte

**Definition.** Zeit, die von einer Person für die Durchführung einer Einzelanalyse tatsächlich benötigt wird.

**i** Die direkte Personalzeit umfasst nicht die Standzeiten z.B. Zentrifugieren, Inkubation. Kurze Wartezeiten, in denen andere Tätigkeiten nicht möglich sind, zählen zur direkten Personalzeit.

**Literatur.** Haeckel R, Fischer G, Fischer M et al (1984) Vorschläge zur Definition von Zeitbegriffen. Dt Ges Klin Chem Mitteilungen 14:187–192

## Personenverknüpfung

**Englischer Begriff.** person linkage

**Definition.** Zusammenlegung der gespeicherten Laboraufträge eines Patienten, die zunächst unter verschiedenen Patientennummern erfasst waren.

**i** In der Labor-EDV wird jeder Auftrag (Auftragsnummer) einem Fall (Fallnummer) zugeordnet. Idealerweise sollten alle Aufträge eines Patienten unter derselben Fallnummer eingeleitet werden, was aufgrund von Schreibfehlern, Interims-Fallnummern oder gar fehlender Fallnummer auf dem Laborauftrag nicht immer der Fall ist. Bei der Personenverknüpfung in der Labor-EDV werden diese Aufträge eines Patienten mit verschiedenen Fallnummern mit Hilfe eines Zuordnungsprogramms - von einem Benutzer kontrolliert - unter der richtigen Fallnummer zusammengefasst.

## Perzentil

▶ p-Quantil

## Pestizide

**Englischer Begriff.** pesticides

**Definition.** Substanzen, die zur Bekämpfung von Organismen eingesetzt werden, die für den Menschen bzw. seine Interessen als schädlich angesehen werden.

**Bewertung.** Einteilung der Pestizide entsprechend ihrer Verwendung, z.B.

- Akarizide
- Larvizide
- Fungizide
- Molluskizide
- Herbizide
- Nematozide
- Insektizide
- Repellants
- Rodentizide

Einteilung der Pestizide entsprechend ihrem Gefährdungspotential (WHO): Das Gefährdungspotential (engl.: hazard) berücksichtigt Toxizität ( $LD_{50}$  für Ratten), Kontamination und Dauer der Einwirkung bezogen auf die Präparate einschließlich aller ihrer Inhaltsstoffe (z.B. Lösungsmittel).

Einteilung der Pestizide entsprechend ihrer chemischen Zusammensetzung, z.B.

- Carbamate
- Insektizide chlorierte Kohlenwasserstoffe
- Organophosphate
- Pyridylderivate, z.B. Paraquat
- Pyrethroide

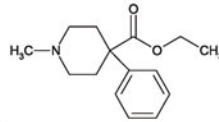
**Literatur.** Geldmacher-von Mallinckrodt M, Degel F, Daldrup T et al (2002) Pestizide. In: Kulpmann WR (Hrsg)

Klinisch-toxikologische Analytik. Wiley-VCH, Weinheim, S 451–499

## Pethidin

**Englischer Begriff.** meperidine

**Definition.** Opioid



Pethidin · Abb. 1

**Molmasse.** 247,34 g

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Nach oraler Zufuhr ist die Bioverfügbarkeit wegen First-Pass-Effekt 50 %. Pethidin und sein hepatischer Metabolit Nor-Pethidin werden hydrolysiert. Im Urin finden sich neben wenig Pethidin vorwiegend die Abbauprodukte.

**Halbwertszeit.** 3 bis 6 h (Plasma)

**Funktion und Pathophysiologie.** Bei akuter Intoxikation finden sich Atemdepression, Koma, Bradykardie und Miosis.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Plasma

**Analytik.** GC, GC-MS, HPLC

Pethidin · Tab. 1

Plasmakonzentration (mg/L)		
Therapeutisch	toxisch (ab)	komatös-letal (ab)
0,1 bis 0,8	1 bis 2	2

**Indikation.** Verdacht auf Intoxikation

**Literatur.** Widdop B (1997) Analgesics, antipyretics and non-steroidal anti-inflammatory agents. In: Brandenberger H, Maes RAA (eds) Analytical Toxicology. W. de Gruyter, Berlin, S 509–542

## Petrischale

**Englischer Begriff.** petri dish

**Definition.** Glas- oder Plastischale, auf der Kulturen von ▶ Mikroorganismen oder eukaryontischen Zellen in Nährstoffmedium unter Laborbedingungen gezielt vermehrt werden können.

## Peyotl

▶ Mescaline

## PF4

▶ Plättchen-spezifische (Release-)Faktoren

## PFA-100<sup>®</sup>

**Englischer Begriff.** platelet function analyzer

**Definition.** Der PFA-100<sup>®</sup> ist eine *in vitro* Methode zur Erfassung der primären Hämostase und simuliert die Bindung von Thrombozyten am Subendothel.

**Physikalisch-chemisches Prinzip.** *In vivo* haften Blutplättchen an das durch einen Endotheldefekt freigelegte Subendothel. Unter hohen Flussbedingungen ist der von Wilbrand Faktor (VWF) essentiell für die Bindung von Plättchen an das Subendothel. In der Messzelle des PFA-100 ersetzt eine mit Kollagen beschichtete Membran das Subendothel. Eine kleine Öffnung in der Membran (150 µm) bewirkt eine hohe Strömungsgeschwindigkeit, d.h. hohe Scherkräfte, unter denen VWF an das GPIIb binden kann. Es werden zwei Cartridges angeboten, die sich in der Beschichtung der bioaktiven Membran unterscheiden, die entweder mit Kollagen und Epinephrin (CEPI) oder mit Kollagen und ADP (CADP) beschichtet sind. Thrombozyten werden an der Membran aktiviert und aggregieren. Citratvollblut wird durch eine Kapillare und durch die Membranöffnung aspiriert und die Zeit bis zum Verschluss der Öffnung durch einen Plättchenpfropf gemessen (Plättchen-Verschlusszeit, closure time). Die Verschlusszeit hängt von der VWF-Aktivität, vom Aktivierungszustand der Thrombozyten und vom Hämoatokrit ab.

**Einsatzgebiet.** Die Methode ist in erster Linie ein Suchtest, der Hinweise auf einen VWF-Mangel und erworbene oder kongenitale Adhäsions- oder Aggregationsdefekte der Plättchen geben kann. Zu dem eignet er sich zur Überwachung von 1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin (DDAVP) (Minirin<sup>®</sup>) Gaben oder einer Aspirin-induzierten Plättchendysfunktion.

**Untersuchungsmaterial.** Citratvollblut

**Instrumentierung.** PFA-100<sup>®</sup>

**Sensitivität.** Wenn Patienten mit niedrigen VWF-Konzentrationen untersucht werden, ergibt sich für diese Methode eine 98 %ige Sensitivität bei einer Spezifität von 84–100 %. Schwere thrombozytäre Störungen wie den M. Glanzmann oder das Bernard-Soulier-Syndrom werden immer erkannt. Für mildere Thrombozytopathien werden für die CEPI-Cartridge Sensitivitäten von 75 % bis 90 % (storage-pool-disease, Hermansky-Pudlak-Syndrom) angegeben.

**Fehlermöglichkeit.** Thrombozytenzahl sollte > 100000/µl sein, der Hämatokrit nicht unter 30 % und die diurnale Abhängigkeit der Messergebnisse ist zu berücksichtigen.

**Praktikabilität/Automatisierung/Kosten.** Durch das Cartridge-System sehr einfache Bedienbarkeit.

**Bewertung/Methodenhierarchie (allg.).** Globaltest, POCT

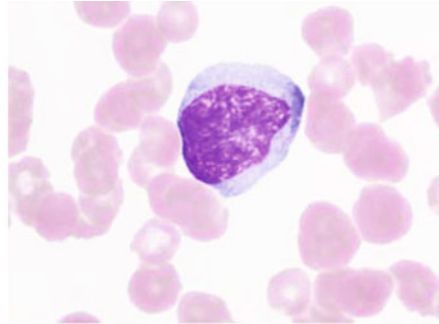
**Literatur.** Scharmbeck CM (2002) PFA100<sup>®</sup>: Globaltest der primären Hämostase? J Lab Med 26:557–562

## Pfeiffer-Zellen

**Englischer Begriff.** fenestrated cell

**Definition.** Virustransformierte T-Lymphozyten bei Epstein-Barr-Virus Infektion.

**i** Die Pfeiffer-Zelle ist eine sehr große mononukleäre Zelle mit einem großen, häufig unregelmäßig geformten Kern und dichtem, grobscholligem Kernchromatin. Der unterschiedlich weite Zytoplasma erscheint wechselnd basophil mit Aufhellungszonen sowie teilweise mit zarten Vakuolen (► *fenestrated cells*). Bei den Pfeiffer-Zellen



**Pfeiffer-Zellen · Abb. 1** Pfeiffer-Zelle bei EB-Virusinfektion, 1000× MGG-Färbung

handelt es sich um aktivierte T-Lymphozyten im Rahmen einer Epstein-Barr-Virus Infektion.

**Literatur.** Theml H, Diem H, Haferlach T (2002) Taschenatlas der Hämatologie. 5. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 68

## Phaeomelanin

► Melanin

## Phage

► Bakteriophage

## Phagozytose-Test

**Physikalisch-chemisches Prinzip.** Heparin-Blut wird mit einer konstanten Menge FITC-markierter *E. coli*-Bakterien inkubiert. Anschliessend wird mittels Durchflusszytometrie der Anteil der Granulozyten und Monozyten bestimmt, die *E. coli* phagozytiert haben.

**Untersuchungsmaterial.** Heparin-Blut

**Instrumentierung.** Durchflusszytometer

**Fehlermöglichkeit.** Blut-Probe oder Bakteriensuspension zu alt.

Zahlreiche Fehlermöglichkeiten im Bereich der Durchflusszytometrie.

**Literatur.** Siehe Granulozyten-Phagozytose

## Phalloidin

**Definition.** Toxin aus Knollenblätterpilz

**i** Phalloidin ist ein cyclisches Heptapeptid. Es verursacht wahrscheinlich die ersten Symptome nach Verzehr von giftigen Knollenblätterpilzen (z.B. *Amanita phalloides*). Lebensbedrohlich wird die Vergiftung mit Knollenblätterpilzen jedoch durch den Gehalt an ► *Amanitinen*. Der Phalloidinnachweis kann zusammen mit dem Amanitinnachweis mittels HPLC geführt werden.

**Literatur.** Daunerer M (1995) Lexikon der Pflanzen- und Tiergifte. Nikol Verlagsgesellschaft, Hamburg

## Phänotyp

**Definition.** Bezeichnung für die äußerlich in Erscheinung tretenden, beobachtbaren, qualitativen oder quantitativen Eigenschaften eines Organismus oder auch einzelner Zel-



len (z.B. Form oder Farbe, aber auch nur molekular beobachtbare Eigenschaften, wie das Auftreten eines bestimmten ▶ **Enzyms**)

**i** Die Ausprägung vieler morphologischer und physiologischer Einzelmerkmale ist von dem Zusammenspiel zwischen ▶ **Erbgut** und Umwelt abhängig.

## Pharmakogenetik

**Englischer Begriff.** pharmacogenetics

**Definition.** Genetik mit Bedeutung für den Metabolismus von Pharmaka.

**i** In den letzten Jahren wurden verschiedene Polymorphismen entdeckt, die Bedeutung haben für die Aktivität von Enzymen, die eine bedeutende Rolle spielen beim Metabolismus von Arzneistoffen. Meist führt der Polymorphismus zu einer verminderten Aktivität mit einem folglich verzögerten Abbau („poor metabolizer“), seltener resultiert ein beschleunigter Metabolismus („ultrarapid metabolizer“). Es wurden u.a. Polymorphismen für folgende Enzyme gefunden:

- Cytochrom P450
- Monoaminoxidase
- Alkoholdehydrogenase
- N-Acetyltransferase
- Thiopurin-Methyltransferase
- Dihydropyrimidin-Dehydrogenase
- Uridindiphosphat-Glucuronyl-Transferase.

Ein Polymorphismus des Multi-Drug-Resistance-Gen1 (MDR-1) führt zu einer verminderten Expression des P-Glykoproteins. Es spielt eine Rolle für den Transport von Substanzen aus Zellen.

Es gibt Aufstellungen, welcher Polymorphismus bei welchem Pharmakon eine Rolle spielt. Vor der Therapie oder bei unerwartet hohen bzw. niedrigen Plasmakonzentrationen (trotz adäquater Dosierung) werden pharmakogenetische Untersuchungen veranlasst.

**Literatur.** Linder MW, Valdes R (2001) Fundamentals of pharmacogenetics. In: Shaw LM, Kwong TC (eds) The clinical toxicology laboratory. AACCC Press, Washington DC, S 437–454

## β-Phase

▶ **Eliminationsphase**

## Phasensysteme

**Englischer Begriff.** phase systems

**Definition.** Ein chromatographisches Phasensystem besteht aus der ▶ **mobilen Phase** (Eluent) und der ▶ **stationären Phase** (Füllmaterial der Trennsäule).

**i** Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Wechselwirkungen, die die in der mobilen Phase gelösten Analyte mit der stationären Phase eingehen, unterscheidet man verschiedene Varianten der ▶ **Chromatographie**. Die Kategorisierung der Phasensysteme kann auch nach den Eigenschaften der stationären Phase erfolgen.

## Phasenverschiebung

▶ **Rasterverschiebung**

## Phe

▶ **Phenylalanin**

## pH-Elektrode

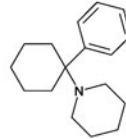
▶ **Ionenselektive Elektrode; pH-Wert**

## Phencyclidin

**Synonym(e).** PCP

**Englischer Begriff.** phencyclidine

**Definition.** Anästhetikum, Opioidanalgetikum



**Phencyclidin - Abb. 1**

**Molmasse.** 243,40 g

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Die Zufuhr erfolgt überwiegend inhalativ durch Rauchen entsprechender Zigaretten. PCP wird in der Leber metabolisiert, sodass ein- oder zweifach hydroxylierte Abbauprodukte entstehen, die im Urin ausgeschieden werden. Nur ca. 10% der Muttersubstanz werden unverändert renal eliminiert.

**Halbwertszeit.** 1 bis 12 (bis 50) h (Plasma)

**Funktion und Pathophysiologie.** Bei Überdosierung werden Anfälle, Rhabdomyolyse und Hyperthermie beobachtet. Todesfälle sind in der Regel nicht durch PCP selbst bedingt, sondern mittelbar durch Verletzungen und Ertrinken unter dem Einfluss der Droge.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Plasma, Urin

**Analytik.** Immunoassay zum Nachweis im Urin. HPLC (Urin), GC-MS (Plasma)

**Phencyclidin - Tab. 1**

Plasmakonzentration (mg/L)		
therapeutisch	toxisch (ab)	komatös-letal (ab)
0,01 bis 0,2	0,1 bis 0,8	0,5

**Indikation.** Verdacht auf Phencyclidinabusus

**Interpretation.** Der Missbrauch von PCP ist in Deutschland (im Gegensatz zu USA) selten. Die Untersuchung ist nur bei konkretem Verdacht erforderlich.

**Literatur.** Käferstein H, Sticht G, von Meyer L et al (2002) Phencyclidin. In: Külpmann WR (Hrsg) Klinisch-toxikologische Analytik. Wiley-VCH, Weinheim, S 394–397

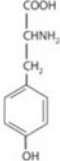
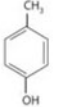
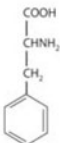
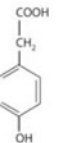

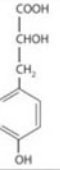
## Phenobarbital

▶ **Barbiturate**

## Phenole

**Englischer Begriff.** phenols

**Definition.** Es handelt sich um aromatische Verbindungen, die direkt am Benzolkern eine oder mehrere Hydroxylgruppen tragen und im Darm durch mikrobiellen Abbau

	
Tyrosin	p-Kresol
	
Phenylalanin	p-Hydroxyphenylacetat
	
Phenol	p-Hydroxyphenyllaktat

**Phenole** - Abb. 1 Entstehung von Phenolen durch intestinalen mikrobiellen Abbau von Tyrosin und Phenylalanin

der aromatischen Aminosäuren ▶ Tyrosin und ▶ Phenylalanin entstehen, resorbiert und in der Leber oxidativ abgebaut oder ausscheidungsfähig verestert werden.

**i** Tyrosin und Phenylalanin werden im Darm durch mikrobielle Einwirkung in Phenole, z.B. *p*-Kresol, *p*-Hydroxyphenylacetat und *p*-Hydroxyphenyllaktat hydroxyliert (Abb. 1) und gelangen nach Resorption in die Leber, um dort zum Teil oxidativ abgebaut oder mit Glukuronsäure oder Schwefelsäure verestert zu werden. Anschließend erfolgt deren renale Elimination. In geringem Umfang entstehen Phenole auch im Aminosäureintermediärstoffwechsel der Leber. Schwere Leberinsuffizienz (Coma hepaticum) und/oder portosystemischer Umgehungskreislauf führen zu einer reduzierten hepatischen Clearance und damit Konzentrationserhöhung der freien (unveresterten) Phenole im Serum, Urin und Liquor, die aufgrund ihrer Permeationsfähigkeit von Lipid(Plasma-)Membranen hirntoxische Eigenschaften haben. Außer bei schwerer Niereninsuffizienz finden sich stark (6 bis 8fach) erhöhte Phenolkonzentrationen im Serum (normal 2 bis 5 mg/L) bei schweren Leberparenchymschäden (Leberzirrhose, schwere akute Hepatitis). Bei Leberausfalls- und -zerfallskoma sind hohe Konzentrationen auch im Liquor (normal 1 bis 3 mg/L) vorhanden, eine pathologische Phenolurie auf über das doppelte der Norm (normal 70 bis 250 mg/Tag) sowie ein verändertes Phenolmuster sind diagnostisch empfindliche Kenngrößen einer sehr ausgeprägten Leberzellinsuffizienz.

## Phenothiazinnachweis

▶ Forrest-Reaktion

## Phenprocoumon

▶ Coumarin

## Phenylalanin

**Synonym(e).** Phe

**Englischer Begriff.** phenylalanine

**Struktur.** Summenformel:  $C_9H_9NO_2$

**Molmasse.** 165,19 g

**Löslichkeit:** 29,65 g/kg  $H_2O$

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Phe gehört zu den essentiellen Aminosäuren, die im humanen Stoffwechsel nicht synthetisiert werden.  
genetische Codierung U, U,(U,C)

**Funktion und Pathophysiologie.** Neben der Bedeutung als codierte Aminosäure für die Proteinsynthese spielt Phe eine wichtige pathophysiologische Rolle als Kenngröße der Phenylketonurie, bei der die Hydroxylierung zu Tyrosin durch den genetisch bedingten Enzymdefekt der Phenylalanin-4-hydroxylase nicht stattfindet mit der Folge einer starken Zunahme des Substrates des fehlerhaften Enzyms Phe in allen Körperflüssigkeiten.

Es bilden sich durch die hohen Substratkonzentrationen biochemische Folgeprodukte wie Phenylpyruvat und Phenyllaktat.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Plasma, Urin, Liquor, Biopsiematerial

**Probenstabilität.** gut

**Analytik.** siehe ▶ Aminosäuren

**Internationale Einheit.**  $\mu\text{mol/L}$

**Referenzbereich — Erwachsene.** 37 bis 115  $\mu\text{mol/L}$  (1,56 bis 2,50 %)

**Indikation.** Gesamtaminosäuren-Bestimmung, Diagnostik der Phenylketonurie (PKU).

## Phenylalanin im Urin

▶ Phenylbrenztraubensäure im Urin

## Phenylalaninhydroxylase

▶ Phenylbrenztraubensäure im Urin

## Phenylbrenztraubensäure im Urin

**Synonym(e).** Phenylketone im Urin; PKU; Phenylalaninhydroxylase; Phenylalanin im Urin

**Englischer Begriff.** phenylketonuria, phenylalanine in urine, (hyperphenylalaninemia)

**Definition.** Erhöhte Ausscheidung von Abbauprodukten des Phenylalaninkatabolismus mit Phenylpyruvat, -laktat, -acetat.

**Funktion und Pathophysiologie.** Ursache ist der enzymatische Defekt der Phenylalaninhydroxylase im Genlocus 12q24.1 mit mehr als 400 Mutationen. Dieses Enzym katalysiert die Bildung von Tyrosin. Mildere Formen, z.B. durch Defekte in der Bildung von Tetrahydrobiopterin, dem Cofaktor des Enzyms, führen zur Hyperphenylalaninämie ohne die gesteigerte Ausscheidung von toxischen Metaboliten. Die Krankheit führt, wenn nicht früh erkannt und durch diätetische Behandlung mit phenylalanin-armer Diät, zu cerebralen Entwicklungsstörungen und Demenz. Die Erkrankung tritt in Deutschland derzeit mit einer Häufigkeit von 1:10000 Geburten auf.



**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Trockenblut auf Filterpapier im Rahmen des Neugeborenen-Screenings, die als Probe am 4.–6. Tag nach Geburt gewonnen wird. Urinproben, wie sie früher zum Nachweis der Metaboliten verwendet wurden, sind historisch, da nicht mehr notwendig.

**Analytik.** Der früher durchgeführte Guthrie-Test, der auf dem Wachstum von gehemmten Bakteriensporen von *Bacillus subtilis* durch vermehrte Phenylalaninkonzentration in der Probe beruhte, ist vollständig durch die beim Neugeborenen-Screening angewendete Tandem Massenspektrometrie ersetzt, die neben der Phenylalaninkonzentration das Phe/Tyr-Verhältnis erfasst.

**Konventionelle Einheit.** mg/dL

**Internationale Einheit.**  $\mu\text{mol/L}$

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.**  $\times 60,5$

**Referenzbereich — Frauen.** Siehe  $\blacktriangleright$  Phenylalanin

**Referenzbereich — Männer.** Siehe Phenylalanin

**Referenzbereich — Kinder.** Siehe Phenylalanin.

**Entscheidungsgrenze beim Screening im Blut:**  $< 242 \mu\text{mol/L}$  ( $< 4 \text{ mg/dL}$ )

**Indikation.** In Deutschland im Rahmen des Neugeborenen-Screenings bei jedem Neugeborenen durchzuführen. Therapieüberwachung bis zum 10. Lebensjahr und vor, bzw. in der Schwangerschaft von betroffenen Patientinnen, die erkrankt sind.

**Interpretation.** Bei Erhöhung des Phenylalanins  $> 250 \mu\text{mol/L}$  ist auf der Basis des Phe/Tyr-Quotienten Phenylketonurie von eher benigner Hyperphenylalaninämie zu unterscheiden.

**Diagnostische Wertigkeit.** Die Messung des Phenylalanins bei jedem Neugeborenen hat bei konsequenter Durchführung der Therapie zu einem Verschwinden der Krankheit geführt. Die Therapie muss bei schwangeren Betroffenen zum Schutz des Neugeborenen fortgesetzt werden.

**Literatur.** Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien) Bundesanzeiger Nr.26 vom 21.3.2000

## Phencyclidin

$\blacktriangleright$  Phencyclidin

## Phenylethanolamin

**Synonym(e).**  $\beta$ -Phenylethanolamin

**Englischer Begriff.**  $\beta$ -phenylethanolamine

**Definition.**  $\beta$ -Phenylethanolamin entsteht intrazerebral bei hochgradiger Leberinsuffizienz aus dem in erhöhter Konzentration vorliegenden Phenylalanin durch Decarboxylierung zum Phenylethylamin mit nachfolgender Hydroxylierung zum  $\beta$ -Phenylethanolamin. Wie Octopamin wirkt es als falscher (inaktiver) Transmitter und ist somit kausal an der Pathogenese der hepatogenen Enzephalopathie und des Coma hepaticum mitbeteiligt.

**i** Ausgehend von der bei schwerer Leberinsuffizienz erhöhten intracerebralen Konzentration von  $\blacktriangleright$  Phenylalanin und der dadurch bewirkten kompetitiven Hemmung

der Tyrosin 3-Monooxygenase, dem Schrittmacherenzym in der Bildung der physiologischen  $\blacktriangleright$  Neurotransmitter Dopamin und Noradrenalin ( $\blacktriangleright$  Katecholamine), ist die Decarboxylierung zum Phenylethylamin und die nachfolgende Hydroxylierung durch die Dopamin- $\beta$ -Monooxygenase zum Phenylethanolamin stark erhöht. Wie  $\blacktriangleright$  Octopamin wirkt dieses Transmitteramin kompetitiv inhibitorisch auf die exzitatorischen Neurotransmitter Dopamin und Noradrenalin bei der synaptischen Erregungsübertragung. Erhöhte Konzentrationen im Serum und Urin korrelieren mit dem Schweregrad der Enzephalopathie bzw. des Coma, weswegen Phenylethanolamin als Kenngröße in der Diagnostik und Verlaufskontrolle des Coma hepaticum empfohlen wurde, aber gegenüber Octopamin keine Vorteile bietet.

**Literatur.** Yonekura T, Kamata S, Wasa M et al (1991) Simultaneous analysis of plasma phenethylamine, phenylethanolamine, tyramine and octopamine in patients with hepatic encephalopathy. Clin Chim Acta 199:91–98

## $\beta$ -Phenylethanolamin

$\blacktriangleright$  Phenylethanolamin

## Phenylketone im Urin

$\blacktriangleright$  Phenylbrenztraubensäure im Urin

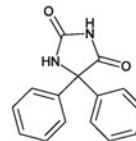
## Phenylpropionylglycin

$\blacktriangleright$  Säuren im Urin, organische

## Phenytoin

**Englischer Begriff.** phenytoin

**Definition.** Antiepileptikum, Antiarrhythmikum



Phenytoin · Abb. 1

**Molmasse.** 252,28 g

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Bei oraler Applikation beträgt die Bioverfügbarkeit 90 %. Phenytoin wird in der Leber weitgehend metabolisiert, sodass nur 2 % der applizierten Dosis unverändert renal eliminiert werden. Schon bei Konzentrationen im therapeutischen Bereich kann die Abbaukapazität überschritten werden, sodass schon eine geringe Dosissteigerung zu einem starken Anstieg der Phenytoinkonzentration führen kann (nicht lineare Eliminationskinetik).

**Halbwertszeit.** 10 bis 60 h (Plasma); maximale Metabolisierungsrate: 100 bis 1000 mg/Tag

**Funktion und Pathophysiologie.** Phenytoin wird verordnet bei partiellen oder tonisch-klonischen Anfällen, sowie beim Status epilepticus. Bei Intoxikation treten u.a. auf: Benommenheit, Schwindel, Tremor, Ataxie, Halluzinationen, Krampfanfälle. Phenytoin beschleunigt den Abbau verschiedener Medikamente (auch einiger Antiepileptika) durch Enzyminduktion.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Plasma

**Analytik.** Quantitative Bestimmung meist mittels Immunoassay, aber auch HPLC oder GC möglich (mit gleichzeitiger Erfassung anderer Antiepileptika).

**Phenytoin - Tab. 1**

Plasmakonzentration (mg/L)			
	therapeutisch	toxisch (ab)	komatös-letal (ab)
Phenytoin (gesamt)	5 bis 20	20	50
Phenytoin (frei)	1 bis 2	?	?

**Indikation.** TDM, Verdacht auf Intoxikation.

**Interpretation.** Phenytoin ist normalerweise zu 90 % an Protein gebunden. Der Anteil nimmt ab z.B. bei Hypalbuminämie, Urämie oder Verdrängung durch andere, stark Protein-gebundene Pharmaka (z.B. Sulfonamide, Valproinsäure). In diesen Fällen ist die Konzentration des freien Phenytoins, als der pharmakologisch wirksamen Fraktion, zu bestimmen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Die nichtlineare Eliminationskinetik erfordert zusätzliche Konzentrationsbestimmungen bei Dosiserhöhungen.

**Literatur.** Hannak D, Külpmann WR, Hallbach J (2002) Antiepileptika. In: Külpmann WR (Hrsg) Klinisch-toxikologische Analytik. Wiley-VCH, Weinheim, S 225–236

## pH-Gradient

► Isoelektrische Fokussierung

## PHI

► Phosphohexose-Isomerase

## Phi-Chromosom, t(9;22)

► Philadelphia-Chromosom

## Philadelphia-Chromosom

**Synonym(e).** Phi-Chromosom, t(9;22)

**Englischer Begriff.** Philadelphia chromosome

**Definition.** Aberrantes Chromosom 22 als Ergebnis der reziproken Translokation t(9;22).

**i** Das Philadelphia-Chromosom ist das Ergebnis der reziproken Translokation zwischen der Region 1 Bande 1 des langen Arms des Chromosoms 22 (22q11) und der Region 3 Bande 4 des langen Arms des Chromosoms 9 (9q34). Dabei fusioniert das Protoonkogen „c-abl“ des Chromosoms 9 mit der „breakpoint cluster region (bcr)“ des Chromosoms 22. Dadurch entsteht ein Fusionsgen, welches ein Fusionsprotein mit Tyrosinkinase-Aktivität codiert. In Abhängigkeit vom Bruchpunkt im bcr-Gen können 3 aberrante Tyrosinkinasen differenziert werden: Das 210 kD Protein (P210<sup>bcr-abl</sup>) bei der chronisch myeloischen Leukämie, das 190 kD Protein (P190<sup>bcr-abl</sup>) bei Patienten mit ALL und selten bei CML-Patienten mit ausgeprägter Monozytose, oder sehr selten das 230 kD Protein (P230<sup>bcr-abl</sup>) bei der chronischen Neutrophilenleukämie.

**Literatur.** Deininger MW, Goldman JM, Melo JV (2000) The molecular biology of chronic myeloid leukaemia. Blood 96:3343–3356

## Phlorogluzin-Probe nach Tollens

► Tollens-Probe

## Phosphat

**Synonym(e).** Anorganisches Phosphat

**Englischer Begriff.** phosphate

**Definition.** Anion mit wichtiger Funktion als Puffersubstanz (vor allem intrazellulär und im Urin), als Baustein für die Knochensubstanz und als Bestandteil wichtiger Komponenten des Zellstoffwechsels.

**Struktur.** Hydrogenphosphat  $\text{HPO}_4^{2-}$ ; Dihydrogenphosphat  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$

**Molmasse.** 96,93 g ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ); 95,93 g ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ); 94,93 g ( $\text{PO}_4^{3-}$ )

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Aufnahme und Bedarf

Tägliche Phosphoraufnahme 30–50 mmol/Tag (0,9–1,5 g), vorwiegend aus Milch und Milchprodukten, Fleischwaren und Gemüse. 75 % davon werden unter Einwirkung von Vitamin D im Jejunum absorbiert, der Rest mit den Faeces ausgeschieden.

Bestand

Bei 70 kg Körpergewicht etwa 25000 mmol (ca. 800 g Phosphor), davon rasch austauschbar 40 mmol.

Verteilung

Knochen (als kristalliner Hydroxylapatit): 85 %

IZR: 14 %

EZR: < 1 %

Die Phosphate sind die Hauptanionen im IZR (z.B. 130–140 mmol/L in Muskelzellen), teils in anorganischer Form, überwiegend aber in organischer Bindung als Phospholipide, Phosphoproteine, NADP, erythrozytäres 2,3-Diphosphoglycerat, Nucleinsäuren und energiereiche Organophosphate (ATP, Creatinphosphat).

Ausscheidung

Mit dem Urin etwa 25 mmol/Tag, mit den Faeces 15 mmol/Tag

Fractionen des anorganischen Phosphats im Plasma

- An Protein gebunden: 10 %
- Komplex gebunden mit Na, Ca und Mg: 35 %
- Freie Phosphationen: 55 %

Die freien Phosphationen bestehen bei pH 7,4 zu 80 % aus  $\text{HPO}_4^{2-}$  und zu 20 % aus  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ .

**Funktion und Pathophysiologie.** Die extrazelluläre Phosphatkonzentration wird durch die Nieren reguliert.  $\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  und komplexgebundenes Phosphat werden als „ultrafiltrierbares Phosphat“ glomerulär filtriert und zu 90 % im proximalen Tubulus sowie zu etwa 10 % distal reabsorbiert. Die Reabsorption erfolgt durch Natrium-Phosphat-Cotransporter. Diese werden durch Parathormon gehemmt.

Faktoren, die die Phosphatausscheidung fördern:

- PTH, PTHrP, Calcitonin, Glukokortikoide, Diuretika sowie eine erhöhte Phosphataufnahme.

Faktoren, die die tubuläre Phosphatreabsorption fördern:

- Insulin, Wachstumshormon, Vitamin D sowie verminderte Phosphataufnahme.

**Folgen von Hypo- und Hyperphosphatämie**

**Hypophosphatämien**, die zu klinischen Symptomen führen, sind selten. Akut entstanden, führen sie zu zentralnervösen Störungen (Apathie, Delirium, Krämpfe, Neuropathien), Myopathie, Herzinsuffizienz, hämolytischer Anämie. Bei der chronischen Form stehen Osteomalazie, Skelett- und Herzmuskelstörungen im Vordergrund.



**Hyperphosphatämie** kann durch Überschreiten des Ionenprodukts zur Bildung von schwer löslichen Calciumphosphatverbindungen und damit einerseits zur Hypokalziämie mit der Gefahr der Tetanie und andererseits zu Weichteilverkalkungen (Nieren, periartikuläre Gewebe, Muskulatur, Cornea) führen.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Heparinplasma (P), Serum (S): Abtrennung von Erythrozyten innerhalb 2 Std. Hämolytisches Material unakzeptabel. Urin: Sammlung über einen definierten Zeitraum zur Berechnung von Funktionsgrößen wie ▶ **Phosphatclearance** (CP), fraktionelle tubuläre Rückresorption (TRP) oder Schwellenwert der Phosphatexkretion (TmP/GFR). Zur ersten Urinportion einer 24 Std.-Sammelperiode 25 ml HCl (6 mol/L) geben und die weiteren Urinportionen hinzumischen, bei kürzeren Intervallen entsprechend weniger HCl.

**Probenstabilität.** Plasma, Serum: Bei 25 °C 1 Tag, bei 4–8 °C 4 Tage, bei –20 °C 1 a.

**Präanalytik.** Wegen ausgeprägtem zirkadianen Rhythmus und Nahrungseinfluss Blutabnahme am Morgen nach nächtlicher Nahrungskarenz.

#### Analytik.

- Ammoniummolybdat-Methode: Phosphate bilden mit Ammoniummolybdat ein Gemisch komplexer Verbindungen, die mit geeigneten Reduktionsmitteln zu Molybdänblau reduziert werden. Extinktionsmessung bei 570–650 nm. Weit verbreitetes, in Analysenautomaten integrierbares Verfahren mit mehreren Modifikationen.
- Enzymatischer Farbstest: Durch Nucleosid-Phosphorylase katalysierte Umsetzung von Phosphat mit Inosin unter Bildung von Hypoxanthin, dessen Oxidation zu Harnsäure und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Peroxydasereaktion mit 4-Aminophenazon unter Bildung eines photometrierbaren Farbstoffs.

**Phosphat · Tab. 1.** Qualitätssicherung für Messungen des anorganischen Phosphats (für Deutschland)

Material	Max. zulässige Unpräzision (%)	Max. zulässige Unrichtigkeit (%)
Plasma, Serum	5,0	8,0
Urin	6,0	10,0

**Konventionelle Einheit.** mg/dL

**Internationale Einheit.** mmol/L

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.** 0,323

**Referenzbereich — Erwachsene.** P/S-Phosphat: 0,85–1,45 mmol/L

**Referenzbereich — Kinder.** P/S-Phosphat:  
 Neugeborene: 1,45–2,90 mmol/L  
 1 Tag–30 Tage: 1,25–2,50 mmol/L  
 1 m–12 m: 1,15–2,15 mmol/L  
 1 a–6 a: 1,00–1,95 mmol/L  
 7 a–12 a: 1,00–1,85 mmol/L  
 13 a–18 a: 0,85–1,60 mmol/L  
 P = Plasma, S = Serum, U = Urin, a = Jahre

**Indikation.** Nierenkrankheiten, dialysepflichtige Patienten, Urolithiasis, Knochenkrankheiten, Muskelschwäche, Krankheiten von Schilddrüse und Nebenschilddrüsen,

Vitamin D-Mangel, Alkoholismus, parenterale Ernährung.

#### Interpretation.

##### Vorkommen der Hypophosphatämie

Verminderte Aufnahme:

- Mangelernährung, Alkoholismus, fehlerhafte parenterale Ernährung
- Vitamin D-Mangel, Antacida mit Aluminiumhydroxid, Malabsorption
- Erbrechen, Diarrhoe.

Renale Verluste:

- Hyperparathyreoidismus, PTHrP bei Tumoren
- Phosphatdiabetes, oft im Rahmen des Fanconi-Syndroms.

Phosphat-Umverteilung: P → IZR:

- Anabolismus, postoperative Glukoseinfusionen
- Diabetische Ketoacidose während Rehydrierung und Insulintherapie
- Zellproliferation bei Hämoblastosen.

##### Vorkommen der Hyperphosphatämie

Vermehrte Phosphataufnahme (bei gleichzeitig eingeschränkter renaler Exkretion):

- Vitamin D-Überdosierung
- Kuhmilchgabe bei Säuglingen
- Phosphathaltige Klistiere.

Verminderte renale Ausscheidung (häufigste Ursache):

- Niereninsuffizienz
- Hypoparathyreoidismus, Pseudohypoparathyreoidismus.

Phosphat-Umverteilung: P → EZR:

- Zytostatische Therapie von Tumoren
- Rhabdomyolyse, Crush-Syndrom.

**Diagnostische Wertigkeit.** Hypophosphatämie: Klinisch relevant sind Konzentrationen unter 0,7 mmol/L. Werte unter 0,5 mmol/L führen zu den beschriebenen klinischen Erscheinungen. Hyperphosphatämien über 2,0 mmol/L sind gefährlich. Sie werden vor allem durch ihre Wirkung auf den Calciumhaushalt (hypokalziämische Tetanie und Kalzifikationen) klinisch manifest. Gefahr von Gewebsverkalkungen kann durch das ▶ **Calcium-Phosphat-Produkt** erkannt werden.

**Literatur.** Kurokawa K, Levine BS, Lee DBN, Massry SG (1985) Physiology of Phosphorus Metabolism and Pathophysiology of Hypophosphatemia and Hyperphosphatemia. In: Arieff AI, DeFronzo RA (eds) Fluid, Elektrolyte and Acid-Base Disorders. Churchill Livingstone, New York

## Phosphat im Urin

**Synonym(e).** Anorganisches Phosphat im Urin

**Englischer Begriff.** phosphate in urine, phosphaturia

**Definition.** Ausscheidungsrate anorganischer Phosphate im Urin

**Struktur.** ▶ Phosphat

**Molmasse.** ▶ Phosphat

**Funktion und Pathophysiologie.** Anorganische Phosphate werden glomerulär frei filtriert und zu 85–95 % proximal tubulär reabsorbiert. Die Ausscheidungsrate entspricht 5–15 % der glomerulär filtrierten Menge. Die Phosphatresorption ist abhängig von Parathormon, Calcitonin (hemmen), Vitamin D, Wachstumshormon (fördern). Damit wird die Phosphatausscheidung bei Hyperparathyreoidismus und Calcitoninbildenden Tumoren gesteigert. Phosphate können auch die Grundlage für

Harnsteinbildung sein, wenn alkalischer Harn-pH vorliegt (z.B. bei Pyelonephritis).

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** 24 Std. Urin, für die Berechnung der tubulären Resorption 2–4 Std. Urin, angesäuert

**Analytik.** Siehe Phosphat

**Konventionelle Einheit.** mg/L, mg/24 Std.

**Internationale Einheit.** mmol/L, mmol/24 Std.

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.** 0,0323

**Referenzbereich — Erwachsene.** 13–42 mmol/24 Std. fraktionelle tubuläre Resorption > 85 % (> 0,85)

**Indikation.** Im Rahmen der ▶ **Steinmetaphylaxe**, bei Kindern zum Ausschluss einer renal tubulären Resorptionsstörung. Nur noch selten benötigt, da Hormonmessungen aussagekräftiger.

**Interpretation.** Bei Trägern von Struvitsteinen sollte die Phosphatausscheidung < 35 mmol/24 Std. sein und der pH < 8,2 gehalten werden.

**Diagnostische Wertigkeit.** Der diagnostische Wert hat wegen der vielen biologischen Einflussgrößen abgenommen und wurde durch spezifischere Diagnostikmöglichkeiten ersetzt (z.B. PTH-Messung). Auch bei Steinträgern überwiegt die Vermeidung steinbildender Faktoren, insbesondere von Infektionen sowie die Einhaltung des pH-Wertes.

**Literatur.** Soldin SJ, Rifai N, Hicks JMB (1995) *Biochemical Basis of Pediatric Disease*. 2. edn. AACCC Press, Philadelphia  
 Hesse A, Jähnen A, Klocke K, Nolde A, Scharrel O (1994) *Nachsorge bei Harnsteinpatienten*. Gustav-Fischer-Verlag, Jena Stuttgart

## Phosphatase, alkalische

**Synonym(e).** EC 3.1.3.1; AP

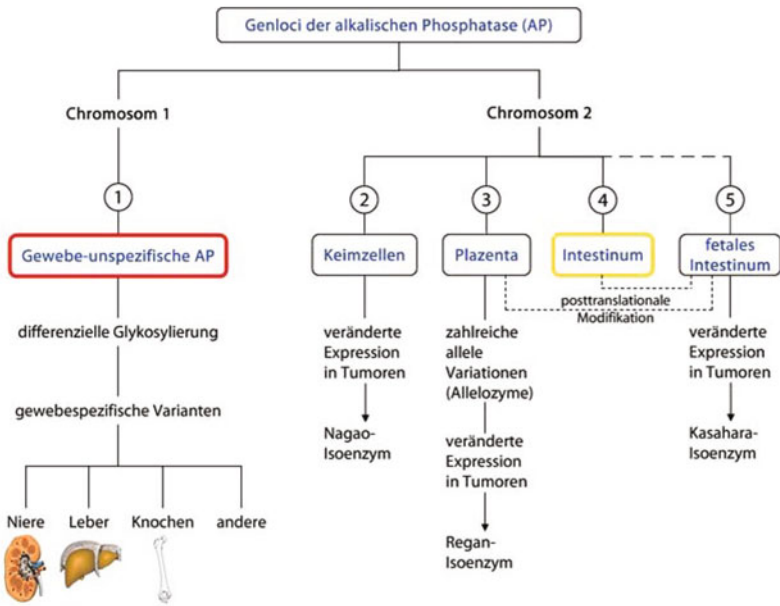
**Englischer Begriff.** alkaline phosphatase, orthophosphoric-monoester phosphohydrolase [alkaline optimum]

**Definition.** AP ist eine Familie von nahezu ubiquitär vorkommenden Isoenzymen, die die Hydrolyse einer großen Vielfalt natürlicher und synthetischer Phosphatester bei einem alkalischen pH-Optimum (pH 9 bis 10) hydrolysiert und deren physiologische Funktionen bisher nicht sicher bekannt sind.

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Alle Isoenzyme der AP sind Glykoproteine, die divalente Kationen wie  $Mg^{2+}$  und  $Zn^{2+}$  für ihre Aktivität benötigen. Sie sind immunologisch distinkt und haben verschiedene physikochemische Eigenschaften aber überlappende Substratspezifitäten. AP wird von vier differenten Genloci auf zwei separaten Chromosomen (siehe Abb. 1):

- Gen, welches für die AP-Isoenzyme von Leber, Knochen, Erst-Trimesterplazenta und Niere codiert (gewebeunspezifische AP) kodiert
- Gen, welches für AP von Dritt-Trimesterplazenta und Intestinum kodiert
- Gen, welches für eine zweite intestinale alkalische Phosphatase kodiert
- Gen, welches für die fetale intestinale alkalische Phosphatase kodiert.

Neben den durch vier separate Gene kodierten Isoenzymen treten durch posttranslationale Modifikationen wie partielle Proteolyse, Glykosylierungen und Lipidbindungen immunologisch (bis zu 16) distinkte Isoformen und Varianten auf. AP kommt praktisch in allen Geweben und Körperflüssigkeiten (Serum, Urin, Galle, Lymphe) vor, relativ hohe spezifische Aktivitäten finden sich in Leber (Hepatozyten und Gallengangsepithelien), Knochen (Osteoblasten), Intestinum (Mikrovilli der intestinalen Mukosa), Plazenta, Niere (proximaler Tubulus) und Leukozyten. AP ist über einen Glykan-Phosphatidylinositol(GPI)-Anker an Plasmamembranen (sinusoidale und kanalikuläre



Phosphatase, alkalische - Abb. 1



Membranbereiche der Leberzellen) gebunden. Eine Inositol-spezifische Phospholipase D kann AP aus dem GPI-Anker freisetzen.

Die im Einzelnen noch unklaren Funktionen werden in folgenden Bereichen vermutet: Kalzifikation des Knochens (Osteoblasten), Regulation der sekretorischen Aktivität des Gallengangsepithels der Leber, Regulation der Lipidresorption und des Lipidtransportes im Dünndarm (fettreiche Mahlzeiten erhöhen die AP-Aktivität im Blut), Entgiftung von ▶ **Endotoxin** (Lipopolysaccharide der Gram-negativen Bakterien) durch Phosphathydrolyse. In der Zirkulation gesunder Probanden ist vorwiegend Leber- und Knochen-AP vorhanden, deren fraktioneller Anteil altersabhängig variiert (Knochen-AP bei Kindern und in der Adoleszenz in Abhängigkeit vom Knochenwachstum erhöht). In der Schwangerschaft ab dritten Monat ist die AP-Aktivität auf etwa das 2 bis 3fache des oberen Normbereiches erhöht. Probanden der Blutgruppen B und 0 haben einen relativ hohen Anteil des intestinalen Isoenzym in der Zirkulation, besonders nach fettreicher Mahlzeit. Die Halbwertszeit der AP in der Zirkulation liegt zwischen 3 und 7 Tagen. Die Isoformen werden unterschiedlich schnell eliminiert, vorwiegend über den Asialoglykoproteinrezeptor der Hepatozyten.

**Funktion und Pathophysiologie.** Bei cholestatischen (hepatobiliären) Lebererkrankungen benigner und maligner Ursache kommt es über die Retention von ▶ **Gallensäuren** zur Induktion der AP in Hepatozyten und Gallengangsepithel, die das Enzym über gelockerte tight junctions nach Spaltung des GPI-Ankers durch Plasma-Phospholipasen in die Zirkulation abgeben. Dort kommt es auch als hochmolekularer, an ▶ **Lipoprotein X** gebundener Komplex oder als partikuläres Fragment, an Plasmamembran gebunden vor (partikuläre Form). Die partikuläre Form könnte Ausdruck eines Membran-sheddings unter dem Einfluss retinierter Gallensäuren (Detergenzien) sein und enthält häufig ▶ **5-Nukleotidase**- und ▶ **γ-Glutamyltransferase**-Aktivität. In malignen Geweben kommt es zur Expression weiterer Isoenzyme wie Nagao-, Regan- und Kasahara-Isoenzym (ektopische Synthese durch Tumoren).

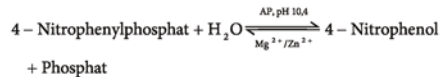
**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Heparin-Plasma (kein EDTA-, Fluorid-, Citrat- und Oxalat-Plasma)

**Probenstabilität.** Bei Raumtemperatur und 4 bis 8 °C über 7 Tage kein Aktivitätsabfall, bei -20 °C mindestens 2 Monate stabil. Es kann zu lagerungsabhängigen Aktivitätsanstiegen bei Raumtemperatur kommen.

**Präanalytik.** Patient sollte 12 h nüchtern sein.

Komplexierende Antikoagulantien (Citrat, Oxalat, EDTA) führen zu starken Aktivitätsverlusten durch Bindung des Cofaktors Mg<sup>2+</sup>.

**Analytik.** Für die Aktivitätsbestimmung der AP sind zahlreiche Methoden und deren Modifikationen beschrieben worden. Eine IFCC-Standardmethode ist 1983 empfohlen worden:



In einem 2-Amino-2-methyl-1-propanol-Puffer (pH 10,4) wird die Aktivität der AP in Anwesenheit von aktivierendem Mg<sup>2+</sup> durch die Hydrolyse des farblosen 4-Nitrophenylphosphats zu Phosphat und 4-Nitrophenol gemessen, welches bei alkalischem pH eine intensiv gelbe Farbe aufweist. Die Bildungsrate des 4-Nitrophenols bei 37 °C ist der Aktivität der alkalischen Phosphatase proportional und wird kontinuierlich kolorimetrisch über den Absorptionsanstieg bei 405 nm bestimmt. Die Methode ist präzise (VK <1 %), praktikabel und gut mechanisierbar.

Zur Differenzierung der Isoenzyme und Isoformen dienen folgende Methoden (siehe Tabelle 1):

- Elektrophorese und isoelektrische Fokussierung (auch in Kombination mit Lektinaffinitätstrennung)
- differenzielle Inaktivierung durch Hitze (nur Plazenta-AP ist weitestgehend stabil bei 65 °C für 10 min)
- differenzielle Inhibierung durch Inhibitoren wie L-Phenylalanin (hemmt Plazenta-AP und Intestinal-AP), Lävamisol (hemmt Leber-Knochen-Niere-AP), Homoarginin (hemmt Plazenta-AP und Intestinal-AP nur gering) u.a.
- Präzipitation mit Lektinen (Weizenkeimlektin)
- Immunnhibition
- HPLC-Trennung.

**Referenzbereich — Frauen.** IFCC-Standardmethode bei 37 °C: 35 bis 104 U/L (0,58 bis 1,74 µkat/L)

**Referenzbereich — Männer.** IFCC-Standardmethode bei 37 °C: 40 bis 129 U/L (0,67 bis 2,15 µkat/L)

**Referenzbereich — Kinder.** IFCC-Standardmethode bei 37 °C; s. Tab. 3.

#### Indikation.

- Diagnose und Identifizierung von Skeletterkrankungen, die primär charakterisiert sind durch eine erhöhte Osteoblasten- und Chondroblastenaktivität
- Diagnose hepatobiliärer Erkrankungen mit Gallengangsobstruktion und Cholestase durch maligne oder benigne Prozesse
- Verlaufskontrolle der Vitamin-D-Substitution bei der Behandlung der Rachitis
- Zusatzdiagnostik von malignen Tumoren mit Knochen- und/oder Lebermetastasen
- Verlaufskontrolle der Plazentafunktion bei bedrohlichen Trimesterschwangerschaften
- Verlaufskontrolle der transitorischen Hyperphosphatasämie bei Kindern.

**Interpretation.** Erhöhungen der AP-Aktivität sind differenzialdiagnostisch bei den in Tabelle 2 aufgeführten Erkrankungen und Einflüssen zu berücksichtigen. Eine Zurückführung der AP-Erhöhung auf das involvierte Organ oder Gewebe ist durch Zusatzbestimmungen weiterer Kenngrößen (z.B. ▶ **Leucin-Arylamidase**, ▶ **γ-Glutamyltransferase**) oder durch Bestimmung von AP-Isoenzy-

**Phosphatase, alkalische · Tab. 1.** Inhibitoren der AP-Isoenzyme und -Isoformen. Die für 50%ige Hemmung unter Standardbedingungen notwendigen Konzentrationen [mmol/L] sind angegeben (Harris, 1989)

Inhibitor	Gewebeunspez. AP		
	Leber, Knochen, Niere	Intestinal-AP	Plazenta-AP
L-Phenylalanin	31,0	0,8	1,1
L-Homoarginin	2,7	40,0	>50
Lävamisol	0,03	6,8	1,7

**Phosphatase, alkalische - Tab. 2.** Erkrankungen mit veränderter Aktivität der alkalischen Phosphatase (AP) im Serum

Hyperphosphatasämie	Hypophosphatasämie
Lebererkrankungen <ul style="list-style-type: none"> <li>● Extrahepatische Cholestase</li> <li>● Hepatozelluläre Schädigungen</li> <li>● Cholangitis, Cholangiolitis</li> <li>● Lebertumoren</li> </ul> Osteopathien mit erhöhter Osteoblastenaktivität <ul style="list-style-type: none"> <li>● Ossäre Stoffwechselstörungen</li> <li>● Hyperparathyreoidismus</li> <li>● Osteomalazie (nicht bei Osteoporose)</li> <li>● Ostitis deformans Paget</li> </ul> Ossäre Schädigungen <ul style="list-style-type: none"> <li>● Metastasen</li> <li>● Osteogenes Sarkom</li> <li>● Myelom</li> <li>● Frakturheilungen</li> </ul> Nierenerkrankungen <ul style="list-style-type: none"> <li>● Nephrogene Rachitis</li> </ul> Rachitis Fanconi-Syndrom Medikamente z.B. Chlorpromazin Gravidität (letztes Trimenon)	Hereditäre, infantile AP-Defizienz Hypothyreoidismus Kretinismus Achondroplasie Schwere Anämie Zinkmangel

men möglich. Die makromolekulare Heterogenität der AP, insbesondere die an Lipoprotein X gebundene und die partikuläre (membranhaltige) Form ist bei cholestatischen Lebererkrankungen prominent. Die ektope Expression von Reagan-, Kasahara- und Nagao-Isoenzymen kann als unterstützender Tumormarker bei neoplastischen Erkrankungen differenzialdiagnostisch herangezogen werden.

**Literatur.** Tietz NW, Rinker AD, Shaw LM (1983) IFCC Methods for the Measurement of Catalytic Concentration of Enzymes, Part 5. IFCC Method for Alkaline Phosphatase. *J Clin Chem Clin Biochem* 21:731–748  
 Moss DW (1992) Perspectives in alkaline phosphatase research. *Clin Chem* 38:2486–2492  
 Harris H (1989) The human alkaline phosphatases: what we know and what we don't know. *Clin Chim Acta* 186:133–150

**Phosphatase, alkalische - Tab. 3**

Kinder, 1 Tag	< 250 U/L	4,17 µkat/L
Kinder 2 bis 5 Tage	< 231 U/L	3,84 µkat/L
Kinder, 6 Tage bis 6 Monate	< 449 U/L	7,49 µkat/L
Kinder, 7 bis 12 Monate	< 462 U/L	7,69 µkat/L
Kinder, 1 bis 3 Jahre	< 281 U/L	4,67 µkat/L
Kinder 4 bis 6 Jahre	< 269 U/L	4,48 µkat/L
Kinder, 7 bis 12 Jahre	< 300 U/L	5,00 µkat/L
Jugendliche, 13 bis 17 Jahre (m)	< 390 U/L	6,51 µkat/L
Jugendliche, 13 bis 17 Jahre (w)	< 187 U/L	3,11 µkat/L

**Phosphatase, prostataspezifische saure**

**Synonym(e).** PAP; SP

**Englischer Begriff.** prostatic acid phosphatase

**Definition.** Die Prostata-spezifische saure Phosphatase ist eine Tartrat-hemmbarer Isoform der sauren Phosphatase (► Phosphatase, saure) mit einem Wirkungsoptimum zwischen pH 4,5 und 6,0.

**Struktur.** Die Prostata-spezifische saure Phosphatase (SP) ist ein 100 kD schweres Glykoprotein, das aus zwei identischen Untereinheiten aufgebaut ist.

**Molmasse.** 100 kD

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Die saure Phosphatase lässt sich unterteilen in eine Gruppe Tartrat-resistente (aus Osteoklasten) und Tartrat-hemmbarer Phosphatasen (aus Thrombozyten und Prostata). Die Isoformen sind v.a. in den Lysosomen lokalisiert und spalten Phosphatester bei einem pH <7,0.

**Funktion und Pathophysiologie.** Während die Tartrat-resistente saure Phosphatase im Serum physiologischerweise bei Heranwachsenden und pathologisch bei Erwachsenen mit Knochenabbau und -umbau erhöht ist, wird die Tartrat-hemmbarer Prostata-spezifische saure Phosphatase vermehrt bei Prostatahyperplasie, Prostatitis und beim Prostatakarzinom ins Serum freigesetzt.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Plasma (kein Heparin und Oxalat)

**Analytik.** Enzymimmunoassay (EIA), Radioimmunoassay (RIA), Immunradiometrischer Assay (IRMA)

**Konventionelle Einheit.** µg/L

**Referenzbereich — Männer.** Serum: 95 %-Perzentile 1,8 µg/L (methodenabhängig)

**Indikation.** Verdacht auf Prostatakarzinom (heute durch ► Prostataspezifisches Antigen ersetzt)



**Interpretation.** Erhöhte Werte der Tartrat-hemmbar sauren Phosphatase können Indikatoren von Erkrankungen des retikuloendothelialen Systems sowie des Prostatakarzinoms sein. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass jede Manipulation der Prostata (rektale Untersuchung, Blasen-Katheterisierung, Fahrradfahren etc.) sowie eine Hyperplasie oder Entzündung der Prostata eine vermehrte Freisetzung der sauren Phosphatase bedingen können. Aufgrund des besseren Sensitivitäts-Spezifitätsprofils wird heutzutage bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom anstelle der Gesamt-SP oder der Tartrat-hemmbar sauren SP die Bestimmung des ▶ **Prostata-spezifischen Antigens (PSA)** bevorzugt.

**Diagnostische Wertigkeit.** Verdacht auf Prostatakarzinom (heute durch PSA ersetzt)

**Literatur.** Thomas L (2005) Saure Phosphatase. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 118–120

## Phosphatase, saure

**Synonym(e).** SP

**Englischer Begriff.** acid phosphatase

**Definition.** Die saure Phosphatase des Serums stellt eine Gemisch aus fünf Isoenzymen dar, mit einer maximalen enzymatischen Aktivität bei einem pH <7,0.

**Struktur.** Die saure Phosphatase lässt sich unterteilen in eine Gruppe Tartrat-resistente (aus Osteoklasten) und Tartrat-hemmbar sauren Phosphatasen (aus Thrombozyten und Prostata).

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Die Isoformen der sauren Phosphatase stammen aus Thrombozyten, Erythrozyten, Zellen des retikuloendothelialen Systems, Knochen und Prostata. Sie sind v.a. in den Lysosomen lokalisiert und spalten Phosphatester bei einem pH <7,0.

**Funktion und Pathophysiologie.** Die Tartrat-resistente saure Phosphatase im Serum ist physiologischerweise bei Heranwachsenden und pathologisch bei Erwachsenen mit Knochenabbau und -umbau, z.B. bei Frauen mit metastasierenden Karzinomen erhöht. Die Tartrat-hemmbar saure Phosphatase wird vermehrt bei Prostatahyperplasie, Prostatitis und beim Prostatakarzinom ins Serum freigesetzt.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Plasma (kein Heparin und Oxalat)

**Referenzbereich — Erwachsene.** 4,8 bis 13,5 U/L (methodenabhängig)

### Indikation.

- Verdacht auf Karzinome und Metastasen des Knochens
- Morbus Gaucher

**Interpretation.** Erhöhte Werte der sauren Phosphatase können Indikatoren von Erkrankungen des Skelettsystems, des retikulo-endothelialen Systems sowie des Prostatakarzinoms sein. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass jede Manipulation der Prostata (rektale Untersuchung, Blasen-Katheterisierung, Fahrrad fahren etc.) sowie eine Hyperplasie oder Entzündung der Prostata eine vermehrte Freisetzung der sauren Phosphatase bedingen können. Aufgrund des besseren Sensitivitäts-Spezifitätsprofils wird heutzutage bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom anstelle der Gesamt-SP oder der Tartrat-hemmbar sauren SP die Bestimmung des ▶ **Prostata-spezifischen Antigens (PSA)** bevorzugt.

### Diagnostische Wertigkeit.

- Verdacht auf Karzinome und Metastasen des Knochens
- Morbus Gaucher (Sphingolipidose)

**Literatur.** Thomas L (2005) Saure Phosphatase. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 118–120

## Phosphatase-Reaktion

**Synonym(e).** Saure Phosphatase-Reaktion; SP

**Englischer Begriff.** phosphatase reaction

**Definition.** Zytochemische Methode zum Nachweis einer sauren Phosphatase-Aktivität in Leukozyten.

**Physikalisch-chemisches Prinzip.** Das Enzym Saure Phosphatase katalysiert die Hydrolyse von Phosphateestern im sauren Milieu. Im Testansatz wird Naphthol-AS-BI-Phosphat zu Naphthol-AS-BI umgesetzt, das mit einem Diazoniumsalz zu einem rotbraunen Azofarbstoff reagiert und ausfällt. Wird dem Testansatz Di-Natriumtartrat zugesetzt, kann die tartrathemmbar saure Phosphatase abgegrenzt werden.

**Einsatzgebiet.** Zytochemische Differenzierung von

- T-lymphoblastischen Zellen
- Haarzellen bei der Haarzelleukämie; nach Zugabe von Tartrat zeigen nur die Zellen der Haarzelleukämie, die das tartratresistente Isoenzym 5 enthalten, eine positive Reaktion

**Untersuchungsmaterial.** Ausstrichpräparat des peripheren Blutes oder Knochenmarks.

**Fehlermöglichkeit.** Färbelösungen nicht frisch.

**Praktikabilität/Automatisierung/Kosten.** Handmethode, die Färbelösung muss immer frisch angesetzt werden.

**Bewertung/Methodenhierarchie (allg.).** Die Methode wird nur noch selten angewandt, da zur Identifizierung der T-lymphoblastischen Zellen und Haarzellen spezifischere Methoden (Immunphänotypisierung) zur Verfügung stehen.

**Literatur.** Löffler H (1991) Zytochemische Methoden. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzell Diagnostik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 194–195

## Phosphat-Clearance

**Englischer Begriff.** clearance of phosphate

**Definition.** Die Phosphat-Clearance ( $C_p$ ) und die von ihr abgeleitete prozentuale tubuläre Phosphatrückresorption (TRP%) sind Funktionsgrößen zur Darstellung der hormonellen (PTH) und tubulären Einflüsse auf die renale Phosphatelimination.

**i** Die Phosphatausscheidung mit dem Urin (▶ **Phosphat**) ist stark von der enteralen Phosphataufnahme, ferner vom Knochenstoffwechsel, der GFR und von renal-tubulären Prozessen abhängig. Die dadurch bedingte Einschränkung ihrer differentialdiagnostischen Bedeutung führte zur Einführung von Clearance-Methoden.

### Phosphat-Clearance ( $C_p$ )

**Berechnung:**

$$C_p = \frac{U_p \times V}{P_p \times t}$$

$U_p$ : Phosphatkonzentration im Urin [mmol/L];  $V$ : Urinvolumen;  $P_p$ : Phosphatkonzentration im Plasma [mmol/L];  $t$ : Urin-Sammelperiode [min].

Durchführung: Zwei Sammelperioden von je 1 Std. Der nüchterne Proband trinkt 1 Std. vor Beginn 500 ml und während der ersten Sammelperiode 250 ml Tee. Blutabnahme zur Phosphatbestimmung am Ende der 1. Sammelperiode.

Analytik und Präanalytik siehe ▶ **Phosphat**.

Referenzintervall: 5,4–16,2 ml/min

**Interpretation:**

Erhöht bei:

- Hyperparathyreoidismus
- Phosphatdiabetes
- Renal-tubulärer Acidose
- Vermehrter Zufuhr von Phosphat und NaCl.

Erniedrigt bei:

- Hypoparathyreoidismus
- Akromegalie
- Akutes und chronisches Nierenversagen
- Gravidität, Laktation und Wachstumsschübe.

**Prozentuale tubuläre Phosphatrückresorption (TRP%)**

Sie setzt die Phosphatrückresorption in Beziehung zur Kreatinin-Clearance.

**Berechnung:**

$$\text{TRP} [\%] = \left[ 1 - \frac{C_p}{C_{cr}} \right] \times 100$$

Siehe Abb. 2 ( $C_{cr}$  ist die Kreatinin-Clearance).

Setzt man die Ausdrücke für  $C_p$  und  $C_{cr}$  ein, kürzen sich  $V$  und  $t$  hinweg und TRP kann ohne den Aufwand der Urinsammlung aus den Phosphat- und Kreatininkonzentrationen in Plasma und Spontanurin bestimmt werden.

$$\text{TRP} [\%] = \left[ 1 - \frac{U_p \times P_{cr}}{P_p \times U_{cr}} \right] \times 100$$

$P_{cr}$ : Kreatininkonzentration im Plasma [mmol/L];  $U_{cr}$ : Kreatininkonzentration im Urin [mmol/L].

Referenzintervall: 82–90 %

**Interpretation:**

Erniedrigt bei:

- Primärem Hyperparathyreoidismus
- Phosphatdiabetes
- Renal-tubuläre Acidose.

TRP hat gegenüber der Phosphat-Clearance neben der einfacheren Durchführung den Vorteil, dass mit  $C_{cr}$  die Nierenfunktion berücksichtigt wird. Die Abhängigkeit von der Phosphatzufuhr besteht jedoch auch hier. So kann beim Gesunden Phosphatentzug zu erhöhten und Phosphatbelastung zu erniedrigten Werten führen.

Aus Plasmaphosphat und TRP kann nomographisch die *Nierenschwelle für Phosphat (T<sub>MP</sub>/GFR)* abgeleitet werden (vgl. Walton und Bijvoet 1975).

**Literatur.** Walton RJ, Bijvoet OLM (1975) Nomogram for Derivation of Renal Threshold Phosphate Concentration. *Lancet* II:309–311

## Phosphatidylethanolamin-Antikörper

▶ Phospholipid-Antikörper

## Phosphatidylinositol-Antikörper

▶ Phospholipid-Antikörper

## Phosphatidylserin-Antikörper

▶ Phospholipid-Antikörper

## Phosphatonine

▶ Fibroblast Growth Factor 23

## Phosphatstein

▶ Struvit

## Phosphohexose-Isomerase

**Synonym(e).** PHI

**Definition.** Die Phosphohexose-Isomerase ist ein glykolytisches Enzym, welches die Umwandlung von Glukose-6-Phosphat zu Fruktose-6-Phosphat katalysiert.

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Die Phosphohexose-Isomerase ist ein ubiquitär vorkommendes Enzym der Glykolyse. Bei Hämolyse wird es vermehrt aus Erythrozyten freigesetzt.

**Funktion und Pathophysiologie.** Die Phosphohexose-Isomerase ist im Serum erhöht bei verschiedenen malignen Karzinomen insbesondere im fortgeschrittenen Stadium, außerdem bei Herzinfarkt, akuter Hepatitis, Muskeldystrophie und perniziöser Anämie.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Plasma

**Analytik.** Enzymatischer Test

**Konventionelle Einheit.** U/L

**Referenzbereich — Erwachsene.** 15-75 U/L (methodenabhängig)

**Indikation.** Allgemeiner Aktivitätsmarker bei malignen Tumoren

**Interpretation.** Stark erhöhte Werte der Phosphohexose-Isomerase finden sich im Serum bei metastasierten gastrointestinalen, gynäkologischen, urologischen und pulmonalen Karzinomen, außerdem bei Herzinfarkt, akuter Hepatitis, Muskeldystrophie und perniziöser Anämie. Geringe bis mittelgradige Erhöhungen werden bei benignen Lungen-, Nieren-, Gallenblasen- und Pankreaserkrankungen beobachtet. Gegenüber heute standardisiert eingesetzten Tumormarkern bietet die PHI keinen Vorteil für die Diagnose, Differentialdiagnose oder das Therapiemonitoring.

**Diagnostische Wertigkeit.** Allgemeiner Aktivitätsmarker bei malignen Tumoren

**Literatur.** Lamerz R, Dati F, Feller AC et al (1998) Tumordiagnostik: Tumormarker bei malignen Erkrankungen. Behringwerke AG, Marburg

## Phospholipase A2

**Synonym(e).** EC 3.1.1.4; PLA

**Englischer Begriff.** phospholipase A2, lecithinase A, phosphatidylcholine 2-acylhydrolase

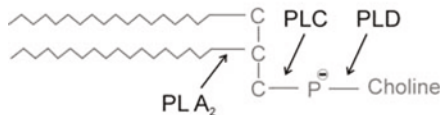
**Definition.** In den Azinuszellen des exkretorischen (digestiven) Pankreas vorkommendes Enzym der Gruppe von Phosphoglycerid-spezifischen Carbonsäure-Esterasen, deren Aktivität im Serum bei akuter Pankreatitis stark zunimmt und für die Pathogenese der Pankreatitis und (pulmonalen) Komplikationen gleichermaßen bedeutsam ist.

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Die Synthese erfolgt in den Azinuszellen des Pankreas: 80 % werden sezerniert, 20 % sind nicht sekretorische PLA. Vorkommen



in zahlreichen nicht pankreatischen Geweben und Zellen, z.B. Granulozyten, ▶ Makrophagen, ▶ Thrombozyten, Leber, Bienen- und Schlangengift. Pankreatische Sekretion in Form eines inaktiven Zymogens, was durch tryptische Abspaltung des N-terminalen Heptapeptids in aktive PLA der Molmasse 15,8 kD überführt wird. Es hat eine kompakte Struktur mit 6 bis 15 Disulfidbrücken, ist hitzestabil (5 min, 98 °C) und stabil in 8 mol/L Harnstoff, pH-Optimum liegt bei 8,5.

PLA ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Prostaglandinsynthese. Es katalysiert in Anwesenheit von Calcium die Esterhydrolyse in Position 2 von Phosphoglyceriden (z.B. Lecithin, Cephalin) in Lysophospholipide (z.B. Lysolecithin, Lysocephalin) und Fettsäure (siehe Abb. 1).



## Phosphatidylcholine

**Phospholipase A2, PLA** · Abb. 1 Substratabbau durch Phospholipase A2

**Funktion und Pathophysiologie.** Die systemischen toxischen Wirkungen werden durch Detergenzeffekte des Lysolecithins vermittelt: Zerstörung von Zellmembranen (Nekrosen) und Blutgefäßen (z.B. Azinus und Pankreasgangzellen), Histaminfreisetzung aus Mastzellen (Schock), sympathomimetische Wirkung durch Freisetzung von ▶ Katecholaminen, Hämolyse, Gefäßschäden, Zerstörung von Lungenstrukturen (respiratorisches distress Syndrom, ARDS) und Verminderung von Lungensurfactants. Lysolecithin hat große Bedeutung für die Pathogenese der akuten Pankreatitis.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum

**Probenstabilität.** Analyt ist bei 2 bis 4 °C für ca. 1 Woche stabil, langfristige Lagerung bei -20 °C.

### Analytik.

- Immunologische Bestimmung der Enzymkonzentration (-masse) mit zeitaufgelöstem Europium-Fluoreszenzimmunoassay: sensitiv, aufwändig.
- Katalytische Aktivitätsbestimmung: In einer Emulsion von Soja-Phosphatidylcholin werden langkettige Fettsäuren freigesetzt, deren Konzentration enzymatisch bestimmt wird: aufwändig, relativ unpräzise.

**Referenzbereich — Erwachsene.** Methode 1: 1,8 bis 9,2 µg/L; Methode 2: <10 U/L (<0,17 µkat/L)

### Indikation.

- Diagnostik der akuten Pankreatitis
- Beurteilung des Schweregrades und Prognose der akuten Pankreatitis.

**Interpretation.** Enzymaktivitätsanstieg ist bereits am ersten Tag der akuten Pankreatitis feststellbar, die Normalisierung erfolgt langsamer als die der ▶ Amylase. Hohe Anstiege bei akuter Pankreatitis, wobei die Amplitude der Aktivitätserhöhung einigen Studien zufolge mit dem Schweregrad korrelieren soll: bei interstitieller ödematöser Pankreatitis geringer als bei hämorrhagisch nekrotisierender Verlaufsform. Vorsichtige prognostische Beurteilung ist möglich, damit ist PLA hinsichtlich des klinischen Wertes dem ▶ Trypsinogen-Aktivierungspeptids (TAP) vergleichbar.

**Diagnostische Wertigkeit.** Anstiege sind nicht pankreaspezifisch, da auch bei Sepsis, Myokardinfarkt, malignen Tumoren und hämatologischen Erkrankungen feststellbar. Sensitivität für schwere alkoholische Pankreatitis 91 % und für Pankreaskarzinom 87 %.

**Literatur.** Büchler M, Malfertheiner P, Schädlich H et al (1989) Role of Phospholipase A2 in Human Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 97:1521–1526  
Six DA, Dennis EA (2000) The expanding superfamily of phospholipase A(2) enzymes: classification and characterization. *Biochim Biophys Acta* 1488:1–19

## Phospholipase C

**Englischer Begriff.** phospholipase C

**Definition.** Enzym, das Phospholipide in 1,2-Diacylglycerol und dem jeweils organischen Phosphatrest (Phosphatidylinositol, Phosphocholin etc.) spaltet.

Phospholipase C-Aktivität findet sich vorwiegend intrazellulär und ist dort meist in Signaltransduktionsprozesse involviert. Insbesondere die Generierung von Inositol-Triphosphat und Diacylglycerol aus Phosphatidylinositol ist von herausragender Bedeutung. Eine Reihe verschiedener Isoenzymfamilien, die mit den griechischen Buchstaben β, γ, δ und ε bezeichnet werden, ist bekannt. Die Regulation dieser Isoenzyme unterscheidet sich z.T. erheblich.

**Literatur.** Rebecchi MJ, Pentylala SN (2000) Structure, function, and control of phosphoinositide-specific phospholipase C. *Physiol Rev* 80:1291–1335  
Rhee SG (2001) Regulation of phosphoinositide-specific phospholipase C. *Annu Rev Biochem* 70:281–312

## Phospholipase D

**Englischer Begriff.** phospholipase D

**Definition.** Enzym, das Phospholipide in Phosphatidsäure und das am Phosphat kovalent gebundene Molekül (Cholin, seltener Inositol u.a.) spaltet.

Phospholipase D-Aktivität findet sich vorwiegend intrazellulär und ist dort u.a. in Signaltransduktion, Membrantransport und Zellzyklus involviert. Eine Reihe verschiedener Isoenzyme ist bekannt. Die Substratspezifität und Regulation dieser Isoenzyme unterscheidet sich z.T. erheblich.

**Literatur.** Exton JH (2002) Phospholipase D-structure, regulation and function. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 144:1–94  
Exton JH (2002) Regulation of phospholipase D. *FEBS Lett* 531:58–61

## Phospholipid Transferprotein

**Synonym(e).** Lipidtransferprotein II; PLTP

**Englischer Begriff.** phospholipid transfer protein

**Definition.** Glykoprotein mit ca. 80 kD scheinbarer Molmasse. Die Molmasse des nativen Polypeptids liegt bei ca. 54 kD. Funktion in Reifung und Stoffwechsel der High density Lipoproteine. Gehört in eine Familie mit Cholesterinestertransferprotein (CETP), Lipopolysaccharid Binding Protein (LBP) und Bactericidal permeability increasing protein (BPI).

PLTP transferiert Phospholipide zwischen Lipoproteinen, vor allem High density Lipoproteinen und trigly-

zereichen Lipoprotein oder Phospholipidvesikeln. Dadurch kann es die Struktur von HDL signifikant verändern. Dabei kommt es zur Vergrößerung von HDL-Partikeln, die dann lipidarmes ApoA-I abspalten können. Dieses wird als Prä- $\beta$ -HDL bezeichnet und ist ein ausgezeichneter Akzeptorpartikel für zelluläres Cholesterin. Damit erhält PLTP eine wichtige Funktion im Transport von überschüssigem Cholesterin von peripheren Zellen zur Leber. PLTP ist offenbar nicht spezifisch für einzelne Phospholipide. Assays zur PLTP-Bestimmung messen entweder die Transferaktivität des Proteins mit artefiziellen, radioaktiv markierten Substraten oder immunologisch die Masse. Zwischen Aktivität und Masse besteht keine Korrelation. Die Bestimmung der Aktivität ist komplex und schwer standardisierbar. Die PLTP-Konzentration bei gesunden, normolipämischen Individuen wird mit  $15,6 \pm 5,1$  (SD) mg/L angegeben.

**Literatur.** Huuskonen J, Okkonen VM, Jauhiainen M et al (2001) The impact of phospholipid transfer protein (PLTP) on HDL metabolism. *Atherosclerosis* 155:269–281

## Phospholipid-Antikörper

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen Phospholipide; aPL-Antikörper

**Englischer Begriff.** phospholipid autoantibodies

**Definition.** Antikörper gegen Phospholipide richten sich gegen Komplexe aus Phospholipiden und Plasmaproteinen.

**Struktur.** Grundbaustein der Phospholipide ist die Phosphatidsäure, bestehend aus einer Phosphorsäure verestert mit Glycerol und zwei Fettsäuren, die wiederum verestert ist mit einer polaren Gruppe (z.B. Serin, Glycerol). Handelt es sich bei der polaren Gruppe z.B. um Serin, so ist die Bezeichnung des Phospholipids Phosphatidylserin. Beim Cardiolipin sind zwei Phosphatidsäuren mit einem weiteren Glycerol verknüpft.

**Pathophysiologie.** Hintergrund: Phospholipid-Antikörper wurden zunächst als Störfaktoren bei infektionserologischen Untersuchungen entdeckt (Wassermann-Test, VRDL-Test). Erst in den 80er Jahren wurde erkannt, dass Patienten mit Antikörpern gegen Phospholipide häufig an SLE und anderen Autoimmunerkrankungen litten.

Pathogenese: Entsprechend den verschiedenen Angriffspunkten der Phospholipid-Antikörper ist die Pathogenese vielgestaltig. Neben der Aktivierung von Endothel, möglicherweise einhergehend mit direkter Schädigung, kann es zu einer direkten Aktivierung von Thrombozyten und zu Störungen der humoralen Gerinnungsfaktoren kommen. Gemeinsame Folge all dieser Veränderungen ist eine gesteigerte Gerinnung mit pathologischer Thrombenbildung.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Analytik.** Antikörper gegen Phospholipide lassen sich zuverlässig nur mit ELISA nachweisen, bei denen neben dem jeweiligen Phospholipid auch das Plasmaprotein  $\beta$ 2-Glycoprotein I als Antigen eingesetzt wird.

Klinisch relevante Autoantikörper wurden sowohl gegen anionische Phospholipide (**▶ Cardiolipin**, Phosphatidylserin, Phosphatidylglycerol, Phosphatidylinositol) als auch gegen neutrale Phospholipide (Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylcholin) beschrieben.

Das Vorliegen der Autoantikörper gegen Cardiolipin (ACA) gehört zu den Diagnosekriterien des Antiphospholipid-Syndroms (Sapporo Consensus Workshop 1999). Aufgrund ausgeprägter Strukturhomologien zeigen Anti-

körper gegen Cardiolipin eine Kreuzreaktivität mit anderen anionischen Phospholipiden. Die Bestimmung der entsprechenden Antikörper (gegen Phosphatidylserin, Phosphatidylglycerol, Phosphatidylinositol, Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylcholin) ist nur in seltenen Fällen von zusätzlichem diagnostischen Nutzen.

Zur serologischen Diagnostik des Antiphospholipid-Syndroms (APS) empfiehlt sich zunächst der Nachweis der Antikörper gegen Cardiolipin (IgG und IgM; IgA ist weniger aussagekräftig) sowie des Lupus Antikoagulanz (LA). Die Bestimmung dieser Antikörper muss nach 3 bis 6 Wochen wiederholt werden, da erst ein zweimaliger positiver Befund die serologischen APS-Kriterien erfüllt. Bei negativem ACA-Befund sollten Antikörper der Klassen IgA, IgG und IgM gegen  $\beta$ 2-Glykoprotein ( $\beta$ 2GPI; ein Plasmaprotein-Cofaktor) untersucht werden. Diese treten bei APS mit hoher Prävalenz (60 bis 90 %) sowie unabhängig von ACA und LA auf. Durch die parallele Untersuchung von ACA und Anti- $\beta$ 2GPI-Antikörpern lässt sich die serologische Trefferquote auf nahezu 100 % steigern.

Die klinisch relevanten Antikörper gegen Cardiolipin sind auf das Plasmaprotein  $\beta$ 2-Glykoprotein I ( $\beta$ 2GPI) als Cofaktor der Antigenerkennung angewiesen. Durch die Bindung von  $\beta$ 2GPI an Cardiolipin kommt es wahrscheinlich zu Konformationsänderungen innerhalb der Gesamtstruktur und somit zu neuen antigenen Epitopen. Mit einem Anti-Cardiolipin-ELISA scheint man also drei verschiedene Antikörpertypen zu erfassen:

- gegen Cardiolipin (häufig bei Infektionserkrankungen)
- gegen den Komplex aus Cardiolipin und  $\beta$ 2GPI
- gegen  $\beta$ 2GPI (wahrscheinlich strukturell modifiziert)

Anti-Cardiolipin-ELISA eignen sich nicht als Screening-Methode für den parallelen Nachweis der Antikörper gegen Cardiolipin und gegen  $\beta$ 2GPI, obwohl  $\beta$ 2GPI als Antigen enthalten ist. Wahrscheinlich führt die strukturelle Modifizierung des  $\beta$ 2GPI durch die Bindung an Cardiolipin zum Verlust von Epitopen, die von einer Subpopulation der Antikörper gegen  $\beta$ 2GPI erkannt werden. Die zuverlässige und sensitive Bestimmung der Antikörper gegen  $\beta$ 2GPI gelingt nur mit einem ELISA, der ausschließlich dieses Protein als Antigen enthält.

**Referenzbereich.** negativ

**Bewertung.**

**Diagnostische Wertigkeit**

Die klinischen Komplikationen, die mit dem Vorkommen von Antikörpern gegen Phospholipide assoziiert sind, hat man unter dem Begriff Anti-Phospholipid-Syndrom (APS) zusammengefasst. ACA-Prävalenz bei 1.000 APS-Patienten [nach Cervera et al.]:

**Phospholipid-Antikörper · Tab. 1**

Ig-Klasse	Prävalenz bei APS
nur IgG	44 %
nur IgM	12 %
IgG/IgM	88 %

Das Anti-Phospholipid-Syndrom wird in drei verschiedene Subtypen unterteilt:

- Primäres APS: Isoliertes Auftreten, keine weitere erkennbare Autoimmunerkrankung.
- Sekundäres APS: Kombination mit weiteren Autoimmunerkrankungen, meist bei SLE-Patienten, seltener bei Patienten mit Sklerodermie oder Sjögren-Syndrom.
- Katastrophales APS: Sehr seltene Komplikation, die zu gleichen Anteilen bei primärem und sekundärem APS vorkommt. Diese Manifestation ist mit einer hohen



**Phospholipid-Antikörper - Tab. 2**

Klinische Kriterien	Serologische Kriterien
Vaskuläre Thrombose	Antikörper gegen Cardiolipin (IgG/IgM)
Schwangerschaftskomplikationen (z.B. Früh- oder Totgeburten)	Anwesenheit von Lupus-Antikoagulans

Mortalitätsrate von über 50 % assoziiert und sollte bei allen Patienten mit multiplem Organversagen unbekanntem Ursprungs berücksichtigt werden.

Antikörper gegen Cardiolipin treten mit hoher Prävalenz (60 bis 90 %) bei Patienten auf, die an Symptomen des Anti-Phospholipid-Syndroms leiden. Ihr Nachweis (persistierend über 3 bis 6 Wochen) ist ein serologisches Kriterium zur APS-Diagnose gemäß den Kriterien des Sapporo Consensus Workshops 1999 (Wilson et al. (1999), *Arthritis Rheum* 42:1309). Danach gilt ein APS als erwiesen, wenn eines von zwei klinischen Kriterien und eines von zwei serologischen Kriterien erfüllt sind (Tab. 2).

20 bis 40 % der Patienten mit SLE weisen Antikörper gegen Cardiolipin auf, insbesondere wenn bereits typische APS-Symptome vorliegen. Es gibt Hinweise darauf, dass bei Patienten mit SLE IgG-Antikörper gegen Cardiolipin mit Thrombozytopenie korrelieren und IgM-Antikörper mit hämolytischer Anämie.

Auch bei 5 bis 15 % der Patienten mit anderen systemischen Autoimmunerkrankungen (Rheumatoide Arthritis, Sklerodermie, Sjögren-Syndrom, Sharp-Syndrom und andere) sind ACA im Serum nachzuweisen. Sie kommen allerdings auch bei Infektionen vor, wie beispielsweise Lues oder Virushepatitis, sowie bei 1 bis 5 % gesund erscheinender Personen. Bei Personen mit einer Thrombose in der Anamnese beträgt die Prävalenz 20 bis 30 %. Wie häufig ACA bei Infektionskrankheiten und Blutspendern gemessen werden, ist sehr stark vom eingesetzten Testsystem abhängig.

Persistierende hohe Titer von Anti-Cardiolipin-Antikörpern werden als Risikofaktor für Thrombosen und vaskuläre Komplikationen bei Herz- oder Hirninfarkten angesehen. Bei hohen Antikörpertitern gegen Cardiolipin treten diese Komplikationen in ca. 80 % der Fälle auf. Eine ähnliche Situation findet man in der Gynäkologie: Bei 64 % der Frauen mit Antikörpern gegen Phospholipide sind habituelle Aborte, Tot- oder Frühgeburten, unabhängig davon, ob Symptome einer Autoimmunerkrankung vorliegen, zu erwarten. Dabei sind Patientinnen mit Lupus erythematodes disseminatus besonders von den genannten Schwangerschaftskomplikationen betroffen (bis zu 77 % der Fälle). Als Ursache werden durch Venenthrombosen in der Plazenta ausgelöste Infarkte diskutiert. Man sollte ACA-Spiegel bei Personen mit erhöhtem Thromboserisiko, bei Frauen mit einer Fehlgeburt in der Anamnese und bei Infarktpatienten überprüfen.

**Literatur.** Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al (1999) International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 42:1309–1311

Cervera R et al (2002) Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 46:1019–1027

Alarcon-Segovia D, Cabral AR (2000) The anti-phospholipid antibody syndrome: clinical and serological aspects. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 14:139–150

## Phospholipide

Englischer Begriff. phospholipids

**Definition.** Oberbegriff für Glycerophospholipide und Sphingolipide

**Struktur.** Das einfachste Glycerophospholipid ist Phosphatidsäure, die aus einem Molekül Glycerol, an das zwei Fettsäuren über eine Esterbindung kovalent gebunden sind (Diglycerid) besteht. Die dritte OH-Gruppe des Glycerols ist mit einem Phosphatrest verestert. Durch Kopplung weiterer Moleküle an das Phosphat entstehen eine Anzahl unterschiedlicher Verbindungen (Phosphatidylcholin, Phosphatidylserin, Phosphatidylethanolamin etc.). Plasmalogene stellen eine Variante dar, bei der sich anstelle eines Fettsäureesters ein Alkylrest über eine Ätherbindung am ersten C-Atom des Glycerols befindet. Sphingolipide bestehen aus Ceramid und einem Phosphatrest (Sphingosin), an den wieder verschiedene Moleküle gebunden sein können (Cholin – Sphingomyelin).

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Phospholipide können ubiquitär synthetisiert werden. Ihr Transport im Plasma erfolgt an Lipoproteine gebunden.

**Funktion und Pathophysiologie.** Phospholipide sind einerseits struktureller Bestandteil von Zellmembranen, andererseits an der Signaltransduktion beteiligt. Sie sind damit essentielle Bestandteile der Zelle, die für eine normale Funktion obligat sind.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Plasma

**Analytik.** Wegen ihrer Heterogenität im Vergleich zu Triglyceriden oder Cholesterin/-estern ist die Analytik von Phospholipiden komplex. Ältere Methoden basieren im Prinzip darauf das gemeinsame Strukturmerkmal der Phospholipide, den Phosphatrest, aus der Lipidfraktion freizusetzen und dann kolorimetrisch zu erfassen. Dazu werden zunächst die Lipide extrahiert und anschließend das Phosphat durch saure Hydrolyse freigesetzt. Eine Alternative stellt die Bestimmung von Cholin mittels Cholinoxidase nach Freisetzung des Cholinrestes durch Phospholipase D dar. Dieser Ansatz erfasst ca. 95 % der Plasmaphospholipide (Phosphatidylcholin, Sphingomyelin, Lyso-phosphatidylcholin). Phosphatidylserin, -ethanolamin oder -inositol werden wegen des Reaktionsprinzips nicht mitbestimmt.

Neben der quantitativen Erfassung der Gesamtphospholipide ist die Bestimmung des Sphingomyelin/Phosphatidylcholin-Quotienten in Ammoniumflüssigkeit von diagnostischer Bedeutung. Hier kommen chromatographische Verfahren wie die Dünnschichtchromatographie oder die HPLC zur Anwendung. Eine exakte Quantifizierung individueller Phospholipide ist methodisch aufwändig und hat sich für die Routinediagnostik nicht durchgesetzt.

**Diagnostische Wertigkeit.** Die verfügbare quantitative Analytik von Gesamtphospholipiden hat sich diagnostisch nicht durchgesetzt, da sie klinisch keine relevanten Informationen liefern. Die Bedeutung einer differenzierteren Phospholipiddiagnostik kann derzeit aufgrund mangelnder Datenlage nicht sicher beurteilt werden.

**Literatur.** Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH (2000) *Handbook of Lipoprotein Testing*. 2nd edn. AACCC Press, Washington DC

## Phosphoreszenz

**Englischer Begriff.** phosphorescence

**Definition.** Eine Variante der Lumineszenz, die sich durch eine relativ lange Verweildauer der Elektronen im angeregten Zustand von der Fluoreszenz unterscheidet.

**i** Die vergleichsweise langsame Rückkehr der angeregten Elektronen auf niedrigere Energieniveaus (sog. verbotener Übergang vom T- in den S-Zustand) führt dazu, dass das emittierte Licht Sekunden bis Wochen nach Abklingen der Anregung in Form eines Nachleuchtens zu beobachten ist. Phosphoreszenz tritt in der Regel bei festen Stoffen auf. Sie hat damit in der klinisch-chemischen Analytik im Vergleich zur **Fluoreszenz**, wenn überhaupt, eine untergeordnete Bedeutung.

**Literatur.** Latscha HP, Linti GW, Klein HA (2004) Analytische Chemie Chemie-Basiswissen III. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

## 5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat

**Englischer Begriff.** 5-phosphoribosyl 1-pyrophosphate (PP-ribose-P), PRPP

**Definition.** 5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat ist ein wichtiger Metabolit des Purin- und Pyrimidinnukleotid-Stoffwechsels.

**i** 5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat (PRPP) wird als Ausgangssubstanz der Purinnukleotid-Biosynthese durch die PRPP-Synthetase (EC 2.7.6.1; Ribosephosphat-pyrophosphokinase) aus Ribose-5-phosphat (aus dem Pentosephosphat-Weg) und ATP gebildet. Neben einem Defekt der **Hypoxanthin-guanin-phosphoribosyl-transferase** (HGPRT) sind vor allem Mutationen der PRPP-Synthetase, die zu einer Erhöhung der Enzymaktivität führen, für eine verstärkte Bildung von PRPP verantwortlich. Diese X-chromosomal vererbten Enzymdefekte können entweder zu einer veränderten Enzymkinetik (erhöhte  $T_m$ ), einem verminderten Ansprechen auf Nukleotid-Inhibitoren oder einer erhöhten Affinität für das Substrat Ribose-5-phosphat führen. Die erhöhte Enzymaktivität führt zu einer vermehrten Synthese von PRPP, einer gesteigerten Purinnukleotid-Synthese und zur Hyperurikämie mit den Symptomen der Gicht im frühen Erwachsenenalter. Neben molekularbiologischen Methoden wurden für den Nachweis des Enzymdefekts in Erythrozyten radiochemische und HPLC-Methoden beschrieben.

**Literatur.** Reem GH (1975) Phosphoribosylpyrophosphate overproduction, a new metabolic abnormality in the Lesch Nyhan Syndrom. *Science* 190:1098–1099

Becker MA, Losmann MJ, Kim M (1987) Mechanisms of accelerated purine nucleotide synthesis in human fibroblasts with superactive phosphoribosylpyrophosphate synthetases. *J Biol Chem* 262:5596–5602

## Phosphorwolframsäure

**Englischer Begriff.** phosphotungstic acid

**Definition.** Ungefähre Summenformel:  $24 \text{ WO}_3 \times 2 \text{ H}_3\text{PO}_4 \times 48 \text{ H}_2\text{O}$ ; der Wassergehalt ist variabel.

**i** Phosphorwolframsäure wird in der Labordiagnostik in Verbindung mit Magnesiumacetat als Fällungsreagenz für ApoB-haltige Lipoproteine in der Lipoproteindiagnostik eingesetzt.

**Literatur.** Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH (2000) Handbook of Lipoprotein Testing. 2nd edn. AACC Press, Washington DC

## Phosphorylase

**Synonym(e).** Phosphotransferase

**Englischer Begriff.** phosphorylase

**Definition.** Gebräuchlicher Ausdruck für Enzyme, die eine Phosphatgruppe von einem Molekül auf ein anderes übertragen:  $X\text{-P} + Y \rightarrow X + Y\text{-P}$  oder genauer  $X\text{-P} + Y\text{-H} \rightarrow X\text{-H} + Y\text{-P}$ .

**i** Nach den Empfehlungen des Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology (NC-IUBMB) sollten diese Enzyme korrekt als Phosphotransferasen bezeichnet werden.

**Literatur.** Enzyme Nomenclature (1992) Academic Press, San Diego; und Supplements 1–5 in *Eur J Biochem* (1994) 223:1–5; *Eur J Biochem* (1995) 232:1–6; *Eur J Biochem* (1996) 237:1–5; *Eur J Biochem* (1997) 250:1–6; *Eur J Biochem* (1999) 264:610–650

## Phosphorylase B (Isoenzym BB)

▶ Glykogenphosphorylase BB

## Phosphorylierung

▶ Modifizierung, posttranslational

## Phosphotransferase

▶ Phosphorylase

## Photodiode

**Synonym(e).** Fotodiode

**Englischer Begriff.** photodiode

**Definition.** Bauteil zur Umwandlung von Lichtstrahlungsenergie in elektrische Energie.

**i** Photodioden sind Halbleiterbauelemente, die bei Belichtung entweder ihren Widerstand verändern (Photowiderstandschaltung) oder eine Spannung erzeugen (Photoelementschaltung). Durch extreme Miniaturisierung gelingt es, Kombinationen aus mehreren Hundert solcher Photodioden herzustellen. Sie ermöglichen die faktisch zeitgleiche Messung der Strahlung bei einer der Anzahl der Dioden entsprechenden Anzahl verschiedener Wellenlängen im UV/VIS-Wellenlängenbereich (▶ Photodioden-Array Detektor).

## Photodioden-Array Detektor

**Synonym(e).** Diodenarray-Detektor; DAD; PAD

**Englischer Begriff.** photodiode array detector, diode array detector, DAD, PAD

**Definition.** Besonders leistungsfähige Form von UV/VIS-Detektoren, die eine zeitgleiche Messung von Lichtabsorption über eine Serie (Array) von diskreten Wellenlängen ermöglichen.

**i** Im konventionellen UV/VIS-Detektor wird aus dem Licht der Lichtquelle (z.B. ▶ Deuteriumlampe oder ▶ Wolframlampe) mit Hilfe von ▶ Filtern, Prismen und/oder ▶ Monochromatoren eine genau definierte Wellenlänge (exakter ein genau definierter Wellenlängen-



bereich) herausgelöst und durch die Messzelle geleitet. Aus der Differenz zwischen der Intensität des in die Messzelle ein- und austretenden Lichts kann auf der Basis des ▶ **Lambert-Beer-Gesetzes** und unter Zuhilfenahme geeigneter Kalibrationsfunktionen auf die Konzentration (eines Analyten in) der Probe geschlossen werden.

Beim Photodioden-Array Detektor durchläuft das Analysenlicht die Messzelle so, wie es aus der Lichtquelle austritt. Entsprechend der Probenzusammensetzung werden einzelne Wellenlängen- oder Wellenlängenbereiche unterschiedlich stark absorbiert. Erst nach dem Durchtritt durch die Messzelle wird der Lichtstrahl spektral zerlegt, ohne dass dabei einzelne Wellenlängen ausgeblendet werden. Das gesamte Spektrum der Wellenlängen von z.B. 200 bis 800 nm wird anschließend mit einer Auflösung von bis zu 1 nm über eine Reihe nebeneinander angeordneter Photodioden zeitgleich registriert. Das Ergebnis der Messung ist ein sog. UV/VIS-Spektrum, d.h. eine Darstellung der Absorption einer Substanz oder Probe in Abhängigkeit von der Wellenlänge. Alternativ müsste ein UV/VIS-Spektrum aus vielen Einzelmessungen bei unterschiedlichen Wellenlängen gewonnen werden.

UV/VIS-Spektren sind substanzspezifisch und deshalb von erheblicher Bedeutung für die Identifizierung von unbekanntem Probenbestandteilen, z.B. bei der Validierung chromatographischer Trennungen und bei toxikologischen Untersuchungen. Substanzspezifische UV/VIS-Spektren werden in sog. Spektrenbibliotheken gesammelt und stehen für den Spektrenvergleich (Spektrum des zu identifizierenden Analyten vs. Bibliotheksspektrum der Verdachtsubstanz) zur Verfügung (▶ **Bibliothekssuche**). Der Photodioden-Array Detektor wird am häufigsten in Kombination mit einer ▶ **Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie** eingesetzt. Er ermöglicht hier die Aufzeichnung dreidimensionaler Chromatogramme, d.h. Trennzeit auf der x-, Lichtabsorption auf der y-Achse und Wellenlänge auf der z-Achse. Die Auswertung derartiger Chromatogramme erlaubt Aussagen über die Reinheit eines Signals (▶ **Peak**) im Chromatogramm, d.h. ob zu einem bestimmten Zeitpunkt nur ein Analyt oder mehrere Analyte eluieren. Letzteres fasst man unter dem Begriff Coelution zusammen, die eine wichtige Fehlerquelle in der ▶ **Chromatographie** sein kann. Hauptanwendungsgebiet des Photodioden-Array Detektors ist deshalb die Entwicklung und Validierung chromatographischer Trennverfahren und weniger die quantitative Analyse.

## Photoelektrische Empfänger

**Synonym(e).** Fotoelektrischer Detektor

**Englischer Begriff.** photoconductive detector; photoelectric detector

**Definition.** Bauteile, die optische Signale direkt in elektrische Signale umwandeln.

**i** Bauelemente dieser Art haben einen von der Strahlungsleistung abhängigen Widerstand, der zu unterschiedlichen elektrischen Strömen führt (Photozelle, Photowiderstand) oder sie liefern eine von der Strahlungsleistung abhängige Urspannung (Photoelement). Beide elektrische Größen lassen sich leicht verstärken und können als Analogsignal an einem Messinstrument angezeigt bzw. von einem Schreiber registriert werden. Heute werden die Messsignale gewöhnlich einer Analog-Digital-Umwandlung unterzogen und rechnergesteuert ausgewertet.

Photoelektrische Empfänger sind die zentrale Einheit eines spektrometrischen Detektors. Heute stehen neben dem relativ einfachen ▶ **Photoelement**, ▶ **Photozellen**, ▶ **Photomultiplier**, ▶ **Photodioden** und Photodiodenar-

rays in vielfältiger Form und Leistungsfähigkeit zur Verfügung.

**Literatur.** Näser KH, Peschel G (1986) Physikalisch-chemische Meßmethoden. Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig

## Photoelement

**Synonym(e).** Fotoelement

**Englischer Begriff.** photoelement

**Definition.** Bauteil zur Umwandlung von Lichtstrahlungsenergie in elektrische Energie.

**i** Es handelt sich meist um ein kleines kreisrundes Eisenplättchen, auf das eine ca. 0,1 µm dicke Selenschicht und auf dieser eine ca. 5 nm starke Platinschicht aufgedampft wurden. Lichteinstrahlung bewirkt aufgrund des inneren photoelektrischen Effektes (s. Lehrbücher der Physik) eine zur Strahlungsleistung proportionale Potenzialänderung zwischen der Eisenbasis und der Platinschicht (Photospannung), die leicht in einen Photostrom umgewandelt werden kann. Photospannung und Photostrom sind proportional zur eingestrahlenen Lichtenergie. Unter Anwendung des ▶ **Lambert-Beer-Gesetzes** und geeigneter Kalibrationsfunktionen lässt sich aus diesen Messgrößen auf die Änderung der Intensität eines Lichtstrahls bei Passage durch die Messzelle (Küvette) innerhalb eines Spektrometers und schließlich auf die Konzentration eines Analyten in der Probe schließen.

**Literatur.** Näser KH, Peschel G (1986) Physikalisch-chemische Meßmethoden. Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig

## Photolumineszenz

**Englischer Begriff.** photoluminescence

**Definition.** Begriff für ▶ **Lumineszenz**, bei der die Anregung des Moleküls durch Absorption von Strahlung im UV/VIS- bis infraroten Wellenlängenbereich erfolgte (IUPAC-Definition).

**Literatur.** McNaught AD, Wilkinson A (eds) (1997) IUPAC Compendium of chemical terminology. Blackwell Science (im Internet frei zugänglich unter [www.iupac.org/publications/compendium](http://www.iupac.org/publications/compendium))

## Photometer

**Englischer Begriff.** photometer

**Definition.** Umgangssprachliche Bezeichnung für eine Apparatur zur Messung von elektromagnetischer Strahlung im Wellenlängenbereich des für den Menschen sichtbaren Lichts (ca. 380 bis 780 nm).

**i** Nach den Empfehlungen der IUPAC soll der Begriff für spektralchemische Untersuchungen nicht mehr verwendet werden, da aufgrund der heute üblichen Verwendung eines Detektors zur Messung von Intensitäten von Spektralbanden oder -bereichen auch diese Methoden und Verfahren zur Spektrometrie zählen.

**Literatur.** Inczedy J, Lengyel T, Ur AM (1998) Compendium of Analytical Nomenclature (definitive rules 1997). 3rd edn. Blackwell Science (online frei zugänglich unter [www.iupac.org/publications/analytical\\_compendium](http://www.iupac.org/publications/analytical_compendium))

## Photometrie

**Synonym(e).** Fotometrie

**Englischer Begriff.** photometry

**Definition.** Umgangssprachliche Bezeichnung für eine Analysemmethode bei der mit Hilfe eines Photometers Strahlung im Bereich des für Menschen sichtbaren Lichts (ca. 380 bis 780 nm) gemessen wird.

① Nach den Empfehlungen der IUPAC soll der Begriff für spektralchemische (Analysen)Methoden nicht mehr und stattdessen der Begriff ▶ **Spektrometrie** angewandt werden.

Im klinisch-chemischen Labor wird noch häufig von „Flammenphotometrie“ am „Flammenphotometer“ zur Bestimmung der Elektrolyte (▶ **Natrium**, ▶ **Kalium**, ▶ **Calcium**) gesprochen. Auch diese Verfahren gehören zur Spektrometrie und hier zur Untergruppe der Atom(emissions)spektrometrie.

Die häufige Zuordnung der UV-Photometrie (UV-Spektrometrie) zur Photometrie ist nicht exakt, da es sich nach o.g. Definition weder um eine Analysemmethode mit Strahlung im sichtbaren Wellenlängenbereich, noch um Photometrie als solche, sondern um Spektrometrie handelt.

**Literatur.** Inczedy J, Lengyel T, Ure AM (1998) Compendium of Analytical Nomenclature (definitive rules 1997). 3rd edn. Blackwell Science (online frei zugänglich unter [www.iupac.org/publications/analytical\\_compendium](http://www.iupac.org/publications/analytical_compendium))

## Photomultiplier

**Synonym(e).** Sekundärelektronenvervielfacher; Fotomultiplier

**Englischer Begriff.** photomultiplier, SEV

**Definition.** Bauteil zur Umwandlung von Lichtstrahlungsenergie in elektrische Energie.

① Es handelt sich um eine Kombination aus Photozelle und Sekundärelektronenvervielfacher. Die aus der Kathode (Aufbau s. Photozelle) freigesetzten Elektronen passieren nacheinander eine Reihe von Elektroden (Dynoden) mit bis zur Anode ansteigender Saugspannung. Beim Aufprall eines Elektrons auf das Dynodenmaterial werden aus diesem mehrere Sekundärelektronen freigesetzt, sodass der Elektronenstrom lawinenartig anwächst. Verstärkungen von  $1:10^6$  und mehr sind heute durchaus üblich. Dementsprechend zeichnen sich Photomultiplier durch eine enorme Empfindlichkeit und ein stabiles Messverhalten aus. Der abgreifbare Photostrom ist proportional zur Strahlungsleistung. Unter Anwendung des ▶ **Lambert-Beer-Gesetzes** und geeigneter Kalibrationsfunktionen lässt sich auf die Abschwächung oder Verstärkung eines Lichtstrahls bei Passage der Messzelle (Küvette) innerhalb eines Spektrometers und schließlich auf die Konzentration eines Analyten in der Probe schließen.

**Literatur.** Näser KH, Peschel G (1986) Physikalisch-chemische Meßmethoden. Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig

## Photozelle

**Synonym(e).** Fotozelle

**Englischer Begriff.** photocell, fotocell

**Definition.** Bauteil zur Umwandlung von Lichtstrahlungsenergie in elektrische Energie.

① Es handelt sich um eine evakuierte oder mit Inertgas gefüllte Diodenröhre. Kathode ist eine auf die eine Hälfte des Glaskolbens aufgedampfte Alkalimetall- (z.B. Kalium, Cäsium) oder Alkalimetall-Legierungsschicht (z.B. mit Antimon oder Silber). Als Anode dient ein Metalldraht in der anderen Hälfte der Diode. Bei Belichtung werden auf Grund des äußeren photoelektrischen Effektes (s. Lehrbücher der Physik) aus der Alkali- bzw. Alkalilegierungsschicht Elektronen freigesetzt, die von der Anode „abgesaugt“ und über die Spannungsquelle wieder der Kathode zugeführt werden. Der daraus resultierende „Photostrom“ ist zur Strahlungsleistung proportional.

Unter Anwendung des ▶ **Lambert-Beer-Gesetzes** und geeigneter Kalibrationsfunktionen lässt sich aus diesen Messgrößen auf die Änderung der Intensität eines Lichtstrahls bei Passage durch die Messzelle (Küvette) innerhalb eines Spektrometers und schließlich auf die Konzentration eines Analyten in der Probe schließen.

**Literatur.** Näser KH, Peschel G (1986) Physikalisch-chemische Meßmethoden. Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig

## pH-Wert im Blut

**Englischer Begriff.** pH

**Definition.** Der pH-Wert ist der negative dekadische Logarithmus der Wasserstoffionenaktivität.  $\text{pH} = -\lg a_{\text{H}^+}$

**Funktion und Pathophysiologie.** Siehe ▶ **Säure-Basen-Stoffwechsel**

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** ▶ **Blutgasanalyse**

**Probenstabilität.** Blutgasanalyse

**Präanalytik.** Blutgasanalyse

**Analytik.** pH im Plasma des Vollbluts wird im Rahmen der Blutgasanalyse durch ionenselektive ▶ **Potentiometrie** mittels einer Glaselektrodenkette gemessen. Bei 37 °C beträgt die theoretische Steilheit der Glaselektrode  $-61,54 \text{ mV}/\Delta\text{pH}$ . Das Gesamtpotential der Messkette wird vorrangig modifiziert durch den Zustand der Glaselektrode, der Bezugslektrode sowie durch das Diffusionspotential (engl. liquid junction potential) an der Grenze zwischen Meßlösung und der Elektrolytbrücke, die meistens aus konz. KCl-Lösung besteht (▶ **Ionenselektive Elektrode**).

Für Blut-pH-Messungen werden zur Kalibration zwei vom Gerätehersteller gelieferte Pufferlösungen mit pH-Werten nahe 6,8 und 7,4 als sekundäre Standards verwendet, die zurückführbar sein müssen auf Referenzmaterialien von NIST (National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD, USA). Die Qualitätskontrolle (siehe auch Blutgasanalyse) wird vorwiegend mit wässrigen oder proteinbasierten Lösungen in Ampullen durchgeführt. Maximal zulässige Unpräzision 0,02; maximal zulässige Unrichtigkeit 0,02.

**Konventionelle Einheit.** dimensionslos

**Internationale Einheit.** dimensionslos

**Referenzbereich — Erwachsene.** 7,37–7,45

**Referenzbereich — Kinder.** 7,37–7,45

Neugeborene: Nach 30 Min. 7,21–7,38; nach 1 Std. 7,26–7,49; ab 2. Tag 7,29–7,45



**pH-Wert im Blut · Tab. 1.** pH-Werte einiger Flüssigkeiten

	Wasserstoffionenaktivität ( $aH^+$ )	pH
Blutplasma	$10^{-7,4} = 40 \text{ nmol/L}$	7,4
Erythrozytenflüssigkeit	$10^{-7,2} = 63 \text{ nmol/L}$	7,2
Intrazellulärflüssigkeit	$10^{-6,9} = 125 \text{ nmol/L}$	6,9
Magensaft	$10^{-2,0} = 10 \text{ mmol/L}$	2,0
Urin	$10^{-4,5} - 10^{-8,0} = 10-10000 \text{ nmol/L}$	4,5–8,0
Reines Wasser	$10^{-7,0} = 100 \text{ nmol/L}$	7,0

**Indikation.** Erkennung und Differenzierung von Säure-Basen-Störungen

**Interpretation.** Der Begriff pH (p für power oder Potenz von 10) wurde 1909 von Sørensen (1868–1939, dän. Chemiker) eingeführt. Der pH-Wert ist ein Maß für die Wasserstoffionenaktivität, die sogenannte aktuelle Azidität einer Flüssigkeit. Die Aufrechterhaltung eines normalen pH (Säure-Basen-Stoffwechsel) in den einzelnen Milieus des Organismus ist für viele Funktionen unabdingbar, u.a. für enzymatische Aktivitäten, kardiale und neuromuskuläre Funktionen sowie den Kaliumhaushalt.

Typische  $aH^+$  und pH-Werte von Wasser und einigen Körperflüssigkeiten s. Tabelle 1.

Der pH-Wert im Blut ist als Resultat der respiratorischen, metabolischen und renalen Einflüsse auf den Säure-Basen-Status die wichtigste Größe der Blutgasanalyse. Abweichungen innerhalb 7,3–7,5 sind als leicht einzustufen. Die Bereiche 7,1–7,3 und 7,5–7,6 kennzeichnen die schwere Dekompensation. Werte unter 7,1 und über 7,6 bedeuten akute Lebensgefahr, besonders wenn sie akut-respiratorisch entstanden sind.

**Literatur.** Maas AHJ, Weisberg HF, Burnett RW et al (1987) Reference Method for pH Measurement in Blood. J Clin Chem Clin Biochem 25:281–289

## pH-Wert im Urin

**Englischer Begriff.** urine pH

**Definition.** Siehe ▶ pH-Wert

**Funktion und Pathophysiologie.** Die Niere stellt den pH-Wert des Blutes nach den Bedürfnissen des Säure-Basen-Zustands im Blut ein. Dazu dienen Bicarbonatrückresorption,  $H^+$ -Sekretion und andere Kationensekretionsvorgänge (z.B.  $NH_4^+$ ) und Anionentransporter sowie Ihre Steuerung durch Aldosteron, Angiotensin II und PTH. Bei Störungen dieser Funktionen kommt es zur renal tubulären Azidose mit inadäquater Anpassung der renalen Säureausscheidungsrate. Darüberhinaus ändert sich der Urin pH durch postrenale Metabolisierung des Harnstoffs zu Ammoniak durch bakterielle Infektion oder Kontamination.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Erster Morgenurin, Mittelstrahlurin

**Analytik.** Meist durch Teststreifen, nur im Zusammenhang mit wissenschaftlichen Untersuchungen mit pH-Elektrode

**Konventionelle Einheit.**  $H^+$ -Konzentration als negative Potenz ohne Dimension = pH

**Internationale Einheit.** nmol/L–mmol/L (nicht angewendet, da auch pH SI-konform)

**Referenzbereich — Erwachsene.** 4,5–8

**Referenzbereich — Kinder.** Neugeborene 5–7

**Indikation.** Im Rahmen der Basisuntersuchung von Urin mit Teststreifen, Bei Abklärung einer metabolischen Acidose im Kindesalter gemeinsam mit Blutplasma pH unter Belastung.

**Interpretation.** Bei gemischter Ernährung ist der Urin leicht sauer, bei vegetarischer Ernährung Tendenz zum alkalischen. Nur frisch gewonnener Urin ist aussagekräftig, da rasch Alkalisierung durch Ammoniakbildung in vitro erfolgt.

**Diagnostische Wertigkeit.** gering

**Literatur.** Soldin SJ, Rifai N, Hicks JMB (1995) Biochemical Basis of Pediatric Disease. 2nd edn. AACCPress, Washington DC

Tietz NW (1995) Clinical Guide to Laboratory Tests. 3rd edn. WB Saunders, Philadelphia

## Phyllochinon

▶ Vitamin K

## Phylogenie

**Definition.** Bezeichnung für die Stammesentwicklung der Lebewesen im Verlauf der Erdgeschichte.

**i** von lat.: phylum = Stamm; Der Begriff wird auch benutzt, um die ▶ Evolution einzelner Merkmale im Verlauf der Entwicklungsgeschichte zu charakterisieren. Die Erforschung der Phylogenie erfolgt insbesondere durch Auswertung von morphologischen und anatomischen Merkmalen von Fossilien, Vergleich der morphologischen, anatomischen und physiologischen Merkmale rezenter Lebewesen, Vergleich der ▶ Ontogenese vorwiegend rezenter Lebewesen, Analyse und Sequenzvergleich der DNA.

## Phyttaglutinine

▶ Agglutinine

## Phytansäure

**Englischer Begriff.** phytanic acid

**Definition.** Methylierte langkettige Fettsäure, die vorwiegend in Pflanzen vorkommt.

**i** Phytansäure ist klinisch bei der Refsum Erkrankung von Bedeutung. Störungen des peroxysomalen Abbaus durch Defekte der Phytanoyl-CoA Hydroxylase bzw. des Gens für den PTS2 Rezeptor führen zur Akkumulation der Fettsäure. Nachweis durch Bestimmung mittels GC-MS.

**Literatur.** Wanders RJ, Jansen GA, Lloyd MD (2003) Phytanic acid alpha-oxidation, new insights into an old problem: a review. *Biochem Biophys Acta* 1631:119-135

## Phytohämagglutinine

► Agglutinine · ► Lektine

## Phytosterine

**Englischer Begriff.** phytosterols

**Definition.** Sammelbegriff für Sterine pflanzlichen Ursprungs.

**i** Zu den pflanzlichen Sterinen werden Sitosterin, Stigmasterin, Campesterin u.a. gerechnet. Sie werden im Gegensatz zu Cholesterin von Menschen und Säugetieren schlecht resorbiert. Im Stoffwechsel haben sie im Gegensatz zu Cholesterin keine spezifische Funktion.

## pl

► Isoelektrischer Punkt

## PICT

► Prothrombinase-induzierter Clotting Test

## PID

► Präimplantationsdiagnostik

## Piezo-Effekt

**Englischer Begriff.** piezoelectricity

**Definition.** Bezeichnet das Auftreten von elektrischen Ladungen an der Oberfläche von Festkörpern bei mechanischer Verformung durch Druck, Zug oder Torsion.

**i** Der piezoelektrische Effekt wird in Ultraschallgeräten und Tintenstrahldruckern genutzt. Anwendungen im Bereich der Nanotechnologie wie die Abtrennung oder Applikation von Probenvolumina im Pico- bis Nanoliter-Bereich sollten zunehmende Bedeutung auch im klinisch-chemischen Labor gewinnen. Hierbei werden spezielle Kanülen mit Piezoelementen umkleidet. Durch eine piezoelektrisch ausgelöste Kontraktion der Kanüle wird ein Tropfen genau definierter Größe und Geometrie gebildet und von der Kanülenspitze gelöst. Die Präzision dieser Technik soll sehr hoch sein. Piezoeffekte werden außerdem im Bereich der Flow-Cytometrie zur Sortierung von Blutzellen genutzt.

**Literatur.** Falbe J, Regitz M (Hrsg) (1991) *Römpp Chemie Lexikon*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

## PIIINP

► Prokollagenpeptid Typ III, N-terminales

## Pilokarpin-Ion(t)ophoresse-Test (nach Ritter)

► Schweißanalytik

## Pilze, als Rauschmittel

**Synonym(e).** Zauberpilze; Magische Pilze; Neurotrope Pilze; Psychogene Pilze; Halluzinogene Pilze; Rauschpilze

**Englischer Begriff.** magic mushrooms



**Pilze, als Rauschmittel - Abb. 1** Vertreter der Gattung *Psilocybe* (aus Ricken A (1915) *Die Blätterpilze (Agaricaceae) Deutschlands und der angrenzenden Länder, besonders Österreichs und der Schweiz*; Reproduktion mit freundlicher Genehmigung von [www.biolib.de](http://www.biolib.de)).

1. *Psilocybe merdária* (Fr.); 2. *P. coprophila* (Bull.); 3. *P. bulliacea* (Bull.); 4. *P. atrorufa* (Schff.); 5. *P. ericaea* (Pers.); 6. *P. semilanceata* (Fr.); 7. *P. spadicea* (Schff.); 8. *P. foenicicii* (Pers.); *P. physaloides* (Bull.)

**Definition.** Pilzfruchtkörper (Pilze) mit psychoaktiven Inhaltsstoffen, die in roher, getrockneter oder aufbereiteter Form zur Erzeugung eines Rauschzustandes konsumiert werden.

**i** Derzeit finden Pilze (u.a. der Gattungen *Psilocybe* und *Panaeolus*) mit den Wirkstoffen Psilocin und ► **Psilocybin** besondere Beachtung in der Drogenszene. Zu Wirkung und Metabolismus dieser Halluzinogene s. dort. Die natürlichen Verbreitungsgebiete der Pilze spielen aufgrund der leichten Verfügbarkeit von mit Sporen beimpften Spritzen und Zuchtsubstraten und frischen oder getrockneten Pilzkörpern für die Beschaffung keine Rolle mehr. Der Wirkstoffgehalt schwankt art- und standortabhängig zwischen <1 bis 3 % in der Trockenmasse. Dabei differiert der Anteil der beiden Komponenten von Species zu Species. Die Pilze werden frisch, getrocknet und z.T. mit anderen Speisen vermischt gegessen. Letzteres soll den wenig angenehmen Geschmack überdecken. Eine psychedelische Wirkung tritt ab ca. 10 mg Gesamtpsilocin (Psilocin + Psilocybin) ein. Ab einer Dosis von 4 mg treten Stimmungsveränderungen auf. Die Wirkung von 15 mg wird als vergleichbar mit einem durchschnittlichen ► **LSD Trip** von 250 µg beschrieben. Als Vorteil wird das geringe Risiko für den vom LSD-Konsum bekannten Horrortrip angegeben. Psilocin und Psilocybin sowie Mycelien, Sporen, Fruchtkörper und Zellkulturen mit diesen Wirkstoffen unterliegen dem ► **Betäubungsmittelgesetz (BtMG)**.

Roter Fliegenpilz (*Amanita muscaria*) und Pantherpilz (*Amanita pantherina*) gehören zu einer Gruppe von halluzi-



nogenen Pilzen mit z.T. hoher Toxizität. Sie haben deshalb eine zu o.g. Gattungen untergeordnete Bedeutung in der Drogenszene. Der Konsum von frischen, gebratenen und z.B. in Öl eingelegten Amanita-Fruchtkörpern hat dennoch eine lange Tradition. Hiervor wird aber ausdrücklich aufgrund der bestehenden Lebensgefahr gewarnt.

**Literatur.** Schläpfer M, Bovens M (2003) Nachweis und quantitative Bestimmung von Psilocin- und Psilocybin in halluzinogenen Pilzen. *Toxichem + Krimtech* 71/2:158–163

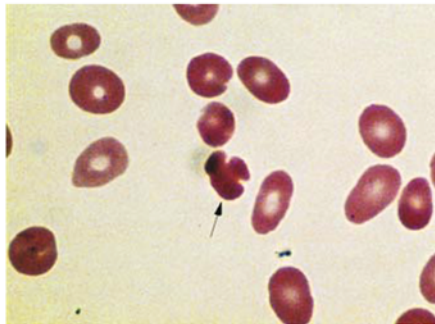
www.zauberpilz.com

## Pincered Cells

**Englischer Begriff.** pincered cells

**Definition.** Deformierte Erythrozyten mit Einkerbungen.

❶ Pincered Cells sind Erythrozyten mit Einkerbungen und werden den ▶ **Fragmentozyten** zugeordnet. Ihren Namen verdanken sie charakteristischen Einkerbungen, die den Zellen ein Aussehen geben, als ob sie mit einer Kneifzange eingedrückt würden. Insgesamt sind pincered cells jedoch sehr selten nachweisbar.



**Pincered Cells** · Abb. 1 Pincered Cell mit den typischen Einkerbungen, 1000× MGG-Färbung

**Literatur.** Reinhart WH, Wyss EJ, Arnold D et al (1994) Hereditary spherocytosis with protein band 3 defect in a Swiss kindred. *Br J Haematol* 86:147–155

## Piperidinsäure

▶  $\gamma$ -Aminobuttersäure, als Neurotransmitter

## Pipette

▶ Messvorrichtungen, volumetrische

## Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide

**Synonym(e).** PACAP

**Englischer Begriff.** pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide

**Definition.** Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide ist ein Neuropeptid, das aufgrund von Strukturähnlichkeit einer Superfamilie zugerechnet wird, der auch ▶ **Vasoaktives Intestinales Polypeptid (VIP)**, ▶ **Glukagon**, Growth Hormone Releasing Factor (GRF) und ▶ **Sekretin** angehören.

❶ PACAP wurde 1989 erstmals aus Hypothalamusgewebe extrahiert und kurz danach als Peptid mit 38 Aminosäuren (PACAP<sub>38</sub>) identifiziert. Aus dem PACAP-Vorläuferpeptid kann außerdem das biologisch ebenfalls aktive 27 Aminosäuren umfassende PACAP<sub>27</sub> freigesetzt werden, das dem N-terminalen Anteil des PACAP<sub>38</sub> entspricht und eine 68 %ige Sequenzhomologie zu VIP aufweist. PACAP ist immunologisch in verschiedenen Bereichen des ZNS, in den meisten endokrinen Drüsen und in allen Teilen des Gastrointestinaltraktes nachweisbar. HPLC-Untersuchungen haben gezeigt, dass PACAP<sub>38</sub> hierbei gegenüber PACAP<sub>27</sub> überwiegt, der jeweilige Anteil jedoch gewebespezifisch unterschiedlich ist. PACAP kann in eine breite Vielfalt biologischer Prozesse, wie Reproduktion, Wachstum und Entwicklung, respiratorische und kardiovaskuläre Funktion, gastrointestinale Funktion, Immunantwort und zirkadiane Rhythmik eingreifen. In wieweit die hierbei beobachteten pharmakologischen Effekte physiologische Wirkungen widerspiegeln, ist gegenwärtig noch unklar. Die Konservierung der biologisch wirksamen Sequenz des PACAP in der Evolution vom Fisch bis zum Menschen deutet jedoch auf vitale Funktionen dieses Peptids hin.

**Literatur.** Vaudry D, Gonzalez BJ, Basille M et al (2000) Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide and its Receptors: from Structure to Functions. *Pharmacol Rev* 52:269–324

## PIVKA

▶ Des- $\gamma$ -carboxyprothrombin

## PIVKA II

▶ Proteine, induziert durch Vitamin K-Mangel

## PK

▶ Pyruvatkinase

## PKU

▶ Phenylbrenztraubensäure im Urin

## PLA

▶ Phospholipase A<sub>2</sub>

## PL7-Antikörper

▶ Aminoacyl-tRNA-Synthetase-Antikörper

## PL12-Antikörper

▶ Aminoacyl-tRNA-Synthetase-Antikörper

## Plasma

**Synonym(e).** Blutplasma

**Englischer Begriff.** plasma

**Definition.** Zellfreier Anteil des Blutes innerhalb des Gefäßsystems, der in vitro nach Zentrifugation des antikoagulierten Blutes als Überstand gewonnen wird.

❶ Blutplasma ist als physiologische Extrazellulärlüssigkeit des Blutes Träger vieler physiologisch und diagnostisch bedeutsamer Blutbestandteile. Lösliche und an Trägerproteine gebundene unlösliche Bestandteile werden über Plasma transportiert, um zum Wirkort zu gelangen oder als Produkt zellulärer Stoffwechselläufe zur weiteren Metabolisierung oder Ausscheidung transportiert zu werden. Zusätzlich beinhaltet Plasma alle für die Blutgerinnung und die Immunabwehr wichtigen Faktoren. Für

diagnostische Zwecke kann es nur gewonnen werden, wenn das Blut bei der Entnahme mit ► **Antikoagulantien** ungerinnbar gemacht wird. Hierzu dienen die Antikoagulantien Heparin (als Natrium-, Kalium-, Ammonium- oder Lithiumsalz), EDTA (Ethyldiamintetraacetat), Citrat, Oxalat und Hirudin, deren Konzentrationen und Mischung durch internationale Standards definiert sind. EDTA-Blut wird als Standardantikoagulant für hämatologische, Citratplasma für hämostaseologische und Heparinplasma zunehmend für klinisch-chemische Untersuchungen verwendet. Gegenüber der Verwendung von Serum ergeben sich dabei mehrere Vorteile:

- Blut kann sofort nach der Blutentnahme zentrifugiert werden
- Gegenüber der Verwendung von Serum ergibt sich eine um 15–20 % höhere Ausbeute an analytischem Material, somit ist eine kleinere Blutmenge ausreichend
- Störungen der Analytik durch Nachgerinnung oder andere Bestandteile des Serums werden vermieden (z.B. Verstopfung von Nadeln oder Messstellen durch Fibrin aus der Nachgerinnung)
- Die gemessenen Konzentrationen entsprechen für viele Analyte eher den extrazellulären Konzentrationen im Patientenblutplasma als im Serum (z.B. Kalium, Phosphor, LDH, AST, Protein).

**Literatur.** Guder WG, Nolte J (2005) Das Laborbuch für Klinik und Praxis. Urban und Fischer, München

## Plasma Thromboplastin Antecedent (PTA)

► Gerinnungsfaktor XI

## Plasmachromatographie

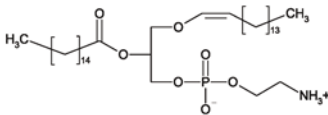
► Ionenmobilitätsspektrometrie

## Plasmalogene

**Englischer Begriff.** plasmalogenes

**Definition.** Plasmalogene sind die Hauptendprodukte der Etherphospholipid-Biosynthese. Sie sind chemisch durch ihre Vinyl ether-Gruppierung an sn1-Position des Glycerol-Gerüsts charakterisiert.

**Struktur.**



**Plasmalogene** · Abb. 1 Plasmenylethanolamin

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Ausgangspunkt der Plasmalogen-Biosynthese ist Dihydroxyacetonphosphat (DHAP). Zwei membranständige Enzyme, Dihydroxyacetonphosphat Acyltransferase (DHAPAT) und Alkyl-Dihydroxyacetonphosphat Synthase (Alkyl-DHAP Synthase), die ausschließlich in den Peroxisomen lokalisiert sind, katalysieren die ersten zwei Schritte der Plasmalogen-Bildung unter Bildung von Alkyl-Dihydroxyacetonphosphat. Das dritte Enzym in der Kaskade, die Alkyl/Acyl-DHAP:NAD(P)H Oxidoreductase weist eine bimodale Verteilung zwischen Peroxisomen und Endoplasmatischem Retikulum auf. Alle weiteren enzymatischen Reaktionen bis zur vollständigen Bildung der Plasmalogene laufen schließlich im Endoplasmatischen Retikulum ab.

Die höchsten Gehalte an Plasmalogenen werden mit ca. 20 % des Phospholipid-Gehaltes im Gehirn gefunden, gefolgt von Herz und Niere.

**Funktion und Pathophysiologie.** Obwohl Plasmalogene ubiquitäre Membranbestandteile sind, ist über ihre Funktion noch wenig bekannt. Es gibt allerdings Hinweise darauf, dass Plasmalogene an dynamischen Prozessen der Zellmembran und an Signalübertragungsprozessen beteiligt sind, wofür der hohe Gehalt an Arachidonsäure in der sn-2 Position spricht.

Darüber hinaus sind Plasmalogene durch die Vinyl ether-Gruppierung strukturell geeignet, als endogene Antioxidantien gegen reaktive Sauerstoff-Radikale (ROS) zu wirken.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Erythrocyten

**Präanalytik.** Zur Isolierung buffy-coat freier Erythrozytensuspensionen wird das Plasma durch Zentrifugation des EDTA-Vollblutes abgetrennt und die Erythrozyten-Suspension durch Aufschleimmen in isotoner Kochsalzlösung, Zentrifugation und Absaugen des Überstandes in wiederholten Zyklen gewaschen.

**Analytik.**

- Durch Transmethylierung von Lipid-Extrakten oder direkt von gewaschenen Erythrozyten-Suspensionen mittels saurer Methanolyse. Die aus den Vinyl ether-gebundenen Komponenten des Plasmalogen-Moleküls gebildeten Dimethylacetale werden gaschromatographisch getrennt und über FID oder Massenspektrometer detektiert.
- HPLC
- NMR Spektroskopie

**Konventionelle Einheit.** Der relative Gehalt an Plasmalogenen spiegelt sich im Verhältnis der Dimethylacetale zu den korrespondierenden Fettsäuremethylestern. Zur Beurteilung verwendet werden die Ratios von C16:0 Dimethylacetal/C16:0 Methyl ester und C18:0 Dimethylacetal/C18:0 Methyl ester.

**Referenzbereich — Kinder.** Erythrozyten:

- C16:0-Ratio: 6,9 bis 11,9 %
  - C18:0-Ratio: 10,6 bis 24,9 %
- Pathologisch sind erniedrigte Ratios

**Indikation.** Proximale Verkürzung der Extremitäten (Rhizomelie), Kleinwuchs, faciale Dysmorphien, Mikrozephalus, Spastik, mentale Retardierung, Katarakt

**Interpretation.** Erniedrigte Plasmalogen-Gehalte werden bei einer Reihe von peroxisomalen Erkrankungen gefunden.

Beim Zellweger-Syndrom (Cerebro-Hepato-Renale Syndrom) führt ein peroxisomaler Biogenese-Defekt, verursacht durch die Mutation eines der PEX-Gene, zu einem kompletten Ausfall aller peroxisomalen Stoffwechselwege mit tödlichem Verlauf schon im Säuglingsalter. Weitere Erkrankungen, die auf peroxisomale Biogenese-Defekte zurückzuführen sind, sind die Neonatale Adrenoleukodystrophie (NALD) und der Infantile Morbus Refsum (IRD), die einen weniger progressiven Verlauf zeigen.

Bei der Rhizomelen Chondrodysplasia punctata (RCDP) resultiert der verminderte Plasmalogen-Gehalt aus dem Defekt der peroxisomalen Enzyme DHAPAT und Alkyl-DHAP Synthase. Neben dieser generalisierten RCDP (PEX7-Mangel, Typ 1), bei der auch Defekte der Phytansäure Oxidase und der peroxisomalen Thiolase vorliegen, existieren auch variante Formen der RCDP mit isolierten Defekten der DHAPAT (Typ 2) oder der Alkyl-DHAP Synthase (Typ 3).

**Diagnostische Wertigkeit.** Erniedrigte Plasmalogen-Gehalte sind ein deutlicher Hinweis auf eine peroxisomale Erkrankung. Differentialdiagnostisch müssen Parameter



wie die Analyse der überlangkettigen Fettsäure (VLCFA) oder die Bestimmung der Phytansäure im Serum zur weiteren Differenzierung herangezogen werden. Erhöhte VLCFA-Konzentrationen im Zusammenhang mit erniedrigten Plasmalogen-Gehalten werden bei peroxisomalen Biogenese-Defekten (Zellweger Syndrom, Neonatale Adrenoleukodystrophie (NALD) und Infantile Morbus Refsum (IRD)) gefunden, wohingegen die VLCFA-Gehalte bei der rhizomalen Chondrodysplasia punctata im Normalbereich liegen.

Die generalisierte RCDP vom Typ 1 wird durch die erhöhte Phytansäure-Konzentration von den RCDPs mit isolierten Defekten der DHAPAT (Typ 2) oder der Alkyl-DHAP Synthase (Typ 3) unterschieden, die normalwertige Phytansäure-Gehalte aufweisen. Letztere können dann noch enzymatisch oder molekularbiologisch differenziert werden.

**Literatur.** Blau N, Duran M, Blaskovics ME et al (eds) (2001) *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*. 2nd edn. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

## Plasma-Massenspektrometrie

**Synonym(e).** ICP-MS; ICP-Massenspektrometrie

**Englischer Begriff.** plasma-mass-spectrometry, ICP-MS

**Definition.** Bei der Plasma-Massenspektrometrie wird die Probe (meist eine Flüssigkeit) durch ein induktiv gekoppeltes Plasma in die Atome bzw. Ionen gespalten. Diese werden durch differentielles Pumpen in ein Massenspektrometer gesaugt und dort gemäß ihrem Masse-zu-Ladungs-Verhältnis gemessen.

Die induktiv gekoppelte Plasma-Massenspektrometrie (inductively coupled plasma mass spectrometry) ist eine relativ neue Technik, welche die gleichzeitige Bestimmung von nahezu allen Elementen des Periodensystems und ihrer Isotope erlaubt. Die Hauptvorteile dieser Technik sind die niedrigen Nachweisgrenzen und die geringen benötigten Probenmengen. Deshalb hat sich die ICP-MS Technik in den letzten Jahren zu einer der wichtigsten Methoden der Spurenanalytik entwickelt.

Das ICP-MS besteht aus:

- Probeneinbringungsvorrichtung
- Anregungsquelle (induktiv gekoppeltes Plasma: 6000–8000 K)
- Trennsystem (Massenanalysator) und Detektionssystem (Elektronenvervielfacher).

Normalerweise werden flüssige Proben direkt mit Hilfe eines Zerstäubersystems in das Plasma eingebracht. Der Flüssigkeitstransport zum Zerstäubersystem kann entweder durch freies Ansaugen oder mittels einer Pumpe erfolgen. Um ein möglichst gleichmäßiges Volumen an Probenlösung zu gewährleisten, werden hauptsächlich Pumpen verwendet.

Allgemein besteht ein Zerstäubersystem aus folgenden Bestandteilen: Pumpe, Zerstäuber, Sprühkammer mit Abflussvorrichtung. Die Aufgabe des Zerstäubersystems ist es, ein möglichst feines Aerosol mit einem homogenen Tröpfchenverhältnis und einer geringen Tröpfchengröße (< 10 µm Durchmesser) zu erzeugen.

Dazu wird die flüssige Probe in den Zerstäuber gepumpt und dort mit Hilfe eines Zerstäubergases in ein Aerosol überführt. Der Zerstäuber befindet sich in einer Sprühkammer, die dazu dient, große Tröpfchen vom Gasstrom abzuscheiden und in den Abfluss zu transportieren. Daher gelangt nur ein sehr feines Aerosol mit dem Zerstäubergasstrom ins Plasma. Ein überwiegender Teil des Aerosols scheidet sich in der Sprühkammer ab, ins Plasma gelangen

nur ca. 2–5 % des gebildeten Aerosols. Der Weg zwischen Probe und Plasma lässt sich demnach in drei Phasen einteilen: Flüssigkeitstransport, Zerstäubung und Aerosoltransport.

Als Anregungsquelle dient ein induktiv gekoppeltes Plasma (ICP). Beim ICP sind die geladenen Teilchen durch Ionisierung in der Induktionsspule eines Hochfrequenz-Generators entstanden. Das verwendete Gas ist meist Argon, da es relativ leicht ionisiert werden kann und chemisch inert ist. Das Plasma wird in einem Plasmabrenner aus Quarzglas erzeugt. Dieser Plasmabrenner besteht meist aus drei konzentrischen Quarzrohren. Das Proben-Aerosol wird im Zerstäubergas durch das innerste Rohr in das Plasma eingebracht. Das Plasma wird durch den Funken einer Teslaspule gezündet. Durch die Energie eines Radiofrequenzfeldes, das durch eine um den Plasmabrenner gewickelte Kupferspule induziert wird, wird das Plasma aufrechterhalten. Das Zünden des Plasmas liefert freie Elektronen, die mit dem Magnetfeld koppeln können. Wenn das Proben-Aerosol das Plasma erreicht, wird die Probe bei Temperaturen zwischen 6000 und 8000 K unter Normaldruck verdampft, atomisiert und ionisiert, wobei einfach positiv geladene Ionen, aber auch mehrfach geladene Ionen und Molekülonen, entstehen können.

Die gebildeten Ionen werden in einem Massenanalysator getrennt, der unter Hochvakuum arbeitet. Dazu müssen die gebildeten Ionen aus dem Normaldruckbereich in den Hochvakuumbereich extrahiert werden (Ionenextraktion). Die gebildeten Ionen gelangen über eine Blende über ein differentielles Pumpensystem in den Hochvakuumbereich ( $\sim 10^{-8}$  bar). Hinter der Einlassvorrichtung befinden sich negativ geladene Ionenlinsen, welche die positiv geladenen Probe-Ionen in den Massenanalysator leiten. Die meisten ICP-MS Spektrometer arbeiten mit einem Quadrupol als Massenanalysator. Der Massenanalysator besteht aus vier parallel und in gleichen Abständen um die Achse angeordneten Metallstäben, an denen Gleichstrom und Radiofrequenz-Spannungen angelegt sind, und trennt die Ionen nach ihrem Masse/Ladungs-Verhältnis ( $m/z$ ) auf. Die Ionen treten mit einer von ihrer Energie und Masse abhängigen Geschwindigkeit in den Massenanalysator ein. Dort oszillieren sie zwischen den Stäben. Bei bestimmten Gleichstrom und Radiofrequenzspannungen haben nur Ionen mit entsprechenden  $m/z$  Verhältnissen stabile Bahnen im Massenanalysator und treten aus diesem aus. Alle anderen Ionen kollidieren mit den Stäben.

Die aus dem Quadrupol austretenden Ionen werden durch einen Elektronenvervielfacher detektiert.

In der ICP-MS Technik kann es zu verschiedenen Arten von Interferenzen (= Störungen) kommen:

- Isobare Interferenzen: Elemente haben gleiche Massen (z.B.  $^{115}\text{In}$  und  $^{115}\text{Sn}$ )
- Molekulare Interferenzen: Molekülonen (Argide, Oxide) mit dem gleichen  $m/z$  Verhältnis wie das zu bestimmende Element (z.B.  $^{40}\text{Ar}^{35}\text{Cl}$  und  $^{75}\text{As}$ ) oder Interferenzen von zweifach geladenen Ionen, die ein Signal bei ihrer halben Masse geben (z.B.  $^{66}\text{Zn}^+$  und  $^{132}\text{Ba}^{2+}$ ).

**Literatur.** Montaser A, Golightly DW (eds) (1987) *Inductively Coupled Plasmas in Analytical Atomic Spectrometry*. VCH, Weinheim

Broekaert JAC (2002) *Analytical Atomic Spectrometry with Flames and Plasmas*. Wiley-VCH, Weinheim

## Plasma-Mischtest

**Synonym(e).** Plasmatauschversuch

**Englischer Begriff.** mixing-studies

**Definition.** Für einen Mischtest werden Patientenplasma und Normalplasma in verschiedenen Konzentrationsverhältnissen gemischt und die aPTT bestimmt. Der Test wird zur Abklärung einer verlängerten aPTT durchgeführt.

- 1 Im Prinzip lassen sich drei Typen von Ergebnissen mit diesem Test erwarten.
  - Nach Zugabe von Normalplasma normalisiert sich die Gerinnungszeit und bleibt auch normal nach einer 1–2 Std. Inkubation. Hier liegt der Verdacht eines Faktormangels vor.
  - Die aPTT der Mischung bleibt verlängert (Der Test wird als positiv bewertet, wenn die Gerinnungszeit bei einem Mischungsverhältnis von 1:1 um mehr als 5 Sek. verlängert ist). Wahrscheinlich handelt es sich dann um ein Lupusantikoagulans, Inhibitoren, die in der Regel sofort wirksam sind.
  - Wenn die aPTT initial normal oder signifikant kürzer als mit dem Patientenplasma alleine ist und erst nach einer Inkubation von 1 oder 2 Stunden verlängert ist, spricht dies für einen FVIII Inhibitor (Progressivinhibitor).

**Plasmatauschversuch**  
 ▶ Plasma-Mischtest

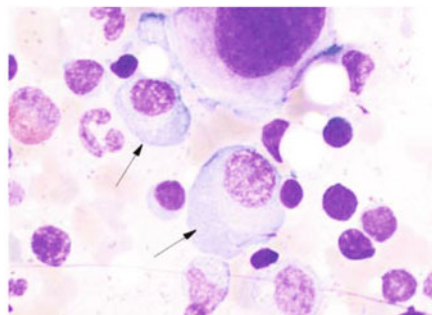
**Plasma-Thrombinzeit**  
 ▶ Thrombinzeit

**Plasmatische Erbinformation**  
 ▶ Erbinformation, extranukleäre

**Plasmazelle**  
 Englischer Begriff. plasma cell

**Definition.** Effektorzelle der B-Zellreihe mit der Fähigkeit zur Antikörpersynthese und -sekretion.

1 Die Plasmazelle ist die reife Form der B-Zellreifung. Sie entsteht nach spezifischer Antigenstimulation in den ▶ Sekundärfollikeln der Lymphknoten und des Knochenmarks unter Costimulation von T-Helferzellen. Dadurch wird in dieser Zelle die Produktion eines antigenspezifischen Immunglobulins stimuliert. Morphologisch erscheint die Plasmazelle als relativ kleine Zelle mit einem dichten, häufig balkig-radiären Kernchromatin und einem weiten dunkelbasophilen Zytoplasmasaum. Der Kern liegt dabei meist asymmetrisch randständig. Immunologisch ist die Plasmazelle durch den Verlust des B-Zell spezifischen Oberflächenantigens ▶ CD19 sowie des Panleukozytenmarkers CD45 charakterisiert.



**Plasmazelle · Abb. 1** Zwei Plasmazellen (Pfeile) im Knochenmark bei einem Patienten mit Plasmozytom, 1000× MGG-Färbung

**Literatur.** Löffler H, Rastetter J (1999) Atlas der klinischen Hämatologie. 5. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 64–65

**Plasmazell-Labeling-Index**  
 ▶ Labeling-Index

**Plasmid**  
 Englischer Begriff. plasmid, vector

**Definition.** Ein nicht ins ▶ Chromosom integriertes (extrachromosomales), ringförmiges ▶ Nukleinsäuremolekül bakteriellen Ursprungs, das in der Regel nicht essentiell für den Organismus ist

1 Insbesondere von außerordentlicher Bedeutung sind die doppelsträngigen DNA-Plasmide aus Bakterien, die bei der Klonierung als Vektoren in der ▶ Molekularbiologie eingesetzt werden. Berühmt geworden als erster routiniert einsetzbarer Klonierungsvektor ist insbesondere pBR322, das eine Ampicillin- und eine Tetracyclinresistenz trägt. Die ersten Klonierungen von *Staphylococcus*-DNA in *E. coli* gelangen 1973 Stanley Cohen und Herbert Boyer in Stanford. Ein typisches Plasmid für Routineklonierungen ist z.B. das Bluescript-Plasmid.

**Plasmin**  
 ▶ Plasminogen

**Plasmin-α<sub>2</sub>-Antiplasmin-Komplex**  
 ▶ Plasmin-Plasmininhibitor-Komplex

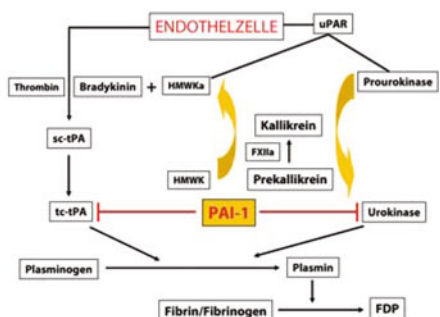
**Plasmininhibitor**  
 ▶ α<sub>2</sub>-Antiplasmin

**Plasminogen**  
 Synonym(e). Glu-Plasminogen; PLG

Englischer Begriff. plasminogen

**Definition.** Proenzym der aktiven Serinproteinase Plasmin, dem zentralen Enzym des fibrinolytischen Systems. Die wichtigsten Aktivatoren des Plasmins sind der t-Plasminogenaktivator (t-PA) und die ▶ Urokinase (u-PA).

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Der Hauptsyntheseort für Plasminogen ist die Leber, obwohl eine Reihe von Zellen in der Lage sind PLG zu synthetisieren (Nierenzellen, Cornea, Eosinophile). Gefunden wird es in den extravasalen Räumen vieler Gewebe. Das PLG kodierende



**Plasminogen · Abb. 1** Fibrinolytisches System



Gen liegt auf dem Chromosom 6 (6q26–q27) in direkter Nähe der PLG-related Genes A und B zu denen PLG eine hohe Homologie zeigt. Die Plasmakonzentration beim Erwachsenen beträgt um 200 mg/L. Das humane PLG ist ein 92 kD großes, einkettiges Glykoprotein, bestehend aus 791 Aminosäuren. Das Molekül enthält 24 Disulfidbrückenbindungen und 5 Kringle-Strukturen. PLG hat eine besonders hohe Affinität zu Lysin-Resten, eine Eigenschaft, die auch benutzt wird, um Plasminogen affinitätschromatographisch zu reinigen. Die Lysin-Bindungsstellen sind in den Kringle-Strukturen lokalisiert. Das native PLG hat einen N-terminalen Glutaminsäurerest und wird demzufolge Glu-PLG genannt. Die Halbwertszeit dieser Form beträgt 2,2 Tage. N-terminale Prozessierung durch Plasmin (Arg 68, Lys 77, Lys 78) generiert PLG-Produkte, die als Lys 78-PLG zusammengefasst werden. (Die HWZ der N-terminal degradierten Produkte beträgt um 16Std.). Lys 50 des Glu-PLG bindet an Lysin-Bindungsstellen in den Kringle-Strukturen der Glu-PLG und reduziert so die Bindung von Glu-PLG an das C-terminale Lysin im ► **Fibrin** oder an andere Proteine. N-terminale Prozessierung und Bildung der Lys-PLG-Form führt somit zu einer Form, die mit einer höheren Affinität an Lysin-Reste des Fibrins bindet und die zum anderen leichter durch Plasminogenaktivatoren aktiviert werden kann. Angiostatin ist ein proteolytisches Fragment der Kringle 1–4 und kann durch einige Proteasen freigesetzt werden (MMP-12, u-PA, MMP-3). Angiostatine haben einen anti-proliferativen Effekt auf Endothelzellen und glatte Muskelzellen. (Fragmente der Kringle 1–5, 1–4, 1–3 oder isolierte Kringle 1, 2, 3, 5 haben eine ähnliche Wirkung). Wie Plasminogen hat auch t-PA, das von Endothelzellen sekretiert wird, eine hohe Fibrinaffinität. Fibrin dient als Co-Faktor bei der Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin durch den t-PA. Teilweise degradiertes Fibrin verstärkt die Funktion von t-PA und auch die autokatalytische Aktivität von Plasmin. Plasmin ist eine hoch-aktive, wenn auch relativ unspezifische Protease, die das Fibrinnetz in verschiedenen große Abbauprodukte spaltet, von denen die Kleinsten das ► **D-Dimer** und Fragment E sind. Der wichtigste Inhibitor des Plasmins ist der Plasmininhibitor (PI), daneben hemmt auch Antithrombin Plasmin oder die Bindung an  $\alpha_2$ -Makroglobulin. PI bindet schlagartig freies Plasmin in der Zirkulation, so dass freies Plasmin erst dann zur systemischen Lyse von ► **Fibrinogen** führt, wenn der Inhibitor verbraucht ist.

**Funktion und Pathophysiologie.** Einige 100 Fälle mit hereditärem PLG-Mangel sind beschrieben. Typ I führt zu einem Mangel an Antigen und Aktivität, während der Typ II nur mit einer reduzierten Aktivität einhergeht. Ein heterozygoter PLG-Mangel scheint nicht eindeutig mit einem erhöhten Thromboserisiko belastet zu sein. Der homozygote Mangel prädisponiert je nach zu Grunde liegender Mutation zu einer Thrombosenneigung oder einer lichenoiden Konjunktivitis. Letztere Kondition wird bei den Mutationen (Arg261His, Trp597Cys, Trp597Stop) gefunden. Ein erworbener Plasminogenmangel wird bei Leberfunktionsstörungen, Verbrauchskoagulopathien und bei ausgedehnten operativen Eingriffen gefunden. Während einer Verbrauchskoagulopathie kann der rapide Verbrauch von Plasminogen zur Bildung von stabilen Thromben führen, gleiches kann auch während einer therapeutischen Thrombolysen eintreten.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Citrat-plasma

**Präanalytik.** Gekühlt (bis 8 °C) sind die Proben nach direkter Abtrennung des Plasmas für mindestens 2 Tage stabil.

**Analytik.** Zur Bestimmung des Plasminogenantigens werden ELISA oder Laurell-Elektrophorese eingesetzt.

Zur funktionellen Bestimmung stehen chromogene Tests zur Verfügung. Für diese Tests wird ein Komplex aus vorgelegter Streptokinase und Plasminogen der Probe gebildet. Der Komplex hat enzymatische Aktivität und hydrolysiert ein chromogenes Substrat. Der Komplex wird weder von PI noch von  $\alpha_2$ -Makroglobulin gehemmt. Wegen der raschen Hemmung des Plasmins durch seine im Plasma vorhandenen Inhibitoren sind Tests, die direkt Plasminogen in Plasmin überführen, nicht möglich.

**Referenzbereich — Erwachsene.** 75–140 % der Norm (ca. 0,2 g/l (2  $\mu$ mol/l))

Erhöhte Plasminogenkonzentrationen werden im letzten Drittel der Schwangerschaft und in Akute-Phase-Reaktionen beobachtet.

**Indikation.** Beurteilung des fibrinolytischen Potentials

**Interpretation.** Ein Plasminogenmangel tritt nur bei einer ausgeprägten Leberfunktionsstörung auf (Aszitesbildung) oder bei einer systemischen Fibrinolyse.

**Diagnostische Wertigkeit.** Ein Plasminogenmangel kann ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse sein.

**Literatur.** Bachmann F (2001) Plasminogen-Plasmin Enzym System. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ (eds) Hemostasis and Thrombosis. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 275–320

Bartels M, von Depka M (2003) Das Gerinnungskompendium. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

## Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1

**Synonym(e).** Serpin E1; PAI-1

**Englischer Begriff.** plasminogen activator inhibitor 1

**Definition.** PAI-1 gehört zur Familie der Serinproteasainhibitoren (Serpin) und ist der wichtigste Inhibitor des Tissue-type (t)- und des ► **Urokinase-type (u)-Plasminogenaktivators.**

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Das menschliche PAI-1 kodierende Gen ist auf dem langen Arm des Chromosoms 7 (q21,3–22,3) lokalisiert und umfasst neun Exons. Obwohl PAI-1 von einer Vielzahl von Zellen unter Stimulation von Zytokinen (z.B. TGF $\beta$ , IL1, TNF- $\alpha$ ) synthetisiert werden kann, spricht die hohe Expression von PAI-1 durch Endothelzellen, dafür, dass dieser Zelltyp im wesentlichen die Konzentration von aktivem PAI-1 im Plasma bestimmt. Blutplättchen enthalten große Mengen, aber überwiegend inaktives PAI-1. Die Plasmakonzentration liegt um 10 ng/ml (0–100 ng/ml). PAI-1 ist ein einkettiges Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 52 kDa und umfasst als reifes, sekretiertes Protein 379 Aminosäurereste. Das Fehlen von Cysteinresten und damit das Fehlen von Disulfidbrücken bedingen die relative Instabilität des Proteins. Das reaktive Center des Inhibitors (Arg346-Met347) innerhalb des reaktiven Loops dient als Pseudosubstrat. PAI-1 liegt in drei Konformationen vor, der aktiven Form, der latenten Form und der Substrat-Form. Die aktive Form wird sekretiert und bildet mit dem beiden PA einen 1:1 stoichiometrischen Komplex, worauf die Peptidbindung im aktiven Center (Arg-Met) gespalten wird. Die Bindungskinetik ist schnell und spezifisch mit einer Bindungsrate zweiter Ordnung von  $\sim 10^7$  M $^{-1}$ s $^{-1}$ . Die gespaltene Form verliert ihre Aktivität mit einer HWZ von  $\sim 90$  Min. Die aktive Form von PAI-1 kann im Plasma und in der ECM durch Bindung an Vitronectin stabilisiert werden (HWZ > 24 Std.). Die aktive Form geht mit der HWZ von  $\sim 1$  Std. spontan in die latente Form über. Die drei-dimensionale Struktur der latenten Form

gleich der Form, die nach der Spaltung der „reaktiven Peptidbindung“ des reaktiven Center Loops entsteht. Die latente Form kann durch Behandlung mit denaturierenden Reagenzien (Urea, Guanidiniumhydrochlorid, SDS) wieder zur aktiven Form reaktiviert werden.

**Funktion und Pathophysiologie.** Hereditärer Mangel an PAI-1 wird autosomal vererbt und mit phänotypischer Manifestation bei homozygoten Patienten. Mangel an PAI-1 äußert sich durch eine lebenslange Blutungsneigung, bedingt durch eine zu frühe Auflösung des hämostatischen Thrombus.

Erhöhte PAI-1 Konzentrationen werden in einer Reihe von physiologischen und pathologischen Situationen gefunden: bei Fieber, bei Diabetes, akutem Myokardinfarkt, hohem Körpergewicht und bei erhöhtem Triglyzeridspiegel. In der Schwangerschaft können bis zu 10fach erhöhte über der Norm liegende Plasmakonzentrationen gemessen werden.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Citratplasma

**Präanalytik.** Plasma sollte nicht länger als 8 Std. bei 2–8 °C gelagert werden.

**Analytik.** Zur PAI-1 Bestimmung stehen Aktivitätsmessungen mit chromogenen Substraten und immunologische Methoden kommerziell zur Verfügung. Zur Aktivitätsbestimmung werden störende Inhibitoren wie  $\alpha$ 2-Antiplasmin oder  $\alpha$ 2-Makroglobulin durch Oxidation oder durch die Aktivität von Schlangengiftenzymen inaktiviert. Zum Test selbst wird t-PA oder Urokinase vorgelegt und die Restaktivität durch die Aktivierung von **Plasminogen** zu Plasmin bestimmt. Das gebildete Plasmin ist umgekehrt proportional der PAI-1-Aktivität in der zu messenden Probe und wird durch ein Plasmin-spezifisches Substrat erfasst. PAI-1 zeigt einen Tageszeit-abhängigen Variabilität, so dass die Abnahme zur gleichen Zeit, vorzugsweise morgens, erfolgen sollte. In Urokinase-basierten Assays können hohe PAI-2 Konzentrationen, wie sie während der Schwangerschaft auftreten, mit dem Test interferieren.

Zur immunologischen Bestimmungen von PAI-1 stehen Festphasen-Enzym-Immunoassays zur Verfügung, die jedoch freies und in Komplexen gebundene Formen von PAI-1 erfassen. Bei Kombinationsassays aus funktionellen und immunologischen Tests wird PAI-1 zunächst an einen immobilisierten nicht-inhibierenden monoklonalen Antikörper gebunden und nach einem Waschschrift erfolgt dann ein chromogener Assay.

**Referenzbereich — Erwachsene.** Die Plasmakonzentration liegt bei 0–100 ng/ml.

**Indikation.** Erfassung des fibrinolytischen Potentials

**Diagnostische Wertigkeit.** Bei erhöhten Konzentrationen von PAI-1 in der Zirkulation ist die fibrinolytische Aktivität herabgesetzt. Eine eindeutige Thrombophilie bei erhöhten PAI-1 konnte jedoch nicht verifiziert werden. Bei Myokardinfarkten scheint eine persistierend erhöhte PAI-1 Konzentration eine schlechte Prognose anzuzeigen.

**Literatur.** Bachmann F (2001) Plasminogen-Plasmin Enzym System. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ (eds) Hemostasis and Thrombosis. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 275–320

## Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 3

▶ Protein-C-Inhibitor, PCI

## Plasmin-Plasmininhibitor-Komplex

**Synonym(e).** Plasmin- $\alpha$ 2-Antiplasmin-Komplex

**Englischer Begriff.** plasmin-inhibitor complex

**Definition.** Freies Plasmin wird nahezu schlagartig in einem 1:1 Komplex an seinen Inhibitor  $\alpha$ 2-Antiplasmin (Plasmininhibitor, PI) gebunden. PAP ist ein Maß für die Plasminämie und damit für das fibrinolytische Potential des Blutes.

**i** PAP ist ein Maß für die Bildung von Plasmin sowohl bei der primären wie bei der sekundären Hyperfibrinolyse. Erhöhte PAP-Werte werden bei thromboembolischen Erkrankungen, Verbrauchskoagulopathien und Myokardinfarkt gefunden. Die Bestimmung erfolgt mit einem Enzym-Immunoassay nach der Sandwich-Technik. Die Plasmakonzentration beträgt 0,12–0,7 mg/L. Sie unterliegt einer zirkadianen Schwankung.

## Plasmoblast

**Englischer Begriff.** plasmoblast

**Definition.** Unreife, blastäre Zelle in lymphatischem Gewebe.

**i** Plasmoblasten sind große Zellen (ca. 20 bis 25  $\mu$ m), die in Punktaten oder Tupfpräparaten von lymphatischem Gewebe nachgewiesen werden können. Sie haben einen großen Kern mit grobkalkiger **Chromatinstruktur**, häufig auch ein punktförmiges Chromatinstmuster. Der Zytoplasmasaum ist breit und dunkelbasophil, teilweise mit einer perinukleären Aufhellungszone. Der Kern liegt bei unreiferen Formen meist konzentrisch, bei reiferen Formen eher exzentrisch, sodass die Zelle reifen **Plasmazellen** ähnelt. Physiologisch scheint es sich bei diesen Zellen um unreife B-Zellen zu handeln.

**Literatur.** Löffler H, Rastetter J (1999) Atlas der klinischen Hämatologie. 5. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 288–289

## Plasmodien

**Synonym(e).** Malariaerreger

**Englischer Begriff.** plasmodium

**Definition.** Parasit, Erreger der Malaria.

**i** Plasmodien sind Parasiten, die beim Menschen die Malaria verursachen. Sie unterliegen einem komplexen Vermehrungszyklus, wobei der Mensch als Zwischenwirt dient. Die geschlechtliche Phase läuft im Darm der weiblichen Anopheles-Mücke (Endwirt) ab. Dort reift der aufgenommene Gametozyt zum Gameten aus, der nach einer Befruchtung zum Ookineten die Darmwand durchwandert, sich in der Lamina basalis zur Oozyste weiterentwickelt und sich durch Teilung zahlreiche Sporozysten bilden. Diese gelangen auf dem Blutwege zur Speicheldrüse, wo sie mit dem Stich der Mücke auf den Menschen übertragen werden. Nach einer ersten ungeschlechtlichen Vermehrung in der Leberzelle (präerythrozytäre Schizogonie) und Freisetzung als Merozoit befällt der Erreger direkt die Erythrozyten. Nach Ausreifung zum **Schizonten** (Blut-schizogonie) und Teilung in Merozoiten zerstören diese die Erythrozyten, um wiederum Erythrozyten zu befallen. Einige Merozoiten differenzieren sich zum Gameten (geschlechtliche Generation). Diese gelangen durch einen erneuten Stich der Anophelesmücke wieder in ihren Endwirt.



**Literatur.** Seitz HM, Maier W (1994) Parasitologie – Plasmodien, Erreger der Malaria. In: Brandis H, Köhler W, Eggers HJ et al (Hrsg) Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, S 658–665

### Plasmozytoide dendritische Zelle

► Dendritische Zelle

### Plasmozytoide Lymphozyten

► Lymphozyten, plasmozytoide

### Platelet Basic Protein

► Plättchen-spezifische (Release-)Faktoren

### Platelet factor 4

► Plättchen-spezifische (Release-)Faktoren

### Platin

**Englischer Begriff.** platinum

**Definition.** Platin (chemisches Symbol: Pt) ist ein Edelmetall, gehört zur Gruppe der Platinmetalle, hat die Ordnungszahl 78 und eine relative Atommasse von 195,08. Es ist ein nicht essenzielles Spurenelement.

**1** Platin hat für den Menschen keine physiologische Bedeutung. Bei Arbeitern, die mit Platinverbindungen in Kontakt gekommen waren, wurden allergische Reaktionen beobachtet. In der Medizin haben Verbindungen des Platins (Pt(II)-Komplexe) als Kanzerostatika Bedeutung. Cisplatin wird zur Therapie zahlreicher Karzinome sowie von Sarkomen und Melanomen eingesetzt. Die Nebenwirkungen, insbesondere nephrotoxische Effekte, sind jedoch erheblich, wodurch die therapeutische Dosis limitiert wird. Der Platingehalt des Blutes sollte bei wiederholter Therapie und bei Komplikationen kontrolliert werden. Weniger toxisch sind die Medikamente der 2. Generation Carboplatin und Iproplatin.

Referenzwerte: Blut: <6,9 ng/L, Urin: < 10 ng/L. Bei Personen mit Zahnersatz aus Edelmetall können die Werte nach Angaben des Umweltbundesamtes (2003) bis zu vierfach höher liegen. MAK-Wert: 0,002 mg/m<sup>3</sup>.

**Literatur.** König KH, Schuster M (1994) Platinum group metals. In: Seiler HG, Sigel A, Sigel H (eds) Handbook on metals in clinical and analytical chemistry. Marcel Dekker, New York Basel Hong Kong, S 521–530

### Plättchenadhäsion

► Thrombozytenadhäsion

### Plättchenaggregation und -aktivierung

**Synonym(e).** Thrombozytenaggregation, -aktivierung

**Englischer Begriff.** platelet aggregation

**Definition.** Unter Aggregation versteht man die Zell-Zell-Interaktion von aktivierten Thrombozyten über die Ausbildung von Fibrinogenbrücken, die durch die Bindung von ► **Fibrinogen** an den aktivierten Rezeptor GPIIb-IIIa ( $\alpha$ IIb $\beta$ 3) zustandekommen.

**1** Während für die Thrombusbildung, die durch die Adhäsion von Plättchen an die Extrazellulärmatrix initiiert wird, die synergistische Funktion von mehreren Rezeptoren (GPIb-IX-V, GPIa-IIa, GPIIb-IIIa und GPIc-IIa) nötig ist, ist für die Bildung von Thrombozytenaggregaten nur der GPIb-IX-V Komplex und vor allem GPIIa-IIIa

( $\alpha$ IIb $\beta$ 3) erforderlich.  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 ist in der Lage, eine Reihe von Liganden einschließlich Fibrinogen, ► **Fibrin**, VWF, Fibronectin, Vitronectin und Thrombospondin zu binden. Alle diese Liganden haben jedoch noch zusätzliche Rezeptoren auf den Plättchen. Die Fähigkeit von  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 den VWF unter hohem Scherstress zu binden, ist die notwendige Voraussetzung, dass unter diesen Bindungen eine Aggregation der Plättchen überhaupt erfolgen kann. Da die Konzentrationen an VWF und Fibrinogen im Plasma bei weitem die Konzentrationen übertreffen, die zur Sättigung der  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 Rezeptoren auf den Plättchen erforderlich sind, ist es notwendig, dass beim ruhenden Thrombozyten der  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 Rezeptor in einem niedrig-affinen Zustand gehalten wird bis die Thrombozyten aktiviert werden. Agonisten wie ADP und ► **Thrombin** u.a. bewirken ein sogenanntes inside-out Signaling oder Integrinaktivierung, die zu einer Konformationsänderung des  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 Heterodimers führen, so dass die Liganden-Bindungsdomäne exponiert wird und der aktivierte Rezeptor nun auch lösliche Liganden binden kann. Inside-out Signaling kann durch eine Vielzahl von Agonisten, die an ihre Rezeptoren in der Plättchenmembran binden, ausgelöst werden. Beispiele hierfür sind ADP, Epinephrin, ThromboxanA<sub>2</sub>, Bindung von Kollagen an GPVI oder GPIa-IIa und die Bindung von VWF an GPIb-V-IX unter hohem Scherstress. Die Serin-Threoninkinase Proteinkinase C (PKC) und die Phosphatidylinositol 3OH Kinase (PI3K) sind wesentliche second messenger in der Aktivierung des  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 Integrins.

Thrombin ist der potenteste Aktivator der Plättchen *in vivo*. Der Proteinase-activated receptor1 (PAR1) ist auf Grund seines Expressionslevels (ca. 2000 Kopien pro Plättchen) und Sensitivität für Thrombin der primäre thrombozytäre Rezeptor für Thrombin. Thrombin spaltet den Rezeptor zwischen den Aminosäureresten Arg41 und Ser42, wodurch ein neuer N-Terminus entsteht, der Ligandenfunktion (tethered ligand) hat. Ein Peptid, das sich aus den ersten fünf Aminosäureresten des neuen N-Terminus zusammensetzt, imitiert die gleiche Aktivierung des Rezeptors wie die Spaltung durch Thrombin. Nach Stimulation wird der Rezeptor durch Phosphorylierung (PKC, G-Protein-gekoppelte Kinase) desensibilisiert. Die Signaltransduktion erfolgt über heterotrimerische G-Proteine (Gi). Stimulation von Plättchen mit Thrombin (weniger als 0.1 nM) *in vitro* bewirkt Phosphoinositol-Hydrolyse, ThromboxanA<sub>2</sub> (T<sub>A</sub>)<sub>2</sub>-Bildung, Erhöhung des freien cytosolischen Ca<sup>2+</sup> und Hemmung der Adenylatcyclase, wodurch die Bildung von cAMP unterdrückt wird.

Epinephrin. Plättchen besitzen  $\alpha$ 2-adrenerge Rezeptoren, die aktiviert, die Adenylatcyclase hemmen und die Induktion der Plättchenaggregation durch Agonisten wie ADP verstärken. Die Aktivierung der Phospholipase C durch Epinephrin ist von der Bildung von TxA<sub>2</sub> abhängig und kann durch Aspirin unterdrückt werden. In der Aggregometrie folgt deshalb der initialen Epinephrin-induzierten Aggregation eine Disaggregation der schon gebildeten Plättchenaggregate. Eine reduzierte Anzahl von  $\alpha$ 2-adrenergen Rezeptoren ist mit einer milden Blutungsneigung verbunden.

ADP (Adenosin 5'-Diphosphat) wird in den dichten Granula (dense granules) zusammen mit Serotonin (5-HAT) und ATP gespeichert. Bei der Aktivierung der Plättchen wird der Inhalt der Speicher-Pools freigesetzt, der jedoch nicht mehr aufgefüllt werden kann. ADP bindet an drei Rezeptoren auf den Plättchen: P2X<sub>1</sub>, ein Ligand-gated Kationenkanal für den schnellen Einstrom von Calciumionen, an den Gq-gekoppelten P2Y<sub>1</sub>-Rezeptor, der über die Phospholipase C Calciumionen mobilisiert und *Shape Change* und Aggregation der Plättchen induziert, und an den P2T<sub>AC</sub>-Rezeptor, der über Gi gekoppelt ist und die

Adenylatcyclase hemmt und damit die Aggregation stabilisiert.

Kollagen induziert in Plättchen einen Formwandel (shape change), Sekretion und Aggregation durch Phosphoinositol-Hydrolyse, TxA2 Bildung und Erhöhung des freien zytosolischen  $Ca^{2+}$ . Cyclooxygenaseinhibitoren verzögern den Response der Plättchen auf Kollagen, ohne ihn jedoch vollständig blockieren zu können. Damit scheint die Wirkung von Kollagen nicht essentiell auf die Bildung von TxA2 angewiesen zu sein. Drei verschiedene Rezeptoren können direkt an Kollagen binden:  $\alpha 2\beta 1$  (GPIa-IIa), GPVI und GPIIb/IIIa (CD36). GPVI scheint der wichtigste Signal-transduzierende Kollagenrezeptor zu sein. Plättchen von Patienten mit einem GPVI-Mangel können nicht mit Kollagen zur Aggregation induziert werden.  $\alpha 2\beta 1$  erleichtert wahrscheinlich die Bindung von Kollagen an den Signal-transduzierenden GPVI-Fc-Rezeptor-gamma-Komplex. Die Bindung des Liganden führt zur Phosphorylierung der ITAM (immunoreceptor tyrosine based activation motif)-Sequenz im zytoplasmatischen Teil von Fc-gamma durch Tyrosinkinasen der Src-Familie und Aktivierung von Syk und der Phospholipase  $C\gamma 2$ . Die darauf folgenden Aktivierungsprozesse sind ähnlich denen, die nach der Aktivierung G-Protein gekoppelter Rezeptoren erfolgen. Damit wird sicher gestellt, dass auch die Masse der Plättchen aktiviert werden, die nicht direkt mit dem subendothelialen Kollagen interagieren.

Thromboxan A2 (TxA2). Nach der Aktivierung der Plättchen steigt die zytosolische Konzentration an  $Ca^{2+}$  als Kombination aus Freisetzung von  $Ca^{2+}$  aus dem dichten Tubularsystem (dense tubular system) und durch Einstrom durch die Plasmamembran an. Letzterer wird nach Bindung von ADP an den  $PX2$ -ADP-Rezeptor einem Ligand-gated Kationenkanal reguliert. Die Freisetzung von  $Ca^{2+}$  aus dem Dense Tubular System hingegen ist von der Aktivierung von Inositol-1,4,5-trisphosphat -Rezeptoren auf dem Dense Tubular System abhängig. Durch die Mobilisierung von freiem  $Ca^{2+}$  wird die Phospholipase A2 aktiviert, die die Freisetzung von Arachidonsäure aus den Phospholipiden der Plättchenmembran (Phosphatidylcholin, Phosphatidylserin, Phosphatidylinositol) katalysiert. Die Zyklooxygenase (COX-1) oxidiert Arachidonsäure zu den Zwischenprodukten Prostaglandin (PG)  $GG2$  und  $PGH2$ . Aus den Zwischenprodukten bildet die Thromboxansynthase Thromboxan A2. Aspirin hemmt COX-1 irreversibel durch Acetylierung eines Serinrestes am C-Terminus. Indomethacin und andere nicht-steroidale Antiphlogistika hemmen COX-1 ohne kovalente Modifizierung des Enzyms.

Seit seiner Einführung durch Born 1962 ist die Untersuchung der *in vitro* Thrombozytenaggregation, obwohl sie unter nicht-physiologischen Bedingungen durchgeführt wird, ein wichtiges Instrument zur Erfassung von Funktionsstörungen der Thrombozyten. Plättchen-angereichertes Plasma wird in einer Küvette in einer photometrischen Anordnung zwischen einer Lichtquelle und einer Photozelle platziert und definierte Mengen an Aggreganzien werden zugesetzt. Wenn die Plättchen aggregieren steigt die Lichtdurchlässigkeit an und wird mit einem angeschlossenen Schreiber erfasst. Die aufgezeichneten Kurven am Ende der Reaktion werden in der Regel durch einen angeschlossenen Rechner ausgewertet. Form der Aggregationskurve, lag-Phase, maximale Aggregation (wobei PPP (Plättchen-armes Plasma) als 100 % und PRP als 0 % gesetzt werden), die Steigung (slope) als Maß der Aggregationsgeschwindigkeit und die Desaggregation (Auflösung bereits sich gebildeter Aggregation) werden zur Beurteilung der Thrombozytenaggregation ausgewertet. Die Rahmenbedingungen wie Temperatur, Form und Rührgeschwindigkeit des Magnetrührers des Tests müssen genau

eingehalten werden. Der Test sollte zwischen 30 Min. und 60 Min. nach der Blutentnahme durchgeführt werden. Die Plättchenzahl kann mit plättchenfreiem Plasma des Patienten eingestellt ( $\sim 200000\text{--}250000/\mu\text{L}$ ) werden. Die wichtigsten Aggreganzien sind: ADP, Kollagen, Arachidonsäure, Adrenalin, Thrombin, Ristocetin.

**Literatur.** Budde U (2002) Diagnose von Funktionsstörungen der Thrombozyten mit Hilfe der Aggregometrie. J Lab Med 26:564–571.

Kehrel BE (2003) Blutplättchen: Biochemie und Physiologie. Hämostaseologie 4:149–158

## Plättchenaggregationstest nach Born

► Plättchenaggregation und -aktivierung

## Plättchenfaktor 4

► Plättchen-spezifische (Release-) Faktoren

## Plättchenrezeptoren

► Plättchenaggregation und -aktivierung

## Plättchen-spezifische (Release-)Faktoren

**Synonym(e).** PF4; Platelet Basic Protein;  $\beta$ -Thromboglobulin; Platelet factor 4

**Englischer Begriff.** platelet-specific proteins, platelet factor 4, platelet basic protein,  $\beta$ -thromboglobulin

**Definition.** PBP und PF4 werden ausschließlich in Megakaryozyten synthetisiert und in den  $\alpha$ -Granula der Plättchen gespeichert. PBP und PF4 gehören zu der CXC-Subfamilie der Chemokine.

**i** PBP und PF4 sind Plättchen-spezifische CXC Chemokine, die zusammen mit anderen Chemokinen (ENA-78, MIP-1a, MCP-3 und RANTES) in der  $\alpha$ -Granula gespeichert werden. PBP und PF4 machen ca. 5 % des Gesamtproteins des zirkulierenden Blutplättchens aus und werden nach Aktivierung in hoher Konzentration an dem Ort einer Gewebsschädigung freigesetzt (Release-Faktoren). Die Konzentration der Release-Faktoren im Plättchen ist 20000fach höher als im Plasma (PF4: 4–10 ng/ml,  $\beta$ TG: 12–60 ng/ml). Schon im zirkulierenden Plättchen wird PBP (ein Peptide mit 93 Aminosäurereste) durch limitierte N-terminale Proteolyse in connective-tissue-activating peptide III (CTAP-III, 85 Aminosäurereste) prozessiert, aus dem durch weitere Abspaltung des N-Terminus  $\beta$ -Thromboglobulin ( $\beta$ TG, 81 Reste) und das neutrophil-activating peptide (NAP-2, 70 Reste) entsteht. NAP-2 stimuliert Neutrophile zu Chemotaxis,  $Ca^{2+}$ -Mobilisation und Exocytose durch Bindung an den IL-8 Rezeptor. Prozessierung von CTAP-III und PBP zu NAP-2 erfordert Cathepsin G, das von Neutrophilen sekretiert wird und seinerseits Plättchen aktiviert, die dann CTAP-III und PBP freisetzen, die in einem positiven Feedback durch Cathepsin G zu NAP-2 (Abspaltung der 15 N-terminalen Aminosäurereste von CTAP-III) prozessiert werden, was wiederum Neutrophile stimuliert.

PF4 ist wie PBP ein CXC Chemokin mit einem Molmasse von 7 kDa. PF4 wird von den Plättchen als Tetramer und gebunden an ein hochmolekulares Proteoglykan freigesetzt. *In vivo* bindet PF4 an die Zelloberflächen von Endothelzellen und Hepatozyten und kann von hier durch Heparin freigesetzt werden. PF4 wird von Endothelzellen und Hepatozyten katabolisiert. PF4 scheint die Angiogenese durch Hemmung der Proliferation von Endothelzellen negativ zu beeinflussen. Wie an Modellstudien gezeigt, kann rekombinantes PF4 Heparin effizient neutralisieren



ohne die Nebenwirkungen von Protamin und könnte therapeutisch eingesetzt werden. Prinzipiell eignen sich  $\beta$ TG und PF4 zum Nachweis eines erhöhten Plättchenzerfalls bei arteriellen und venösen Verschlusskrankungen oder bei Erkrankungen, die mit thromboembolischen Komplikationen einhergehen. Für beide Chemokine existieren ELISA-basierte Tests. Falsch hohe Konzentrationen werden durch die Aktivierung der Plättchen bei der Blutentnahme gemessen.

**Literatur.** Fukami MH, Holmsen H, Kowalski MA, Niewiarowski S (2001) Platelet secretion. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN (eds) Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. 4th edn. JB Lippincott Co., Philadelphia, pp 561–574

## Plättchenverschlusszeit

► PFA-100

## Plausibilität

**Definition.** Überprüfung von Analysenergebnissen an Hand von patienteneigenen Messwerten. (►  $\Delta$ -Check).

① Die Plausibilitätskontrolle umfasst:

- Trendkontrolle
- Konstelloationskontrolle
- Extremwertkontrolle.
- Trendkontrolle: s.  $\Delta$ -Check
- Konstelloationskontrolle: Bestimmte Messgrößen sind medizinisch meist eng korreliert. Bei der Konstelloationskontrolle wird geprüft, ob die Werte der beiden Messgrößen in ähnlicher Weise verändert sind. Andernfalls liegt z.B. eine Probenverwechslung, ein Messfehler oder ein besonderes, seltenes Krankheitsbild vor.
- Extremwertkontrolle: Es wird geprüft: ob der Messwert überhaupt mit dem Leben vereinbar ist und ob der Messwert nur selten auftritt (z.B. weniger als 1 von 1000 Resultaten). In beiden Fällen sind Analyse und Probenahme (falsches Material, falsches Antikoagulum, Kontamination, Infusionslösung) zu überprüfen.

**Literatur.** Stamm D, Büttner J (1995) Beurteilung klinisch-chemischer Analysenergebnisse. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 3 Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart

## Plausibilitätskontrolle

**Englischer Begriff.** plausibility check

**Definition.** Prüfung eines ermittelten Messwerts in der Labor-EDV auf technische und medizinische Plausibilität.

① Quantitative Ergebnisse werden auf das Über- oder Unterschreiten ihres Referenzbereiches geprüft und in mehreren Stufen als „pathologisch“ gekennzeichnet. Entsprechend der in den Analysenstammdaten hinterlegten Werte müssen physiologisch fragwürdige Werte durch den Benutzer mit seinem Passwort zusätzlich bestätigt oder korrigiert werden. Ein Ergebnis kann ebenso mit anderen Werten des Patienten verglichen werden (Ergebnisse derselben Probe, Vorergebnis der Analyse).

## Plausibilitätsprüfung

**Englischer Begriff.** plausibility check

**Definition.** Einzelwertprüfung mit dem Ziel, bei der zwischen zwei oder mehreren Laboratorien gleiche Proben weitgereicht werden, um die Untersuchungsergebnisse zu vergleichen.

① In der Klinischen Chemie werden Plausibilitätsprüfungen meistens innerhalb eines Laboratoriums vorgenommen. Dabei wird unterschieden zwischen:

- Extremwertprüfung (check of unusual values): Vergleich des Untersuchungsergebnisses mit einem festgelegten Grenzwert bzw. festgelegten Grenzwerten
- Vorwertvergleich (comparison with previous results): Prüfung, ob ein Untersuchungsergebnis mit den vorherigen Untersuchungsergebnissen eines Probanden/Patienten vereinbar ist.
- Konstelloationskontrolle (consistency check): Prüfung, ob bei der Nebeneinanderstellung von Untersuchungsergebnissen physiologisch bzw. pathophysiologisch voneinander abhängiger Messgrößen bei einem Probanden/Patienten medizinische Widersprüche sichtbar werden.
- Plausibilitätsprüfung der Serien-/Tagesergebnisse: Vergleich der Häufigkeitsverteilung der Untersuchungsergebnisse einer Serie, bzw. eines Tages oder bestimmter Kenngrößen dieser Verteilung mit Größen, die vorher über längere Zeit, im selben Laboratorium an vergleichbaren Probanden/Patienten erfasst wurden (z.B. Tagesmittelwert-Verfahren, Average-of-normals-Verfahren).

**Literatur.** (2001) Qualitätsmanagement in der Laboratoriumsmedizin. Teil 2: Begriffe zur Qualität und Anwendung von Untersuchungsverfahren. DIN 58936-2, 4.6. Beuth-Verlag, Berlin

## Pleiotropie

**Synonym(e).** Polyphänie

**Definition.** Bezeichnet die Steuerung der Ausbildung mehrerer äußerer Erscheinungsformen durch nur ein ► Gen oder dessen mutierte Form.

## PLG

► Plasminogen

## Ploidiemutation

**Synonym(e).** Numerische Chromosomenaberration

**Definition.** Abwandlung des ► Chromosomenbestandes einer Zelle durch Änderung der Anzahl ganzer Chromosomen bzw. -sätze

① Eine vorliegende Änderung der Chromosomenzahl ist i.d.R. gut im Lichtmikroskop darstellbar. Numerische Chromosomenaberrationen kommen durch Störungen bei ► Mitose und ► Meiose zustande; werden dabei ganze Chromosomensätze verändert, spricht man von ► Euploidie, werden einzelne Chromosomen hinzugefügt oder eliminiert, liegt eine Aneuploidie vor. Experimentell kann man polyploide Zellen durch Einsatz des Spindelgiftes Colchicin erzeugen.

**Literatur.** Hafner L, Hoff P (1977) Genetik. Hermann Schroedel Verlag, Hannover Dortmund Darmstadt Berlin

## PLTP

► Phospholipid Transferprotein

## Pluripotente Stammzellen

► Stammzellen

## PMA

► Amphetamin

## PM1-Antikörper

▶ PM/ScI-Antikörper

## PMMA

▶ Amphetamine

## PMN-Elastase

Synonym(e). ELAS

Englischer Begriff. polymorphnuclear-elastase

**Definition.** Die neutrale (pH-Optimum = 8,5) Serinproteinasen (Endopeptidase) mit einem Molekulargewicht von 30 kD wird aus den azurophilen Granula (▶ Granula, azurophile) der neutrophilen Granulozyten (▶ Granulozyten, segmentkernige) bei der Zellaktivierung während der Phagozytose freigesetzt und bildet in Geweben und im Blut sehr feste Komplexe mit ▶  $\alpha_1$ -Proteinaseinhibitor ( $\alpha_1$ -Antitrypsin) und zu 10 % auch mit ▶  $\alpha_2$ -Makroglobulin – wobei der  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Komplex diagnostisch als Indikator für Granulozytenaktivierung und -zerfall dient.

### i

#### Bedeutung

Spezifischer Marker des Granulozytenverbrauches (unspezifische Abwehr), HWZ = 1 h. Wirkung ist besonders die Spaltung von ▶ Gerinnungsfaktor XIII und ▶ Antithrombin bei starkem Granulozytenzerfall. Innerhalb der ersten 3 Tage nach Operation bei komplikationslosem Verlauf Abfall bis auf 110  $\mu\text{g/L}$  und Normalisierung (Abfall auf < 86  $\mu\text{g/L}$ ) 5 Tage nach der Operation. Bei Anstieg in den ersten 3 Tagen nach der OP über 175  $\mu\text{g/L}$  und über 160  $\mu\text{g/L}$  nach 5 Tagen ist das ein Anzeichen für septische Komplikationen. Bei akuter Pankreatitis weisen Werte von > 400  $\mu\text{g/L}$  auf einen schweren Verlauf hin (Initialwert). Bei Neugeborenen ist ELAS schneller als ▶ C-reaktives Protein erhöht (> 86  $\mu\text{g/L}$ ), schon 2 Std. nach der Infektion. Die Spezifität bei Verdacht auf Pneumokokkeninfektion ist allerdings nur 68 % (viele falsch positive Erhöhungen). Virale Infektionen zeigen keine Anstiege. Außerdem wird die PMN-Elastase zur Erkennung von Infektionen der Amnionhäute eingesetzt. Dauert die ▶ Infektion länger als 3 Wochen, so ist die PMN-Elastase diagnostisch nicht mehr verwertbar.

#### Analytik

Die Bestimmung erfolgte früher mit einem heterogenen Enzymimmunoassay, dann mit homogenem Enzymimmunoassay (▶ Immunoassay) und seit etwa 10 Jahren ist eine quantitative ▶ Latex-Agglutination (Turbidimetrie, Latex-unterstützt) kommerziell verfügbar. Referenzbereich 29–86  $\mu\text{g/L}$ , Neugeborene bis 6 Tage 10–110  $\mu\text{g/L}$ , Säuglinge bis 1 Jahr 20–86  $\mu\text{g/L}$ . Bei diesem Test stört nicht ▶ Hämoglobin < 0,62 mmol/L, ▶ Bilirubin < 510  $\mu\text{mol/L}$ , ▶ Triglyceride < 22,8 mmol/L. Bis 800  $\mu\text{g/L}$  tritt kein ▶ High-Dose-Hook-Effekt auf, der Variationskoeffizient liegt unter 7 %.

#### Präanalytik

EDTA-Plasma oder Citrat-Plasma sind geeignet. Plasma muss innerhalb von 2 Std. vom Blut getrennt werden. Stabilität des Plasmas: 4–8 °C: 24 Std., –20 °C: 6 Monate.

**Literatur.** Kessler A, Grünert C, Wood WG (1994) The Limitations and Usefulness of CRP and Elastase-Alpha-1-Proteinase Inhibitor Complexes as Analytes in the Diagnosis and Follow-up of Sepsis in Newborns and Adults. Eur J Clin Chem Clin Biochem 32:365–368

## PM/ScI-Antikörper

Synonym(e). Anti-PM/ScI-Autoantikörper; Autoantikörper gegen PM/ScI; Anti-PM-1; Autoantikörper gegen PM-1

Englischer Begriff. anti PM/ScI, antibodies against PM/ScI, anti PM-1, antibodies against PM-1

**Definition.** Autoantikörper gegen PM/ScI binden sich an einen Proteinkomplex aus 16 Polypeptiden mit Molmassen zwischen 20 und 110 kD, der vorwiegend in den Nukleoli lokalisiert und an der Bildung der ribosomalen RNA beteiligt ist. Das Hauptantigen des Komplexes hat eine Molmasse von 100 bis 110 kD.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum

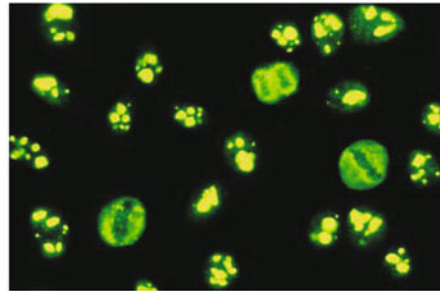
**Probenstabilität.** Serumproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen aufbewahrt werden, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik.** Autoantikörper gegen PM/ScI zeigen in der Immunfluoreszenz bei HEp-2-Zellen eine homogene Fluoreszenz der Nukleoli mit gleichzeitig schwächerer, feingranulärer Reaktion des Nukleoplasma. Die kondensierten Chromosomen der mitotischen Zellen sind ausgespart, außerhalb der Chromosomen zeigt sich eine feine, granuläre Fluoreszenz. Auch bei Gefrierschnitten der Primatenleber ergibt sich eine homogene Fluoreszenz der Nukleoli, sowie eine sehr schwache, feingranuläre bis retikuläre Anfärbung des Zellkerns. Die Ausgangsverdünnung ist 1:100.

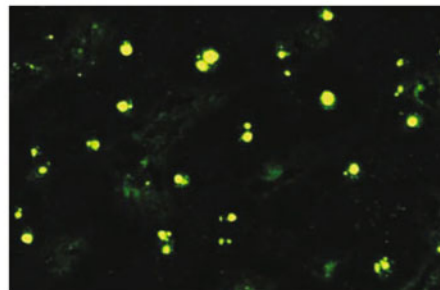
Positive Ergebnisse der indirekten Immunfluoreszenz sollten mit monospezifischen Testsystemen wie ELISA oder Immunoblot bestätigt werden.

Referenzbereich — Erwachsene. negativ

Referenzbereich — Kinder. negativ



PM/ScI-Antikörper · Abb. 1 Antikörper gegen PM/ScI. Substrat HEp-2-Zellen.



PM/ScI-Antikörper · Abb. 2 Antikörper gegen PM/ScI. Substrat Primatenleber.



**Indikation.** Antikörper gegen PM/Scl können bei 50 bis 70 % der Patienten mit Überlappungs-Syndrom von Polymyositis (PM), Dermatomyositis und Progressiver System-sklerose nachgewiesen werden.

**Literatur.** Reichlin M, Maddison PJ, Targoff I et al (1984) Antibodies to a nuclear/nucleolar antigen in patients with polymyositis overlap syndromes. *J Clin Immunol* 4:40-44

## Po

**Definition.** Straßenname/Deckname für Methadon (► **Straßennamen, von Drogen: Methadon**).

## $pO_2$

► **Sauerstoffpartialdruck**

## POCT

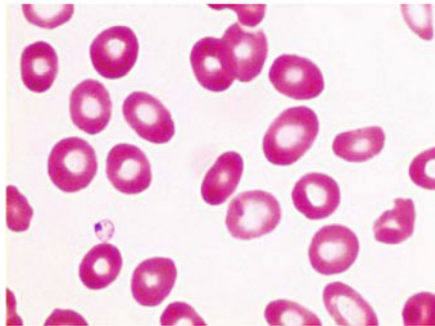
► **Patientennahe Sofortdiagnostik**

## Poikilozyten

**Englischer Begriff.** poikilocytosis

**Definition.** Erythrozyten mit Abweichung der Morphologie von der runden Form (Vielgestaltigkeit).

**i** Poikilozyten sind Erythrozyten, deren Gestalt von der normalen runden Scheibenform abweicht. Dies umfasst alle möglichen Formveränderungen der Erythrozyten wie Tränetropfenformen, ► **Fragmentozyten**, ► **Sichelzellen**, ► **Elliptocyten**, usw.



**Poikilozyten · Abb. 1** Poikilozytose der Erythrozyten, 1000× MGG-Färbung

**Literatur.** Koeppen KM, Heller S (1991) Differentialblutbild (panoptische Färbung). In: Boll I, Heller S (Hrsg) *Praktische Blutzellendiagnostik*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 171

## Point-of-care testing

► **Patientennahe Sofortdiagnostik**

## Pol, negativer

► **Kathode**

## Pol, positiver

► **Anode**

## Polarisationsspannungstitration

► **Voltmetrie**

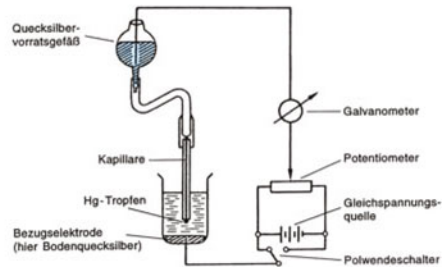
## Polarisationstitration, galvanostatische

► **Voltmetrie**

## Polarographie

**Englischer Begriff.** polarography

**Definition.** Elektrochemische Analysemethode, bei der Strom-Spannungskurven ausgewertet werden. Sie ist im engeren Sinne eine voltammetrische (voltamperometrische) Methode.



**Polarographie · Abb. 1** Prinzipschaltung eines einfachen Polarographen mit Quecksilber-Tropfelektrode. Bei einer Drei-Elektrodenanordnung enthält die Zelle zusätzlich eine Bezugselektrode.

**i** Die polarographische Messzelle besteht aus einer polarisierbaren Arbeitselektrode (dies ist gewöhnlich eine Quecksilber-Tropfelektrode) und einer unpolarisierbaren Gegenelektrode, die gleichzeitig auch Bezugselektrode ist (sog. Zwei-Elektroden-System). Bei geeigneten Bedingungen kann die sich am Boden der Messzelle bildende Quecksilberschicht als unpolarisierbare Bezugselektrode genutzt werden. Benutzt man zusätzlich zum Bodenquecksilber als Gegenelektrode eine Kalomel- oder Silber/Silberchlorid-Elektrode als unpolarisierbare Bezugselektrode spricht man von einer Drei-Elektrodenanordnung.

Voraussetzung für den Einsatz eines polarographischen Analysenverfahrens ist, dass sich der Analyt unter den in der Messzelle gegebenen Bedingungen reduzieren lässt. Ändert man nun das Potential der Arbeitselektrode nach negativen Werten, so beobachtet man in einem bestimmten Potentialbereich einen erhöhten Stromfluss. Dieser resultiert aus der in diesem Potentialbereich überhaupt erst oder verstärkt ablaufenden Umsetzung (Reduktion) des Analyten an der Arbeitselektrode (d.h. an der Quecksilbertropfenoberfläche). Trägt man schließlich das Potential der Arbeitselektrode gegen die zwischen Arbeits- und Bezugselektrode gemessene Stromstärke auf, erhält man eine polarographische Strom-Spannungskurve, die zur quantitativen Auswertung der Messdaten genutzt wird. Man unterscheidet prinzipiell zwischen Gleichstrom- und Wechselstrompolarographie, für die wiederum eine Vielzahl von Modifikationen beschrieben wurden. Die Polarographie ist vielfältig einsetzbar, z.B. zur Bestimmung von fast allen anorganischen Kationen (z.B. Zink in Insulinpräparaten), einigen Anionen sowie von organischen Verbindungen mit reduzierbaren funktionellen Gruppen. Hervorzuheben ist die außerordentliche Sensitivität der Polarographie, weshalb sie zur Spurenanalyse geeignet ist. Im klinisch-chemischen Routinelabor kommt die Polarographie dennoch nicht zum Einsatz.

**Literatur.** Latscha HP, Linti GW, Klein HA (2004) Analytische Chemie Chemie-Basiswissen III. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

## Polarvolttrie

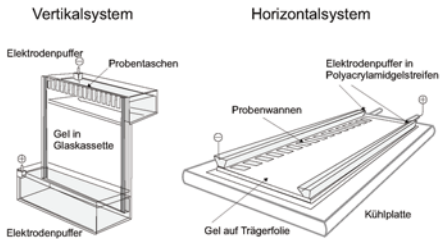
▶ Voltmetrie

## Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese

Synonym(e). PAGE

**Englischer Begriff.** polyacrylamide gel electrophoresis, PAGE

**Definition.** Variante der Elektrophorese unter Einsatz von flachen Polyacrylamid-Gelen.



**Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese · Abb. 1** Schematische Darstellung von Trennsystemen.

**Physikalisch-chemisches Prinzip.** Bei der Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese erzielt man bei der Trennung von Proteinen und DNA-Fragmenten sehr hohe Auflösung, weil das Trennmedium Polyacrylamid enge Poren besitzt, und gleichzeitig chemisch und physikalisch völlig inert ist. Bei dieser Form der Elektrophorese von Proteinen ist die Wanderungsgeschwindigkeit abhängig von der Ladung und der Molekülgröße.

Die Gele stellt man durch eine Polymerisation von Acrylamid und einem Vernetzer her, meist  $N,N'$ -Methylenbisacrylamid (Bis). Als Initiator wird Ammoniumpersulfat verwendet, das in Gegenwart der tertiären Aminogruppen von  $N,N,N',N'$ -Tetramethylethylenediamin (TEMED) Radikale abspaltet. Die Siebwirkung von Polyacrylamidgelen lässt sich durch die Zusammensetzung der Polymerlösung exakt kontrollieren: durch die eingesetzte Konzentration an Acrylamid-Monomeren (T-Wert) und dem Vernetzungsgrad (Crosslinking, C-Wert). Je höher der T-Wert, umso kleiner sind die Poren. Normalerweise wird mit 12 % T und 3 % C Gelen gearbeitet. Die Schichtdicken sind 0,5 mm bei horizontalen, und 1 bis 1,5 mm bei vertikalen Gelen. Die Polymerisation muss in Abwesenheit von Luftsaurestoff erfolgen, da dieser zum Kettenabbruch führen würde.

Polyacrylamid-Gel-Elektrophoresen werden in Glaskassetten in vertikaler Richtung oder auf Trägerfolien auf horizontalen Kühlplatten durchgeführt (siehe Abb. 1). Für die Probenaufgabe auf vertikale Gele müssen die Proben mit 20 % Glycerol versetzt werden, damit sie sich nicht mit dem oberen Puffer vermischen; das ist bei horizontalen Gelen nicht notwendig.

Als Nachweismethoden werden verwendet für Proteine ▶ Coomassie-, Silberfärbung, ▶ Zymogramm-Technik, für DNA Fragmente ▶ Silberfärbung oder Ethidiumbromid-Färbung, Autoradiographie, Fluoreszenzmarkierung. Weil sich aus dem Ergebnis einer nativen Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese die Molekülgröße und die Ladung eines Proteins nicht direkt ableiten lassen, wendet man

meist die ▶ SDS-Elektrophorese (Trennung rein nach Molmassen) oder die ▶ isoelektrische Fokussierung (Trennung rein nach Ladungen) in Polyacrylamidgelen an.

Für DNA-Fragmentanalysen werden teils native, teils denaturierende (8 mmol/L Harnstofflösung, 65 °C) Bedingungen gewählt. Unter denaturierenden Bedingungen ist die Laufstrecke umgekehrt proportional zur Molekülgröße, unter nativen Bedingungen ist sie abhängig von Molekülgröße und DNA-Sequenz.

**Einsatzgebiet.** Proteinuriediagnostik; Enzymnachweise; SDS-Elektrophorese; DNA-Fragment Analysen, z.B. für Forensik, Genetik, DNA-Sequenzierung, Typisierung von Mikroorganismen.

**Untersuchungsmaterial.** Urin, Humanserum. PCR Amplifikate.

**Instrumentierung.**

- Elektrophoresekammer: vertikal oder horizontal (mit Umlaufkryostat)
- gegebenenfalls einen Umlaufkryostat
- Stromversorger
- Färbeschalen oder einen Färbautomaten
- unter Umständen ein Densitometer

Für DNA-Fragmentanalysen benötigt man:

- Elektrophoresekammer: vertikal oder horizontal (mit Umlaufkryostat)
- gegebenenfalls einen Umlaufkryostat
- Stromversorger
- Färbeschalen oder einen Färbautomaten

**Spezifität.** Bei Enzymnachweisen erhält man hohe Spezifität.

**Sensitivität.** Die Nachweispflichtigkeit liegt bei ca. 50 pg bei ▶ Silberfärbung und bei 5 ng bei ▶ Coomassie-Färbung

**Fehlermöglichkeit.** Die meisten Fehler ergeben sich bei der Herstellung von Gelen im Labor. Diese können durch Verwendung kommerzieller Fertiggele weitestgehend ausgeschlossen werden.

**Praktikabilität/Automatisierung/Kosten.** Mit Fertiggele und Färbautomaten ist die Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese einfach durchzuführen. Es gibt automatisierte Elektrophoresesysteme. Während die Geräte relativ preiswert sind, erzeugen die Verbrauchsmaterialien wie Fertiggele, Puffer und Färbereagenzien die meisten Kosten.

**Literatur.** Westermeier R (1990) Elektrophorese-Praktikum. VCH, Weinheim  
Lottspeich F, Zorbas H (Hrsg) (1998) Bioanalytik. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, S 223–235

## Polyadenylierungssignal

**Englischer Begriff.** polyadenylation signal

**Definition.** Sequenzmotiv am 3'-Ende vieler ▶ eukaryontischer ▶ Gene, die in der entsprechenden mRNA AAUAAA lauten.

Man nimmt an, dass dieses Erkennungsmotiv für das Anfügen des sog. Poly(A)-Schwanzes an das 3'-Ende der transkribierten mRNA dient. Die ▶ Transkription endet gewöhnlich nicht an dieser Sequenz von sechs ▶ Basen, dennoch nimmt man an, dass sie eine ▶ Endonuklease veranlasst, den mRNA-Strang an einer 10–30 Basen entfernten Stelle zu durchschneiden und so die meisten der ▶ downstream gelegenen zusätzlichen Basen zu entfer-



nen. Ein zweites Enzym, die Poly(A)-Polymerase, fügt dann posttranskriptionell einen Poly(A)-Schwanz von 100–300 Basen an.

**Literatur.** Watson JD, Gilman M, Witkowski J, Zoller M (1993) Rekombinierte DNA. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin Oxford

### Polyanion-Polymer/Detergenz

**Definition.** Gemisch aus Polyanion-Polymeren und Detergenz, das zur homogenen Bestimmung der Konzentration von HDL-Cholesterin eingesetzt wird.

**i** Neben der Bestimmung mit Polyethylenglykol-modifizierten Enzymen die am weitesten verbreitete homogene Methode zur Bestimmung des HDL-Cholesterins. Triglyceride >1000 mg/dL stören die Methode. LDL-Cholesterin >500 mg/dL scheint ebenfalls zu falsch hohen Werten für HDL-Cholesterin zu führen.

**Literatur.** Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH (2000) Handbook of Lipoprotein Testing. 2nd edn. AACC Press, Washington DC

Warnick GR, M Nauck, N Rifai (2001) Evolution of methods for measurement of HDL-cholesterol: from ultracentrifugation to homogeneous assays. Clin Chem 47:1579–1596

### Polychromasie

► Erythrozyten, polychromatische

### Polychromatische Erythrozyten

► Erythrozyten, polychromatische

### Polycistronische mRNA

► mRNA, polycistronische

### Polyethylenglykol-modifizierte Enzyme

**Englischer Begriff.** polyethylenglycol modified enzymes

**Definition.** Mit Polyethylenglykol konjugierte Enzyme

**i** Die Modifikation von Proteinen mit Polyethylenglykol wird dazu genutzt ihre Eigenschaften (z.B. Halbwertszeit im Blut bei Therapeutika) zu verändern. In der Labor Diagnostik werden PEG-modifizierte Cholesterinesterase und Cholesterinoxidase zur homogenen Bestimmung von HDL-Cholesterin eingesetzt. Dabei hat sich PEG mit einer mittleren Molmasse von 6.000 D als am besten geeignet erwiesen. In Verbindung mit  $\alpha$ -Cyclodextrin im Reaktionsansatz reagieren sie mit hoher Spezifität nur mit Cholesterin in HDL-Partikeln.

**Literatur.** Sugiuchi H, Uji Y, Okabe H et al (1995) Direct measurement of high-density lipoprotein cholesterol in serum with polyethylene glycol-modified enzymes and sulfated alpha-cyclodextrin. Clin Chem 41:717–723

Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH (2000) Handbook of Lipoprotein Testing. 2nd edn. AACC Press, Washington DC

### Polyfruktosan

► Inulin

### Polygenie

**Definition.** Bezeichnung für die Abhängigkeit der Ausbildung eines Merkmals von mehreren ► Genen

**i** Ein bekanntes Beispiel für Polygenie ist die Vererbung der Hautfarbe des Menschen. Die Nachkommen von Menschen zweier verschiedener Hautfarben zeigen nicht die klassische Aufspaltung eines monogenen Erbgangs nach den Mendelschen Regeln, sondern eine breite Skala von Pigmentierungsstufen zwischen Hell und Dunkel. Dies wird dadurch erklärt, dass mehrere Gene die Hautfärbung in additiver Weise bewirken. Wird eine Erkrankung durch das Zusammenspiel verschiedener Gene bewirkt, spricht man auch von einer polygenen Erkrankung.

**Literatur.** Hafner L, Hoff P (1977) Genetik. Hermann Schroedel Verlag, Hannover Dortmund Darmstadt Berlin

### Polyglobulie

**Synonym(e).** Erythrozytose

**Englischer Begriff.** polyglobulism, polycythemia

**Definition.** Vermehrung der Erythrozyten über die alters- und geschlechtsspezifische obere Referenzbereichsgrenze.

**i** Als Polyglobulie wird eine Vermehrung der Erythrozyten bezeichnet. Diese Vermehrung der Erythrozyten ist meist mit einer gleichzeitigen Vermehrung des Hämoglobingehaltes verbunden. Es können primäre, sekundäre und relative Erythrozytosen unterschieden werden. Primäre Erythrozytosen sind Ausdruck einer autonomen Steigerung der Erythropoese, sekundäre Formen gehen mit einer Erythropoetinerhöhung einher, während relative Formen durch einen Flüssigkeitsverlust (Hämokonzentration) bedingt sind (siehe Tabelle).

**Polyglobulie · Tab. 1.** Einteilung der Erythrozytosen (nach Lit.)

<p><b>A. primäre Erythrozytosen</b></p> <p>1. Myeloproliferative Erkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Polyzythämia vera</li> <li>● essenzielle Thrombozythämie</li> <li>● Osteomyelofibrose</li> </ul> <p>2. nichtneoplastische Formen (selten)</p>
<p><b>B. sekundäre Erythrozytosen</b></p> <p>1. arterielle Hypoxie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Ventilationsstörung</li> <li>● venös-arterieller Shunt</li> </ul> <p>2. O<sub>2</sub>-Transportstörung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● chronische CO-Intoxikation (Raucher)</li> <li>● Hämoglobinanomalien mit erhöhter O<sub>2</sub>-Affinität</li> </ul> <p>3. Paraneoplastisch</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Nierentumoren und -zysten</li> <li>● zerebrale Hämangiome</li> <li>● Leberzellkarzinome und andere Tumore</li> </ul>
<p><b>C. relative Erythrozytosen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Hämokonzentration</li> <li>● Stress</li> </ul>

**Literatur.** Heimpel H, Prümmer O (1991) Bedeutung und Effizienz der Blutzeldiagnostik. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzeldiagnostik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 26

### Polyklonale Immunglobuline

► Immunglobuline, polyklonale

## Polylinker

**Englischer Begriff.** polylinker, multiple cloning site

**Definition.** Eine Region in einem Vektor, in der viele gängige ▶ Restriktionsenzyme den ▶ Vektor nur einmal aufschneiden

❶ Ein solcher DNA-Abschnitt kann innerhalb einer Region von 40–80 ▶ Basenpaare bis zu 20 singuläre Restriktionsschnittstellen besitzen. In der Klonierung werden diese Stellen dazu genutzt, ein zu amplifizierendes Insert in einen Vektor einzubringen.

## Polymerase-Kettenreaktion

**Synonym(e).** PCR

**Englischer Begriff.** polymerase chain reaction

**Definition.** Enzymatisches *in vitro*-Verfahren zur spezifischen exponentiellen Vermehrung (▶ Amplifikation) einer DNA-Sequenz.

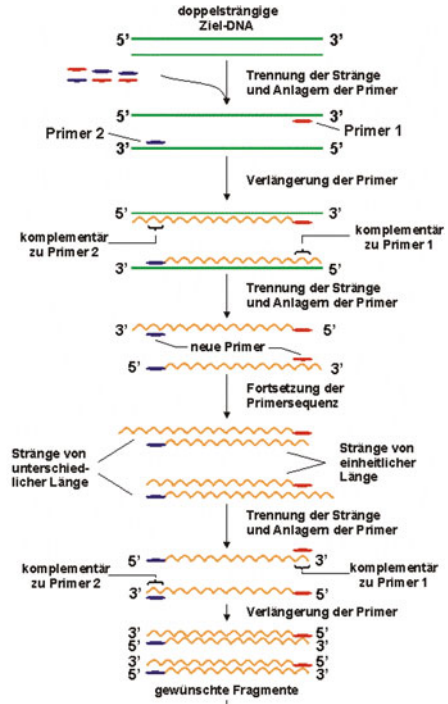
**Physikalisch-chemisches Prinzip.** Die Methode wurde von Kary ▶ Mullis Ende der 80er Jahre entwickelt und erlaubt aus kleinsten Mengen vorgegebener DNA, eine spezifische Region beliebig zu vermehren, sofern flankierende Sequenzinformationen zur Synthese von ▶ Oligonukleotiden zur Verfügung stehen. Sie stellt einen sich in einem sog. Thermocycler wiederholenden Dreischrittprozess dar (siehe Abb.):

- bei der Denaturierung wird durch Einwirkung einer hohen Temperatur (94°C) der DNA-Doppelstrang (template) in die zwei Einzelstränge aufgetrennt.
- bei dem Annealing lagert sich, ein im Überschuss vorliegendes Primerpaar (jeweilige Länge ca. 17–28 Nucleotide), das den zu amplifizierenden DNA-Bereich (Target, Zielsequenz) flankiert, über komplementäre Basenpaarung (Hybridisierung) an die einzelsträngige DNA an.
- In der Extensionsphase werden die Primer in der 5'→3'-Richtung enzymatisch durch Verwendung einer thermostabilen Taq-DNA-Polymerase (i.d.R. bei einer Temperatur von 72°C) verlängert. Am Ende des dritten Schrittes, und damit des ersten Zyklus der PCR, ist die DNA dieser Region also verdoppelt worden. Durch Wiederholung dieser Zyklen lässt sich somit eine exponentielle Amplifikation der DNA zwischen den Oligonukleotidbindungsbereichen erzielen.

**Einsatzgebiet.** Diese Methode kann zum Nachweis von ▶ Mutationen und Polymorphismen (siehe z.B. ▶ ARMS-PCR), zur Amplifikation von DNA für Klonierungen oder Sequenzierungen (Cycle sequencing), zur Gendiagnostik, Markierung von DNA (z.B. Erstellung einer ▶ Gensonde), Mutagenisierung, als auch zur Transkript-Sequenzierung (siehe auch ▶ cDNA) genutzt werden. Die maximale Länge einer Zielsequenz wird in erster Linie durch die Prozessivität der verwendeten Polymerase bestimmt. Es gibt heutzutage Enzyme, die die Amplifikation von bis zu 40 ▶ kbp großen Fragmenten erlauben. In der Regel wird man kurze Abschnitte von 0.1–1 kbp bevorzugen, da diese in der PCR optimal amplifiziert werden.

**Untersuchungsmaterial.** Als Ausgangsmaterial benötigt man geringste Mengen genomischer DNA oder auch cDNA, die nicht einmal unbedingt durch konventionelle Methoden gereinigt werden muß, sondern in Zell- oder Gewebelysaten enthalten sein kann.

**Instrumentierung.** Die benötigten Hilfsmittel und Geräte zur Ausführung einer PCR sind denkbar einfach. Sie sind im Verlauf der letzten Jahre im Hinblick auf Datensicher-



**Polymerase-Kettenreaktion - Abb. 1**

heit, Durchsatz und Bequemlichkeit für den Anwender immer weiter verbessert worden. Erste Thermocycler bestanden aus drei unterschiedlich beheizten Wasserbädern, bei denen die PCR-Gefäße anfangs von Hand und mit Stoppuhr, später dann mit Hilfe eines Roboterarms von Bad zu Bad umgesetzt wurden. Heutzutage gibt es relativ kleine, kompakte Geräte, in denen die PCR-Reaktionsgefäße in einem Metallblock stehen, der zyklisch aufgeheizt und gekühlt wird. Wesentliches Unterscheidungsmerkmal der heutigen Thermocycler ist ihre Heiztechnik, die entweder auf Basis von Peltier-Elementen oder mit Hilfe von Flüssigkeiten funktioniert. Jüngste Entwicklungen auf diesem Gebiet zielen einerseits auf einen drastischen Zeitgewinn durch Miniaturisierung (PCR in einer Glaskapillare mit sehr geringem Volumen) und andererseits auf eine Kombination von Amplifikation und Detektion in einem Gerät. Solche Geräte erlauben den zeitgleichen Nachweis (real-time-Detektion) eines PCR-Produktes während der Reaktionszyklen. Desweiteren erlauben diese Geräte die direkte quantitative Bestimmung der Amplifikate.

**Spezifität.** Die Spezifität eines PCR-Systems wird dabei durch die Verwendung der PCR-Primer und die ▶ Annealingtemperatur (ca. 50°C–64°C) festgelegt.

**Sensitivität.** Die PCR repräsentiert eine der diagnostisch bedeutsamsten Neuerungen der molekulargenetischen Methodik der letzten Jahre mit einer hohen Sensitivität.

**Fehlermöglichkeit.** Aufgrund der hohen Empfindlichkeit dieser Methode sind sowohl bei der Probenentnahme als auch bei der Prozessierung der gewonnenen DNA im Labor sorgfältige Vorkehrungen nötig, um Fehler, die sich durch eine Kontamination (Aerosolbildung, Verschleppung, Spritzer) ergeben, zu vermeiden.



**Praktikabilität/Automatisierung/Kosten.** Insbesondere die schnelle Durchführung erlaubt die gleichzeitige Analyse von großen Probenzahlen bei geringen Kosten. Die Entwicklung bedienerfreundlicher Analysegeräte mit einer verstärkten Automatisierung bei der Probenvorbereitung hat dazu beigetragen, dass die PCR ein fester Bestandteil eines molekularen Forschungs- und Diagnoselabors geworden ist.

**Bewertung/Methodenhierarchie (allg.).** Viele gendiagnostische Anwendungen werden auf PCR-basierende Methoden bevorzugt eingesetzt. Die Potenz ist derart, dass sie aufwendige Blottechniken (z.B. ▶ **Southern Blot**) und die konventionelle DNA-Klonierung bei einer Reihe von Anwendungen bereits verdrängt hat. Weitere Verbesserungen auf der enzymatischen Seite (Prozessivität, Fehlerquote) werden zu einer weiteren Verbreitung und der Entwicklung neuer PCR-Technologien führen. Hinsichtlich der Anwendung wird sich die Routinediagnostik mehr und mehr auf den humangenetischen und onkologischen Bereich ausdehnen.

**Literatur.** Saiki RK, Scharf SJ, Faloona F et al (1985) Enzymatic Amplification of Beta-Globin Sequences and Restriction Site Analysis for Diagnosis of Sickle Cell Anemia. *Science* 230:1350–1354  
Lottspeich F, Zorbas H (1998) *Bioanalytik*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin

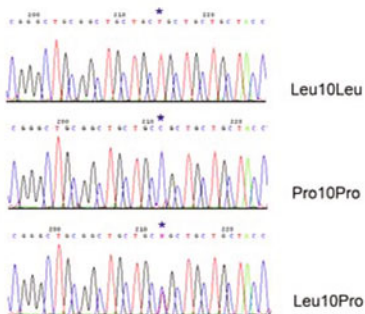
## Polymerisation

**Definition.** Sammelbezeichnung für die Überführung von niedermolekularen Monomeren oder Oligomeren in hochmolekulare Makromoleküle (Polymere).

ⓘ Eine Polymerisation kann chemisch (Initiatoren), physikalisch (Wärme) oder biologisch (Enzyme) ausgelöst werden. In der ▶ **Molekularbiologie** spricht man z.B. von einer Polymerisation, wenn ▶ **Nukleotide** zu einer ▶ **Nukleinsäure** zusammengesetzt werden. Ebenso werden Polyacrylamidgele durch Polymerisation von niedermolekularen Acrylamid-Molekülen erstellt.

## Polymorphismus

**Definition.** Allgemeine Bezeichnung für genetische Vieltaligkeit.



**Polymorphismus · Abb. 1** Gezeigt ist ein Polymorphismus im humanen TGF-beta1 Gen. Durch Austausch eines T zu einem C in dem Basentriplett CTG wird die Aminosäure 10 des TGF-beta1 Gens ausgetauscht. Durch Sequenzanalyse können die homozygoten Polymorphismustypen Leu10Leu (oben), Pro10Pro (mitte) und der heterozygote Polymorphismustyp Leu10Pro (unten) unterschieden werden.

ⓘ Die polymorphe Ausprägung eines Merkmals (z.B. Blutgruppen A, B, O) kann sowohl bei DNA (bei ▶ **Mutationen**) als auch auf Proteinebene (bei ▶ **Genprodukten**) unterschieden werden. Oft wird in der ▶ **Molekularbiologie** allein ein Sequenzunterschied von einer ▶ **Base** zwischen zwei natürlich vorkommenden DNA-Molekülen als Polymorphismus bezeichnet (siehe Abb.).

## Polynukleäre Zellen

**Englischer Begriff.** polynucleated cells

**Definition.** Zellen mit einem segmentierten, polynukleären Zellkern.

ⓘ Der Begriff „Polynukleäre Zellen“ umfasst alle hämatopoetischen Zellen der neutrophilen, eosinophilen und basophilen Granulopoese mit segmentierten oder stabförmigen Kernen. Ihnen gegenübergestellt werden die ▶ **„Mononukleären Zellen“**.

**Literatur.** Begemann H, Begemann M (1997) *Praktische Hämatologie*. 10. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 117–118

## Polypeptid

**Englischer Begriff.** polypeptides

**Definition.** Als Polypeptide werden ▶ **Peptide** mit 10–100 Aminosäuren bezeichnet. Die Abgrenzung zu den Proteinen ist willkürlich, gelegentlich wird die Grenze bereits bei 40 Aminosäuren gezogen. Die bekanntesten Raumstrukturen der Proteine sind oft nachweisbar.

ⓘ Viele Polypeptide haben wichtige biologische Funktionen:

- Insulinfamilie, Insulin-like Growth Factors, Relaxin
- Glukagon
- ACTH
- Parathormon, Calcitonin
- Natriuretische Peptide (ANP, BNP, CNP)
- Gastrointestinale Peptide (Gastrin, Sekretin, Somatostatin, Motilin).

## Polypeptid- oder Proteohormone

▶ **Peptidhormone**

## Polyphänie

▶ **Pleiotropie**

## <sup>131</sup>I-Polyvinylpyrrolidin-Test

▶ **Gordon-Test**

## Ponceau S-Färbung

▶ **Ponceaurot-Färbung**

## Ponceaurot-Färbung

**Synonym(e).** Ponceau S-Färbung

**Englischer Begriff.** Ponceau red staining

**Definition.** Die Ponceaurot-Färbung dient dem Nachweis von elektrophoretisch getrennten Proteinen in Celluloseacetatfolien (▶ **Celluloseacetatfolien-Elektrophorese**).

ⓘ Celluloseacetatfolien werden nach der Elektrophorese für 15 min in 0,2 % Ponceaurot in 3 %iger wässriger Trichloressigsäurelösung angefärbt. Entfärbung erfolgt mit

5 %iger Essigsäure. Die Färbung ist quantitativ, aber weniger empfindlich als ▶ **Amidoschwarz-Färbung**. Die weitere Auswertung wird mit einem ▶ **Densitometer** durchgeführt.

Ponceaurot-Färbung ist der Standardnachweis bei der ▶ **Serumproteinelektrophorese**.

## Population, biologische

**Definition.** Bezeichnet die Gesamtheit der Individuen einer Art in mehreren aufeinanderfolgenden Generationen, die in einem bestimmten, begrenzten Lebensraum leben

**i** Da diese Organismen sich in der Regel durch sexuelle Fortpflanzung vermehren, bezeichnet man diese auch als ▶ **Mendel-Population**.

## Population, statistische

▶ **Grundgesamtheit**

## Populationsgenetik

**Definition.** Die Populationsgenetik ist ein spezielles Gebiet der Vererbungslehre, die die Verteilung von ▶ **Allelen** in Zeit und Raum analysiert.

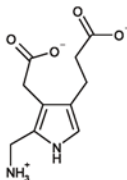
**i** Hierfür beruft sie sich auf die vier mikroevolutionären Kräfte, natürliche Selektion, genetische Drift, ▶ **Mutation** und Migration. Sie zieht ebenso die Populationsstruktur, z.B. die weitere Unterteilung einer ▶ **Population** in räumlich begrenzte Subpopulationen, in Betracht. Sie ist somit die Theorie, die natürliche Anpassung und Artbildung beschreibt.

## Porphobilinogen

**Synonym(e).** PBG

**Englischer Begriff.** porphobilinogen, PBG

**Definition.** Mit ▶  **$\delta$ -Aminolävulinsäure** sog. Vorläufer der Porphyrine. Ein Monopyrrol, das durch Kondensation von zwei Molekülen  $\delta$ -Aminolävulinsäure unter Wirkung der ▶  **$\delta$ -Aminolävulinsäure-Dehydratase** (syn. Porphobilinogen-Synthase) entsteht.



**Porphobilinogen** · Abb. 1 Strukturformel von Porphobilinogen

**Struktur.** Summenformel  $C_{10}H_{14}N_2O_4$

**Molmasse.** 226,2 g

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Nach Übertritt der im Mitochondrium aus Succinyl-CoA und Glyzin gebildeten  $\delta$ -Aminolävulinsäure in das Zytosol kondensieren unter Wirkung der  $\delta$ -Aminolävulinsäure-Dehydratase zwei Moleküle  $\delta$ -Aminolävulinsäure zu dem Porphyrinvorläufer Porphobilinogen, von dem anschließend unter Wirkung der Porphobilinogen-Desaminase (s. ▶ **Porphyrie** und ▶ **Porphyrinbiosynthese, Enzyme der in Erythrozyten**) sukzessive drei weitere Moleküle unter

Abspaltung von vier Molekülen Ammoniak und Bildung des Zwischenproduktes Hydroxymethylbilan (▶ **Porphyrinbiosynthese, Enzyme der in Erythrozyten**) zum Tetrappyrrol Uroporphyrinogen (▶ **Porphyrie**) kondensieren.

**Funktion und Pathophysiologie.** Porphobilinogen ist Vorläufer der Porphyrine. In Situation mit verminderter Porphobilinogen-Desaminase-Aktivität ist die Weiterreaktion von Porphobilinogen zu Hydroxymethylbilan bzw. Uroporphyrinogen gestört. Es kommt zu einem Porphobilinogen-Rückstau, der zusätzlich durch eine kompensatorische Steigerung der  $\delta$ -Aminolävulinsäure-Synthase-Aktivität (wird im Hepatozyten durch das Endprodukt Häm gehemmt und deshalb bei sinkender Hämkonzentration aktiviert) mit Anstieg der  $\delta$ -Aminolävulinsäure-Konzentration und dadurch bedingter verstärkter Porphobilinogen-Bildung durch die  $\delta$ -Aminolävulinsäure-Dehydratase verstärkt wird. Die Akkumulation der Porphyrinvorläufer  $\delta$ -Aminolävulinsäure und Porphobilinogen in der Zelle führt schließlich zu einem verstärkten Austritt in die Zirkulation und zu bis >100fach erhöhten Urinkonzentrationen der beiden Porphyrinvorläufer.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Spontanurin (ca. 2 bis 4 h nach Einsetzen der akuten abdominalen Symptomatik) oder 24 h-Sammelurin; bei anurischen Patienten auch Serum. Urinkonservierungsmittel sind nicht erforderlich, Kühlung empfehlenswert.

**Probenstabilität.** PBG ist unter den Porphyrinvorläufern und -metaboliten die instabilste Substanz. Im Urin (pH 6,0 bis 7,0) bei 4 °C ca. 14 Tage, bei -20 °C ca. 1 Monat stabil. Bei 4 °C konzentrationsabhängige Abnahme von 10 % bis 30 %, ohne dass die Enddiagnose signifikant beeinflusst wird.

**Präanalytik.** Phenothiazin-haltige Medikamente können die Analytik stören, ohne dass die Ursache genau bekannt ist, also ggf. vor Urinsammlung absetzen.

**Analytik.** ▶ **Ionenaustauschchromatographie** mit einer Kombinationsdoppelsäule. Die obere Anionenaustauscher-Säule adsorbiert PBG, die untere Kationenaustauscher-Säule  $\delta$ -Aminolävulinsäure. PBG wird nach Elution mit Ehrlich-Reagenz umgesetzt und bei 555 (553) nm bestimmt.

**Konventionelle Einheit.** mg/24 h

**Internationale Einheit.**  $\mu\text{mol}/24\text{ h}$

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.** mg PBG  $\times$  4,42 =  $\mu\text{mol}$  PBG

**Referenzbereich — Erwachsene.** 0,1 bis 1,7 mg/24 h bzw. 0,5 bis 7,5  $\mu\text{mol}/24\text{ h}$

**Referenzbereich — Kinder.** s. Erwachsene

**Indikation.**

- Verdacht auf Porphyrie
- akute hepatische Porphyrien, wie akute intermittierende Porphyrie (AIP), Porphyria variegata, hereditäre Koproporphyrinurie sowie  $\delta$ -Aminolävulinsäuredehydratase-Defizienz-Porphyrie (Doss-Porphyrie)
- schwere akute Bleiintoxikation sowie klinisch manifeste chronische hepatische Porphyrie (Porphyria cutanea tarda-PCT)
- Differentialdiagnose von Schwermetallintoxikationen, chronischen Leberschäden, Alkohol-induzierter Hepatopathien
- Intoxikationen, Arzneimittelnebenwirkungen
- Tyrosinämie



**Interpretation.**

- Bei akuter klinischer Symptomatik sind PBG-Ausscheidungen von  $>1000 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$  nicht selten. Mengen von  $>100 \mu\text{mol}/\text{L}$  weisen auf eine hereditäre, autosomal dominante, akute hepatische Porphyrie hin.
- Auch in der Latenzphase bleiben bei der akuten intermittierenden Porphyrie  $\delta$ -Aminolävulinsäure und Porphobilinogen (in der Regel deutlich) erhöht, während sich bei P. variegata und Koproporphyrin deren Ausscheidung gewöhnlich normalisiert.
- Klinische Manifestation und Höhe der Porphyrinvorläufer-Ausscheidung verlaufen für einen Patienten simultan. Im inter-individuellen Vergleich können Patienten mit hoher PBG-Ausscheidung beschwerdefrei sein, andere mit vglw. geringfügig erhöhter PBG-Ausscheidung hingegen eine schwere klinische Symptomatik zeigen. Gewöhnlich treten bei PBG-Ausscheidungen zwischen 300 und 900  $\mu\text{mol}/\text{L}$  klinische Symptome auf.
- Wichtig ist die Zusammenschau von Befunden zur Porphyrinvorläufer- und Porphyrin-Ausscheidung im Urin sowie evtl. der Stuhl- und Erythrozytenporphyrine, besonders dann, wenn nur eine geringgradige oder isoliert erhöhte PBG-Ausscheidung vorliegt.

**Diagnostische Wertigkeit.** Porphobilinogen gehört zu den unverzichtbaren Basiskenngrößen in der Diagnostik einer akuten hepatischen Porphyrie.

**Literatur.** Doss M (1998) Porphyrie. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. 5. Aufl. TH Books, Frankfurt/Main Löffler G, Petrides PE (1997) Biochemie und Pathobiochemie. 5. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

## Porphobilinogen-Desaminase

**Synonym(e).** Uroporphyrinogen-I-Synthase; PBG-Desaminase

**Englischer Begriff.** porphobilinogen deaminase, hydroxymethylbilane synthase, uroporphyrinogen-I-synthase, PBG desaminase

**Definition.** Drittes Enzym der Häm-Biosynthese.

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Das Enzym ist im Zytosol lokalisiert.

**Funktion und Pathophysiologie.** Die Porphobilinogen-Desaminase katalysiert die Umwandlung vier einzelner Moleküle des Monopyrrols Porphobilinogen in das lineare Tetrapyrrol Hydroxymethylbilan.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Üblicherweise Bestimmung der Enzymaktivität in den Erythrozyten. Die Enzymaktivität kann jedoch auch in Hautfibroblasten, Lymphozyten und in Leberzellen gemessen werden.

**Präanalytik.** Es empfiehlt sich eine vorherige Bestimmung der Porphyrin-Vorläufer  $\delta$ -Aminolävulinsäure und Porphobilinogen als erster Hinweis auf das Vorliegen einer akuten Porphyrie, deren häufigste Variante die akute intermittierende Porphyrie ist.

**Analytik.** Bestimmung der Enzymaktivität. Als Substrat kann entweder  $\delta$ -Aminolävulinsäure oder Porphobilinogen verwendet werden. Abschließend fluorometrische Bestimmung von Uroporphyrin I.

**Konventionelle Einheit.** nmol Uroporphyrin/mL Erythrozyten/Std.

**Internationale Einheit.** nmol Uroporphyrin/mL Erythrozyten/Std.

**Referenzbereich — Frauen.** 21–43 nmol Uroporphyrin/mL Erythrozyten/Std.

**Referenzbereich — Männer.** 21–43 nmol Uroporphyrin/mL Erythrozyten/Std.

**Indikation.** Diagnose der akut intermittierenden Porphyrie.

**Interpretation.** Eine Reduktion der Porphobilinogendesaminase-Aktivität auf 50 % der normalen Aktivität in Zusammenhang mit akuten neurologischen Attacken (Bauchschmerzen; Übelkeit; Erbrechen; Parästhesien; Para- und/oder Tetraplegie) weist auf eine autosomal dominant vererbte akute intermittierende Porphyrie hin.

**Diagnostische Wertigkeit.** Im Zusammenhang mit den klinischen Symptomen einer akuten Porphyrie-Attacke ist eine Reduktion der Porphobilinogen-Desaminase-Aktivität auf 50 % der normalen Aktivität beweisend für das Vorliegen einer akuten intermittierenden Porphyrie.

Da jedoch zwei Isoformen der Porphobilinogen-Desaminase vorkommen (ubiquitäre und erythrozytäre Form), die durch zwei unterschiedlich exprimierte Promotoren des Porphobilinogen-Desaminase-Gens codiert werden, finden sich bei einigen Patienten mit klinisch manifester und molekulargenetisch gesicherter akuter intermittierender Porphyrie mitunter normale Porphobilinogen-Desaminase-Aktivitäten. In diesen Fällen liegt in der Regel alleine eine Mutation in der erythrozytären Form der Porphobilinogen-Desaminase vor, so dass der Enzymdefekt durch die ubiquitär exprimierte Isoform kompensiert wird.

**Literatur.** Anderson PM, Desnick RJ (1982) Porphobilinogen Deaminase: Methods and Principles of the Enzymatic Assay. Enzyme 28:146–157

Gross U, Jacob K, Frank M, Doss MO (1997) Haem Precursors and Porphobilinogen Deaminase in Erythrocytes and Lymphocytes of Patients with Acute Intermittent Porphyria. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand) 43:29–35

## Porphobilinogen-Synthase

►  $\delta$ -Aminolävulinsäure-Dehydratase · ► Porphyrinbiosynthese, Enzyme der in Erythrozyten

## Porphyrinbiosynthese, Enzyme in Erythrozyten

**Englischer Begriff.** enzymes of porphyrin biosynthesis

**Definition.** Enzyme, deren Aktivität im Heparinblut zur Differentialdiagnose akuter und chronischer hepatischer Porphyrien bestimmt wird.

**i** In Ergänzung zum klinisch-chemischen Basisprofil (gewöhnlich Porphyrinvorläufer  $\delta$ -Aminolävulinsäure und Porphobilinogen) und Differenzierung der Porphyrie im Spontan- (bei akuter Symptomatik) oder im 24 h-Sammelurin und Porphyrinausscheidung im Stuhl und Bestimmung der Erythrozytenporphyrine; ► **Porphyrie**) ermöglichen Enzymaktivitätsbestimmungen im Heparinblut weiterführende differentialdiagnostische Aussagen (siehe Tab. nächste Seite).

**Literatur.** Doss MO (1998) Porphyrie. In: Thomas H (Hrsg) Labor und Diagnose. 5. Aufl. TH Books, Frankfurt/Main

## Porphyrie

**Englischer Begriff.** porphyriins

**Porphyrinbiosynthese, Enzyme der in Erythrozyten · Tab. 1.**

Enzym	Synonym	Indikation	Untersuchungsmaterial (lichtgeschützter Probenversand)	Bestimmungsmethode	Referenzbereich	Bewertung
δ-Aminolävulinat-Synthase	Porphobilinogen-Synthase; PBG-Synthase; ALS-D	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bleitoxikation</li> <li>• Alkoholmissbrauch</li> <li>• genetischer Enzymmangel (sog. Doss-Porphyrin)</li> </ul>	Heparinblut (Erythrozytenlysat)	Standardisierte Methode der Commission of the European Communities: ALS-D katalysiert Bildung von Porphobilinogen (PBG) aus δ-Aminolävulinat, welches mit modifiziertem Ehrlich-Reagenz einen Farbstoff bildet und bei 555 nm detektiert wird; alternativ Weiterreaktion von Porphobilinogen unter Wirkung von PBG-Desaminase zu Uroporphyrinogen, Oxidation zu Uroporphyrin, das spektrometrisch bestimmt wird.	> 14,5 U/L	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALS-D wird durch Blei schnell auf unter 10% der Norm gesenkt</li> <li>• gering- bis mäßiggradig erniedrigt bei chronischem Alkoholmissbrauch</li> <li>• stark erniedrigt bei hereditärer Tyrosinämie</li> <li>• deutlich erniedrigt bei heterozygotem Defekt (um 7,0 U/L), extrem bei sehr seltenen Doss-Porphyrin (&lt; 1,5 U/L)</li> </ul>
Porphobilinogen-Desaminase	PBG-Desaminase; PBG-D; Uroporphyrinogen-I-Synthase; URO-I-Synthase; Hydroxymethylbilan-Synthase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• genetische Enzymopathie bei der akut intermittierenden Porphyrie (AIP)</li> <li>• präventive Familienuntersuchung zur Erfassung von Genträgern der AIP</li> <li>• Differentialdiagnose der AIP, der Porphyria variegata und der hereditären Koproporphyrin</li> </ul>	Heparinblut (Erythrozytenlysat)	PBG-D katalysiert die Bildung von Uroporphyrinogen aus PBG, Oxidation zu Uroporphyrin, das spektrometrisch bestimmt wird.	7,3–15,8 nmol/s/L Erythrozyten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• erniedrigt bei akut intermittierender Porphyrie (in 50% zwischen 3,0 - 5,5 nmol/s/L), Störung wird als primärer genetischer Defekt betrachtet, der unabhängig von der Porphyrinvorläufer-(DALA, PBG) und Porphyrinausscheidung im Urin bei allen Genträgern vorhanden ist, aber auch nicht immer zu einer Ausprägung der AIP führt</li> <li>• wichtige präventivmedizinische Analyse zur Erkennung von Genträgern (Familiennamense, insbes. bei Kindern)</li> <li>• neben der Analyse der Stuhlporphyrine sicheres differentialdiagnostisches Kriterium zur Abgrenzung einer AIP von Porphyria variegata und Koproporphyrin (die alle eine täuschend ähnliche abdominale und schwere neurologische Symptomatik und analoge Ausscheidungsmuster der Porphyrine im Urin entwickeln)</li> <li>• oft kompensatorisch erhöht bei chronischen hepatischen Porphyrien einschließlich PCT mit verminderter URO-D-Aktivität</li> </ul>
Uroporphyrinogen-Decarboxylase	URO-D	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hereditäre Formen chronisch hepatischer Porphyrien einschl. Porphyria cutanea tarda (PCT)</li> <li>• hepaterythropoetische Porphyrie (homozygote PCT)</li> </ul>	Heparinblut (Erythrozytenlysat)	URO-D katalysiert die Synthese von Koproporphyrinogen aus Uroporphyrinogen. Anschließend HPLC-Analyse der Koproporphyrin (im Reaktionsansatz).	80–120% eines Blutpools von Nicht-Merkmalsträgern	<ul style="list-style-type: none"> <li>• in der Leber bei chronisch hepatischen Porphyrien einschließlich manifesten PCT vermindert</li> <li>• vermindert bei familiärer chronisch hepatischer Porphyrie und in den meisten Fällen Östrogen-induzierter und paraneoplastischer PCT sowie bei PCT unter Hämodialyse als Ausdruck einer genetisch bedingten URO-D-Störung in den Erythrozyten</li> </ul>

**Definition.** Chemische Farbstoffe, welche sich aus vier Pyrrol-Ringen zusammensetzen und mittels vier Methyl-Gruppen miteinander verbunden sind. Sie werden im Rahmen der Häm-Biosynthese gebildet, wobei zwischen eisenhaltigen und eisenfreien Porphyrinen unterschieden wird. Zur Gruppe der Porphyrine gehören z.B. auch das ▶ Vitamin B12, Chlorophyll und Häm.

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Porphyrine werden als Metabolite der Häm-Biosynthese gebildet und sind in allen Geweben nachweisbar, insbesondere jedoch in der Leber, im Blut, Knochenmark und auch in der Haut. Die Porphyrin-Häm-Biosynthese und ihrer Vorläufer ▶ δ-Aminolävulinat (ALA) und ▶ Porphobilinogen (PBG) erfolgt in 2 verschiedenen Zellkompartimenten, im Mitochondrium und im Zytosol. Unter Aktivierung durch



Pyridoxalphosphat katalysiert das erste und gleichzeitig geschwindigkeitsbestimmende Enzym, die **δ-Aminolävulinsäure-Synthase**, die Kondensation von Glyzin und Succinyl-CoA zur ALA. Über einen Feedback-Mechanismus wird die Aktivität der ALA-Synthase zum einen durch das Endprodukt Häm reguliert, zum anderen können aber auch verschiedene Medikamente, Steroide und die Cytochrom P450-Enzyme eine Induktion der ALA-Synthase bewirken. Das zweite Enzym der Häm-Biosynthese, die **δ-Aminolävulinsäure-Dehydratase**, katalysiert die Kondensation von zwei ALA-Molekülen zu PBG. Anschließend katalysiert die **Porphobilinogen-Desaminase**, die auch als Uroporphyrinogen (URO) I-Synthase bekannt ist, die durchgängige Kondensation von vier PBG-Molekülen zum linearen Tetrapyrrol Hydroxymethylbilan (HMB). Durch das vierte Enzym, die URO III-Cosynthase, erfolgt die rasche zyklische Umwandlung von HMB zum physiologischen oktacarboxylierten Porphyrinogen-Isomer URO III. Nach sequentieller Decarboxylierung durch die URO-Decarboxylase wird an jedem Ring des Tetrapyrrols eine Azetat- in eine Methylgruppe umgewandelt, wodurch das tetracarboxylierte Koproporphyrinogen (KOPRO) III entsteht. Das sechste Enzym, die KOPRO-Oxidase, wandelt durch oxidative Decarboxylierung 2 der 4 Propionsäure-Gruppen zu Vinyl-Gruppen um, wodurch Protoporphyrinogen (PROTO) IX entsteht, ein dicarboxyliertes Porphyrinogen. Im nächsten Schritt katalysiert die PROTO-Oxidase unter Entfernung von sechs Wasserstoff-Atomen die Umwandlung von PROTO IX zu **Protoporphyrin**. Das hieraus resultierende Molekül ist ein Porphyrin (oxidiertes Metabolit), im Gegensatz zu den vorhergehenden Tetrapyrrol-Intermediärmetaboliten, bei denen es sich um Porphyrinogene (reduzierte Metaboliten) handelt. Abschließend kommt es durch den Einbau von Eisen in das Protoporphyrin IX zur Bildung des Endproduktes Häm. Dieser Reaktionsschritt wird durch die Ferrochelatase, das achte Enzym der Häm-Biosynthese, katalysiert.

Die Porphyrine werden in der Leber verstoffwechselt und über den Urin und Stuhl eliminiert.

**Pathophysiologie.** Die klinische Manifestation akuter und nicht-akuter Porphyrinen geht in der Regel mit Akkumulation und Ablagerung spezifischer Porphyrin-Metabolite und/oder deren Vorläufer **δ-Aminolävulinsäure** und Porphobilinogen in der Leber, im Blut und in der Haut einher.

**Untersuchungsmaterial.** In Abhängigkeit von der Verdachtsdiagnose kann eine Porphyriuuntersuchung sowohl im Urin, als auch im Stuhl, im Plasma oder in den Erythrozyten sinnvoll sein. Unter akuter Symptomatik bevorzugt Spontanurin, der 2–3 Std. nach Einsetzen der Beschwerden aufgefangen wurde. Es sollte stets darauf geachtet werden dass das Probenmaterial frisch ist und bis zur Untersuchung abgedunkelt gelagert wird.

**Analytik.** Bestimmung der Urin-, Plasma- und Stuhlporphyrine entweder mittels Hochleistungsflüssigkeitsschromatographie oder mit Dünnschichtchromatographie. Bestimmung von Protoporphyrin und Koproporphyrin sowie anderer Porphyrine bei Verdacht auf pathologische Veränderungen mittels Dünnschichtchromatographie nach Doss. Bestimmung des freien Protoporphyrins spektrophotometrisch oder spektrophotofluorometrisch nach Extraktion in Ethylacetat-Ether-Salzsäure-Gemisch. Bestimmung des Zink-Protoporphyrins bei Verdacht auf Bleiintoxikation spektrophotofluorometrisch in verdünntem Blut.

**Referenzbereich.** Referenzbereich Porphyrine im Urin s. Tab. 1. Den Urin kühl und in einem lichtgeschützten Behälter sammeln/aufbewahren (+ 4 bis + 8 °C).

Referenzbereich Porphyrine im Stuhl (bezogen auf 1 g Trockengewicht) s. Tab. 2

Referenzbereich Porphyrine in Erythrozyten s. Tab. 3.

Referenzbereich Porphyrine im Plasma s. Tab. 4.

**Porphyrine · Tab. 1** Referenzbereich für Porphyrine im Urin

Porphyrine	µg/24 Std.	nmol/24 Std.
Gesamtporphyrine	< 100	< 120
Uroporphyrin	3–24	4–29
Heptacarboxyporphyrin	0–3	0–4
Hexacarboxyporphyrin	0–2	0–3
Pentacarboxyporphyrin	0–4	0–6
Koproporphyrin	14–78	21–119
Tricarboxyporphyrin	0–2	0–2
Dicarboxyporphyrin	0–1	0–1

**Porphyrine · Tab. 2** Referenzbereich für Porphyrine im Stuhl

Porphyrine	µg/g*	nmol/g*
X-Porphyrine	0–2	0–3
Uroporphyrin	1–3	1–4
Heptacarboxyporphyrin	0–3	0–4
Hexacarboxyporphyrin	0–1	0–1
Pentacarboxyporphyrin	1–4	1–5
Isokoproporphyrine	0	0
Koproporphyrin	3–24	5–37
Tricarboxyporphyrin	0–6	0–8
Protoporphyrin	12–85	21–151
* bezogen auf 1 g Trockengewicht		

**Porphyrine · Tab. 3** Referenzbereich für Porphyrine in Erythrozyten

Freies Protoporphyrin	500–1800 nmol/l Erythrozyten
Zink-Protoporphyrin	90–150 nmol/l Blut
Koproporphyrin	5–30 nmol/l Erythrozyten
Protoporphyrin	90–640 nmol/l Erythrozyten

**Porphyrine · Tab. 4** Referenzbereich für Porphyrine im Plasma

Porphyrine	µg/dl	nmol/l
Uroporphyrin	0–0,1	0–1
Koproporphyrin	0–0,2	0–3
Protoporphyrin	0,1–0,8	2–15

## Bewertung.

### Urin

Eine erhöhte Gesamtporphyrinausscheidung im Urin von 3–20 µmol/24 Std. findet sich in der Regel bei klinischer Manifestation einer akuten Porphyrie (akute intermittie-

rende Porphyrie; Porphyria variegata; Hereditäre Koproporphyrurie), aber auch bei einigen Formen der nicht-akuten Porphyrien (Porphyria cutanea tarda; Hepatoerythropoetische Porphyrie; Kongenitale erythropoetische Porphyrie). Ohne die Bestimmung der Porphyrinvorläufer ( $\delta$ -Aminolävulinäure; Porphobilinogen) sowie der Porphyrinausscheidung im Stuhl ist die Beurteilung der Gesamtporphyrinausscheidung oder eines einzelnen Porphyrin-Metaboliten nur eingeschränkt möglich, so dass die falsche Interpretation einzelner Parameter zu diagnostischen Fehlern führen kann. Eine typische Befundkonstellation für die Porphyria cutanea tarda ist die Dominanz einer deutlich erhöhten Uroporphyrin-Ausscheidung, gefolgt von Heptacarboxyporphyrin und gleichzeitig vglw. gering erhöhter Ausscheidung der anderen Porphyrin (oft normales Koproporphyrin).

Während die chronische Bleivergiftung durch eine mässige Koproporphyrinurie gekennzeichnet ist, geht die akute Bleiintoxikation mit einem starken Anstieg der Gesamtporphyrinausscheidung mit Werten von bis zu 15  $\mu\text{mol}/24 \text{ Std. einher}$ , wobei der Koproporphyrin-Anteil etwa 80–85 % der Gesamtporphyrine ausmacht.

#### Stuhl

Eine Erhöhung der Metabolite Kopro- und Protoporphyrin im Stuhl ist hinweisend auf das Vorliegen einer der beiden akuten Porphyrie-Formen Hereditäre Koproporphyrurie oder Porphyria variegata, wobei die fäkale Porphyrinausscheidung bei beiden Formen in der Regel sowohl im akuten Schub als auch in den Phasen der Remission erhöht ist.

Bei der Porphyria cutanea tarda findet sich ein charakteristisches Auftreten von Isokoproporphyrinen.

Die Erythropoetische Protoporphyrurie weist einen starken Anstieg des Protoporphyrins im Stuhl auf, wobei die Abgrenzung zur Hereditären Koproporphyrurie oder Porphyria variegata durch den Nachweis erhöhter Protoporphyrinkonzentrationen in den Erythrozyten und im Plasma erfolgt.

#### Erythrozyten

Bei der erythropoetischen Protoporphyrurie, aber auch bei den rezessiv vererbten Varianten der normalerweise autosomal dominant vererbten akuten Porphyrie-Formen Porphyria variegata und Hereditäre Koproporphyrurie findet sich ein starker Anstieg der Konzentration freien Protoporphyrins in den Erythrozyten.

#### Plasma

Die erythropoetische Protoporphyrurie ist durch einen Anstieg der Protoporphyrin-Konzentration im Plasma gekennzeichnet. Bei der kongenitalen erythropoetischen Porphyrie findet sich eine Erhöhung sämtlicher Porphyrinmetabolite.

**Literatur.** Doss MO (2000) Porphyrie. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die Medizinische Diagnostik. TH Books, Frankfurt/Main, S 458–474

Bickers DR, Frank J (2003) The porphyrias. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K et al (eds) Dermatology in General Medicine. 6. Aufl. McGraw Hill, New York, pp 1435–1466

## Positionseffekt

**Definition.** Nicht beabsichtigte Veränderung, die durch ein eingebrachtes ▶ Gen an der Einbaustelle im ▶ Genom (Position) hervorgerufen wird

**i** Der Positionseffekt kann natürlich durch ▶ chromosomale Änderungen oder ▶ Crossing-over zustande kommen. Er kann die Ausprägung von eingebrachten, fremden Genen direkt oder indirekt beeinflussen.

## Positive Likelihood Ratio

**Synonym(e).** positives Testergebnis

**Englischer Begriff.** positive likelihood ratio

**Definition.** Das positive Likelihood Ratio ist definiert als der Quotient von Sensitivität und  $(1 - \text{Spezifität})$ .

**i** Das positive Likelihood Ratio ( $LR^+$ ) beschreibt das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit für ein positives Testergebnis unter den Erkrankten zur Wahrscheinlichkeit für ein positives Testergebnis unter den Gesunden. Es gibt an, wie wahrscheinlich es ist, ein positives Testresultat bei einer erkrankten Person zu finden, im Verhältnis zur Wahrscheinlichkeit, ein positives Testresultat bei einer nicht erkrankten Person zu finden. Entsprechend der Definition wird das  $LR^+$  mit den Angaben in Tabelle 2 (siehe ▶ Vierfeldertafel) geschätzt durch den Quotienten  $(a/(a+c))/(1-d/(b+d))$ .

Likelihood Ratios sind unabhängig von der Prävalenz. Sie lassen sich auch für Gruppen definieren, die in mehr als zwei Kategorien vorliegen. Anhand der Likelihood Ratios lässt sich – basierend auf den Ergebnissen der a priori Odds – das a posteriori odds ermitteln. Insofern beschreibt das Likelihood Ratio den Informationsgewinn gegenüber dem a priori Wissen, wenn ein positives Testergebnis vorliegt.

Das Likelihood Ratio entspricht der Steigung der ROC-Kurve pro Schwellenwert.

Formal lässt sich das a posteriori odds aus dem a priori odds durch Multiplikation mit dem positiven Likelihood Ratio berechnen.

Dies mag der Grund dafür sein, dass man in der Literatur häufig nur das positive Likelihood Ratio bespricht und dieses auch kurz Likelihood Ratio nennt.

**Literatur.** Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

## Positive Reaktanten, der Akute-Phase-Reaktion

▶ Akute-Phase-Proteine

## Positiver Vorhersagewert

▶ Vorhersagewert, positiver

## Positives Testergebnis

▶ Positive Likelihood Ratio

## Postanalytische Phase

**Englischer Begriff.** postanalytical phase, postmetrological phase

**Definition.** Die postanalytische Phase laboratoriumsdiagnostischer Prozesse umfasst alle Prozesse und ihre technischen und geistigen Inhalte, welche zwischen der Erstellung des Messwerts und der medizinischen Entscheidung auf der Basis des Befundes ablaufen.

**i** Nach Ablauf der analytischen Phase liegt ein Messwert vor, der auf technischer, biologischer und nosologischer Ebene zum interpretierten Befund wird und als solcher Grundlage für diagnostische, prognostische oder therapeutische ärztliche Entscheidungen ist. Dabei sind folgende Prozesse zu berücksichtigen:

**Technische Ebene:** Formale Kontrolle (Identität, Material, System), Analytische Beurteilung inkl. ▶ Qualitätskon-



trolle, statistische, Beurteilung möglicher analytischer ▶ **Störgrößen**.

**Biologische Ebene:** Beurteilung von Einflussgrößen, Plausibilitätskontrolle, Transversalbeurteilung (z.B. Vergleich mit ▶ **Normalbereichen**), Longitudinalbeurteilung (Vergleich mit Vorwerten).

**Nosologische Ebene:** Pathophysiologische Beurteilung, Bewertung von ▶ **Einflussgrößen** beim Patienten, Zuordnung zu definierten Krankheiten und Entscheidungsgrenzen, differentialdiagnostische Beurteilung.

Diese Prozesse können von kompetenten Laboratorien bis zur biologischen Ebene durchgeführt werden und führen so vom Messwert zum Befund. Die nosologische Ebene ist normalerweise nur mit Kenntnis weiterer Informationen zum Patienten, Ergebnissen anderer Untersuchungen und der Krankengeschichte durchführbar und ergibt den interpretierten Befund, der als Grundlage medizinischer Entscheidungen dient.

**Literatur.** Wissner H, Bertsch T (2005) Aussage und Nutzen von Laborergebnissen. In: Guder WG, Nolte J (Hrsg) Das Laborbuch für Klinik und Praxis. Elsevier, Urban und Fischer, München, S 21–38

## Postanalytische Qualität

▶ **Qualität, extraanalytische**

## Post-Genom-Ära

**Definition.** Zeitpunkt nach Aufschlüsselung des humanen ▶ **Genoms**, in der die Funktion einzelner ▶ **Gene** und ihre mögliche Verwendung für therapeutische Anwendungen erforscht wird

ⓘ Durch das humane Genomprojekt wurde das menschliche ▶ **Erbgut** entziffert, eine Arbeit, die erst die Rohdaten für das Verständnis humanen Lebens geliefert hat. In der sich anschließenden Post-Genom Ära wird es um eine sinnvolle Interpretation dieser Datenflut gehen. So wird die Frage anstehen, wie die Aktivität der Gene gesteuert wird und wie diese in Netzwerken zusammenspielen. Ein zentrales Forschungsthema wird dabei die Funktionsanalyse der Gene sein. Zur Post-Genom-Ära wird auch die praktische Umsetzung des Wissens um die Erbinformation gehören (z.B. zum Einsatz in der ▶ **Gentherapie**).

## Postheparinplasma

**Englischer Begriff.** post-heparin plasma

**Definition.** Plasma, das nach i.v. Injektion von Heparin gewonnen wurde.

ⓘ Bestimmte Analyte, wie z.B. die Lipoproteinlipase, sind an Heparansulfate des Gefäßendothels gebunden. Durch Gabe von meist unfractioniertem Heparin als Bolusinjektion werden diese Proteine freigesetzt und können analytisch erfasst werden.

## Postnataltest

**Englischer Begriff.** postnatal testing

**Definition.** Durchführung von labormedizinischen Untersuchungen oder zytologischen Untersuchungen unmittelbar nach der Entbindung

**Physikalisch-chemisches Prinzip.** Postnataltests können sich sowohl auf die Mutter (post partum) als auch auf den Säugling beziehen. Sie können als Screeningverfahren (z.B. PKU), in Abhängigkeit von einer entsprechenden Familienanamnese oder bei einem aktuell auftretenden Ver-

dacht durchgeführt werden. ▶ **Chromosomenanalysen** werden zum Ausschluss von: Klinefelter-Syndrom (XXY), Turner-Syndroms (X0), Down-Syndroms (Trisomie 21) angewendet. Ebenso werden sie eingesetzt bei Veranlagung zu rezidivierenden Aborten.

**Untersuchungsmaterial.** Chromosomenanalysen im Bereich der Postnataldiagnostik werden i.d.R. aus dem heparinisierten Vollblut durchgeführt.

## Postversand von Proben

▶ **Versand von Proben, Gesetze**

## Pot

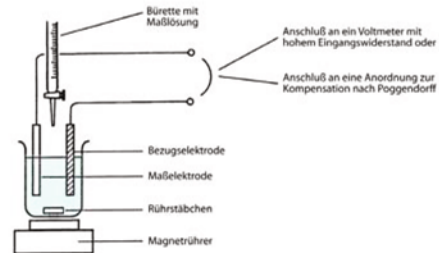
**Definition.** Straßenname/Deckname für Haschisch (▶ **Straßenamen, von Drogen: Cannabinoide**).

## Potentiometrie

**Synonym(e).** Potentiometrische Titration

**Englischer Begriff.** potentiometry

**Definition.** Elektrochemische Analyseverfahren, die die Konzentrationsabhängigkeit der Potentialdifferenz zwischen einer Referenzelektrode und einer Messelektrode zur analytischen Aktivitäts- oder Konzentrationsbestimmung nutzt.



**Potentiometrie - Abb. 1** Messanordnung für potentiometrische Titrationen. Aus: Latscha HP, Linti G, Klein HA (2004) Analytische Chemie Basiswissen III. Springer, Berlin Heidelberg New York

ⓘ Die potentiometrische Messanordnung besteht in ihrer allgemeinsten Form aus einer Messzelle mit der Analysenprobe, in die eine Mess-(Indikator-) und eine Referenzelektrode (Bezugslektrode) eintauchen und einem hochohmigen Potentiometer (Millivoltmeter) zur (praktisch) stromlosen Messung der Potentialdifferenz zwischen beiden Elektroden. Theoretische Basis der Potentiometrie ist die ▶ **Nernst-Gleichung**. Die häufigste Anwendung der Potentiometrie ist die pH-Messung mit der pH-Elektrode (▶ **pH-Wert**). Im klinisch chemischen Labor stehen potentiometrische Messungen mit ▶ **Ionenselektiven Elektroden** zur Na<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>- und Cl<sup>-</sup>-Konzentrationsbestimmung im Vordergrund. Wird die Potentiometrie zur Endpunkterkennung in der Maßanalyse (▶ **Titration**) herangezogen, spricht man von potentiometrischer Titration. Dabei zeigt die sprunghafte Änderung des Elektrodenpotentials das Erreichen des Endpunktes (Äquivalenzpunktes) der Titration an.

In der Klinischen Chemie werden die Begriffe „direkte und indirekte Potentiometrie“, im Zusammenhang mit dem Einsatz von Ionenselektiven Elektroden auch „direkte und indirekte Messung“, zur Unterscheidung von po-

tentiometrischen Analysen in der unverdünnten (direkte P.) bzw. verdünnten Probe (indirekte P.) verwendet. Tatsächlich resultieren aus der Probenverdünnung Effekte, die unmittelbaren Einfluss auf das Endergebnis haben. So wird bei direkter Messung die Konzentration der freien Ionen, d.h. die in der Regel auch physiologisch wirksame Fraktion gemessen, während bei der indirekten Messung die Gesamtionenkonzentration, also z.B. auch die proteingebundene, in der Regel physiologisch inaktive, Fraktion erfasst wird.

Allgemein betrachtet ist eine Probenverdünnung gewöhnlich ein wesentlicher Bestandteil der (klinisch-chemischen) Analytik, ohne dass dabei zwischen direkter und indirekter Messung unterschieden wird. Die o.g. Differenzierung von direkter und indirekter Potentiometrie ist aus dieser Sicht ungewöhnlich. Verständlicher wäre eine Nomenklatur, die den Unterschied zwischen der Bestimmung der Konzentrationen der freien Ionen bzw. der Gesamtionenkonzentration hervorhebt.

Anmerkung: In der klassischen chemischen Analytik wird der Begriff direkte Potentiometrie für Analysen die unmittelbar auf einer potentiometrischen Bestimmung von Ionenaktivitäten oder -konzentrationen beruhen benutzt (z.B. Analyse mit Ionenselektiven Elektroden), während indirekte Potentiometrie Titrations mit potentiometrischer Endpunkterkennung bedeutet. Die unterschiedliche Verwendung der beide Begriffe in klinisch-chemischer bzw. chemischer Analytik verdeutlicht den Bedarf an einer einheitlichen Nomenklatur.

**Literatur.** Latscha HP, Linti GW, Klein HA (2004) Analytische Chemie. Chemie-Basiswissen III. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Näser KH, Peschel G (1986) Physikalisch-chemische Meßmethoden. Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig

## Potentiometrische Strippinganalyse

**Synonym(e).** cPSA

**Englischer Begriff.** potentiometric stripping analysis

**Definition.** Elektrochemische Methode zur Bestimmung von Spurenelementen

**i** Das Verfahren ist eine spezielle Anwendung der Potentiometrie, mit dem auch sehr niedrige Konzentrationen von Metallen gemessen werden können. Die Anreicherung erfolgt auf einer Quecksilber- oder Goldfilmelektrode. Der Computer, der den Prozess steuert und die Auswertung vornimmt, ermöglicht es, die Anreicherungsphase über wenige Minuten festzulegen und die Strippingzeit in der Auflösungsphase im Millisekundenbereich zu messen. Das Verfahren ist besonders zur Analyse kleiner Serien, zur Bestimmung von selten vorkommenden Elementen und zur Bearbeitung spezieller Fragestellungen, z.B. in der Toxikologie, geeignet.

**Literatur.** Schüttig R, Meißner D (1993) Die computergestützte potentiometrische Strippinganalyse – eine Möglichkeit zur Spurenelementanalytik im klinischen Labor. In: Dörner K (Hrsg) Akute und chronische Toxizität von Spurenelementen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S 55–59

## Potentiometrische Titration

▶ Potentiometrie

## Powder

**Definition.** Straßenname/Deckname für Kokain (▶ Straßenennamen, von Drogen: Kokain).

## Power

**Synonym(e).** Güte; Macht

**Englischer Begriff.** power

**Definition.** Die Power beschreibt die Wahrscheinlichkeit für die Annahme der Alternativhypothese, wenn die Alternative tatsächlich zutrifft.

**i** Die Power bezeichnet die Wahrscheinlichkeit für das korrekte Verwerfen der Nullhypothese und gibt die Größenordnung an, mit der ein vorhandener Unterschied mittels eines statistischen Tests aufgedeckt werden kann. Sie berechnet sich aus  $(1 - \beta)$ , wobei  $\beta$  die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art bezeichnet. Im Rahmen diagnostischer Tests findet sich in Analogie zur Power des statistischen Tests der Begriff der Sensitivität.

**Literatur.** Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

## PP

▶ Pankreatisches Polypeptid ▶ Protoporphyrin

## PP-Faktor (Pellagraschutzfaktor)

▶ Niacin

## PPI-Sequenzierung

▶ Pyro-Sequenzierung

## Präalbumin

**Synonym(e).** Transthyretin; Tryptophanreiches Präalbumin; PÄ

**Englischer Begriff.** prealbumin, thyroxine-binding prealbumin, TBPA

**Definition.** Aus vier Untereinheiten bestehendes, Tri- und Tetraiodthyronin (▶ Thyroxin)-bindendes und mit ▶ Retinol-bindendem Protein komplexiertes Serumprotein mit kurzer Halbwertszeit und klinischer Bedeutung für die Evaluation des (Protein-) Ernährungszustandes.

**Molmasse.** 55 kD

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Kohlenhydrat-freies, aus vier identischen Untereinheiten (Homotetramer) zusammengesetztes, Tryptophan-reiches, in den Hepatozyten gebildetes Serumprotein (Molmasse 55 kD) mit Halbwertszeit von etwa 2 Tagen. Seine Bezeichnung leitet sich von der gegenüber ▶ Albumin größeren anodischen Wanderungsgeschwindigkeit in der ▶ Elektrophorese bei pH 8,6 ab, sodass dieses Protein im Elektropherogramm vor dem Albumin positioniert ist und einem relativen Proteinanteil von <2,5 % entspricht. Das tetramere Molekül bindet ein Molekül ▶ Retinol-Bindungs-Protein (RBP) und bis zu zwei Moleküle ▶ Thyroxin oder ▶ Triiodthyronin an jeweils unterschiedlichen, voneinander unabhängigen Bindungsstellen. Bis zu 50 % des zirkulierenden PÄ sind an Retinol-Bindungs-Protein gebunden. PÄ bindet etwa 10 bis 25 % von T4 und weniger als 10 % von T3 mit relativ niedriger Affinität. Nur die tetramere Form ist zur Ligandenbildung fähig.



**Funktionelle Bedeutung:**

- Bindung und Transport von Tri- und Tetraiodthyronin (T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>): Affinität ist geringer als die des Thyroxin-Bindungs-Globulins (TBG) aber höher als die des Albumins. Weniger als 1 % des PÄ hat Thyroxin gebunden
- Bindung und Transport des niedermolekularen (Molmasse 21 kD) Retinol-bindenden Proteins: Dadurch Verhinderung der glomerulären Filtration von RBP. Damit kommt PÄ indirekt eine Funktion im Vitamin A-Transport über RBP-Bindung zu.

**Halbwertszeit.** ca. 2 Tage

**Funktion und Pathophysiologie.** Aufgrund der kurzen Plasmahalbwertszeit wirken sich hepatozellulär bedingte oder durch Unter- bzw. Fehlernährung hervorgerufene Synthesestörungen sehr rasch auf eine Verminderung der PÄ-Konzentration im Serum aus. Darüber hinaus ist PÄ ein sensitiver negativer Reaktant der ► **Akute-Phase-Reaktion**, dessen Konzentration um 20 % und mehr bei akuten Entzündungen fallen kann.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, EDTA-, Heparin-, Citrat-Plasma, Liquor

**Probenstabilität.** Analytstabilität bei 4 °C ca. 3 Tage, bei 20 °C bis 6 Monate, bei -70 °C unbeschränkt.

**Präanalytik.** Lipämie- und Hämolyse-freies Serum.

**Analytik.** ► Immunnephelometrie, ► Immunturbidimetrie, ► Immundiffusion, radiale

**Referenzbereich — Erwachsene.** Serum: 0,10 bis 0,40 g/L

**Referenzbereich — Kinder.** Kinder und Jugendliche: 0,12 bis 0,33 g/L

**Indikation.**

- Beurteilung des (Protein-) Ernährungszustandes, z.B. bei parenteraler Ernährung
- Beurteilung der (Protein-) Syntheseleistung der Leber (anabole Leberzellfunktion).

**Interpretation.** Aufgrund der kurzen Halbwertszeit ist PÄ ein wesentlich sensitiverer Parameter der aktuellen Le-

**Präalbumin - Tab. 1.** Konzentrationsveränderungen von Präalbumin im Serum

Erniedrigung	Erhöhung
(Protein-) Mangelernährung <ul style="list-style-type: none"> <li>● Kachexie</li> <li>● Malignome</li> <li>● Fasten</li> </ul>	Kortikoidmedikation orale Kontrazeptiva
Akute-Phase-Reaktion <ul style="list-style-type: none"> <li>● Infektionen</li> <li>● rheumatoide Arthritis u.a.</li> </ul>	Hypothyreose M. Hodgkin
Leberzellinsuffizienz <ul style="list-style-type: none"> <li>● akute und chronische Hepatitis</li> <li>● Zirrhose</li> </ul>	
Hyperthyreose, Thyreotoxikose	
Zinkmangel	
cystische Fibrose	
Östrogene	

berzellsyntheseleistung als Albumin und ► **Transferrin**. Neben der durch Leberzellinsuffizienz bedingten Synthesestörung sind Mangel- und Fehlernährungen, z.B. bei parenteraler Substitution Ursachen frühzeitiger PÄ-Erniedrigung (siehe Tabelle 1). Deshalb wird PÄ eingesetzt als Kenngröße des (Protein-) Ernährungszustandes, wenn eine Akute-Phase-Reaktion als Ursache der Erniedrigung ausgeschlossen ist.

**Diagnostische Wertigkeit.** Im Vergleich zu Retinol-bindendem Protein ist PÄ die zu bevorzugende Kenngröße des Ernährungszustandes. Bei Lebererkrankungen korreliert die Abnahme mit dem Schweregrad der Leberzellschädigung und ist empfindlicher als ► **Pseudocholinesterase** mit einer Halbwertszeit von 10 Tagen.

**Literatur.** Hutchinson DR, Halliwell RP, Smith MG et al (1981) Serum „prealbumin“ as an index of liver function in human hepatobiliary disease. Clin Chim Acta 114:69–74

**Präanalytik**

► präanalytische Phase

**Präanalytische Phase**

**Synonym(e).** Prämetrologische Phase

**Englischer Begriff.** preanalytical phase, premetological phase

**Definition.** Alle die Probe betreffenden Vorgänge und Arbeitsschritte einer laboratoriumsmedizinischen Untersuchung von der Patientenvorbereitung bis zur Entnahme der analytischen Portion im Analysesystem.

① In den letzten Jahren ist das Bewusstsein für die Bedeutung der Probennahme, des Transports und der Probenvorbereitung für die Qualität des laboratoriumsmedizinischen Befundes stark gewachsen. Nach einer jüngeren Übersicht haben 40–75 % aller Fehler von Laboratoriumsbefunden in dieser Phase ihre Ursache. Dies ist wesentlich durch die immer besser werdende Standardisierung und Qualitätssicherungsmassnahmen in der analytischen Phase bedingt. Dies führte zur Definition der präanalytischen Phase, die auch im Zeitablauf des gesamten diagnostischen Prozesses mehr als 50 % ausmacht. Sie umfasst folgende Prozesse:

- Wahl der Untersuchung
- Auswahl der Probe und des Zeitpunktes und anatomischen Orts der Probennahme
- Patientenvorbereitung (z.B. Diät, Körperlage, Aufklärung)
- Gewinnung des Untersuchungsmaterials inclusive aller dazu notwendigen Materialien und Prozesse
- Transport und Aufbewahrung der Probe
- Probenvorbereitung mit Gewinnung der analytischen Probe.

Empfehlungen zu den einzelnen Prozeduren und Normierungen technischer Materialien haben zu einer Vorstellung optimaler Abläufe geführt, die aber durch komplexe personelle und räumliche Trennungen der einzelnen Aufgaben nicht einfach umzusetzen sind.

**Literatur.** Guder WG (2005) Die Qualität labormedizinischer Untersuchungen in der präanalytischen und analytischen Phase. In: Guder WG, Nolte J (Hrsg) Das Laborbuch für Klinik und Praxis. Elsevier, Urban und Fischer, München, S 1–20

World Health Organization (2002) Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations. Geneva, unter [whqlibdoc.who.int/WHO/DIL/Lab/99.1Rev.2](http://whqlibdoc.who.int/WHO/DIL/Lab/99.1Rev.2)

Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B (2000) Proben zwischen Patient und Labor. Der Einfluss präanalyti-

scher Faktoren auf die Qualität von Laboratoriumsbefunden. 2. Aufl. GIT Verlag, Darmstadt (2005) Die Qualität diagnostischer Proben. Empfehlungen der Arbeitsgruppe Präanalytik der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin. 5. Aufl. www.diagnosticsample.com  
 Bonini P, Plebani M, Ceriotti F, Rubolli F (2002) Errors in Laboratory Medicine. Clin Chem 48:691–698  
 DIN EN ISO 15185 (1999) Qualitätsmanagement im medizinischen Laboratorium. Beuth-Verlag, Berlin. J Lab Med 23:437–62

**Präanalytische Qualität**

► Qualität, extraanalytische

**Präanalytische Zeit außerhalb des Labors**

► Transportzeiten

**Prädiktiver Wert**

Englischer Begriff. predictive value

**Definition.** Anteil der Gesunden (Kranken), die bei einer Reihe von zufälligen Entnahmen aus der Grundgesamtheit einen negativen (positiven) Befund haben.

Die prädiktiven Werte verknüpfen die Prävalenz  $p$  mit der diagnostischen Sensitivität  $E_D$  und der diagnostischen Spezivität  $S_D$ .

Der prädiktive Wert eines positiven Befundes wird nach Formel 1 geschätzt:

$$pE_D / (pE_D + (1 - p) \times (1 - S_D))$$

Der prädiktive Wert eines positiven Befundes gibt den Anteil der Personen an, bei denen bei positivem Befund wirklich ein bestimmter Zustand vorhanden ist. Er bezieht sich auf eine Reihe zufälliger Entnahmen aus der Grundgesamtheit mit der Prävalenz  $p$  für einen positiven Befund. Der prädiktive Wert eines negativen Befund wird nach Formel 2 geschätzt:

$$(1 - p) \times S_D / ((1 - p) \times S_D + p \times (1 - E_D))$$

Der prädiktive Wert eines negativen Befundes gibt den Anteil der Personen an, bei denen bei negativem Befund wirklich ein bestimmter Zustand nicht vorhanden ist. Er bezieht sich auf eine Reihe zufälliger Entnahmen aus der Grundgesamtheit mit der Prävalenz  $p$  für einen positiven Befund.

**Literatur.** (2003) Entscheidungsgrenzen DIN 58985. Beuth-Verlag, Berlin

**Prädiktiver Wert des negativen Testresultats**

► Vorhersagewert, negativer

**Prädiktiver Wert des positiven Testresultats**

► Vorhersagewert, positiver

**Präimplantationsdiagnostik**

Synonym(e). PID

Englischer Begriff. preimplantation genetic diagnosis, PGD

**Prädiktiver Wert · Tab. 1.** Prädiktive Werte eines positiven Befundes. Diagnostische Sensitivität 0,95, diagnostische Spezifität 0,95

Prävalenz des Merkmals	Prädiktiver Wert eines positiven Befundes
0,001	0,019
0,01	0,161
0,02	0,279
0,05	0,500
0,50	0,950

**Prädiktiver Wert · Tab. 2.** Prädiktive Werte eines negativen Befundes. Diagnostische Sensitivität 0,95, diagnostische Spezifität 0,95.

Prävalenz des Merkmals	Prädiktiver Wert eines negativen Befundes
0,001	~1
0,01	~1
0,02	0,999
0,05	0,997
0,50	0,950

**Definition.** Untersuchung des embryonalen Erbguts bei einer künstlichen Befruchtung außerhalb des Körpers im Reagenzglas (*in-vitro*-Fertilisation).

**Physikalisch-chemisches Prinzip.** Die PID betrifft die Analyse des Erbmaterials eines Organismus in der frühen vorgeburtlichen Entwicklung. Die Beurteilung der zur Anwendung kommenden Verfahren setzt daher die Kenntnis von Grundtatsachen der ► Genetik, des Befruchtungsvorgangs und der vorgeburtlichen Entwicklung voraus. Dabei wird die befruchtete Eizelle vor der Implantation in den Mutterleib auf eventuelle, genetische Defekte hin überprüft, um bei möglichen Erbschäden einer späteren Abtreibung vorzubeugen. Embryonen, die Schäden aufweisen, werden also erst gar nicht in den Körper eingepflanzt.

**Präkallikrein**

Synonym(e). Fletcher factor; EC 3.4.21.34

Englischer Begriff. prekallikrein

**Definition.** ► Präkallikrein ist die inaktive Vorstufe der Serinprotease Kallikrein, die ► Plasminogen, ► Urokinase und High Molecular Kininogen (HMWK) aktivieren kann.

Präkallikrein (Molmasse 86 kD) wird in Hepatozyten gebildet und liegt im Plasma in einer Konzentration von  $42 + 3$  mg/L vor, wobei ~ 75 % in der Zirkulation an HMWK gebunden ist und der Rest als freies PK zirkuliert. Aktivierung durch FXIIa an Endotheloberflächen oder durch FXII Fragment im Blut führt durch Spaltung der Peptidbindung (Arg371-Ile372) zur Bildung einer schweren Kette (371 AS-Reste, 53 kD) und einer leichten Kette (248 As, 33 kD), die über eine Disulfidbindung zusammengehalten werden. Die Leichtkette enthält das katalytische Center und ist auch isoliert noch katalytisch aktiv. Im Plasma wird Kallikrein sehr rasch durch  $\alpha$ 2-Makroglobulin und C1-Inhibitor (C1-INH) inaktiviert. C1-INH bildet einen 1:1 stoichiometrischen Komplex mit Kallikrein, wobei die proteolytische Aktivität des Enzyms inaktiviert



wird, aber auch die inhibitorische Funktion von CI-INH verloren geht.

Die Aktivierung des Kontaktsystems (dazu gehören der ▶ Gerinnungsfaktor XII, Präkallikrein (PK) und High-Molecular-Weight Kininogen (HK, HMWK) erfolgt, wenn PK in Gegenwart von HK an die Endotheloberfläche gebunden wird. HK wird aktiviert und setzt Bradykinin frei. Für diese Funktion ist FXIIa nicht erforderlich. Bindung von PK an HK auf Endothelzellen führt auch zur Aktivierung von PK zu Kallikrein durch eine Cysteineprotease. Präkallikrein-Aktivierung ist ebenfalls von FXIIa unabhängig, obwohl die Anwesenheit von FXIIa die Aktivierung von PK beschleunigt. Kallikrein und FXIIa aktivieren Plasminogen direkt, wenn auch mit einer langsameren Kinetik als die eigentlichen Aktivatoren t-PA und Urokinase das tun. Bradykinin-Freisetzung durch HK nach Aktivierung durch Kallikrein führt zur Sekretion von Plasminogenaktivator durch die Endothelzelle. Kallikrein spaltet Prourokinase in den tc-uPA und führt damit zum Anstieg von Plasmin.

Obwohl Patienten mit einem Mangel an FXII, PK oder HMWK eine deutlich verlängerte aPTT aufweisen, scheinen solche Patienten kein Blutungsrisiko zu haben. Ob hier ein gering erhöhtes Thromboserisiko vorliegt, ist noch nicht endgültig geklärt. In der Regel wird ein Faktormangel des Kontaktsystems durch aPTT basierte Gerinnungstests mit Mangelplasmen durchgeführt. Längere Inkubationen des aPTT Reagenz (gerinnungsaktive Phospholipide) führt zur Aktivierung von FXII, so dass es dann trotz des PK-Mangels zu einer Normalisierung der aPTT kommt. Zur Abklärung eines sehr seltenen hereditären PK-Mangels oder eines erworbenen Mangels bei schweren Leberfunktionsstörungen, nephrotischem Syndrom, Verbrauchskoagulopathien oder eines septischen Schocks können kommerzielle chromogene Tests eingesetzt werden. Plasmaproben sollten nicht gekühlt werden, um eine Kälteaktivierung des PK zu vermeiden.

**Literatur.** Kitchens CS (2002) The Contact System. Arch Pathol Lab Med 126:1382–1386

### Praktikabilität, eines Untersuchungsverfahrens

**Synonym(e).** Praktikabilitätskriterien, von Labortesten

**Englischer Begriff.** practicability of laboratory tests

**Definition.** Praktikabilität umfasst alle Attribute eines analytischen Systems, die dessen Anwendung in einem Laboratorium bezüglich des organisatorischen und funktionalen Status beeinflussen und bestimmen, insbesondere unter den Aspekten Installation, Arbeitsfluss, Qualitätssicherung, trouble-shooting und Flexibilität.

**i** Die Bestimmung der Praktikabilität ist neben der analytischen Zuverlässigkeit und der Kosten-Nutzen-Relation ein wesentlicher Bestandteil jeder Evaluation eines Untersuchungsverfahrens. Die Vorgehensweise bei der Ermittlung der Praktikabilität ist von Stockmann et al. beschrieben. Neben den analytischen Kriterien entscheiden die Praktikabilitätsmerkmale wie Zeitaufwand, instrumenteller und personeller Aufwand, Reagenzienkosten, Kosten für Einmalartikel und Abfallbeseitigung, Energie- und Wasserkosten, Raumbedarf, Geräuschpegel, Betriebssicherheit, Bedienbarkeit des Instrumentariums, Mechanisier- und Automatisierbarkeit sowie Folgekosten aufgrund instabiler Reagenzien und überdurchschnittlich hohem Aufwand an Qualitätssicherungsmaßnahmen über die Einsatzmöglichkeiten einer ▶ Messmethode oder ▶ Tests in einem (Routine-)Labor.

**Literatur.** Stockmann W et al (1993) Criteria of practicability. In: Haeckel R et al (eds) Evaluation Methods in Laboratory Medicine. VCH, Weinheim, S 185–201

### Praktikabilitätskriterien, von Labortesten

▶ Praktikabilität, eines Untersuchungsverfahrens

### Praktische analytische Empfindlichkeit

▶ Empfindlichkeit, praktische analytische

### Prä-β-Lipoproteine

▶ Very Low Density Lipoprotein

### Prämetrologische Phase

▶ Präanalytische Phase

### prä-mRNA

▶ Transkript, primäres

### Pränatale Diagnostik

▶ Pränataltest

### Pränatales Screening

▶ Tripletest

### Pränataltest

**Synonym(e).** Schwangerschaftsdiagnostik; Pränatale Diagnostik

**Englischer Begriff.** prenatal testing

**Definition.** Pränatalteste sind Untersuchungen, die während der Schwangerschaft durchgeführt werden und es erlauben, bestimmte schwerwiegende Erkrankungen und Fehlbildungen des Ungeborenen zu erkennen.

**Physikalisch-chemisches Prinzip.** Die wichtigsten Methoden der Pränataldiagnostik sind die Ultraschalluntersuchung (Sonographie), Untersuchungen von Hormonkonzentrationen im mütterlichen Blut (serologische Untersuchungen, z.B. der Triple-Test = Konstellation von AFP, freies Oestriol und HCG im mütterlichen Serum), die ▶ Chorionzottenbiopsie und die ▶ Amniozentese zur Analyse von ▶ Chromosomen oder Erbschäden.

**Einsatzgebiet.** Pränataltests sind i.d.R. immer indiziert, insbesondere bei: mütterliches Alter über 35 Jahre, erhöhte oder verminderte Konzentration von AFP im mütterlichen Serum, pathologische Ereignis im Triple-Test, vorherige Geburt eines behinderten Kindes, vorherige Totgeburt oder Kindstod in der Neonatalperiode, angeborene Behinderung von Mutter oder Vater, balancierte ▶ Translokation bei Vater oder Mutter, angeborene Erbkrankheiten in der Familie, internistische Erkrankungen der Mutter, Kontakt der Mutter mit ▶ Teratogenen, Infektionen der Mutter.

**Untersuchungsmaterial.** Untersuchungsmaterial wird durch Amniozentese (ab der 15. SSW), Chorionzottenbiopsie (ab der 9. SSW), Feinnadelpunktion fetaler Organe oder Körperhöhlen (ab der 15. SSW), Punktion der Nabelschnur (▶ Chordozentese) und des fetalen Herzens (ab der 20. SSW), Fetoskopie zur Gewinnung fetaler Blut- und Organproben (ab der 18. SSW), durch Isolation von fetalen Zellen aus dem mütterlichen Kreislauf gewonnen.

**Instrumentierung.** Sie ist abhängig von der durchgeführten Untersuchung.

**Spezifität.** Sie erlaubt bestimmte Erkrankungen, Fehlbildungen und mögliche Prädispositionen für Erkrankungen des ungeborenen Lebens zu erkennen.

**Bewertung/Methodenhierarchie (allg.).** Über 95 % aller Entwicklungsstörungen, die vorgeburtlich diagnostiziert werden, stammen aus den Untersuchungsbefunden der Schwangerenvorsorge. Da einer großen Zahl diagnostizierbarer Störungen nur sehr wenige pränatale Therapien gegenüberstehen, ist im Falle eines positiven Befunds die häufigste „Therapie“ der Schwangerschaftsabbruch.

**Literatur.** Thomas L (Hrsg) (2005) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books, Frankfurt/Main

## PR3-Antikörper

► Proteinase 3-Antikörper

## Präsenzdiagnostik

**Definition.** Eine bezüglich Ort und Zeit unscharf definierte und deshalb heute kaum noch benutzte Bezeichnung für eine patientennahe Analytik.

❶ Es kann die Verfügbarkeit der Analytik rund um die Uhr im Rahmen der ► **Notfall-Analytik** oder auch die patientennahe Analytik, das heißt die Präsenz des Labors im Haus oder am Behandlungsplatz (► **Patientennahe Sofortdiagnostik**) gemeint sein.

## Prätest-Wahrscheinlichkeit

► Prävalenz

## Prävalenz

**Synonym(e).** a priori Wahrscheinlichkeit; Vortest-Wahrscheinlichkeit; Prätest-Wahrscheinlichkeit

**Englischer Begriff.** prevalence, a priori probability

**Definition.** Die Prävalenz bezeichnet die Wahrscheinlichkeit für eine bestimmte Krankheit in der Grundgesamtheit.

❶ Die Prävalenz wird geschätzt durch den Quotienten aus der Zahl der Erkrankten (an einer bestimmten Krankheit) und der Gesamtheit der Bevölkerung (d. h. der Quotient  $(a+c)/(a+b+c+d)$  siehe ► **Vierfeldertafel, Tabelle 2**). Die Prävalenz gibt die Wahrscheinlichkeit dafür an, dass ein zufällig aus der Grundgesamtheit gezogener Proband erkrankt ist. Deshalb wird vielfach auch synonym der Begriff a priori Wahrscheinlichkeit oder Vortest-Wahrscheinlichkeit verwendet, um auszudrücken, dass die Prävalenz der Erkrankung bestimmt werden kann, ohne dass Informationen über die aufgetretenen Testergebnisse vorliegen.

In der klinischen Praxis stellt die Ermittlung einer geeigneten Schätzung für die Prävalenz kein einfaches Problem darstellt. Angaben zur Prävalenz beziehen sich meist auf Zeitperioden z.B. Jahresprävalenz, da zu einem bestimmten Zeitpunkt (Tag) mit vertretbarem Aufwand keine geeignete Datenerhebung in einer sich ständig verändernden Population (dynamische Population) erfolgen kann. In die Ermittlung der Jahresprävalenz fließen dann die zu Beginn des Jahres Erkrankten und die Anzahl der Neuerkrankungen in fest definierten Zeitintervallen (Inzidenz) ein.

**Literatur.** Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

## Praxisgemeinschaft

**Definition.** Organisationsform der ärztlichen Gruppenpraxis.

❶ Zusammenschluss von zwei oder mehreren Ärzten gleicher und/oder verschiedener Fachrichtungen zur gemeinsamen Nutzung von Praxisräumen und/oder Praxiseinrichtungen und/oder zur gemeinsamen Inanspruchnahme von Praxispersonal bei sonst selbständiger Praxisführung mit eigener Klientel und Patientenkartei.

Im Gegensatz zur ► **Gemeinschaftspraxis** hat die Praxisgemeinschaft nicht die gemeinsame, jederzeit austauschbare ärztliche Tätigkeit an gemeinsamen Patienten zum Ziel, sondern ausschließlich die Einsparung von Praxiskosten unter Beibehaltung selbständiger Praxisführung und -abrechnung. Die ► **Laborgemeinschaft** kann als Sonderform der Praxisgemeinschaft bezeichnet werden.

**Literatur.** Rieder H-J (Hrsg) Lexikon des Arztrechts. Lo-seblattwerk. CF Müller, Heidelberg

## Präzipitatbogen

**Synonym(e).** Präzipitatzone, -bogen

**Englischer Begriff.** precipitation arc

**Definition.** Eine gebogene Präzipitallinie, die bei radialer Immun- oder Elektroimmundiffusion im Agarosegel am Äquivalenzpunkt zwischen Antigen und Antikörper auftritt. Man kann damit Antigene identifizieren und deren Menge abschätzen.

❶ Ein Präzipitatbogen wird gebildet durch einen dreidimensionalen Antigen-Antikörperkomplex im Gel. Manchmal ist er bereits mit bloßem Auge sichtbar, meist wird er aber mit ► **Coomassie-Färbung** oder ► **Amidoschwarz-Färbung** visualisiert. Je nach dem Mengenverhältnis von Antikörper zu Antigen befindet sich diese Linie näher am Ausgangspunkt des Antikörpers oder des Antigens. Aus der Position des Präzipitabogens lassen sich somit auch quantitative Aussagen machen. Solche dreidimensionalen Antigen-Antikörperkomplexe werden nur von polyklonalen, nicht jedoch von monoklonalen Antikörpern gebildet.

Präzipitabögen erhält man bei der ► **Elektroimmundiffusion**, ► **zweidimensionalen Immundiffusion** (► **Immundiffusion, zweidimensionale**) allen möglichen Arten von ► **Immunelektrophoresen**.

**Literatur.** Lottspeich F, Zorbas H (Hrsg) (1998) Bioanalytik. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, S 75–87

## Präzipitation

► Ausfällen

## Präzipitationskurve, immunologische

► Heidelberg-Kurve

## Präzipitallinie

► Präzipitinlinie

## Präzipitatzone

► Präzipitatbogen · ► Präzipitinlinie

## Präzipitieren

► Ausfällen



## Präzipitinlinie

**Synonym(e).** Präzipitatzone, linie

**Englischer Begriff.** precipitation line

**Definition.** Eine Präzipitinlinie, die bei Immun- oder Elektroimmundiffusion im Agarosegel am Äquivalenzpunkt zwischen Antigen und Antikörper auftritt. Man kann damit Antigene identifizieren und deren Menge abschätzen.

**i** Eine Präzipitinlinie wird gebildet durch einen dreidimensionalen Antigen-Antikörperkomplex im Gel. Manchmal ist er bereits mit bloßem Auge sichtbar, meist wird er aber mit Coomassie Brilliant Blau oder Amidoschwarz angefärbt. Je nach dem Mengenverhältnis von Antikörper zu Antigen befindet sich diese Linie näher am Ausgangspunkt des Antikörpers oder des Antigens. Aus der Position der Präzipitinlinie lassen sich somit auch quantitative Aussagen machen. Solche dreidimensionalen Antigen-Antikörperkomplexe werden nur von polyklonalen, nicht jedoch von monoklonalen Antikörpern gebildet.

Präzipitinlinien erhält man bei der ► **linearen Immundiffusion nach Oudin**.

**Literatur.** Lottspeich F, Zorbas H (eds) (1998) Bioanalytik. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, pp 75–87

## Präzision

**Englischer Begriff.** precision

**Definition.** Qualitative Bezeichnung für das Ausmaß der gegenseitigen Annäherung voneinander unabhängiger Ermittlungsergebnisse bei mehrfacher Anwendung eines festgelegten Ermittlungsverfahrens unter vorgegebenen Bedingungen.

**i** Es wird zwischen Wiederholbedingungen und Vergleichsbedingungen unterschieden: Wiederholpräzision und erweiterte Vergleichspräzision (siehe auch ► **Reproduzierbarkeit**)

**Literatur.** (1987) Begriffe der Qualitätssicherheit und Statistik. DIN 55 350, Teil 13, 2.1.2. Beuth-Verlag, Berlin (1994) Internationales Wörterbuch der Metrologie. S 2.35. Beuth-Verlag, Berlin

## Präzisionskontrolle

**Englischer Begriff.** precision control

**Definition.** Ziel der Präzisionskontrolle ist die Überwachung zufälliger Fehler.

**i** Die Kontrolle der Präzision einer Analysenmethode erfolgt durch Einfügen von Kontrollproben zwischen Ansätzen mit Standardlösungen und Ansätzen mit Patientenproben. Die Analyseergebnisse der Kontrollprobe werden als Stichprobe angesehen und grafisch auf einer Kontrollkarte visualisiert. Basierend auf den in diese Kontrollkarte eingetragenen Werten kann entschieden werden, ob sich das Analysensystem „in Kontrolle“ oder „außer Kontrolle“ befindet. Von dem Ergebnis der Stichprobe wird auf die Präzision der gesamten Analysenserie geschlossen.

**Literatur.** Qualitätskontrolle im Medizinischen Laboratorium von A bis Z – Ein Leitfaden in Schlagworten, 2. Aufl. Behring Diagnostika

## Präzisionsmassenbestimmung

**Synonym(e).** Feinmassenbestimmung; Bestimmung der akkuraten Masse; Bestimmung der exakten Masse

**Englischer Begriff.** accurate mass measurement (determination), exact mass measurement (determination)

**i** Unter der Präzisionsmassenbestimmung versteht man die Bestimmung der monoisotopischen Masse eines Ions auf einige Nachkommastellen. Sie dient zur Ermittlung der Elementarzusammensetzung eines Ions. Die exakte Masse (Feinmasse) für z.B. Chlortoluol ( $C_7H_8Cl$ ) beträgt unter Berücksichtigung der häufigsten Isotope ( $^1H$ ,  $^{12}C$  und  $^{35}Cl$ ) 126,0236 u. Werden die Präzisionsmassen der Ionen bestimmt, spricht man auch von hochauflösenden Massenspektren oder von Hochauflösung. Zur Kalibrierung der Massenskala wird ein interner Standard (Lock Mass) verwendet.

## pre-B-cell colony enhancing factor

► **Visfatin**

## Precolumn

► **Vorsäule**

## Pregnancy-Associated-Plasma-Protein A

**Synonym(e).** PAPP-A

**Englischer Begriff.** pregnancy-associated plasma protein A

**Definition.** Pregnancy-Associated-Plasma-Protein A ist ein Trophoblast-Protein.

**Struktur.** Heterotetramer

**Molmasse.** 500 kD

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Es wird im Synzytiotrophoblast der Plazenta gebildet und ist im fetalen und maternalen Serum nachweisbar.

Die PAPP-A Konzentration nimmt parallel zur Entwicklung des Trophoblasten zu, Pregnancy-Associated-Plasma-Protein A ist ab dem 28. Tag post konzeptionem nachzuweisen.

Pregnancy-Associated Plasma Protein A ist ein IGF-1 bindendes Protein.

PAPP-A wird ganz überwiegend im Synzytiotrophoblasten der Plazenta synthetisiert, geringe Anteile werden in kultivierten menschlichen Zellen exprimiert und sezerniert, z.B. Fibroblasten, Osteoblasten, ovarielle Granulosazellen, endometriale Stromazellen und Koronarvaskuläre glatte Muskelzellen. Das zirkulierende PAPP-A in der Schwangerschaft existiert nahezu ausschließlich als ein 500 kD großer, heterotetramerer 2:2-Komplex mit der Proform des eosinophilen major basic protein (proMBP) (PAPP-A/proMBP-Komplex). Weniger als 1 % des PAPP-A kommt unkomplexiert vor. proMBP wird im extravillösen Zytotrophoblasten synthetisiert.

Funktionell ist PAPP-A als Proteinase mit Spezifität für Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-4 und -5 wirksam. PAPP-A reguliert die biologische Aktivität von IGF-I und IGF-II durch deren proteolytische Freisetzung aus der IGFBP-Bindung. In dem PAPP-A/proMBP-Komplex kommt dem proMBP die Bedeutung eines Inhibitors der proteolytischen Aktivität von PAPP-A zu. Aufgrund der IGF-aktivierenden Funktionen und dem Vorkommen in Fibroblasten und vaskulären glatten Muskelzellen wird PAPP-A eine Rolle bei der Entwicklung der

Koronarsklerose bzw. bei der Atherosklerose zugeschrieben.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum gekühlt oder tiefgefroren, Schwangerschaftswoche sollte angegeben werden.

**Präanalytik.** Icterische, hämolytische und fibrinhaltige Proben, sowie Proben, die eine Trübung aufweisen, stören die Bestimmung

**Analytik.** TRACE (Time Resolved Amplified Cryptate Emission) (Kryptor)

**Konventionelle Einheit.** mIE/L, Angabe der Medianwerte, bezogen auf die vollendete Schwangerschaftswoche post menstruationem (SSW)

**Referenzbereich — Frauen.** Nichtschwanger < 14 mIE/L

Angabe der Medianwerte, bezogen auf die vollendete Schwangerschaftswoche post menstruationem (SSW):

SSW 10: 390–3600 mIE/L

SSW 11: 910–5600 mIE/L

SSW 12: 1240–6650 mIE/L

SSW 13: 1630–12460 mIE/L

**Referenzbereich — Männer.** < 14 mIE/L

**Indikation.** Wird im Erst-Trimesterscreening zusammen mit dem Alter der Frau, der sonographischen Messung der Nackenfalte und dem freien  $\beta$ -HCG für die pränatale Risikoberechnung für Trisomie 21 verwendet.

**Interpretation.** PAPP-A zeigt vom Normbereich abweichende Werte bei einem drohenden Abort oder einer ektopten Schwangerschaft. Die Abwesenheit eines messbar zirkulierenden PAPP-A wird beim Cornelia-de-Lange-Syndrom beobachtet. Bei allen fetalen Chromosomenanomalien ist die PAPP-A-Konzentration reduziert, also auch beim Down-Syndrom oder den Trisomien 13 bzw. 18.

**Diagnostische Wertigkeit.** Hinsichtlich der Genauigkeit des biochemischen Screenings gibt es wichtige Limitationen. Die Konzentration fetaler Marker im maternalen Blut wird durch den Stoffwechsel und Exkretion durch Mutter und Feten beeinflusst.

Daher finden sich große Schwankungen mit entsprechend breiten Normbereichen. Die Konzentrationen werden als Multiple des Medians (MoM) für das entsprechende Gestationalalter angegeben.

Die Beurteilung des biochemischen Testergebnisses macht eine genaue Bestimmung des Gestationsalters notwendig. Eine frühe sonographische Messung der embryonalen Scheitel-Steiß-Länge (SSL) ist dabei genauer als der Bezug auf den 1. Tag der letzten Regel.

**Literatur.** Baliff JP, Mooney RA (2003) New Developments in Prenatal Screening for Down Syndrome. Am J Clin Pathol 120(Suppl):14–24

Qin QP, Kakkola S, Lund J et al (2005) Molecular Distinction of Circulation Pregnancy-Associated Plasma Protein A in Myocardial Infarction and Pregnancy. Clin Chem 51:75–83

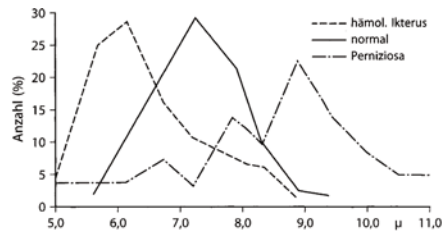
## Preußischblau

► Berlinerblau-Reaktion

## Price-Jones-Kurve

**Synonym(e).** Erythrozytenverteilungskurve nach Price-Jones

**Englischer Begriff.** Price-Jones curve



**Price-Jones-Kurve · Abb. 2** Price-Jones-Kurven eines hämolytischen Ikterus (mikrozytäre Anämie), eines Gesunden (normal) und einer perniziösen Anämie (aus Löffler H, Rastetter J. Atlas der Klinischen Hämatologie, 5. Auflage, Springer Verlag Berlin, S. 89)

**Definition.** Verteilungskurve der Größe der Erythrozyten an Hand ihres Durchmessers.

Die Price-Jones-Kurve beschreibt die Verteilung der Erythrozyten an Hand ihres Durchmessers im Ausstrichpräparat. Mit Hilfe einer  $\mu\text{m}$ -Skalierung im Okular des Mikroskopes wird bei 1000 Erythrozyten der Durchmesser bestimmt und in 0,5  $\mu\text{m}$  Schritten in Klassen eingeteilt. Somit kann eine Mikro- und Makrozytose an Hand der Abweichungen vom mittleren Erythrozytendurchmesser erkannt werden. Zusätzlich kann bei Ermittlung der Breite der Verteilungskurve eine **Anisozytose** quantifiziert werden. Die Ermittlung der Price-Jones-Kurve wird nur noch selten durchgeführt, da Blutzellmessgeräte eine analoge Information, den **RDW**, schneller und zuverlässiger bereitstellen.

**Literatur.** Nerl C (1993) Normale Zellverteilung im peripheren Blut. In: Begemann H, Rastetter J (Hrsg) Klinische Hämatologie. 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 7

## Primäres Referenzmaterial

► Referenzmaterial, primäres

## Primäres Referenzmessverfahren

► Referenzmessverfahren, primäres

## Primäres Transkript

► Transkript, primäres

## Primärgefäß

**Englischer Begriff.** primary specimen container

**Definition.** Das vom Einsender identifizierte und an das Laboratorium eingesendete Patientenspezimengefäß.

Für die Bearbeitung ist möglichst die Benutzung der Primärgefäße anzustreben, um der möglichen Verwechslung von Patientenproben bei der Aliquotierung vorzubeugen. Hierfür dienen die Barcodierung der Probe durch den Einsender und Probengefäße, die eine lange Haltbarkeit der Probe gewährleisten, z.B. Trenngel-Serumröhrchen. Die Identifikation und Eingangsbestätigung der Probe erfolgt durch Abscannen des vom Einsender angebrachten Barcodes.

## Primärnormal

► Primärnormal



## Primärnormal

**Synonym(e).** Primärmessnormal

**Englischer Begriff.** primary measurement standard

**Definition.** Normal, das nach allgemeiner Beurteilung die höchsten metrologischen Forderungen erfüllt, mit einem Größenwert, der unabhängig von denen anderer Normale für dieselbe Größe akzeptiert ist.

**i** Anmerkung 1: Der Begriff Primärnormal ist gleichermaßen gültig für ► **Basisgrößen** wie für abgeleitete Größen (► **Größe, abgeleitet**).

Anmerkung 2: Messnormale beinhalten ► **Referenzmaterialien**.

Internationales Messnormal, internationales Normal: Normal, das durch ein internationales Abkommen international als Basis zur Festsetzung der Werte aller anderen Normale der betreffenden Größen anerkannt ist.

**Literatur.** (1994) Internationales Wörterbuch der Metrologie. 2. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

## Primärprobe

**Englischer Begriff.** specimen, primary sample

**Definition.** Ein oder mehrere Teile, die aus einem System entnommen werden und dazu dienen, Informationen über das System zu liefern, die oft als Grundlage für Entscheidungen über das System oder dessen Entstehung verwendet werden.

**i** In einigen Ländern wird der Ausdruck ► **Spezimen** für die Primärprobe (oder eine aus ihr stammende Teilprobe) verwendet, die die zur Versendung vorbereitete Probe oder die Probe im Anlieferungszustand im Laboratorium ist und die zur Untersuchung vorgesehen ist (s.a. ► **Patientenprobe**).

**Literatur.** (2003) Medizinische Laboratorien. Besondere Anforderungen an die Qualität und Kompetenz. ISO EN DIN 15189. Beuth-Verlag, Berlin

## Primer

**Definition.** Kurze, synthetisch hergestellte einzelsträngige DNA-Moleküle von ca. 17–30 bp Länge

**i** Sie sind für die Durchführung vieler molekularbiologischer Verfahrenstechniken, wie z.B. ► **Polymerase-Kettenreaktion (PCR)**, ► **Primer extension**, ► **Didesoxysequenzierung**, ► **Single strand confirmation polymorphism (SSCP)**, ► **ARMS-PCR**, unabdingbar. ► **Oligonukleotide** sind chemische Syntheseprodukte, die heute schnell und kostengünstig einschließlich von Modifikationen (z.B. einer Fluoreszenz-Markierung) in gewünschter Sequenz synthetisiert werden können.

## Primer extension

**Definition.** Analytisches Verfahren zur Bestimmung des 5'-Endes einer mRNA

**Physikalisch-chemisches Prinzip.** Bei dieser Methodik wird ein kurzer, zur analysierenden mRNA ► **komplementärer, endmarkierter** (i.d.R. radioaktiv markierter) ► **Primer** mit seiner Ziel-RNA zusammengegeben. Vom entstehenden DNA/RNA-Hybridbereich ausgehend wird die RNA enzymatisch mit einer reversen Transkriptase in Gegenwart von Desoxy-Ribonukleotiden wie bei einer cDNA-Synthese zum 5'-Ende des Transkripts verlängert.

Durch PAGE-Gelelektrophorese mit anschließender ► **Autoradiographie** kann die Länge und damit der Abstand der Primerbindungsstelle bis zum 5'-Ende der mRNA bestimmt werden.

**Einsatzgebiet.** Dieses Verfahren wird eingesetzt, wenn man die ungefähre Lage des 5'-Endes der zu kartierenden mRNA bereits kennt und deren 5'-untranslatierte Region genauer vermessen will.

**Untersuchungsmaterial.** Gemische von Gesamt-RNA, gereinigte mRNA

**Instrumentierung.** Die Methode erfordert die Ausstattung eines molekularbiologisch arbeitenden Labors (Gelapparaturen). In Abhängigkeit von der eingesetzten Primer-Markierung erfordert sie einen Arbeitsbereich mit der Umgangsgenehmigung für radioaktives Arbeiten.

**Spezifität.** Die Spezifität wird durch die Wahl des Primers festgelegt.

**Sensitivität.** Die Sensitivität der Methode wird durch die Reaktionsbedingungen sowie durch die Güte der Prozessivität der eingesetzten reversen Transkriptase bestimmt.

**Fehlermöglichkeit.** Problematisch können Sekundärstrukturen mit hohem GC-Anteil innerhalb der RNA sein, da sie möglicherweise die Elongation des Primers bis zum 5'-Ende der mRNA verhindern. Ebenso kann die ► **Degradation** der RNA (z.B. durch RNAsen) zu unbefriedigenden Ergebnissen führen.

**Praktikabilität/Automatisierung/Kosten.** Die Methode ist aufwendig und erfordert den Einsatz von speziellem Personal mit Kenntnissen in der ► **Molekularbiologie**.

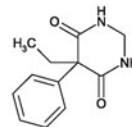
**Bewertung/Methodenhierarchie (allg.).** Die Methode wird meist nur für spezielle Fragestellungen eingesetzt.

**Literatur.** Ibelgaufs H (1993) Gentechnologie von A bis Z. VCH, Weinheim  
Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T (1989) Molecular Cloning – A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York

## Primidon

**Englischer Begriff.** primidone

**Definition.** Antiepileptikum



Primidon · Abb. 1

**Molmasse.** 218,26 g

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Primidon wird p.o. appliziert mit einer Bioverfügbarkeit von fast 100 %. Beim hepatischen Abbau entstehen die ebenfalls wirksamen Metabolite Phenobarbital und Phenylethylmalonamid. Ca. 40 % werden unverändert im Urin ausgeschieden.

**Halbwertszeit.** 3 bis 12 (bis 22 h) (Plasma)

**Funktion und Pathophysiologie.** ► **Barbiturate**

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Plasma, Urin

**Analytik.** Immunoassay zur quantitativen Bestimmung im Plasma. Mit HPLC und GC lassen sich gleichzeitig die Metabolite bestimmen.

**Primidon - Tab. 1**

Plasmakonzentration (mg/L)		
therapeutisch	toxisch (ab)	komatös-letal (ab)
5 bis 12	15	65

**Indikation.** Therapeutisches drug monitoring

**Interpretation.** Es wird vielfach empfohlen, anstelle der Primidon- die Phenobarbitalkonzentration zu überwachen.

**Literatur.** Hannak D, Külpmann WR, Hallbach J (2002) Antiepileptika. In: Külpmann WR (Hrsg) Klinisch-toxikologische Analytik. Wiley-VCH, Weinheim, S 225–236

## Prinzip vom kleinsten Zwang

► Massenwirkungsgesetz

## Prion-Protein

► Proteinstruktur

## Prismenmonochromator

► Monochromator

## Proband

**Definition.** Versuchs- oder Testperson bei psychologischen oder medizinischen Testreihen, aber auch im genealogischem Sinne eine Person, für die man eine entsprechende Ahnentafel aufstellt, um daraus für die Forschung erbbiologische Schlussfolgerungen abzuleiten.

## Probe

**Definition.** Ein oder mehrere Teile, die einem System entnommen werden und dazu dienen, Informationen über das System zu liefern, die oft als Grundlage für Entscheidungen über das System oder dessen Entstehung verwendet werden

❶ Bei der Gewinnung der für eine Untersuchung erforderlichen Probe wird eine sog. Stichprobe am Patienten aus dem zu untersuchenden System (z.B. Venenblut) entnommen. Diese Stichprobe, auch als Primärprobe oder Spezimen bezeichnet, wird an die jeweilige Untersuchungsstelle (z.B. Zentrallaboratorium in einer Klinik) geschickt und dort in Sekundärproben aufgeteilt (Teilmenge der Primärprobe, entweder Venenblut oder Serum bzw. Plasma), die dann an einen Arbeitsplatz oder mehrere Arbeitsplätze verteilt werden. Aus einer Sekundärprobe wird ein bestimmtes Probenvolumen (quasi als Tertiärprobe) für das jeweilige Untersuchungsverfahren entnommen, das in der ISO EN DIN 15 189 als Probe (im engeren Sinne) bezeichnet wird. Die Bezeichnungen Primärprobe und Sekundärprobe sind zwar didaktisch sinnvoll, werden aber in der täglichen Praxis kaum angewendet. Gebräuchlicher ist dagegen die analoge Unterscheidung zwischen Primär(proben)gefäß und Sekundär(proben)gefäß. Primärproben werden im Laborjargon immer noch als Proben (im weiteren Sinne) bezeichnet.

**Literatur.** (2003) Medizinische Laboratorien. Besondere Anforderungen an die Qualität und Kompetenz. ISO EN DIN 15 189:2003, 3,14. Beuth-Verlag, Berlin

## Probenahme, -gewinnung

► Blutentnahme

## Probenahme aus dem Katheter

► Katheterblutentnahme

## Probenaufbewahrung

► Lagerung von Proben

## Probenbehälter

► Probenröhrchen

## Probenbeschaffenheit

**Englischer Begriff.** specimen condition

**Definition.** Eingabe relevanter Aspekte der Patientenprobe bei der Auftragserrfassung. Probeneingangsbestätigung oder Messwerterfassung im Labor-EDV-System.

❶ Wahlweise nur für bestimmte betroffene Messgrößen oder das gesamte Material des Auftrags können in der Labor-EDV charakterisierende Abkürzungen angewählt werden, die dem einsendenden Arzt Hinweise für die Beurteilung der Messwerte geben („hämolytisch“, „ikterisch“, „lipämisch“ etc.).

## Probeneingangsbestätigung

**Englischer Begriff.** confirmation of specimen reception

**Definition.** Quittierung des Eingangs von Patientenspezimen im Labor-EDV-System.

❶ Damit wird die Eingangskontrolle der Proben für vorliegende Aufträge durchgeführt. Liegt zu einer eingegangenen Probe kein Auftrag vor, kann eine entsprechende Nachfrage beim letzten bekannten Einsender für den Patienten angestoßen werden. Die Probeneingangsbestätigung erfolgt meist, indem die Identifikation der Probe per Barcode-Lesegerät der Labor-EDV oder bereits im Analysergerät erfasst wird. Erst aufgrund dieser Eingangsbestätigung wird die Bearbeitung des Auftrages freigegeben und evtl. die entsprechenden Einträge in die Arbeitslisten vorgenommen.

## Probengefäß

► Probenröhrchen

## Probengewinnung von Speichel

► Speichelgewinnung

## Probenidentifikation

**Englischer Begriff.** sample identification

**Definition.** Kennzeichnung von Primär- und Sekundärproben mit dem Ziel einer eindeutigen, unverwechselbaren und kontinuierlichen Zuordnung analytischer Resultate zur Probenquelle, d. h. zum Spezimen und somit zum Probanden bzw. Patienten.

❶ Probenidentifikation bedeutet die visuell oder mit technischen Hilfsmitteln (z. B. EDV-lesbare Codierungen) erfassbare Kennzeichnung der ► Spezimen bzw. Primär-



proben und der daraus durch Aliquotierung generierten Sekundärproben (Tochterproben), um eine eindeutige, unverwechselbare und kontinuierliche Zuordnung analytischer Resultate zur Herkunft der Primärprobe bzw. Spezimen und somit zum Patienten zu erreichen. Während die Spezimenidentifikation am Patienten und somit außerhalb des Verantwortungsbereiches des Labors, also im präanalytischen Bereich der ► **Befunderstellung** erfolgt, ist die Probenidentifikation ein laborspezifischer Teilschritt, der eng mit ► **Probennahme** und -verteilung verbunden ist (siehe Befunderstellung). Da Spezimen und Proben nicht selbst kennzeichnbar sind, können Identifizierungen nur über Kennzeichnung ihrer Gefäße (Primär- und Sekundärprobengefäße) erfolgen. Es stehen hierzu zwei grundsätzliche Verfahren zur Verfügung:

#### 1. Direkte (positive) Probenidentifikation

Sie liegt vor, wenn Zuordnung von Laboresultat und Probenidentifikation am Messplatz erfolgen und bei EDV-Systemen beide Informationen zum Rechner gelangen. Das Probengefäß selbst muss identifiziert sein, z. B. durch Identifikationsnummern in codierter und maschinell lesbarer Form (z. B. ► **Barcodetypen**).

#### 2. Indirekte (sequentielle) Probenidentifikation

Sie liegt vor, wenn die Zuordnung von Laborresultat und Probenidentifikation nicht am Messplatz selbst sondern anhand von Arbeitslisten erfolgt. Die Probengefäße, gekennzeichnet durch Sequenznummern (fortlaufende Nummern), die in den ► **Arbeitslisten** dem Probanden zugeordnet sind, werden in einer festgelegten Reihenfolge abgearbeitet. Die sequentielle Probenidentifikation kann am Laboreingang für die Primärproben oder am Arbeitsplatz für die Sekundärproben erfolgen.

Eigenschaften der Probenidentifikation sollten sein:

- Verwechslungsfreiheit
- durchgehend vom Patienten bis zum klinisch-chemischen Befund
- einfache Handhabung
- geringer Platzbedarf auf dem Gefäß
- universeller Einsatz
- ablaufgerecht
- maschinenlesbar und personallesbar
- kostengünstig

## Probennahme

**Englischer Begriff.** sampling of specimen

**Definition.** Alle Prozesse zur Gewinnung von Patientenproben, beschrieben durch die Probenahmepezudien.

**i** Die Gewinnung von Primärproben als repräsentative Teile des zu untersuchenden Patienten hat zum Ziel, dass die in dieser Probe oder in den daraus gewonnenen Analytischen Proben gemessenen Ergebnisse den Zustand im Patienten widerspiegeln. Dazu ist größtmögliche Unversehrtheit und Stabilität während der Probennahme und dem gesamten präanalytischen Prozess zu gewährleisten. Um dies zu erreichen, ist der Prozess der Probennahme nach Standards durchzuführen, die folgende Aspekte beinhalten:

- Wahl des Probengefäßes inklusive dessen Zusätze zur Konservierung (z.B. Antikoagulantien, Stabilisatoren, besondere Schutzmassnahmen wie lichtschützende Farbe) und Verarbeitung (z.B. Trenngele, Gerinnungsaktivator)
- Wahl der zur Probennahme notwendigen Geräte wie Nadeln, Staubbinde, Katheter, Infusionszugang bei liegenden Venenkathetern und zur Desinfektion und zur Versorgung der Wunde notwendige Materialien wie Tupfer, Desinfizienzien, Pflaster
- Vorbereitung des Patienten durch Aufklärung und Anweisungen mit dem Zweck der ordnungsgemäßen Pro-

benengewinnung (Einhalten des Nüchternzustands, Körperlage, Beendigung therapeutischer Maßnahmen, soweit sie interferieren mit der diagnostischen Maßnahme)

- Prozess der Art der Proben-Gewinnung (z.B. kapilläres, venöses, arterielles Blut, Mittelstrahlurin, Sammelurin, Liquor cerebrospinalis, Wundabstriche etc.)
- Behandlung der Proben (z.B. Mischen mit Antikoagulanzen, Kühlung und Sicherung des Transports) und Entsorgung des verwendeten Materials.

Die Prozeduren sind unter den jeweiligen Probenarten beschrieben.

**Literatur.** NCCLS (2000) Specimen Collection. Procedures for the Collection of Diagnostic Specimen. Wayne PA, SC2-L

## Probennummer

► **Tagesnummer**

## Probenröhrchen

**Synonym(e).** Probenbehälter; Probengefäß

**Englischer Begriff.** (specimen) container, receptacles for collection of specimen

**Definition.** Gefäß zur Aufnahme einer Probe, einschließlich Gefäßzubehör, Additiven und angebrachtem Verschluss.

**i** Behälter zur Aufnahme von Proben als Untersuchungsmaterial für diagnostische Zwecke sind heute weitgehend Einmalbehälter aus silikonisiertem Glas oder Kunststoff. Sie sind verschliessbar und können je nach Anwendung Additive (Zusätze) zur Sicherung und/oder Gewinnung der analytischen Probe (Antikoagulantien, Trennmateriale, Stabilisatoren) enthalten.

Für die Blutgewinnung stehen zwei Systeme zur Verfügung, die als evakuierte Gefäße (Vakuumsystem) oder zur Blutgewinnung durch Aspiration geeignet sind. Die Füllmengen sollten durch Markierungen oder Beschriftung erkennbar sein. Sterilität, Additive und Verfallsdatum sind durch Codes auf dem Röhrchen angegeben. Für mikrobiologische Untersuchungen stehen eigene Gefäße mit Kulturmedien zur Verfügung. Auch kapilläre und arterielle Blutgewinnung ist mit eigenen Probenröhrchen durchführbar.

Auch Urinröhrchen und Sammelbehälter sind entsprechend ihrem Anwendungsbereichen bezeichnet. Für die Gewinnung von Speichelproben stehen Gefäße mit adsorbierenden Materialien zur Verfügung. Proben anderer Herkunft (z.B. Liquor, Wundsekret, Punktate) werden in neutralen sterilen Gefäßen gewonnen.

**Literatur.** EN/DIN/ISO 6710 (2002) Gefäße zur einmaligen Verwendung für die venöse Blutentnahme beim Menschen. Beuth-Verlag, Berlin

CEN TC 140 (prEN 14254) (2002) Gefäße zur einmaligen Verwendung für die Gewinnung von Proben ausser Blut beim Menschen. Europäisches Komitee für Normung (CEN) Brüssel, Entwurf

## Probenverarbeitung, serielle

**Englischer Begriff.** batchwise sample processing

**Definition.** Die Bearbeitung eintreffender Proben zur Untersuchung erfolgt in Serien, Gruppen oder Reihen. Gegensatz zu kontinuierlicher Probenbearbeitung.

**i** Im Bearbeitungsprozess von Proben, die ein Laboratorium erreichen, geht man traditionell seriell vor, d.h. man lässt mehrere Proben zusammenkommen, bevor der nächste Schritt getan wird. Dies umfasst zum Beispiel die Zentrifugation, die Übernahme von Proben in ein analytisches System oder einen Arbeitsplatz und die Messung an einem Analysegerät. Nachdem dieser Vorgang als Quelle und bedeutender Faktor der gesamten Bearbeitungszeit erkannt wurde, hat man ihn gegenüber der kontinuierlichen Bearbeitung von Proben als nachteilig erkannt und mit Hilfe von präanalytischen Strassen versucht, die serielle Bearbeitung durch kontinuierliche Bearbeitung zu beschleunigen, wie es im traditionellen Notfalllabor schon immer versucht wurde.

**Literatur.** Godolphin W, Bodtker K, Wilson L (1992) Simulation Modelling: A Tool to Help Predict the Impact of Automation in Clinical Laboratories. *Lab Robot Autom* 4:249–255

### Probenversand

► Versand von Proben, Gesetze

### Probenvorbereitung

**Englischer Begriff.** sample handling, sample preparation

**Definition.** Prozesse zur Gewinnung der analytischen Probe aus der Patientenprobe

**i** Unter Probenvorbereitung werden alle Prozesse zusammengefasst, die vor Durchführung der analytischen Prozedur mit der Patientenprobe zu erfolgen haben. Sie beinhalten z.B.:

- Abtrennung der analytischen Portion aus der Patientenprobe durch Zentrifugation, Extraktion, Verdünnung, Serum-/Plasmaverteilung auf verschiedene Sekundärgefäße
- Stabilisierung und Sicherung der Probe bis zur Analyse durch Zusatz von Stabilisatoren, Vermeidung von Verdunstung
- Verdünnung und Einengung des Untersuchungsmaterials zur Anpassung der Analytkonzentration an die verwendete Methode.

Diese Prozeduren sind Bestandteil der Methodenbeschreibung jeder analytischen Methode. Sie können erheblichen Einfluss auf das Ergebnis der Untersuchung haben.

**Literatur.** Guder WG, B'Narayanan S, Wisser H, Zawta B (2000) Proben zwischen Patient und Labor. 2. Aufl. GIT-Verlag, Darmstadt

### Probenvorbereitung, für Atomspektrometrie

**Englischer Begriff.** sample preparation, for atomic spectrometry

**Definition.** Umfasst alle Maßnahmen, um die Proben für die atomspektrometrische Messung vorzubereiten.

**i** Es ist zwar möglich, einige Elemente direkt aus der zu untersuchenden Lösung mit atomspektrometrischen Verfahren zu bestimmen, wenn an die Qualität der Analysenergebnisse nicht die höchsten Anforderungen gestellt werden, aber im Allgemeinen muss die Probe vor der Messung aufbereitet werden. Dies kann entweder geschehen durch Trockenveraschung (= Erwärmen der Probe in einem Glühofen oder einer heißen Flamme) oder durch Nassveraschung (= Erhitzen mit oxidierenden Säuren oder mit Mischungen dieser Säuren). Neuerdings wird auch wegen der Zeit- und Kostenersparnis oft die Mikro-

wellenveraschung eingesetzt. Daneben gibt es eine ganze Reihe von Spezialveraschungsmethoden wie Plasmaveraschung usw.

Das Gebiet der Probenvorbereitung ist zu umfangreich, um hier ausführlich behandelt zu werden. Dafür muss Spezialliteratur herangezogen werden.

**Literatur.** Bock R (2001) Handbuch der analytisch-chemischen Aufschlussmethoden. Wiley-VCH, Weinheim

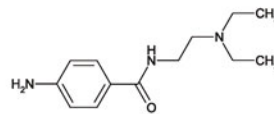
### Probe-Rechnungsstellung

► Abrechnungstest

### Procainamid

**Englischer Begriff.** procainamide

**Definition.** Antiarrhythmikum



Procainamid - Abb. 1

**Molmasse.** 235,33 g

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Procainamid wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. In der Leber wird es teilweise acetyliert zu N-Acetylprocainamid (NAPA), das ebenfalls antiarrhythmisch wirksam ist. Im Urin erscheinen 50 % der Dosis unverändert, 15 % als NAPA.

**Halbwertszeit.** Procainamid: 2 bis 5 h (Plasma); N-Acetylprocainamid: 3 bis 7 h (Plasma)

**Funktion und Pathophysiologie.** Bei Intoxikation treten Tachykardie und Tachyarrhythmie auf.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Plasma

**Analytik.** Es stehen Immunoassays zur getrennten Bestimmung von Procainamid und N-Acetylprocainamid zur Verfügung. Außerdem HPLC, GC.

Procainamid - Tab. 1

Plasmakonzentration (mg/L)			
	therapeutisch	toxisch (ab)	komatös-letal (ab)
Procainamid	4 bis 10	8	20
NAPA	6 bis 20	20	?

**Indikation.** TDM, Verdacht auf Intoxikation

**Literatur.** König H, Schmoldt A (2002) Antiarrhythmika. In: Külpmann WR (Hrsg) Klinisch-toxikologische Analytik. Wiley-VCH, Weinheim, S 197–224

### Procalcitonin

**Synonym(e).** PCT

**Definition.** Akute Phase-Protein mit diagnostischer und prognostischer Relevanz für Sepsis u. ä. traumatisch-entzündliche Systemerkrankungen



**Struktur.** Die genetische Information des CALC-1 Gens liegt auf dem kurzen Arm von Chromosom 11. Transkriptionsprodukt ist das 141 Aminosäuren enthaltende Prä-Procalcitonin. Bei Einschleusung in das endoplasmatische Retikulum wird dessen N-terminale Sequenz (AS 1–25) abgespalten und es entsteht Procalcitonin. Procalcitonin zerfällt in äquimolare Mengen an N-Pro-Calcitonin (AS 26–81), Calcitonin (AS 85–116) und Katalcalcin (AS 121–141).

**Molmasse.** 13 kD

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Bekannteste Quelle für Procalcitonin sind die C-Zellen der Schilddrüse.

Für die Akute-Phase-Reaktion spielen diese Zellen keine Rolle, da thyreoidektomierte Patienten die gleiche Kinetik der Procalcitoninfreisetzung wie Normalpatienten zeigen. Die für eine Akute-Phase-Reaktion entscheidende Synthese von Procalcitonin findet wahrscheinlich im Bereich von neuroendokrinen Zellen und Hepatozyten statt. In neuroendokrinen Zellen wurde nach Endotoxinstimulation eine deutlich gesteigerte PCT-mRNA-Expression nachgewiesen. Hinweise auf die Procalcitoninsynthese in Hepatozyten ergaben sich aus Tierexperimenten, bei denen nach Endotoxingabe höhere PCT-Konzentrationen im venösen Blut der Splanchnikusregion nachgewiesen wurden.

**Halbwertszeit.** 25–30 Std.

**Funktion und Pathophysiologie.** Über die physiologische Funktion von Procalcitonin liegen nur wenige Erkenntnisse vor. Im Gegensatz zu Calcitonin werden keine spezifischen Proteinasen zur Spaltung bereitgestellt, wie an der deutlich längeren Halbwertszeit zu erkennen ist. Wesentliche klinische Bedeutung erlangt es im Rahmen der frühen Diagnostik bakterieller Infektionen. Nach Endotoxinexposition steigt die PCT-Konzentration bereits nach 3–6 Std. an und erreicht nach ca. 8 Std. einen Peak. Bei adäquater Therapie sinken die Werte gemäß der Halbwertszeit innerhalb von 25–30 Std. signifikant ab. Die Peakkonzentration korreliert mit der Schwere der Infektion.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Plasma (EDTA-, Heparin-)

**Probenstabilität.** 4 Std. bei RT; längere Lagerung bei –20 °C

**Analytik.** Chemilumineszenzassay

**Konventionelle Einheit.** ng/mL (µg/L)

**Internationale Einheit.** µg/L

**Referenzbereich — Erwachsene.** < 0,5 µg/L

**Referenzbereich — Kinder.** Neugeborene in den ersten Tagen haben deutlich höhere Werte, dann schneller Abfall auf das Niveau von Erwachsenen.

**Indikation.** Diagnose und Therapiekontrolle bei:

- schweren bakteriellen Infektionen
- Sepsis
- Polytrauma
- schweren operativen Eingriffe
- systemischen Entzündungen z.B. im Rahmen von Multiorganversagen.

**Interpretation.** Erhöhte Procalcitonin-Werte können außer im Rahmen von „akute-Phase-Reaktionen“ auch nach Behandlung mit OKT-3-Antikörpern und anderen Medikamenten, die die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine induzieren, auftreten. Auch bei einigen Tumor-

en (z.B. kleinzelliges Bronchialkarzinom, C-Zell-Karzinom der Schilddrüse) wurden hohe Procalcitonin-Spiegel beobachtet.

**Diagnostische Wertigkeit.** PCT kann im Rahmen der Frühdiagnostik bakterieller Infektionen und Sepsis durch seinen schnellen Anstieg und früh erreichte Maximalkonzentration als sensitiver Marker einer Akute-Phase-Reaktion genutzt werden. Die ursächliche Therapie läßt die PCT-Werte im Verlauf von 25–30 Std. signifikant absinken. Die Kinetik ist damit wesentlich schneller als z.B. von ▶ C-reaktives Protein. ▶ Tumornekrosefaktor-α, dass vor Symptombeginn (z.B. Fieber) ansteigt und bereits nach 90 Min. die Maximalkonzentration erreicht, wird in diesen Fällen oft nicht erfasst. Im Gegensatz zu ▶ Interleukin-8, das eine ähnliche Kinetik zeigt, korrelieren PCT-Spiegel mit der Schwere der Infektion.

Bei nekrotisierender Pankreatitis trägt die Bestimmung von PCT zur Differentialdiagnose zwischen infizierter und steriler Nekrose bei.

PCT-Spiegel sind auch mit der Prognose von septischen Patienten verknüpft. Dabei steht nicht der Spiegel bei Diagnosestellung im Vordergrund. Vielmehr sind während der Behandlung steigende Konzentration, als Zeichen von nicht-ursächlicher Behandlung von Bedeutung.

**Literatur.** Meisner M (2002) Pathobiochemistry and Clinical Use of Procalcitonin. Clin Chim Acta 323:17–29

## Produktkalibrator

**Englischer Begriff.** product calibrator

**Definition.** ▶ Kalibrator, der für die Verwendung in Verbindung mit dem Endprodukt des Herstellers bestimmt ist.

**Literatur.** EN ISO 17511, 2003

## Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient

▶ Pearson'sche Korrelationskoeffizient

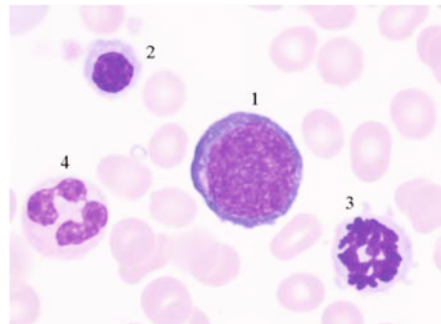
## Proenzyme, pankreatische

▶ Zymogene

## Proerythroblasten

**Englischer Begriff.** proerythroblast

**Definition.** Morphologisch differenzierbare unreifste Vorläuferzelle der Erythropoese.



**Proerythroblasten - Abb. 1** Ein Proerythroblast (1), daneben ein basophiler Erythroblast (2), eine Mitose eines Erythroblasten (3) und ein segmentkerniger Granulozyt (4), Knochenmark 1000× MGG-Färbung

**I** Der Proerythroblast ist die unreifste, morphologisch differenzierbare Vorläuferzelle der Erythrozytogenese. Es ist eine große Zelle (Durchmesser ca. 20 µm) mit einem großen runden Kern mit einer sehr dichten retikulären **Chromatinstruktur** und einigen Nukleolen (**Nukleolus**). Der schmale Zytoplasmasaum ist homogen dunkelbasophil und zeigt häufig eine perinukleäre Aufhellungszone.

**Literatur.** Thiel H, Diem H, Haferlach T (2002) Taschenatlas der Hämatologie, 5. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 30–31

## Pro-Gastrin Releasing Peptide

**Synonym(e).** ProGRP

**Englischer Begriff.** progastrin releasing peptide

**Definition.** Das Pro-Gastrin Releasing Peptide ist die biologische Vorstufe des GRP (Gastrin Releasing Peptide), welches das Korrelat bei Säugetieren zum Bombesin der Amphibien darstellt.

**Struktur.** Aufgrund der Instabilität des aus 27 Aminosäuren bestehenden GRP (Gastrin Releasing Peptide), welches eine Halbwertszeit von nur 2 Minuten im Serum aufweist, wurde rekombinantes ProGRP (31–98) mit deutlich besserer Stabilität hergestellt. Es besteht aus 125 Aminosäuren, wobei die Aminosäuren des GRP sich auf dem aminoterminalen Ende des Peptids befinden. Es existieren drei Isoformen mit gemeinsamen Amino- und variablen Carboxyenden.

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Das Gastrin Releasing Peptide wurde erstmals aus Schweinemagengewebe isoliert. Es ist weit verbreitet im menschlichen Nervensystem, im Gastrointestinaltrakt sowie im Respirationstrakt. Im Gehirn fungiert es wahrscheinlich als Neurotransmitter und beeinflusst u.a. Körpertemperatur und zentrale homeostatische Mechanismen. Im Gastrointestinaltrakt kommt es v.a. in intrinsischen Neuronen vor und stimuliert die Freisetzung von Gastrin, Somatostatin, Glucagon, VIP und GIP. In der Lunge wird es von pulmonalen neuroendokrinen Zellen produziert. Es hat eine sehr kurze Halbwertszeit in der Zirkulation von ca. zwei Minuten. Die Vorform ProGRP weist eine deutlich bessere Stabilität im Serum auf.

**Funktion und Pathophysiologie.** Ein gehäuftes Vorkommen des Gastrin Releasing Peptides und seiner Vorform ProGRP wird im Bronchialepithel von humaner fetaler und neonataler Lunge, im kleinzelligen Lungenkarzinom und in Karzinoiden beobachtet, außerdem im medullären Schilddrüsenkarzinom, sowie in pankreatischen endokrinen Tumoren.

Sein klinischer Vorteil liegt in der hohen Spezifität für neuroendokrine und kleinzellige Tumore. Bei Adeno- und Plattenepithelkarzinomen sowie bei malignen Tumoren anderer Histologie wird es nur selten und in geringem Ausmaß freigesetzt. Außerdem wird ProGRP bei kleinzelligen Karzinomen unabhängig vom Stadium sezerniert. Somit eignet sich ProGRP für die Früherkennung, Differentialdiagnose, das Therapiemonitoring und die Nachsorge von neuroendokrinen und kleinzelligen Karzinomen.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Körperflüssigkeiten

**Analytik.** Enzymimmunoassay (ELISA)

**Konventionelle Einheit.** pg/mL

**Referenzbereich — Erwachsene.** Serum: Median 10 ng/L; 95 %-Perzentile 22 ng/L (methodenabhängig)

**Indikation.** Früherkennung, Differentialdiagnose, Therapiekontrolle und Nachsorge von kleinzelligen Bronchialkarzinomen und anderen neuroendokrinen Karzinomen (z.B. APUDome, medulläre Schilddrüsenkarzinome). Differentialdiagnose von unklaren Lungenrundherden

**Interpretation.** Bisher ist nur ein ProGRP-Enzymimmunoassay auf dem Markt erhältlich, der für die Anwendung im Serum ausgetestet ist.

ProGRP ist einer der wenigen onkologischen Parameter, der in mäßig erhöhten Wertlagen (>300 ng/L) bereits eine Tumorspezifität aufweist und dabei schon eine Einordnung des histologischen Subtyps als kleinzelliges Karzinom erlaubt. Insbesondere bei Vorliegen eines unklaren Lungenrundherdes kann bei diesen Wertlagen von einem kleinzelligen Bronchialkarzinom oder zumindest einem Bronchialkarzinom mit signifikantem kleinzelligen Anteil ausgegangen werden. Andere Tumorarten führen allenfalls zu geringen ProGRP-Erhöhungen bis etwa 100 ng/L, so die gastrointestinalen, gynäkologischen und urologischen Karzinome, aber auch die nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome. Benigne Erkrankungen treten ebenso wenig als Einflussgrößen auf. Lediglich bei Niereninsuffizienzen treten Werte bis maximal 300 ng/L auf.

Zur Differentialdiagnose, Therapiekontrolle und Nachsorge des kleinzelligen Bronchialkarzinoms empfiehlt sich die kombinierte Bestimmung mit der **Neuronen spezifischen Enolase**, da beide Marker eine deutliche additive Sensitivität aufweisen.

**Diagnostische Wertigkeit.**

- Kleinzelliges Bronchialkarzinom: Früherkennung, Differentialdiagnose, Therapiekontrolle und Nachsorge
- Andere neuroendokrine Karzinome: Diagnose, Therapiekontrolle und Nachsorge
- Differentialdiagnose von unklaren Lungenrundherden

**Literatur.** Stieber P (2005) ProGRP. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose, 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1338–1341

Diamandis E, Fritsche HA, Lilja H et al (2002) Tumor markers. Physiology, pathology, technology, and clinical applications. 1st edn. AACCC Press, Washington DC

## Progesteron

**Synonym(e).** Luteohormon; Corpus-luteum-Hormon; Gelbkörperhormone

**Englischer Begriff.** progesterone, progestational hormone, corpus luteum hormone, luteohormone

**Definition.** Progesteron ist das wichtigste natürliche Gestagen (bei beiden Geschlechtern).

**Struktur.** 4-Pregnen-3,20-dion, C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>

**Molmasse.** 314,45 g

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Progesteron (C-21-Steroid) dient neben 17-Hydroxyprogesteron als biosynthetische Vorstufe für die Mineralkortikoide und Glukokortikoide (Hauptvertreter: Aldosteron, Kortisol). Außerhalb der Schwangerschaft ist sein Hauptbildungsort das Corpus luteum. Da die Bildung des Corpus luteum eine normale Follikelreifung und Ovulation voraussetzt, findet man signifikante Progesteronmengen bei der geschlechtsreifen Frau erst nach der Ovulation. Das Maximum der Progesteronsekretion wird 5–6 Tage nach der Ovulation erreicht. Bis zum ca. 6. Tag nach dem ovulatori-



schen LH-Gipfel zeigt Progesteron keine Konzentrationschwankungen während der LH-Pulse. Danach können die Serum-Progesteronspiegel abhängig von den LH-Pulsen extrem stark schwanken. Der Abbau erfolgt durch Biotransformation in der Leber und Niere zu hydroxylierten Pregnanen, Pregnanol als wichtigster Metabolit wird renal als Glukuronid ausgeschieden.

**Halbwertszeit.** ca. 20 Min.

**Funktion und Pathophysiologie.** Biologische Wirkungen von Progesteron: Transformation des Endometriums, Mitosehemmung des glandulären Epithels des Endometriums, Hemmung der Zellteilung, Ausdifferenzierung estrogenabhängiger Gewebe (z.B. Uterus, Endometrium, Brust, Laktationshemmung), Blockade der Gonadotropinsekretion, Verlangsamung der pulsatilen GnRH- (und damit der Gonadotropin-) Sekretion, Erhöhung der Körperkerntemperatur, psychische und zentralnervöse Wirkungen (Sedativum), antimineralkortikoide Wirkungen.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Plasma, Speichel

**Probenstabilität.** Serum/Plasma:

- 1 Jahr bei -20 °C
- 4 Tage bei 4-8 °C
- 1 Tag bei 20-25 °C

**Präanalytik.** Deutlicher circadianer Rhythmus mit hohen Werten um 7 Uhr und minimalen Werten nachmittags. Blutentnahme 1 Woche vor oder nach der Menstruation. Blutentnahme morgens (8-10 Uhr) beim nüchternen Patienten empfohlen, aber nicht erforderlich.

**Analytik.** GC, MS, Immunoassay

**Konventionelle Einheit.** ng/mL (µg/L)

**Internationale Einheit.** nmol/L

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.**  
ng/ml × 3,45 = nmol/L

**Referenzbereich — Frauen.** Follikelphase: 0,20-0,81 µg/L

Lutealphase: 4,17-23,7 µg/L

mittlutealer Peak: 4,53-25,2 µg/L

Postmenopause: < 0,15-0,73 µg/L

Schwangerschaft:

1. Trimester: 11,2-45,2 µg/L
2. Trimester: 21,5-77,2 µg/L
3. Trimester: 54,7-245 µg/L

**Referenzbereich — Männer.** 0,28-1,04 µg/L

**Referenzbereich — Kinder.** < 0,20 µg/L

**Indikation.** Progesteronbestimmungen werden im Wesentlichen zur Beurteilung der Corpus-luteum-Funktion benutzt. Aus den genannten Gründen ist es sinnvoll, die Progesteronbestimmung auf den Zeitraum zwischen der Ovulation und dem 6. postovulatorischen Tag zu beschränken. In der Schwangerschaft ist Progesteron sowohl ein Produkt des Corpus luteum graviditatis als auch zu einem späteren Zeitraum der Plazenta. Die Progesteronspiegel steigen in der Schwangerschaft nach der 10. Schwangerschaftswoche als Folge des Wachstums der Plazenta steil an und erreichen am Ende der Schwangerschaft Werte, die ca. zehnmal höher liegen als zu Beginn der Schwangerschaft. Zur Beurteilung der Frühschwangerschaft eignen sich Progesteron, Estradiol und HCG

(zusammen mit der sonographischen Darstellung der Frucht).

Erhöhungen der Progesteronsekretion kann man bei den seltenen hormonproduzierenden Tumoren des Ovars finden und bei den verschiedenen Formen des adrenogenitalen Syndroms.

**Interpretation.** Erhöhungen:

- Adrenogenitales Syndrom/Kongenitale adrenale Hyperplasie

Selten:

- Blasenmole
- Chorionepithelium des Ovars
- Thekazell- und Lipoidzelltumoren des Ovars.

Erniedrigungen:

- anovulatorischer Zyklus
- Corpus-luteum-Insuffizienz
- Oligo-/Amenorrhoe.

**Diagnostische Wertigkeit.** Basisparameter, überwiegend Kontrolle der Lutealfunktion:

Zur Überprüfung des ovulatorischen Zyklus sind serielle Untersuchungen oder Einzelbestimmungen in Kombination mit Östradiol vor dem 7. postovulatorischen Tag während der Lutealfunktion sinnvoll. Beachten Sie bei der Bestimmung von Progesteron nach dem 7. postovulatorischen Tag die pulsatilen (LH-abhängigen) Tagesschwankungen: nach diesem Zeitpunkt schwankt die Progesteronkonzentration LH-pulsabhängig außerordentlich stark. Die Bestimmung zeichnet sich insgesamt aber durch eine sehr gute Reproduzierbarkeit aus, sie ist wenig störanfällig.

**Literatur.** Wood P, Groom G, Moore A et al (1985) Progesterone assays: guidelines for the provision of a clinical biochemistry service. *Ann Clin Biochem* 22(1):1-24 Review

Abdulla U, Diver MJ, Hipkin LJ et al (1983) Plasma progesterone levels as an index of ovulation. *Br J Obstet Gynaecol* 90(6):543-548

Levy MJ, Smotrich DB, Widra EA et al (1995) The predictive value of serum progesterone and 17-OH progesterone levels on in vitro fertilization outcome. *J Assist Reprod Genet* 12(3):161-166

## Prognose-Score

► Child-Turcotte-Pugh-Score

## Programmiersprachen

**Englischer Begriff.** programming languages

**Definition.** Formale Sprachen, welche die Formulierung von Anweisungen an einen Computer ermöglichen.

Wie eine natürliche Sprache besitzt auch eine Programmiersprache einen Wortschatz aus Schlüsselwörtern und Operatoren und eine Syntax, also grammatische Regeln, nach denen diese zu korrekten Anweisungen zusammengestellt werden. Typische Merkmale, die allen oder beinahe allen Sprachen gemeinsam sind: Möglichkeit, Variablen zu definieren, Programmstrukturen wie Bedingungen (mit Schlüsselwörtern wie if...then...else) oder Schleifen (do...while, do loop), Einfügen von Kommentaren.

Man kann grundsätzlich drei Arten von Programmiersprachen unterscheiden:

**Maschinensprachen oder native Sprachen,** deren Programme von der Zentraleinheit des Rechners (Prozessor) unmittelbar umgesetzt, aber von einem Menschen nur mit viel Übung gelesen werden können.

**Höhere Sprachen oder Hochsprachen,** deren Programme unabhängig von Prozessoreigenschaften formuliert und

vom Menschen wesentlich leichter durchschaut werden können. Eine in einer Hochsprache formulierte (abgeschlossene) Befehlsfolge nennt man Quellcode (Source Code, Quelltext). Programme in höheren Sprachen werden vor der Ausführung in einen Maschinencode gleicher Bedeutung übersetzt. Dies geschieht entweder in Anschluss an die Programmierung mithilfe eines Compilers, der eine sog. lauffähige Programmdatei erstellt, oder (seltener) durch einen Interpreter, der bei jedem Programmaufruf den Quellcode aufs Neue übersetzt.

**Makrosprachen** dienen zur Automatisierung von Abläufen innerhalb eines (größeren) Anwendungsprogramms

**Literatur.** (2003) Brockhaus Computer und Informationstechnologie. Bibliographisches Institut & F.A. Brockhaus Mannheim, Leipzig

## Programmierter Zelltod

▶ Apoptose

## ProGRP

▶ Pro-Gastrin Releasing Peptide

## Proinsulin

**Englischer Begriff.** proinsulin

**Definition.** 86 Aminosäuren lange Vorstufe von Insulin; von manchen Autoren werden auch das Des 31,32- und das Des 64,65-Proinsulin unter dem Begriff Proinsulin subsummiert.

Proinsulin wird als Vorstufe von Insulin in der  $\beta$ -Zelle des Pankreas als lineares Polypeptid synthetisiert. Es wird proteolytisch durch Abspaltung des C-Peptids zu Insulin prozessiert (▶ Insulin) und nur in geringen Mengen sezerniert. Aufgrund seines fehlenden First-pass-Effektes in der Leber ist die Halbwertszeit länger als die von Insulin und damit die Konzentration höher als man aufgrund des Anteils an der Sekretion erwarten würde.

Analytisch kann Proinsulin mit Assays erfasst werden, die sowohl im reifen Insulin als auch in der Sequenz des C-Peptids binden. Allerdings werden meist andere Insulinvorstufen außer Proinsulin (Des 31,32 Proinsulin, bzw. Des 64,65 Proinsulin) mit erfasst, wenn das Epitop nicht wenigstens eines Antikörpers vom Vorhandensein der durch Carboxypeptidase H entfernten Aminosäuren (31,32 bzw. 64,65) abhängt.

Es gibt Hinweise, dass die Konzentration von intaktem Proinsulin ein Marker für die Insulinresistenz sein kann. Proinsulin wird als der derzeit beste Indikator des Inselzellkarzinoms angesehen.

## Projektleiter

**Definition.** Eine Person, die im Rahmen ihrer beruflichen Obliegenheiten die unmittelbare Planung, Leitung oder Beaufsichtigung einer gentechnischen Arbeit oder einer Freisetzung durchführt

Gentechnikrechtlicher Begriff; Ein Projektleiter besitzt die nötige Fachkunde für die Durchführung gentechnischer Arbeiten. Er ist nicht zu verwechseln mit dem ▶ **Bauftragten für biologische Sicherheit** oder dem Betreiber einer ▶ **gentechnischen Anlage**. Die Verantwortlichkeiten eines Projektleiters werden in § 14 der Verordnung über die ▶ **Sicherheitsstufen** und Sicherheitsmaßnahmen bei gentechnischen Arbeiten in gentechnischen Anlagen (Gentechnik-Sicherheitsverordnung – GenTSV) vom 14. März 1995 (BGBl. I S. 297) festgelegt. Er muss

über nachweisbare Kenntnisse insbesondere in klassischer und molekularer ▶ **Genetik** und praktische Erfahrungen im Umgang mit Mikroorganismen, Pflanzen oder Tieren und die erforderlichen Kenntnisse über Sicherheitsmaßnahmen und Arbeitsschutz bei ▶ **gentechnischen Arbeiten** besitzen (§ 15 GenTSV).

**Literatur.** Guschhausen-Denker G, Deitenbeck D (Hrsg) (1995) Sicherheit in der Gentechnik, Handbuch für Projektleiter und Mitarbeiter in gentechnischen Anlagen. Ed. Temmen, Bremen

## Prokaryont

**Definition.** Sammelbezeichnung für alle Lebewesen ohne echten Zellkern (z.B. Bakterien)

Alle anderen zellulären Lebewesen, die einen echten Zellkern besitzen, werden als ▶ **Eukaryonten** (Eukaryoten) bezeichnet.

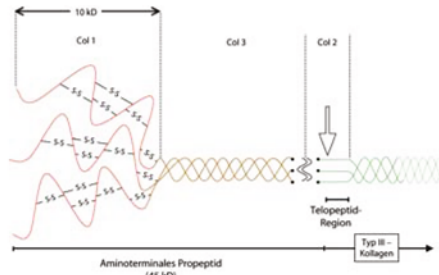
## Prokollagenpeptid Typ III, N-terminales

**Synonym(e).** Aminotermiales Typ-III-Prokollagenpeptid; PIIINP

**Englischer Begriff.** procollagen type III N-propeptide, N(amino-)-terminal procollagen type III propeptide

**Definition.** PIIINP ist das extrazelluläre aminotermiale Spaltprodukt des synthetisierten und sezernierten Typ III Prokollagens, dessen Serumkonzentration zur Diagnose und Verlaufskontrolle fibrotischer Lebererkrankungen bestimmt wird (▶ **Fibrose** Kenngröße).

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Das von Leber-Myofibroblasten (aktivierte hepatische Sternzellen, Vitamin A-Speicherzelle, Ito-Zelle) und (extrahepatischen) Fibroblasten sezernierte Prokollagen wird extrazellulär durch N- und C-terminale Proteolyse unter Freisetzung N- und C-terminaler Propeptide zum reifen tripelhelikalen Kollagen prozessiert. Die Propeptide entstehen im stöchiometrischen Verhältnis zum reifen Kollagenmolekül und gelangen in die Zirkulation. Sie sind dort radio- oder enzymimmunologisch bestimmbar. Das PIIINP mit einer Molmasse von 45 kD besteht aus drei strukturellen Domänen, wobei im Serum neben dem intakten PIIINP auch die Col-1-Domäne mit ca. 10 kD Molmasse auftritt (siehe Abb. 1). Beide Komponenten haben unterschiedliche Eliminationsgeschwindigkeiten und werden je nach Auslegung des Immunoassays unterschiedlich stark erfasst.



**Prokollagenpeptid Typ III, N-terminales** - Abb. 1 Schematische Darstellung des aminoterminalen Propeptids des Typ-III-Prokollagens (PIIINP) mit seinen strukturellen Domänen COL 1, COL 2 und COL 3.



**Funktion und Pathophysiologie.** Determinanten der Serum-PIIINP-Konzentration sind:

- Synthese und Sekretion von Kollagen in der Leber und in extrahepatischen Geweben (Lunge, Haut, Gefäße, Gelenke)
- Clearance durch renale oder extrarenale (durch rezeptorvermittelte Endozytose der sinusoidalen Endothelzellen der Leber)
- Extraktion
- Verteilungsvolumen (intravasal, interstitiell, Aszites):

$$[\text{Serum} - \text{PIIINP}] = \frac{\text{Sekretion} - \text{Clearance}}{\text{Verteilungsvolumen}}$$

Die Halbwertszeit in der Zirkulation beträgt ca. 2 min und kann durch portosystemischen Kollateralkreislauf bzw. Störung der Mikrozirkulation in der fibrotischen Leber deutlich verlängert sein.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Bei 2 bis 8 °C ist der Analyt bis zu 3 Tagen, bei -20 °C über mehrere Monate stabil.

**Analytik.** Radio- oder Sandwich-Enzymimmunoassay mit polyklonalen und monoklonalen Antikörpern, die gegen das intakte PIIINP oder das Col-1-Fragment gerichtet sind. Variationskoeffizient zwischen 3 % (intraseriell) und 9 % (interseriell).

**Referenzbereich — Frauen.** 300 bis 800 E/L (E = arbiträre Einheit)

Bei Schwangeren treten ebenfalls erhöhte Werte auf, die 8 Wochen post partum Normalwerte erreichen.

**Referenzbereich — Männer.** 300 bis 800 E/L (E = arbiträre Einheit)

**Referenzbereich — Kinder.** Bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen finden sich stark erhöhte Konzentrationen, die nach dem 20. Lebensjahr Erwachsenenwerte annehmen.

**Indikation.** Diagnostik und Verlaufskontrolle von fibroproliferativen chronischen Lebererkrankungen.

**Interpretation.** Die Bestimmung von PIIINP im Serum dient primär der Verlaufskontrolle fibrosierender chronischer Lebererkrankungen (Hepatitis B, C, alkoholische Lebererkrankungen). Die Erhöhung spiegelt die Aktivität der Fibrogenese wider, wohingegen keine Korrelation mit dem Ausmaß der Fibrose besteht. Hepatische Ursachen für PIIINP-Erhöhungen sind: Akute Virus-Hepatitis, alkoholische Hepatitis, chronisch aktive Hepatitis B oder C, primär biliäre Zirrhose, Schistosomiasis und Leberzellkarzinom. Extrahepatische Erhöhungen finden sich bei Lungenfibrose, Morbus Paget, Pankreasfibrose, Myelofibrose, Sklerodermie, rheumatoider Arthritis, Akromegalie und physiologisch in der Wachstumsphase (hier kann PIIINP als Kenngröße der Wachstumsgeschwindigkeit bzw. Wachstumsretardation dienen). Erhöhungen von PIIINP sind somit nicht leberspezifisch.

**Diagnostische Wertigkeit.** Bei Ausschluss extrahepatischer Ursachen besteht eine positive Korrelation zwischen dem PIIINP-Anstieg und der hepatischen Kollagensynthese sowie der damit einhergehenden Prolyl-Hydroxylase-Aktivität im Lebergewebe. Im Vergleich zu ▶ Hyaluronan sind diagnostische Spezifität und Vorhersagewert eingeschränkt.

**Literatur.** Plebani M, Burlina A (1991) Biochemical markers of hepatic fibrosis. Clin Biochem 24:219–239

## Prolaktin

**Synonym(e).** Laktotropes Hormon

**Englischer Begriff.** prolactin, galactopoietic hormone, lactation hormone, lactogenic hormone

**Definition.** Prolaktin ist ein Proteohormon der Hypophyse, das als einziges hypophysäres Hormon einer konstanten Hemmwirkung durch Dopamin unterliegt, während alle anderen hypophysären Hormone als Folge der Stimulation der Hypophyse durch hypothalamische Releasinhormone freigesetzt werden.

**Struktur.** Einkettiges Polypeptid aus 198 Aminosäureresten und 3 Disulfidbrücken, strukturell ist es dem Wachstumshormon ähnlich.

**Molmasse.** 22,5 kD

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Prolaktin kommt im Serum in drei molekularen Formen vor: little Prolaktin (ca. 90 % des zirkulierenden Prolaktins) sowie big Prolaktin und big big Prolaktin. Die Prolaktinsekretion erfolgt in einem Tag-Nacht-Rhythmus. Die nächtlichen Anstiege und die frühmorgendlichen Prolaktin-Abfälle folgen dem Tag-Nacht-Rhythmus des Corpus-pineale-Hormons ▶ Melatonin. Endogene, die Prolaktinsynthese und -sekretion fördernde Substanzen sind Estrogene, endogene Opiate (z.B. Endorphine), TSH-Releasinhormon (TRH), ▶ Serotonin, Vasopressin (▶ Antidiuretisches Hormon) und andere.

Hemmer der Prolaktinsynthese und -sekretion sind unter den körpereigenen Substanzen u.a. die γ-Aminobuttersäure (GABA) und Somatostatin. Alle Östrogenmangelzustände führen zur Abnahme der Prolaktinsekretion und damit des Prolaktinspiegels.

**Funktion und Pathophysiologie.**

- Prolaktinproduzierende Tumore der Hypophyse (Prolaktinome)
- Laktation
- primäre Hypothyreose
- Medikamente (insbesondere Psychopharmaka)
- Chronisch-exzessive Estrogenwirkung (z.B. bei Zyklusstörungen)
- Störungen im Bereich des Hypothalamus- und des Hypophysenstiels (z.B. traumatische Hypophysenstielassio- nien nach chirurgischen Eingriffen und Unfällen, intra- oder supraselläre Tumore)
- neurogene und psychiatrische Störungen
- Reizung von Thoraxnerven, z.B. bei Herpes zoster, Verbrennungen im Thoraxbereich und bei Mammaprothesen
- Akromegalie
- Hirsutismus/Hyperandrogenämie
- akute Porphyrie
- Endometriose
- akute und chronische physische und psychische Stress-Situationen (Depressionen, Operationen, schmerzhafte Blutentnahme)
- Hypoglykämie
- Schwangerschaft
- Orgasmus, intensive Manipulationen der Brust
- Saugreiz beim Stillen
- proteinreiche Nahrung, hoher Bierkonsum

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum

**Probenstabilität.** Vollblut:

2 Tage bei 20–25 °C

Serum/Plasma:

1 Jahr bei -20 °C

6 Tage bei 4–8 °C

5 Tage bei 20–25 °C

**Präanalytik.** Die Blutentnahme sollte im stressfreien Zustand erfolgen. Unmittelbar vorher sollte die Brust nicht exzessiv palpirt worden sein.

Auch sollte bei Abnahme von Prolaktin im Rahmen von Fertilitätsuntersuchungen bei Männern mit gleichzeitiger Durchführung eines Spermogramm, die Masturbation nach der Blutentnahme erfolgen, da auch diese den Prolaktinspiegel ansteigen lässt.

**Analytik.** Immunoassays. Aufgrund des Vorkommens molekularer Prolaktinformen sollten Assays verwendet werden, die wenig sensitiv für big Prolaktin und big big Prolaktin sind.

**Konventionelle Einheit.** ng/mL = µg/L

**Internationale Einheit.** pmol/L

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.**

$$\mu\text{g/l} = \text{ng/mL} \times 44,4 = \text{pmol/L}$$

**Referenzbereich — Frauen.** Follikelphase: 2,00–18,0 µg/L; Lutealphase: 4,40–25,0 µg/L; Postmenopausen: 1,80–20,0 µg/L

**Referenzbereich — Männer.** 2,00–18,0 µg/L

**Referenzbereich — Kinder.**

**Prolaktin - Tab. 1**

Tanner-Stadium	Mädchen ng/L	Jungen ng/L
I	36–120	≤ 100
II–III	26–180	≤ 61
IV–V	32–200	28–110

**Indikation.**

Frauen:

- Regeltempstörungen (Amenorrhoe, Oligoamenorrhoe)
- anovulatorische Zyklen
- unerfüllter Kinderwunsch, Corpus-Luteum-Insuffizienz
- Galaktorrhoe
- Mastodynie, Mastopathie
- Therapiekontrolle beim Abstillen
- Therapiekontrolle unter einer gegengeschlechtlichen Hormontherapie bei Transgendern male to female.

Männer:

- Erektile Dysfunktion, Libidoverlust
- Hypogonadismus
- Gynäkomastie
- Galaktorrhoe.

**Interpretation.** Hyperprolaktinämien findet man bei der Frau sehr viel häufiger als beim Mann, bei ca. 50 %–75 % aller Frauen mit Galaktorrhoe, bei 20 %–40 % aller Frauen mit Amenorrhoe. Soweit Prolaktinspiegel nicht medikamentös bedingt sind, sollten Werte über 40 ng/ml, insbesondere bei Frauen mit Amenorrhoe, Anlass für den Ausschluss eines Prolaktinoms mit Hilfe hochauflösender radiologischer Verfahren (Kernspintomographie) sein. Hypothyreosen führen meist zu einer nur mäßigen Prolaktinerhöhung (15,0–40,0 µg/L).

Ca. 25 % aller Bestimmungen, die auf eine Hyperprolaktinämie hinweisen sind allerdings durch big Prolaktin und big big Prolaktin verursacht.

Zur Abgrenzung von einer Makroprolaktinämie sollte bei erhöhten Prolaktin-Spiegeln ohne klinische Relevanz beachtet werden, dass die heute verwendeten Assays auch bi-

ologisch weniger wirksames bzw. biologisch inaktives Prolaktin mitmessen und einen falsch-positiv erhöhten Prolaktinwert generieren können. Durch die so genannte PEG-Ausfällung kann eine Makroprolaktinämie von einer "echten" Hyperprolaktinämie differenziert werden.

**Diagnostische Wertigkeit.** Die Prolaktinbestimmung gehört bei Frauen mit gestörtem Zyklus bzw. Fertilitätsstörungen zur Primärdiagnostik.

Bei Männern ist die Prolaktinbestimmung Basisuntersuchung bei Libido- und Potenzstörungen sowie einem Hypogonadismus mit und ohne Gynäkomastie. Weiterhin ist jede Galaktorrhoe entsprechend abzuklären.

**Literatur.** Wiedemann G, Jonetz-Mentzel I (1993) Establishment of Reference Ranges for Prolactin in Neonates, Infants, Children and Adolescents. Eur J Clin Chem Clin Biochem 31:447–451  
Gassler N, Peuschel T, Pankau R (2000) Pediatric Reference Values of Estradiol, Testosterone, Lutropin, Folitropin and Prolactin. Clin Lab 46:553–560

**Prolaktin-Stimulationstest**

► Metoclopramid-Test

**Proliferationstest**

► Proliferationstest

**Prolin**

**Englischer Begriff.** proline

**Definition.** Pyrrolidin-α-carbonsäure  
Genetische Codierung CC(U,C,A,G)

**Molmasse.** 115,13 g

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Prolin wird aus Glutaminsäure durch Reduktion der γ-Carboxygruppe zum Aldehyd und nachfolgender reduktiver Zyklisierung gebildet.

**Funktion und Pathophysiologie.** Hyperprolinämien (Typ I und II) werden durch defekte Enzyme verursacht. Defekte Pyrrolin-5-carboxylat-Reduktase und Pyrrolin-5-carboxylat-Dehydrogenase führen zu einer Erhöhung der Prolinkonzentrationen im Plasma und Urin.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Plasma, Urin, Liquor, Proteinhydrolysat

**Probenstabilität.** Probenstabilität ist nicht eingeschränkt.

**Analytik.** In der Ninhydrin-Farbstoff-Reaktion verläuft die erste Stufe analog den übrigen Aminosäuren. Der entstehende Farbstoff enthält den Pyrrolring des Prolins, was zu einer Verschiebung des Absorptionsmaximums von 570 nm auf 440 nm führt.

Analytik siehe bei ► Aminosäuren

**Internationale Einheit.** µmol/L

**Referenzbereich — Erwachsene.** 90 bis 342 µmol/L (5,65 bis 11,27 %)

**Prolyl-4-Hydroxylase**

**Synonym(e).** EC 1.14.11.2

**Englischer Begriff.** prolyl hydroxylase

**Definition.** PH ist ein intrazelluläres Enzym, welches im Prokollagenmolekül die 4-Hydroxylierung von Prolin zu



Hydroxyprolin katalysiert und dessen Aktivität im Serum bei fibroproliferativen chronisch-aktiven Lebererkrankungen erhöht ist (► **Fibrosekengröße**).

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Es handelt sich um ein tetrameres Enzym der Molmasse 240 kD, welches aus zwei verschiedenen Typen von Untereinheiten ( $\alpha\beta_2$ ) der Molmassen 60 bzw. 64 kD besteht und auch in Form inaktiver Monomere vorliegt. Es ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym in der Synthese von Prokollagen, da es der posttranslationalen Modifikation der Kollagenketten durch 4-Hydroxylierung des Prolyns zum Kollagentypischen Hydroxyprolin dient. Nur der Komplementfaktor C1q enthält noch Hydroxyprolin.

**Funktion und Pathophysiologie.** PH-Aktivität im Serum ist erhöht bei verschiedenen fibrotischen Erkrankungen wie Leber- und Lungenfibrose, Leberkarzinom und rheumatoider Arthritis, welches seine diagnostische Bedeutung für Leberfibrose als Ausdruck einer gesteigerten ► **Kollagensynthese** begründet. Die Aktivität der PH korreliert jedoch nicht mit der Masse des Enzymproteins, da die PH im Serum zu über 90 % als inaktives Monomer existiert und ein endogener Serum-inhibitor vorhanden ist.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Leberbiopsiegewebe

**Probenstabilität.** Lagerung des Serums bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  garantiert monatelange Analytstabilität für die immunologische Bestimmung.

**Analytik.** Es stehen zwei Methoden zur Verfügung:

- Sandwich-Immunoassay: geeignet zur Messung der Enzymproteinkonzentration, somit empfehlenswerte Methode, da unabhängig von inhibierenden Einflussgrößen auf die Enzymaktivität
- Enzymaktivitätsbestimmungen:
  - Messung der stöchiometrischen Bildung von  $^3\text{H}_2\text{O}$  bei Hydroxylierung von [ $^3\text{H}$ ]-Pro-Protokollagen.
  - Messung von [ $^{14}\text{C}$ ] Hyp nach Hydroxylierung von [ $^{14}\text{C}$ ]-Pro-Protokollagen (Hyp = Hydroxyprolin)
  - Messung von [ $^{14}\text{C}$ ]O $_2$  bei stöchiometrischer Decarboxylierung von 2-Oxo-[ $^{14}\text{C}$ ]-glutarat mit (Pro-Pro-Gly) $_n$  als Substrat.

**Referenzbereich — Erwachsene.** nicht allgemein gültig, sehr stark methodenabhängig

**Indikation.** Diagnose und Verlaufskontrolle fibroproliferativer Lebererkrankungen

**Interpretation.** Das Enzym wurde früher zur Diagnostik und Verlaufskontrolle der Leberfibrose im Rahmen chronisch-entzündlicher Lebererkrankungen wie virale Hepatitiden, Alkoholhepatitis, cholestatische Lebererkrankungen u.a. benutzt.

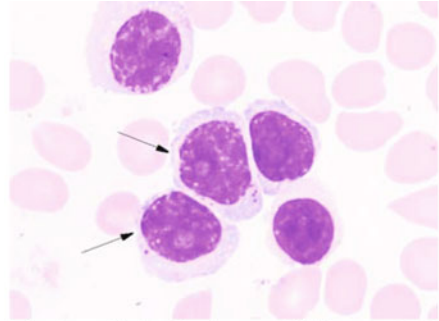
**Diagnostische Wertigkeit.** Mangelnde Leberspezifität und für Routinezwecke ungeeignete, komplizierte Bestimmungsmethode führten dazu, dass die Enzymbestimmung im Serum keine Anwendung mehr findet, allenfalls ist sie im Leberbiopsiematerial Diagnose-unterstützend.

**Literatur.** Kuutti-Savolainen ER, Risteli J, Miettinen TA et al (1979) Collagen biosynthesis enzymes in serum and hepatic tissue in liver disease. Eur J Clin Invest 9:89–95

## Prolymphozyt

**Englischer Begriff.** prolymphocyte

**Definition.** Charakteristische Zelle bei der Prolymphozytenleukämie.



**Prolymphozyt · Abb. 1** Prolymphozyten (Pfeile), 1000× MGG-Färbung

**i** Prolymphozyten sind große, mononukleäre Zellen mit einem runden großen Zellkern, einem ausgeprägten, wie ausgestanzt wirkenden ► **Nukleolus** sowie einem relativ dichten ► **Kernchromatin**. Das Kern/Zytoplasma-Verhältnis ist niedrig, das Zytoplasma ist basophil. Der Prolymphozyt ist die charakteristische Zelle der Prolymphozytenleukämie und kann bei dieser Erkrankung vor allem im peripheren Blut nachgewiesen werden. Der Anteil der Prolymphozyten an der Lymphozytenzahl muss dabei >55 % sein. Auch bei anderen Lymphomen können Prolymphozyten, dann allerdings in einem geringeren Prozentsatz, nachgewiesen werden.

**Literatur.** Bennett J, Catovsky D, Daniel MT et al (1989) Proposals for the classification of chronic (mature) B and T lymphoid leukaemias. J Clin Pathol 42:567–584

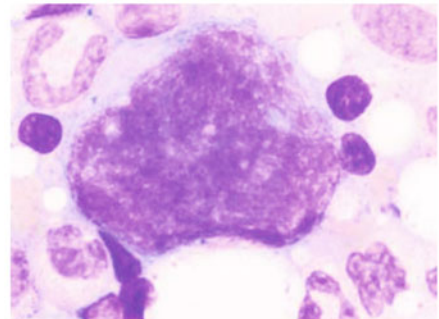
## Promegakaryozyt

**Englischer Begriff.** promegakaryocyte

**Definition.** Polypleide Vorläuferzelle des Megakaryozyten.

**i** Der Promegakaryozyt ist eine polypleide Vorläuferzelle des ► **Megakaryozyten**. Es ist eine sehr große Zelle, das Zytoplasma ist bläulich bis blassrosa mit azurophilen Granula. Der große Kern ist meist rundlich oder hufeisenförmig, selten kommen auch mehrkernige Formen vor. Die Anzahl der Promegakaryozyten im normalen Knochenmark beträgt 0,1 % der kernhaltigen Zellen, innerhalb der Megakaryopoese 25 %.

**Literatur.** Boll I (1991) Knochenmarkzytologie. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzellendiagnostik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 292–293

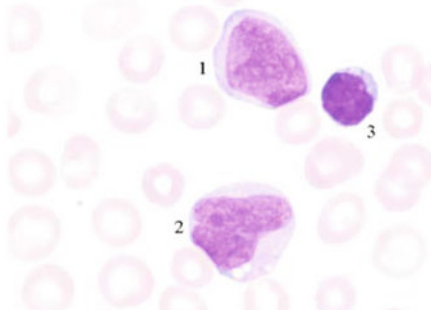


**Promegakaryozyt · Abb. 1** Mehrkerniger Promegakaryozyt mit Zytoplasmaausläufern und Thrombozytenknospung, Knochenmark 1000× MGG-Färbung

## Promonozyt

**Englischer Begriff.** promonocyte

**Definition.** Morphologisch differenzierbare intermediäre Reifungsstufe der Monopoese.



**Promonozyt - Abb. 1** Promonozyt (2) mit einem feinretikulären Kern und bereits weiterem Zytoplasmasaum. Zum Vergleich ein Monoblast (1) und ein kleiner Lymphozyt (3), 1000× MGG-Färbung

**i** Der Promonozyt ist eine intermediäre Reifungsstufe der Monopoese. Er ist gekennzeichnet durch ein etwas vergrößertes ▶ **Kernchromatin** sowie ein verbreitertes Zytoplasma im Vergleich zum ▶ **Monoblasten**. Häufig ist noch ein ▶ **Nukleolus** nachweisbar. Eine genaue Zuordnung ist somit nur im direkten Vergleich möglich.

**Literatur.** Löffler H, Rastetter J (1999) Atlas der klinischen Hämatologie. 5. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 52–54

## Promotor

**Definition.** Bezeichnung für einen Sequenzbereich, von dem aus die ▶ **Transkription** eines nachgeschalteten ▶ **Gens** gesteuert wird

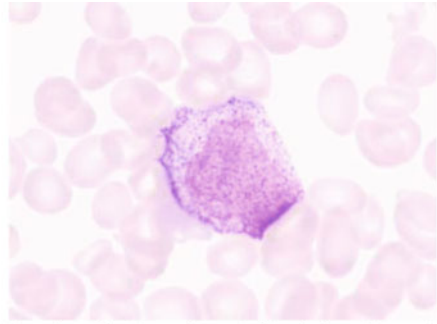
**i** Die Funktionsweise eines Promotors wird am einfachsten im bakteriellen ▶ **Operonmodell** deutlich, das schon in den 60er Jahren von ▶ **Jacob** und ▶ **Monod** (▶ **Jacob-Monod-Modell**) entwickelt wurde. Eine ▶ **Nukleotidsequenz** kann hier beispielsweise eine Bindungsstelle für ein ▶ **Repressorprotein** tragen, das die Bindung der ▶ **RNA-Polymerase** inhibiert und damit das Gen abschaltet. In ▶ **eukaryontischen** Promotoren sind andererseits eher Transkriptionsfaktoren aktiv, die die Transkription eines Gens stimulieren. Je nach der Effizienz, mit der ein Gen vom Promotor aus transkribiert wird, spricht man von schwachen oder starken Promotoren.

## Promyelozyt

**Englischer Begriff.** promyelocyte

**Definition.** Große unreife Vorläuferzelle der Granulozytose mit feinretikulärem Kern und primären Granula.

**i** Der Promyelozyt ist eine morphologisch charakterisierte Vorläuferzelle der Granulozyten. Innerhalb der Granulozytose ist es die größte Zelle mit einem mittleren Durchmesser von etwa 25 µm, einem großen, feinretikulärem Kern und deutlichem ▶ **Nukleolus**. Das weite Zytoplasma ist basophil und enthält sehr viele primäre, azu-



**Promyelozyt - Abb. 1** Promyelozyt mit feinretikulärem Kern, weiterem Zytoplasmasaum und typischer auch über dem Kern liegender Granulation, 1000× MGG-Färbung

rophile Granula (▶ **Granula, azurophile**). Dabei kommen die Granula typischerweise auch über dem Kern zu liegen. Der Promyelozyt kann normalerweise nur im Knochenmark nachgewiesen werden. Der Anteil der Promyelozyten an der Gesamtzellzahl im Knochenmark beträgt etwa 3 %, innerhalb der myeloischen Reihe 5 %.

**Literatur.** Boll I (1991) Knochenmark-Zytologie. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzellendiagnostik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 287–290

## Pro-NT-Brain natriuretic peptide

**Synonym(e).** NT-pro Brain Natriuretic Peptide; NT-proBNP

**Englischer Begriff.** N-terminal proBrain natriuretic peptide

**Definition.** Pro-NT-Brain Natriuretic Peptide ist das inaktive N-terminale Fragment, das bei der Prozessierung von proBNP zu BNP entsteht und zur Diagnostik der Herzinsuffizienz klinisch eingesetzt wird.

**Struktur.** Das intakte N-terminale Fragment des proBNP entsteht nach Abspaltung von BNP-32 (▶ **Natriuretische Peptide**) und besteht aus 76 Aminosäuren. Daneben können weitere N-terminale Fragmente im Plasma nachgewiesen werden.

**Molmasse.** NT-proBNP1-76: 8,5 kD

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** s. natriuretische Peptide

**Halbwertszeit.** NT-proBNP1-76: 120 min

**Funktion und Pathophysiologie.** s. natriuretische Peptide

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Serum/Plasma: Raumtemperatur: 7 Tage, 4 bis 8 °C: 14 Tage, -20 °C: >4 Monate

**Analytik.** Für die NT-proBNP-Bestimmung stehen verschiedene manuelle und automatisierte Immunoassays zur Verfügung.

**Konventionelle Einheit.** pg/mL (ng/L)

**Internationale Einheit.** pmol/L

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.** pg/mL × 0,118 = pmol/L



**Referenzbereich — Erwachsene.** Der Referenzbereich ist abhängig von Alter, Geschlecht, Nierenfunktion und vor allem von der verwendeten Methode. Gleiches gilt für die cutoff-Werte zur Diagnose einer Herzinsuffizienz.

#### Indikation.

- Differentialdiagnose der Dyspnoe
- Diagnose der linksventrikulären Dysfunktion
- Prognose und Therapiemonitoring der chronischen Herzinsuffizienz
- Risikostratifikation beim akuten Koronarsyndrom.

**Interpretation.** Die Höhe des NT-proBNP spiegelt den Schweregrad einer Herzinsuffizienz wider und korreliert mit der NYHA-Klassifikation. Beim akuten Koronarsyndrom sind erhöhte NT-proBNP-Konzentrationen mit einer höheren Ereignisrate assoziiert.

**Diagnostische Wertigkeit.** NT-proBNP weist eine dem BNP (► **Brain Natriuretic Peptide**) vergleichbare diagnostische Wertigkeit auf. Für BNP existieren jedoch sehr viel mehr Studiendaten. Aufgrund der renalen Elimination der N-terminalen Fragmente, muss für NT-proBNP eine stärkere Altersabhängigkeit der cutoff-Werte berücksichtigt werden.

**Literatur.** McCullough PA, Sandberg KR (2003) Sorting out the evidence on natriuretic peptides. *Rev Cardiovasc Med* 4(suppl 4):S13–S19  
Levin ER, Gardner DG, Samson WK (1998) Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 339:321–328

## Proofreading-Aktivität

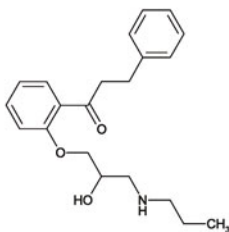
**Synonym(e).** Korrekturlesefunktion

**Definition.** Der Vorgang, durch den die ► **DNA-Polymerase** beim „Abschreiten“ der DNA ihre eigenen Fehler korrigiert

## Propafenon

**Englischer Begriff.** propafenone

**Definition.** Antiarrhythmikum



Propafenon · Abb. 1

**Molmasse.** 341,45 g

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Bei oraler Applikation wird die maximale Plasmakonzentration nach 2 bis 3 h erreicht. Bei Beginn der Therapie beträgt die Bioverfügbarkeit zunächst 50 %, steigt aber bei Dauermedikation auf fast 100 % an. Propafenon wird in der Leber zu dem ebenfalls antiarrhythmisch wirksamen 5-Hydroxypropafenon metabolisiert. 1 % der applizierten Dosis wird unverändert im Urin ausgeschieden.

**Halbwertszeit.** 5 bis 8 h (Plasma)

**Funktion und Pathophysiologie.** Bei Vergiftung treten Störungen der kardialen Erregungsbildung und -leitung auf mit Verminderung der Kontraktilität bis hin zu kardiogenem Schock sowie Tremor, Krämpfe und Koma.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Plasma

**Analytik.** GC oder HPLC. Immunoassay steht nicht zur Verfügung.

Propafenon · Tab. 1

Plasmakonzentration (mg/L)		
therapeutisch	toxisch (ab)	komatös-letal (ab)
0,2 bis 1,0	2 bis 3	7

**Indikation.** TDM, Verdacht auf Intoxikation

**Literatur.** König H, Schmoldt A (2002) Antiarrhythmika. In: Kulpmann WR (Hrsg) *Klinisch-toxikologische Analytik*. Wiley-VCH, Weinheim, S 197–224

## 2-Propanon

► Aceton

## Prophase

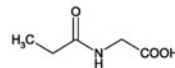
► Mitose

## Propionylglyzin

**Englischer Begriff.** propionylglycine

**Definition.** Das Glyzinkonjugat der Propionsäure tritt als Sekundärmetabolit bei Störungen des Katabolismus der verzweigt-kettigen Aminosäuren Valin und Isoleucin auf.

**Struktur.** C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>:



Propionylglyzin · Abb. 1

**Molmasse.** 131,13 g

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Der erste gemeinsame Metabolit im Katabolismus des Valin und Isoleucin, Propionyl-Coenzym A, wird nach einer biotin-abhängigen Carboxylierung durch die mitochondriale Propionyl-CoA-Carboxylase (PCC) über Methylmalonyl-CoA und Succinyl-CoA in den Citratzyklus eingeschleust. Bei einem Defekt der Propionyl-CoA-Carboxylase kommt es zum Anstau von Propionyl-CoA. Dessen inhibitorische Wirkung auf das Glyzin-Cleavage-Enzym resultiert in einer Akkumulation von Glyzin. Propionyl-CoA bildet mit Glyzin das Konjugat Propionylglyzin. Propionylglycin wird effizient renal ausgeschieden.

**Funktion und Pathophysiologie.** Die Bildung von Propionylglycin stellt einen Entgiftungs- und Eliminationsweg für sich anstauendes Propionyl-CoA dar.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Urin

**Analytik.**

- Durch Flüssig-flüssig-Extraktion im sauren Medium mittels Ethylacetat oder Diethylether
- mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie als Mono- und Di-Trimethylsilylester.

**Als Mono-Trimethylsilylester**

Retentionsindex RI:1359

M+ (m/z): 203

Quant Ion (m/z): 188

Conf. Ion (m/z): 159

**Als Di-Trimethylsilylester**

Retentionsindex RI:1428

M+ (m/z): 275

Quant Ion (m/z): 232

Conf. Ion (m/z): 260

**Internationale Einheit.** mmol/mol Kreatinin (Urin)

**Referenzbereich — Kinder.** <2 mmol/mol Kreatinin  
 Pathologischer Bereich: 100 bis 1000 mmol/mol Kreatinin

**Indikation.** Perakute Krankheitsverläufe im Neugeborenen- und Säuglingsalter, metabolische Ketoacidose, Hyperammoniämie

**Interpretation.** Erhöhte Ausscheidungen von Propionylglyzin sind im Fall einer Propionacidämie neben 3-Hydroxypropionsäure, Methylcitrat und 3-Hydroxyvaleriansäure zu beobachten. Ebenso werden beim Vorliegen einer Methylmalonacidurie durch sekundäre Inhibition der Propionyl-CoA Carboxylase alle Propionyl-CoA Derivate, darunter Propionylglyzin, vermehrt ausgeschieden. Hier findet sich zusätzlich Methylmalonsäure als führender Metabolit.

Auf Grund der Biotin-Abhängigkeit der Propionyl-CoA Carboxylase werden auch bei Defekten im Biotin-Stoffwechsel, wie dem Holocarboxylase Synthetase Mangel oder dem Biotinidase Mangel, moderat erhöhtes Propionylglyzin im Urin gemessen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Eine erhöhte Propionylglyzin-Ausscheidung im Urin tritt bei Defekten in der Stoffwechselung von Propionyl-CoA auf. Allerdings sind andere pathologische Metabolite wie 3-Hydroxypropionsäure und Methylcitrat, die ebenfalls aus dem akkumulierten Propionyl-CoA entstehen, von größerer diagnostischer Wichtigkeit.

**Literatur.** Blau N, Duran M, Blaskovics ME et al (eds) (2001) Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases. 2nd edn. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

**Propoxyphen**

► Dextropropoxyphen

**Prostaglandine**

**Englischer Begriff.** prostaglandine

**Definition.** Prostaglandine (PG) sind Gewebshormone, die in den Zellen aus der Arachidonsäure, einer mehrfach ungesättigten Fettsäure mit 20 Kohlenstoffatomen, gebildet werden.

Prostaglandine übernehmen in den Zellen, in denen sie gebildet werden, Steuerungsfunktionen – sie modulieren second messenger Systeme. Dabei sind sie an der Auslösung von Entzündungen, an der Regulation der Blutzirkulation etc. beteiligt.

**i** Die Prostaglandine gehören zu den Eicosanoidhormonen. Sie werden aus der Arachidonsäure gebildet.

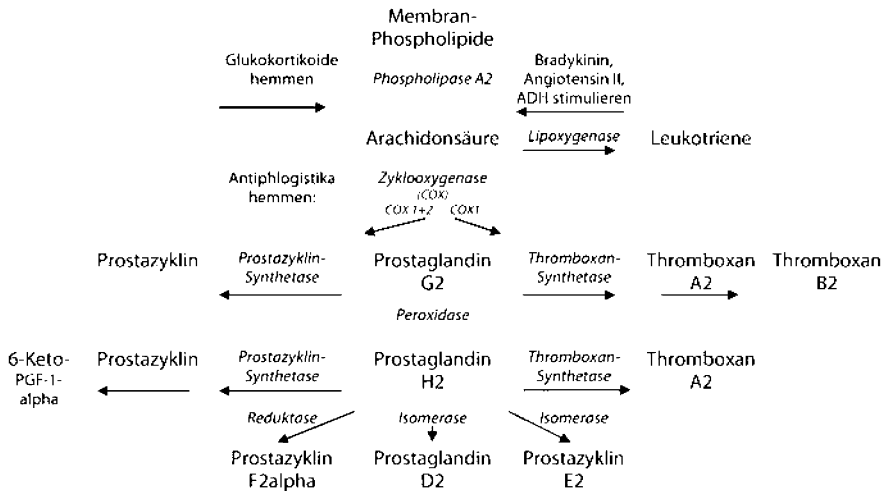
Die Biosynthese und der Metabolismus der Prostaglandine sowie des Prostazyklins und ► **Thromboxans** sind in der Abbildung 1 zusammengefasst.

Die Prostaglandine wurden bereits 1932 von Ulf Euler im menschlichen Sperma entdeckt. Er erhielt hierfür 1970 zusammen mit J. Axelrod und B. Katz den Nobelpreis für Medizin.

Der Name entstand aus der irrtümlichen Annahme, dass die Prostaglandine in der Prostata gebildet werden. Die Struktur wurde 1962 aufgeklärt. Sie wurden nach ihrer Löslichkeit in ätherlösliche (ether) Prostaglandine PGE und Phosphat-lösliche (schwedisch: Fosfat) Prostaglandine PGF klassifiziert.

**Pathophysiologie:**

Die Prostaglandine vermitteln zahlreiche Wirkungen über second messenger Systeme. Bereits Euler entdeckte die Blutdruck-senkende (PG D2) sowie die Uterus-kontrahierende Wirkung (PG E2, PG F2-alpha). Sie sind ferner an der Auslösung von Entzündungen beteiligt. Die Nierendurchblutung sowie die Natriumausscheidung werden durch das Prostaglandin E2 erhöht und durch PGF2-α gesenkt. Die ► **Thrombozyten**aggregation wird durch PG D2 gesenkt. Der Bronchialtonus wird durch die Prostaglandine PGF2-α und PGD2 stimuliert und durch PGE2 gehemmt.



**Prostaglandine · Abb. 1** Biosynthese und Metabolismus der Prostaglandine, des Prostazyklins und des Thromboxans



Das Schlüsselenzym der Prostaglandin-Synthese, die Cyclooxygenase, kann durch Acetylsalicylsäure (Aspirin) und andere Schmerzmittel beeinflusst werden. Die entzündungshemmende, fiebersenkende, gerinnungshemmende sowie schmerzhemmende Wirkung dieser Substanzen stehen im engen Zusammenhang mit der Hemmung der Prostaglandinsynthese. In den letzten 10 Jahren konnten 2 Isoformen der Cyclooxygenase aufgeklärt werden, wobei COX 2 für die Induktion von Gewebeschädigungen und Entzündungen durch ▶ Tumornekrosefaktor  $\alpha$ , ▶ Interleukin-1 und weitere ▶ Zytokine verantwortlich zeichnet. Diese Befunde führten zur Hypothese, dass eine selektive Hemmung von COX 2 zur Inhibition von Schmerz und Entzündungen führt und die negativen Wirkungen auf die COX 1 abhängigen Funktionen im Magen-Darm-Trakt, in der Niere und bei der Blutgerinnung vermieden werden. Prostaglandine werden in Medikamenten als Wehenmittel eingesetzt.

### Prostata-spezifische saure Phosphatase

▶ Phosphatase, prostata-spezifische saure

### Prostata-spezifisches Antigen

Synonym(e). PSA

Englischer Begriff. prostate-specific antigen

**Definition.** Das Prostata-spezifische Antigen ist ein 34 kD schweres Glykoprotein, das vornehmlich von der Prostata sezerniert wird.

**Struktur.** Das Prostata-spezifische Antigen ist ein einkettiges Glykoprotein mit 240 Aminosäureresten mit Serinprotease-Aktivität. Es ist den menschlichen glandulären ▶ Kallikreinen verwandt und weist eine starke Homologie mit dem t-NGF und dem epidermal growth factor binding protein auf. Das PSA-kodierende Gen KLK3 liegt auf dem Chromosom 19q13.

**Molmasse.** 34 kD

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Beim Prostata-spezifischen Antigen handelt es sich um ein physiologisches Ausscheidungsprodukt der Prostata. Als Serinprotease ist es verantwortlich für die Verflüssigung der Samenflüssigkeit. Während das PSA in der Seminalflüssigkeit als Monomer vorkommt, bildet es im Serum stabile Komplexe mit  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin (ACT) und  $\alpha_2$ -Makroglobulin. Letzterer Komplex kommt nur zu einem kleinen Prozentsatz im Serum vor und führt zum vollständigen Verlust der Epitope. Der PSA-ACT-Komplex (ca. 80 bis 90 kD) stellt hingegen mit ca. 86 % den überwiegenden Anteil des zirkulierenden PSA dar und geht nur mit einem partiellen Verlust der Epitope einher. Der Rest liegt als freies PSA im Serum vor. Der Anteil des freien bzw. komplexierten PSA ist von differentialdiagnostischer Bedeutung, da beim Prostatakarzinom häufig ein niedrigerer Prozentsatz des freien und sukzessive ein höherer des komplexierten PSA gefunden wird. Die meisten Assays erfassen freies und komplexiertes PSA, aber nicht alle im äquimolaren Verhältnis, was wesentlich zu bereichsabhängigen PSA-Wertdifferenzen zwischen den Assays führt.

**Halbwertszeit.** 2 bis 3 Tage

**Funktion und Pathophysiologie.** Die klinische Bedeutung der PSA-Bestimmung liegt in der Frühdiagnose (Screening), im Staging, Therapiemonitoring und der Rezidiverkennung von Prostatakarzinomen. Allerdings wird PSA nicht nur bei malignen sondern auch bei benignen Prozessen der Prostata vermehrt freigesetzt, so bei der benignen

Prostatahyperplasie, entzündlichen Erkrankungen der Prostata oder der ableitenden Harnwege sowie nach Prostata-Massage oder -Biopsie. Bei Männern und Frauen wird PSA außerdem in geringen Mengen von den periurethralen und perianalen Drüsen sezerniert; auch wurden erhöhte Konzentrationen bei verschiedenen Tumorerkrankungen gefunden.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Plasma, Liquor, Aszites-, Pleuraflüssigkeit

**Analytik.** Enzymimmunoassay (EIA), Radioimmunoassay (RIA), Immunradiometrischer Assay (IRMA), Elektrolumineszenz-Immunoassay (ECLIA), insbesondere unter Verwendung monoklonaler Antikörper

**Referenzbereich — Männer.** Serum: Median 0,7  $\mu\text{g/L}$ ; 95%-Perzentile 2,4  $\mu\text{g/L}$  (altersspezifisch und methodenabhängig; hier 40 bis 50 Jahre und Abbott AxSym)

Nach Literaturangaben ist die 95 %-Perzentile altersabhängig wie folgt:

2,5  $\mu\text{g/L}$  (40 bis 49 Jahre), 3,5  $\mu\text{g/L}$  (50 bis 59 Jahre), 4,5  $\mu\text{g/L}$  (60 bis 69 Jahre), 6,5  $\mu\text{g/L}$  (70 bis 79 Jahre)

**Indikation.** Früherkennung, Staging, Therapiekontrolle und Nachsorge des Prostatakarzinoms

**Interpretation.** Die meisten PSA-Assays sind für die Anwendung im Serum, einige auch für das Plasma ausgetestet. Darüber hinaus kann PSA auch in anderen Körperflüssigkeiten bestimmt werden.

PSA ist eines der wenigen Tumor-assoziierten Antigene, das eine relative Organspezifität für die Prostata aufweist. Eine Tumorspezifität wird hingegen erst in hohen Wertlagen (>50  $\mu\text{g/L}$ ) erreicht. In geringeren Konzentrationen wird es auch bei der benignen Prostatahyperplasie, bei entzündlichen Erkrankungen der Prostata oder der ableitenden Harnwege sowie nach Prostata-Massage oder -Biopsie freigesetzt. Als potentielle Einflussgrößen sind Rad fahren oder entsprechende Betätigung im Fitnessstudio, eine digitale rektale oder endoskopische Untersuchungen sowie transurethrale Eingriffe vor der Blutabnahme und Irritationen der Blase z.B. durch Blasenkatheeter zu werten. Bei PSA-Werten oberhalb des altersentsprechenden Medians Prostata-gesunder Personen ist das Hinziehen der Ratio aus freiem und Gesamt-PSA (Q fPSA/tPSA) empfehlenswert. Anhand dieses Quotienten kann bei Personen mit erhöhtem PSA-Wert eine differentialdiagnostische Zuordnung zwischen benigner Prostatahyperplasie (Quotient meist >25 %) und Prostatakarzinom (Quotient meist <15 %) besser gewährleistet werden. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Kombination eines erhöhten PSA-Wertes und eines niedrigen Quotienten auch bei einer Prostatitis bzw. entzündlichen Erkrankungen der ableitenden Harnwege auftreten kann.

Bei PSA-Werten unterhalb des altersentsprechenden Medians Prostata-gesunder Personen ist die Kontrolle des Befundes im Abstand von etwa einem Jahr indiziert. Ein annualer Anstieg >0,8  $\mu\text{g/L}$  (PSA-Velocity) wäre unabhängig von der Wertlage bei nochmaliger Bestätigung und bei Ausschluss der bekannten Einflussgrößen ein Hinweis für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms.

Die gängige Praxis der Verwendung eines fixen Grenzwertes von 4  $\mu\text{g/L}$  ist vor dem Hintergrund einer deutlichen Methodenabhängigkeit der Assays, der Altersabhängigkeit der PSA-Werte und der starken Überlappung der PSA-Werte von Personen mit Prostatakarzinomen und jenen mit differentialdiagnostisch relevanten Erkrankungen über den ganzen Bereich bis 10  $\mu\text{g/L}$  nicht nachvollziehbar. So weisen etwa 50 % der Personen mit benigner Prostatahyperplasie PSA-Werte über 4  $\mu\text{g/L}$  auf. Hingegen befinden sich 20 % der Personen mit Prostatakarzi-

nom im Wertebereich  $<4 \mu\text{g/L}$ , weshalb die Berücksichtigung der PSA-Kinetik und des PSA-Quotienten nicht nur für den kritischen Bereich von 4 bis  $10 \mu\text{g/L}$ , sondern auch für den Bereich  $<4 \mu\text{g/L}$  sehr bedeutsam ist.

**Diagnostische Wertigkeit.** Prostatakarzinom: Früherkennung, Staging, Therapiekontrolle und Nachsorge

**Literatur.** Stieber P (1993) Tumormarker und ihr sinnvoller Einsatz. 2. Aufl., Jürgen Hartmann Verlag, Marloffsteint-Rathsberg  
Semjonow A, Lamerz R (2005) PSA. In Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1342–1351

## Prostata-spezifisches Antigen, freies

**Synonym(e).** fPSA

**Englischer Begriff.** free prostate-specific antigen

**Definition.** Das freie Prostate-spezifische Antigen ist eine Subfraktion des 34 kD schweren  $\alpha$ -PSA-Glykoprotein, das vornehmlich von der Prostata sezerniert wird und in ungebundener Form im Blut vorliegt.

**Struktur.** Siehe Prostate-spezifisches Antigen

**Molmasse.** 34 kD

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Da PSA im Serum zum überwiegenden Teil stabile Komplexe mit  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin (ACT) und zu einem sehr geringem Teil mit  $\alpha_2$ -Makroglobulin bildet, liegt es nur zu etwa 5 bis 45 % als freies PSA vor. Für die Differentialdiagnostik ist weniger die absolute Konzentration des freien PSA, vielmehr der Prozentsatz von freiem zu gesamtem PSA (PSA-Quotient) richtungweisend: Beim Prostatakarzinom findet sich häufig ein niedrigerer PSA-Quotient, bei der benignen Prostatahyperplasie ein erhöhter Wert.

**Halbwertszeit.** 1 bis 2 Tage

**Funktion und Pathophysiologie.** Die klinische Bedeutung der Bestimmung des freien PSA zusammen mit dem Gesamt-PSA liegt in der Frühdiagnose (Screening), Therapiemonitoring und der Rezidiverkennung von Prostatakarzinomen.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Plasma, Liquor, Aszites-, Pleuraflüssigkeit

**Analytik.** Enzymimmunoassay (EIA), Radioimmunoassay (RIA), Immunradiometrischer Assay (IRMA), Elektrophoresenz Immunoassay (ECLIA), insbesondere unter Verwendung monoklonaler Antikörper

**Konventionelle Einheit.** ng/mL ( $\mu\text{g/L}$ )

**Referenzbereich — Männer.** Bisher keine einheitliche Standardisierung: Grenzwerte zwischen 14 % und 25 % werden beschrieben, sind jedoch methodenabhängig.

**Indikation.** Früherkennung, Therapiekontrolle und Nachsorge des Prostatakarzinoms

**Interpretation.** Die meisten freien PSA-Assays sind für die Anwendung im Serum, einige auch für das Plasma ausgetestet. Darüber hinaus kann PSA auch in anderen Körperflüssigkeiten bestimmt werden.

Wie das Gesamt-PSA weist das freie PSA eine relative Organspezifität für die Prostata auf. Generell wird das freie PSA schneller als das komplexierte PSA metabolisiert und ist im Serum weniger stabil. Auch kann es durch iatrogene Einflüsse (z.B. Prostatamassage, -biopsie, operative Ein-

griffe etc.) vermehrt freigesetzt werden. Allerdings konnte eine mögliche diagnostische Überlegenheit von komplexiertem ACT-PSA bisher noch nicht belegt werden.

Ein niedriger Anteil des freien zum Gesamt-PSA findet sich insbesondere beim Prostatakarzinom und bei entzündlichen Erkrankungen der Prostata oder der ableitenden Harnwege. Sofern letztere ausgeschlossen werden können, kann von einer relativen Tumorspezifität bei einem PSA-Anteil  $<10\%$  ausgegangen werden. Benigne Prostatahyperplasien gehen meist mit höherem PSA-Anteil ( $>25\%$ ) einher.

In der Screeningsituation ist die Bestimmung des PSA-Quotienten somit insbesondere bei Vorliegen eines Gesamt-PSA oberhalb des altersentsprechenden Medians Prostata-gesunder Personen (also auch im Bereich  $\leq 4 \text{ng/mL}$ ) empfehlenswert und differentialdiagnostisch richtungweisend.

**Diagnostische Wertigkeit.** Prostatakarzinom: Früherkennung, Therapiekontrolle und Nachsorge

**Literatur.** Semjonow A, Lamerz R (2005) PSA. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1342–1351

Diamandis E, Fritsche HA, Lilja H et al (2002) Tumor markers. Physiology, pathobiology, technology, and clinical applications. 1st edn. AACR Press, Washington DC

## Prostata-spezifisches Antigen, komplexiertes

**Synonym(e).** cPSA; ACT-PSA

**Englischer Begriff.** complexed prostate-specific antigen

**Definition.** Das komplexierte Prostate-spezifische Antigen ist die im Serum zum überwiegenden Anteil vorliegende, und vornehmlich an  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin (ACT) gebundene Form des PSA-Glykoproteins.

**Struktur.** Siehe Prostate-spezifisches Antigen

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Da PSA im Serum zum überwiegenden Teil stabile Komplexe mit  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin (ACT) und zu einem sehr geringem Teil mit  $\alpha_2$ -Makroglobulin bildet, liegt es nur zu etwa 5 bis 45 % als freies PSA vor. Für die Differentialdiagnostik ist weniger die absolute Konzentration des freien PSA, vielmehr der Prozentsatz von freiem zu gesamtem PSA (PSA-Quotient) richtungweisend: Beim Prostatakarzinom findet sich häufig ein niedrigerer PSA-Quotient, bei der benignen Prostatahyperplasie ein erhöhter Wert.

**Halbwertszeit.** 2 bis 3 Tage

**Funktion und Pathophysiologie.** Die klinische Bedeutung der Bestimmung des komplexierten PSA liegt in der Frühdiagnose (Screening), Therapiemonitoring und der Rezidiverkennung von Prostatakarzinomen und soll die Bestimmung des Gesamt-PSA und freien PSA ersetzen. Ein diagnostischer Vorteil konnte bislang noch nicht belegt werden.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Plasma, Liquor, Aszites-, Pleuraflüssigkeit

**Analytik.** Enzymimmunoassay (EIA), Radioimmunoassay (RIA), Immunradiometrischer Assay (IRMA), Elektrophoresenz Immunoassay (ECLIA), insbesondere unter Verwendung monoklonaler Antikörper

**Konventionelle Einheit.** ng/mL ( $\mu\text{g/L}$ )



**Referenzbereich — Männer.** Bisher keine einheitliche Standardisierung: Grenzwerte zwischen 75 % und 85 % werden beschrieben, sind jedoch methodenabhängig.

**Indikation.** Früherkennung, Therapiekontrolle und Nachsorge des Prostatakarzinoms

**Interpretation.** Die meisten freien PSA-Assays sind für die Anwendung im Serum, einige auch für das Plasma ausgetestet. Darüber hinaus kann PSA auch in anderen Körperflüssigkeiten bestimmt werden.

Wie das Gesamt-PSA weist das komplexierte PSA eine relative Organspezifität für die Prostata auf. Generell ist das komplexierte PSA weniger anfällig für iatrogene Einflüsse (z.B. Prostata Massage, -biopsie, operative Eingriffe etc.) und hat eine bessere Haltbarkeit im Serum als das freie PSA. Gegenüber der kombinierten Anwendung des Gesamt-PSA und freien PSA konnte bislang allerdings eine mögliche diagnostische Überlegenheit des komplexierten PSA noch nicht belegt werden.

**Diagnostische Wertigkeit.** Prostatakarzinom: Früherkennung, Therapiekontrolle und Nachsorge

**Literatur.** Semjonow A, Lamerz R (2005) PSA. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1342–1351

Diamandis E, Fritsche HA, Lilja H et al (2002) Tumor markers. Physiology, pathobiology, technology, and clinical applications. 1st edn. AACR Press, Washington DC

## Prostata-spezifisches Antigen- $\alpha_1$ -Antichymotrypsin-Komplex

► Prostata-spezifisches Antigen, komplexiertes

## Prostazyklin

**Englischer Begriff.** prostacyclin

**Definition.** Prostazyklin ist ein Gewebshormon, das in den Zellen aus dem Prostaglandin G<sub>2</sub> sowie H<sub>2</sub> gebildet wird.

Prostazyklin übernimmt in den Zellen, in denen es gebildet wird, Steuerungsfunktionen – über second messenger Systeme.

Dabei ist es an der an der Regulation der Blutzirkulation, der Nierendurchblutung und der Gerinnung beteiligt.

**i** Prostazyklin gehört zu den Eicosanoidhormonen. Es wird aus dem Prostaglandin G<sub>2</sub> sowie H<sub>2</sub> gebildet.

Die Biosynthese und der Metabolismus des Prostazyklins ist in einer Abbildung im Eintrag Prostaglandine zusammengefasst.

Das Prostazyklin wurde im Jahre 1976 identifiziert.

**Pathophysiologie:**

Analog zu den Prostaglandinen vermittelt auch Prostazyklin zahlreiche Wirkungen über second messenger Systeme.

Es handelt sich um den Gegenspieler des Thromboxans mit umgekehrten Wirkungen. Es bewirkt im Herz-Kreislauf-System eine Vasodilatation und hemmt in ausgeprägter Weise die Thrombozytenaggregation. Die Diurese und die Natriuresis werden durch Prostazyklin stimuliert, ebenso wird die Nierendurchblutung stimuliert. Prostazyklin bewirkt im Gegensatz zum Thromboxan auch eine Relaxation des graviden Uterus.

## Prothetische Gruppe

**Englischer Begriff.** prosthetic group

**Definition.** Prothetische Gruppen sind Nicht-Aminosäure-Gruppen, die an Proteine und speziell an Enzyme gebunden sind. Sie unterscheiden sich von den Coenzymen durch ihre feste Bindung. Allgemein bilden die prothetischen Gruppen mit den Proteinen sog. konjugierte Proteine (Proteide), dazu gehören im weitesten Sinne ► Metalloproteine, ► Lipoproteine und ► Proteoglykane.

**i** Zu den prothetischen Gruppen gehören Flavinnukleotide, Pyridoxalphosphat sowie Cytochrome und Häm, die nur unter Denaturierung von der Proteinkomponente zu lösen sind. Ein weiteres Beispiel ist die kovalente Bindung der Carboxylgruppe des Biotins mit der  $\epsilon$ -Aminogruppe eines Enzym-Lysins unter Bildung eines Carboxybiotin-Derivates, das Kohlendioxid, wie etwa bei der Acetyl-CoA-Karboxylase, überträgt. Im Serum kann bei den Aminotransferasen neben dem ► **Holoenzym** auch ein variabler Teil als freies Apoenzym vorliegen. Deshalb wird bei den IFCC-standardisierten Enzymaktivitätsbestimmungen stets Pyridoxal-5-phosphat zugesetzt, um das gesamte vorhandene Enzym als Holoenzymaktivität messen zu können. In den mitochondrialen Enzymkomplexen ist Häm C über zwei Thioetherbrücken mit dem Cytochrom c-Protein kovalent verbunden. Dagegen wird in der Cytochromoxidase der hydrophobe Bezirk des Proteins an die isoprenoide Seitenkette des Häm A fixiert.

Da die Übergänge zu den ► **Koenzymen** fließend sind und viele dieser Enzyme als Multienzymkomplexe vorliegen, wird der Begriff prothetische Gruppe nur selten verwendet.

## Proteasom

**Englischer Begriff.** proteasome

**Definition.** Großer Proteinkomplex im Zytosol, der für den Abbau cytosolischer Proteine verantwortlich ist, die durch Anhängen von Ubiquitin oder anderer Kennzeichen zum Abbau freigegeben wurden.

**i** Proteasomen sind hochselektive, im Zytoplasma und Zellkern lokalisierte Enzymkomplexe, die Proteine auf spezifische Signale hin abbauen. Sie bestehen aus zwei komplexen Teilkomponenten, einem zylindrischen 20S Kernpartikel sowie einem 19S Cap-Partikel, die zusammen das 26S Proteasom bilden. Das Proteasom besitzt drei verschiedene katalytische Aktivitäten: eine Chymotrypsin-ähnliche, eine Trypsin-ähnliche sowie eine Peptidylglutamylpeptid-spaltende Aktivität. Das abzubauen Protein wird in entfalteter Form in den 20S-Proteasomzylinders eingeschleust und durch die aktiven Zentren in ► **Peptide** zerschnitten. Das 19S Partikel übernimmt dabei wesentliche Funktionen bei der Proteinerkennung. Das zum Abbau bestimmte Protein wird in der Regel durch Anheftung von Ubiquitinresten (Ubiquitinierung), einem 76 Aminosäure umfassenden Protein, markiert. Aufgrund seiner zentralen Stellung bei der Regulation wird das Proteasom heute als ein mögliches Zielmolekül für die Therapie verschiedener Krankheiten angesehen. Chemische Proteasomeninhibitoren, sind zurzeit in der klinischen Untersuchung als Medikamente gegen bestimmte Arten von Tumoren.

**Literatur.** Maupin-Furlow JA, Gil MA, Karadzic IM et al (2004) Proteasomes: Perspectives from the Archaea. Front Biosci 9:1743–2758

Adams J (2004) The Proteasome: A Suitable Antineoplastic Target. Nat Rev Cancer 4:349–360

## Protein, fibrillär

**Synonym(e).** Faserprotein; Skleroprotein

**Englischer Begriff.** fibrous protein

**Definition.** Fibrilläre Proteine haben eine faserähnliche Struktur, sind in Wasser und verdünnten Säuren unlöslich und liegen überwiegend als  $\beta$ -Faltblatt- und geringer als  $\alpha$ -Helix-Strukturen vor. Die Polypeptidketten sind meistens nur entlang einer Dimension, oft in parallelen Bündeln angeordnet.

❶ Nach ihren Identitätsperioden werden fibrilläre Proteine in drei Gruppen eingeteilt

- Seidenfibrin- $\beta$ -Keratin (0,65–0,70 nm): Faltblattstruktur
- $\alpha$ -Keratin-Myosin-Fibrinogen (0,51–0,54 nm):  $\alpha$ -Helix
- Kollagen (0,28–2,29 nm): Tripelhelix (ein Teil der Minoritäten-Kollagene haben auch globuläre Domänen).

Fibrilläre Proteine sind wichtige Bestandteile des Bindegewebes und des Ektoderms. Für die Laboranalyse sind nur die N- und C-terminalen Fragmente der Vorläufermoleküle des Kollagens und die Abbauprodukte wie  $\blacktriangleright$  Hydroxyprolin oder  $\blacktriangleright$  Pyridinoline zugänglich.

**Protein, gesamt im Serum****Englischer Begriff.** total protein

**Definition.** Es wird angenommen, dass alle Einzelproteine aus reinen  $\blacktriangleright$  Polypeptidketten (Molmasse größer als 10 kD) mit einem Stickstoffgehalt von 16 % bestehen, die in der Bestimmungsmethode gleichmäßig erfasst werden, d.h. so wie das als Kalibrator benutzte Rinder Serum  $\blacktriangleright$  Albumin (RSA).

**Struktur.** Die  $\blacktriangleright$  Proteinstruktur wird durch die Primär-, Sekundär- und Tertiärstruktur beschrieben, bei Proteinen mit mehreren Polypeptidketten wird deren räumliche Anordnung durch die Quartärstruktur charakterisiert. Die Proteine der Körperflüssigkeiten des Menschen (u.a. Blutplasma bzw. Serum, Liquor, Fruchtwasser, Speichel, Tränenflüssigkeit, Galle, Magensaft, Aszites) enthalten mehrere tausend Proteine, wovon etwa 300 gut charakterisiert sind. Der Gehalt an Kohlenhydraten schwankt zwischen 45 % ( $\blacktriangleright$   $\alpha$ -saures-Glykoprotein) und 0 % (u.a.  $\blacktriangleright$  Präalbumin,  $\blacktriangleright$  Albumin und  $\blacktriangleright$  C-reaktives Protein). Andere Proteine ( $\blacktriangleright$  Apoproteine) sind kovalent mit  $\blacktriangleright$  prosthetischen Gruppen (beispielsweise  $\blacktriangleright$  Myoglobin und Cytochrom C mit  $\blacktriangleright$  Triglyzeriden oder  $\blacktriangleright$  Phospholipiden bzw. mit  $\blacktriangleright$  Vitaminen, Arzneimitteln, Ionen, Metalle als festen Bestandteil des Moleküls verbunden. Proteine können kovalent zu Multimeren verknüpft sein, die im Blutplasma gelöst sind (z.B. der  $\blacktriangleright$  von Willebrand-Faktor). Durch limitierte Proteolyse (Abspaltung von  $\blacktriangleright$  Peptiden durch Thrombin) und Wirkung der Transglutaminase F XIII kommt es unter Abspaltung von Ammoniak aus  $\blacktriangleright$  Lysin und  $\blacktriangleright$  Glutamin bei der Blutgerinnung zur Vernetzung (Polymerisation) des Plasmaproteins  $\blacktriangleright$  Fibrinogen (Molmasse = 340 kD), das dadurch in den unlöslichen Zustand übergeht.

**Molmasse.** 10 kD (z.B.  $\blacktriangleright$   $\beta$ -2-Mikroglobulin 11,8 kD) bis mehrere tausend kD (z.B. Multimerer von Willebrand-Faktor bis 18000 kD)

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.**

- Der Hauptsyntheseort für Plasmaproteine ist die Leber. Immunglobuline werden in B-Lymphozyten (Plasmazellen) hauptsächlich im Knochenmark synthetisiert und  $\beta$ 2-Mikroglobulin entsteht in kernhaltigen Zellen als Bestandteil des HLA-Klasse I-Membranmoleküls. Epithelzellen synthetisieren einige Komponentkomponenten, Lipoproteine und Gerinnungsfaktoren. Faktoren, welche die Lebersyntheseleistung für Plasmaproteine beeinflussen, sind die Bereitstellung von Amino-

säuren und der Einfluss von toxischen Substanzen, beispielsweise von Ethanol. Hormone haben einen komplexen Einfluss. Bei Proteinverlusten sinkt die Albuminkonzentration in Plasma ab, wodurch die Synthese einiger Proteine in der Leber steigt. Die Produktion der Akuten-Phase-Proteine in der Leber wird hauptsächlich durch Zytokine aktiviert, während die der Anti-Akute-Phase-Proteine dadurch gedrosselt wird. Der Abbau findet vor allem in den Endothelzellen statt, wenn die Plasmaproteine durch Pinozytose vom Lumen zur Basalmembran transportiert werden. Auch die Leber-Sinusoiden haben für den Proteinabbau eine große Bedeutung. Dabei wird der Abbau der Glykoproteine eingeleitet durch enzymatische Entfernung der endständigen Sialinsäure an Kohlenhydratseitenketten. Nun können die Glykoproteine an Membranrezeptoren der Hepatozyten binden und nach Pinozytose intrazellulär durch lysosomale Enzyme abgebaut werden. In der Niere werden hauptsächlich die kleinmolekularen Plasmaproteine abgebaut. Von den 2–4 g Plasmaproteinen im Urin erscheinen pro Tag nur  $< 100$  mg im Urin. Ein Teil des Proteinabbaus findet im Darm statt, besonders bei Darmentzündungen (stärkere Durchlässigkeit) wie bei Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn (Protein-Verlust-Enteropathie). Man unterscheidet die absolute Abbaurate (ACR = absolute catabolic rate = Gesamtmasse des Proteins, die an einem Tag abgebaut wird) von dem Anteil des Proteinpools, der an einem Tag abgebaut wird (FCR = fractional catabolic rate)

- ACR ist konstant, FCR ist indirekt proportional zur Konzentration. Dies trifft für Transferrin und Haptoglobin zu. Bei Haptoglobin eine Folge der (im Normalfall) konstanten „Zellmauserung“ der Erythrozyten, die den Haptoglobin-Abbau bestimmt
- ACR ist proportional der Proteinkonzentration, unabhängig von der FCR. Ein Beispiel ist Fibrinogen, das wahrscheinlich durch Pinozytose oder Auslaufen in den Gastrointestinaltrakt abgebaut wird bei „Klärung“ eines konstanten Plasmavolumens
- Die FCR ist der Plasmakonzentration proportional. Das trifft für Albumin und geringer ausgeprägt für die Immunglobuline (Abbau von etwa 1/10 des Plasmaproteins pro Tag) zu.

**Halbwertszeit.** Von wenigen Minuten (Myoglobin 10–20 Min.), einigen Stunden ( $\blacktriangleright$  C-reaktives Protein 13–16 Std.), bis zu etwa 20 Tagen (Albumin, IgG)

**Funktion und Pathophysiologie.** Von den meisten Proteinen, die in relativ hohen Konzentrationen im Plasma vorkommen, ist die Funktion bekannt. Einige Spurenpoteine sind eigentlich intrazelluläre Proteine ( $\blacktriangleright$  Ferritin) oder Zell-Oberflächenproteine ( $\blacktriangleright$  Transferrinrezeptor, löslicher), die durch „Abschilferung“ (Shedding, nach Absterben der Zellen) in den Blutstrom kamen. Folgende Funktionen werden von Plasmaproteinen übernommen:

- Immunglobuline sind die Proteine der spezifischen Immunabwehr.
- Die Proteine des Komplementsystems unterstützen die spezifische Abwehr durch Immunglobuline, können aber auch ohne Immunglobuline aktiviert werden (unspezifische Abwehr).
- Akute-Phase-Proteine und Anti-Akute-Phase-Proteine zeigen eine Steigerung oder eine Verringerung ihrer Konzentration während einer Entzündung. Dies wird im wesentlichen wegen einer Synthesesteigerung oder -drosselung durch Zytokine ausgelöst. Einige Akute-Phase-Proteine erfüllen dabei auch Funktionen bei der unspezifischen Abwehr (beispielsweise wirkt das C-reaktive Protein als Opsonin und als Aktivator des Komplementsystems).



- Transportproteine bringen eine Vielzahl von Substanzen (Arzneimittel, Hormone, Metalle u.a.) vom Produktions- bzw. Absorptionsort zum Wirkort oder Abbauort (Albumin, Transferrin, Retinol-bindendes-Protein u.a.).
- Proenzyme und Inhibitoren des Gerinnungs- und Fibrinolyse-Systems sowie das Substrat der Gerinnung Fibrinogen.
- Proteohormone, Zellproteine wie Ferritin, Zellmembranproteine wie löslicher Transferrinrezeptor, onkofetale Proteine.
- Der kolloidosmotische Druck wird am meisten von der Albuminkonzentration bestimmt.
- Außerdem gibt es Proteine, die hauptsächlich im Liquor vorkommen wie das  $\beta$ -trace-Protein und das  $\tau$ -Transferrin. Für den Urin typisch ist das Tamm-Horsfall-Protein und im Speichel und anderen Körpersekreten stellt das sekretorische IgA neben unspezifischen Proteinen wie Lysozym die erste Abwehrbarriere gegen eindringende Mikroorganismen dar.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum (Plasma), Urin (möglichst 24 Std.-Sammelurin, Spontanurin), Liquor, Perikarderguss, Aszites, Pleuraerguss, Fruchtwasser, Speichel, Tränenflüssigkeit, Galle, Magensaft

#### Probenstabilität.

##### Serum

- 20–25 °C 6 Tage
- 4–8 °C 4 Wochen
- 20 °C 1 Jahr (6 Monate)

##### Blut

- 20–25 °C 1 Tag

##### Urin

- 20–25 °C 1 Tag
- 4–8 °C 7 Tage
- 20 °C 1 Monat

##### Liquor

- 20–25 °C 1 Tag
- 4–8 °C 6 Tage
- 20 °C > 1 Jahr

Für die anderen Körperflüssigkeiten ist von einer Stabilität ähnlich wie im Liquor auszugehen.

**Präanalytik.** Blutentnahme im Liegen, da in aufrechter Haltung (Orthostase) um bis zu 10 % höhere Werte gemessen werden.

##### Serum

- Erhöhte Werte werden durch Venenstauung über mehr als 1 Minute bei der Blutentnahme erzeugt (bei 3 Min. Stauung Anstieg um etwa 10 %)
- Bei körperlicher Anstrengung und bei Stress (beispielsweise vor Prüfungen) ist das Gesamtprotein höher als in Ruhe
- Während der Nachtruhe fällt das Gesamtprotein um 10–13 g/L ab
- Blutentnahmen aus einem Katheter bei vorheriger Infusion wässriger Lösungen führen zu falsch niedrigen Gesamtproteinkonzentrationen
- Abhängig von der Temperatur, der Luftbewegung und dem Oberflächen-/Volumen-Verhältnis steigt die Gesamtproteinkonzentration von Serum/Plasma in offenen Gefäßen.

#### Anforderungen an das Untersuchungsmaterial

Für die Proteinbestimmung im Serum (Plasma), Urin, Liquor und anderen Körperflüssigkeiten sowie Ergussflüssigkeit ist das Untersuchungsmaterial vor der Bestimmung zellfrei zu zentrifugieren. Liquor, die anderen Körperflüssigkeiten sowie Ergussflüssigkeit sollten kein Blut enthalten.

#### Analytik.

##### Serum

- Biuretmethoden
- (Refraktometrie)-Refraktion

##### Urin

- Biuretmethode nach Säurefällung
- Turbidimetrie/Nephelometrie nach Säure- bzw. Salzfällung mit Benzethoniumchlorid, Trichloressigsäure (TCE), TCE/HCl, Sulfosalizylsäure/Natriumsulfat
- Farbstoffbindungsmethoden mit Coomassie-Brillantblau-G-250 mit oder ohne SDS, Pyrogallolrot-Molybdat
- Halbquantitativer Nachweis mit Protein-Teststreifen (Messprinzip: Albumin und Transferrin entziehen dem Testfeldpuffer  $H^+$ -Ionen, dadurch wechselt der pH-Indikator Tetrabromphenolblau die Farbe von gelb auf grün/blau). Zahlreiche Teststreifen erfassen im Urin eine Albuminkonzentration von > 150 mg/L (Mikroalbuminurie aber 20 mg/L). IgG und  $\beta_2$ -Mikroglobulin müssen 3–4mal höher konzentriert vorliegen; Leichtketten (Bence-Jones-Protein) im Urin wurden überhaupt nicht angezeigt, obwohl ihre Konzentration 29000 mg/L betrug (bestimmt mit der Pyrogallolrot-Molybdat-Methode).

##### Liquor (Nasensekret)

Bestimmungsmethoden wie bei Urin. Bevorzugt werden gegenwärtig die Benzethoniumchloridmethode, Trichloressigsäure-Fällung und Pyrogallolrot-Molybdat-Methode.

Geronnene Liquorproben, xanthochrome Liquorproben und Liques mit Blutbeimengungen zeigen sehr stark erhöhte Gesamtproteinkonzentrationen. Die für Urin genannten Methoden finden auch für die weiteren Körperflüssigkeiten und für Ergussflüssigkeiten Anwendung (Fruchtwasser, Speichel, Tränenflüssigkeit, Galle, Magensaft, Perikarderguss, Aszites, Pleuraerguss).

##### Kalibration

Die Kalibration der (quantitativen) Gesamtprotein-Bestimmungsmethoden erfolgt üblicherweise mit Rinderserumalbumin.

##### Analytische Sensitivität auf Proteinfractionen

Immunglobuline werden von der Biuretmethode in gleicher Weise wie Albumin erfasst. Im Urin ist vor der Bestimmung mit Biuretreaenz eine Proteinfällung erforderlich, um die Proteine von den die Farbreaktion störenden Urinchromogenen zu trennen. Die Mikroproteine des Urins werden vom Biuretreaenz etwas unempfindlicher erfasst als Albumin. Von den anderen Gesamtproteinbestimmungsmethoden werden Mikroproteine und Glykoproteine des Urins schwächer als Albumin erfasst. Stark alkalische Urine können bei den Säurefällungsmethoden zu niedrige Proteinkonzentrationen verursachen (vorher Urin auf pH-Wert prüfen und ansäuern). Für die Liquorproteinbestimmung haben sich die nephelometrischen/turbidimetrischen Methoden und die Farbstoffbindungsmethoden gegenüber der Biuretmethode wegen derer umständlicher Säurefällung ebenfalls durchgesetzt (obwohl im Liquor Chromogene nicht stören, ist die Biuretmethode im Liquor durch Peptide stark beeinflusst). Ob eine Biuretmethode ohne Fällung für Liquor vergleichbare Ergebnisse mit durch Peptide erhöhten Referenzbereichen ergibt, ist noch zu prüfen. Im Serum werden die Ergebnisse der Refraktometrie durch hohe Glukosewerte (in Richtung höherer Werte) verfälscht, so dass hier eine Korrektur nötig ist. ► **Lipämie**, Hyperbilirubinämie und ► **Hämolyse** verstärken das Messsignal bei der Refraktometrie und bei der Biuretmethode.

##### Biuretmethode im Serum

Dextranabkömmlinge als Plasmaexpander und Gelatinepräparate erhöhen die gemessene Konzentration, Amino-

phenazon führt zur Erniedrigung. Als Plasmaexpander infundierte Gelatinderivate erscheinen 1–3 Std. Infusion im Urin. Sie werden nur von der Biuretmethode und zum großen Teil von der Pyrogallolrot-Molybdat-Methode erfasst. Die Berücksichtigung dieser Infusionen ist bei der Interpretation des Gesamtproteins im Urin für diese beiden Methoden obligatorisch, um eine Fehlinterpretation als Nephropathie zu vermeiden.

**Konventionelle Einheit.** Serum/Plasma g/dL, Liquor mg/dl, Urin mg/dl, mg/d, g/dl, g/d  
Ergüsse/Körperflüssigkeiten g/dl

**Internationale Einheit.** Serum/Plasma g/L, Liquor mg/L, Urin g/L, g/d, Ergüsse/Körperflüssigkeiten g/L

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.** mg/dl in mg/L  
g/dl in g/L  
Umrechnungsfaktor 10

**Referenzbereich — Erwachsene.** Serum: 65–85 g/L  
Plasma: Werte bei Gesunden um etwa 2–3 g/L höher. Bei Entzündungen durch Anstieg des Fibrinogens (bis auf 20 g/L) wesentlich höher als im Serum  
Urin: 0,05–0,10 g/L, 0,021–0,12 g/Tag  
Liquor: 150–450 mg/L  
Nasensekret: 3000–40000 mg/L  
Andere Körperflüssigkeiten:

- Fruchtwasser 9.–13. SSW 0,13 g/L, 8.–14. SSW 2 % der mütterlichen Serumkonzentration
  - Parotispeichel 0,7–2,1 g/L, 1,62 ± 0,5 g/L
  - Submandibulärspichel 0,33–5,5 g/L
  - Tränenflüssigkeit 4,6–6,9 g/L
  - Galle: Lebergalle 4,0 ± 1,0 g/L, Blasengalle 27 ± 18 g/L
  - Magensaft 2,0–3,5 g/L (Erhöhung bei M. Menetrier auf z.B. 15 g/L).
  - Synovia: < 20 g/L
  - Pleuraerguss: 0–20 g/L
- Ergüsse allgemein:
- TP Erguss/TP Serum < 0,5 = Transsudat
  - TP Erguss/TP Serum > 0,5 = Exsudat

**Referenzbereich — Kinder.** Serum: bis 28 Tage 46–68 g/L, bis 365 Tage 48–76 g/L, bis 14 Jahre 60–80 g/L  
Liquor: Neugeborene haben etwa dreimal so hohe Liquorgesamtproteinwerte wie Erwachsene. Die Gesamtprotein-konzentrationen bleiben etwa 3 Wochen so hoch. Mit 2–3 Monaten wird der doppelte und mit einem Jahr der Gesamtproteinwertebereich der Erwachsenen erreicht.

### Indikation.

#### Serum

- Plasmozytom, Makroglobulinämie Waldenström, Dehydratation, chronische und akut entzündliche Erkrankungen
- Proteinmangel, gastrointestinale Tumoren, Malabsorptionssyndrom wie einheimische Sprue, Zöliakie, Mukoviszidose
- Proteinverlust-Syndrom wie: Glomerulonephritis, Nephrotisches Syndrom, exsudative Enteropathie (z.B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Lymphabflussstörungen, Verbrennungen, chronische Hämodialyse, massive Blutungen, Infusionstherapie, Gravidität.

#### Urin

- Als orientierende Methode den Einzelproteinbestimmungen und Spezialelektrophoresen vorgeschaltet, um optimale Konzentrationsverhältnisse zur Analytik/Elektrophorese wählen zu können
- Bei negativem Teststreifenbefund Aufdeckung einer Bence-Jones-Proteinurie oder eines tubulären Ausscheidungsmusters

- Zur Grobeinteilung von Typ und Schweregrad einer Proteinurie.

#### Liquor

Unterscheidung von Nasensekret mit Liquor bei Liquorfistel, Schädel-Hirn-Trauma oder Schädelbasisfraktur. Gesamtprotein ist erhöht bei bakterieller bzw. viraler Meningitis und Enzephalitis, Multipler Sklerose, Lues Tumoren, Polyradikulitis, Polyneuritis (M. Guillain-Barré).

#### Ergüsse

Dient der Zuordnung zu Transsudat/Exsudat und ist hilfreich bei der Differentialdiagnostik. In Körperflüssigkeiten wichtige Bezugsgröße bei Einzelproteinbestimmungen.

### Interpretation.

#### Hyperproteinämie

- Konzentrationen von > 90 g/L werden bei Hyperimmunglobulinämien, bei chronischen Entzündungen und bei monoklonalen Gammopathien erreicht.
- Wenn gleichzeitig der Hämatokrit und die Gesamtproteine erhöht gemessen werden, ist in der Regel Dehydratation die Ursache (Pseudohyperproteinämie).

#### Hypoproteinämie

- Proteinverlustsyndrom
- Über die Niere wird hauptsächlich Albumin ausgeschieden (Glomerulonephritis, Nephrotisches Syndrom).
- Exsudative Enteropathie: Dabei werden die Proteine unselektiv in den Darm ausgeschieden.
- Proteinausscheidung über die Haut: Die Serumproteine werden unselektiv nach Zerstörung von Haut bei Verbrennungen, Ekzemen und bullösen Dermatosen verloren.
- Aszites, Pleuraerguss – besonders bei regelmäßig erforderlicher Punktion (Peritonealdialyse).
- Malabsorptionssyndrom: Proteinresorptionsstörung und Proteinverlust (Durchfallerkrankungen wie Sprue)
- Eiweißmangelernährung: Vor allem Fehlen von (tierischem) Eiweiß und Mehnährschäden bei Kwashiorkor, Protein- und Kalorienmangel bei Marasmus
- Proteinsynthesestörung: Antikörpermangelsyndrom, Hypoalbuminämie bei Nephrotischem Syndrom, schwere Leberschädigung durch Viren (Virushepatitis) oder toxisch bedingt. (Vergiftung mit Tetrachlormethan oder Amanitin)
- Nach Blutungen nach außen: Die Erythrozytenzahlen fallen 48–72 Std. nach der Blutung auf ein Minimum, das Gesamtprotein erreicht das Minimum schon nach 12–24 Std. (Hyperhydratation).

#### Urin

Nach Anstrengungen und Leistungssport kommt es zur orthostatischen Proteinurie. Auch bei negativem Teststreifenbefund ist die Ausscheidung von **Bence-Jones-Protein** im Urin möglich. Pyrogallolrotmethode: Sensitivität für L-Ketten 70–98 % von der des Albumins. Urine mit normaler Proteinausscheidung sind präzise messbar, so dass schon geringe Erhöhungen der Urin-Proteinausscheidung erkennbar werden.

#### Liquor

- Durch Öffnen der Blut-Liquor-Schranke bei Entzündungen kommt es zum Einströmen von Serumproteinen (Meningitis, Enzephalomyelitis)
- Zirkulationsstörungen im Liquorraum beispielsweise durch einen Rückenmarktumor, Blutungen oder Bandscheibenvorfall führen zu verringertem Flüssigkeitsturnover mit Anstieg des Gesamtproteins (Stopp-Liquor)
- Intrathekale Immunglobulinproduktion hat meist nur geringfügige Gesamtprotein erhöhungen zur Folge, die über das Reiber-Diagramm empfindlicher erfasst werden (historisch: IgG Liquor /TP Liquor > 0,1 als Hinweis auf eine intrathekale Synthese).



**Ergüsse****DD Exsudat/Transsudat**

Bei etwa 1/3 der Ergüsse ist Protein in der Ergussflüssigkeit  $< 30$  g/l. Dagegen Protein  $> 30$  g/l bei Lymphomen, Lungenembolie, interstitieller Pneumonie, Pankreatitis, Infektionen, Meigs-Syndrom und Herzinsuffizienz. Dabei sind gleichzeitige Gesamtproteinbestimmungen im Serum vorzunehmen, um die entsprechenden Gesamtprotein-Quotienten aus Erguss und Serum berechnen zu können.

## ■ Perikarderguss

## ■ Aszites

## ■ Pleuraerguss

## allgemein

$< 30$  g/l Transsudat (Erguss-Protein/Serum-Protein)  $< 0,5$

$> 30$  g/l Exsudat (Erguss-Protein/Serum-Protein)  $> 0,5$

## Aszites

■ Gesamtprotein (TP) ist proportional dem TP im Serum.

■ Gesamtprotein ist indirekt proportional dem Pfortaderdruck.

Wenn TP Aszites/TP Serum  $> 0,5$  = Exsudat, wenn  $< 0,5$  = Transsudat.

## Körperflüssigkeiten

In Fruchtwasser, Speichel, Tränenflüssigkeit, Galle, Magensaft dient die Bestimmung des Gesamtproteins u.a. als Bezugsgröße für die Einzelproteinbestimmungen und als Hinweis, ob es sich wirklich um diese Flüssigkeiten handelt.

**Diagnostische Wertigkeit.** Alle Elektrophoreseverfahren und Einzelproteinbestimmungen sind immer in Kombination mit einer Gesamtproteinbestimmung durchzuführen, um ihre Interpretation zu ermöglichen. Die Gesamtproteinbestimmung erlaubt im Zusammenhang mit diesen Verfahren eine Einschätzung von Proteinsynthese, -Abbau, -Verlust und Akute-Phase-Reaktion. Auch in anderen Körperflüssigkeiten ist die Gesamtproteinbestimmung als Kenngröße für grobe Störungen (Membranfunktion, Neusynthese von Proteinen) geeignet. Außerdem dient die Gesamtproteinbestimmung der Plausibilitätskontrolle der Albuminbestimmung.

**Literatur.** Aguzzi F, Whicher JT, Chir B, Johnson AM (1996) Protein Metabolism in RF Ritchie, Olga Novolotskaia. Serum Proteins in Clinical Medicine 1:4.0-1 bis 4.0-9

**Protein, gesamt im Urin**

**Synonym(e).** Urinproteine

**Englischer Begriff.** total protein in urine, urine proteins

**Definition.** Der Nachweis von Protein im Urin basiert auf der Beobachtung einer weißlichen Trübung beim Erhitzen des Urins, die mit dem Eiweiß des Hühneris Ähnlichkeiten zeigt. Darunter versteht man heute die mit chemischen Methoden bestimmte Menge von Proteinen im Urin oberhalb der normalen Ausscheidung von ca. 100–150 mg/L.

**Struktur.** Die Zusammensetzung des Proteins im Urin ist heterogen.

**Funktion und Pathophysiologie.** Die Natur der Proteinurie, d.h. der erhöhten Ausscheidung von Protein im Urin basiert auf vielen Mechanismen, die in der Differentialdiagnostik zu unterscheiden sind.

■ Proteine aus dem Plasma bei normaler Nierenfunktion: Hierzu zählen vor allem pathologisch im Plasma vorkommende Proteine eines niedrigen Molekulargewichts, die glomerulär frei filtriert werden und trotz tubulärer Resorption vermehrt im Harn erscheinen: Hämoglobin, Myoglobin, Immunglobulin-Leichtketten und infundierte Peptide. Diese Form der Proteinausscheidung wird als prärenal definiert.

■ Proteine, die durch vermehrte glomeruläre Filtration im Urin erscheinen, sind entweder durch Verlust der negativen Ladung der Basalmembran und der Sie umgebenden Zellen (z.B. bei Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, minimal change Nephropathie) oder bei Verlust der Größenselektivität der glomerulären Basalmembran vermehrt im Urin. Ist die Proteingröße auf Moleküle  $< 80$  kD beschränkt, spricht man von selektiver, bei Vermehrung von Proteinen  $> 150$  kD von unselektiver glomerulärer Proteinurie. Albumin, IgG, Transferrin wurden als Marker empfohlen.

■ Wird die Proteinausscheidung aufgrund von tubulären Schädigungen durch verminderte Rückresorption verursacht, spricht man von tubulärer Proteinurie. Als Marker wurden sog. Mikroproteine empfohlen.

■ Wird die Proteinausscheidung durch Erkrankungen entlang der Harnwege durch Sekretion, Blutungen oder Beimengung aus postrenalen Drüsen erzeugt, spricht man von postrenaler Proteinurie. Sie ist durch die Anwesenheit plasmaähnlicher Proteinstmuster charakterisiert (bei Blutungen als Ursache) oder enthält Proteine, die nicht durch glomeruläre Filtration in den Urin gelangen.

Schließlich können Proteine auch durch Verunreinigung in den Urin gelangen. Die Messung des Gesamtproteins im Urin erlaubt keine Rückschlüsse auf die Natur der Proteinurie.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Zum

Nachweis einer Proteinurie mit qualitativen Teststreifen genügt ein Spontanurin. Empfohlen wird der erste Morgenurin, der mindestens 8 Std. nach dem letzten Urinieren gewonnen wird, da hier die höchste Konzentration zu erwarten ist.

Die quantitative Messung der Proteine im Urin wurde traditionell ein 24 Std. Sammelurin empfohlen. Bei Bezug des Messergebnisses auf ► **Kreatinin** im Urin kann mit gleicher Aussage auch ein Spontanurin am Vormittag verwendet werden.

**Probenstabilität.** Die meisten Proteine im Urin sind bei physiologischem Urin-pH über einen Tag stabil, im Kühlschrank ist die Stabilität über 7 Tage, eingefroren über 1 Monat gemessen worden. Dabei ist zu beachten, daß manche Proteine nach dem Einfrieren nicht mehr in Lösung gehen. Auch sollte die Ausfällung von Proteinen bei saurem pH-Wert in Betracht gezogen werden. Nach längerer Lagerung ist der Urin daher gut zu mischen, bevor die analytische Probe entnommen wird.

**Präanalytik.** Bei der Gewinnung des Urins ist wegen der Kontamination darauf zu achten, dass Spontanurine als Mittelstrahlurine gewonnen werden. Sammelurine sind in Sammelbehälter zu gießen und unter Lichtschutz (braune Färbung des Behälters) kühl aufzubewahren. "Glasvasen", wie sie früher üblich waren, sind durch Einmalbehälter zu ersetzen, da manche Proteine an den Glaswänden adsorbieren und dadurch ein falsch negatives Ergebnis verursachen können. Sammelzeit und Sammelmenge ist zu dokumentieren und eine Probe nach gründlichem Mischen für die Bestimmung mit den Angaben zur Sammelmenge und Sammelzeit abzuschicken.

**Analytik.** Aus den historischen Beobachtungen eines weißlichen Niederschlags beim Erhitzen des Urins entwickelten sich die verschiedenen Kochproben mit und ohne Zusatz einer Säure. Sie sind durch Teststreifen abgelöst, die auf dem Prinzip der pH Verschiebung eines Indikators beruhen. Moderne ► **Teststreifen** haben eine Empfindlichkeit, ab ca. 150 mg/L Protein positiv zu reagieren. Da Albumin das Hauptprotein renaler Proteinurien darstellt, wurden die Teststreifen mit Albumin kalibriert, reagieren aber auf andere physiologische (Tamm-Horsefall-Protein) und pathologische (Bence-Jones-Protein, Mikroproteine)

negativ. Daher ist das Teststreifenergebnis nicht geeignet, eine bis zu 10fache Erhöhung des Albumins sowie alle Formen tubulärer und prärenalärer Proteinurien zu erkennen.

Eine quantitative Bestimmung des Proteins wurde mit Esbachs Reagenz (► *Esbach'sche Probe*) ermöglicht und später mit der Biuret-Methode nach Fällung der Proteine zu einer Standardmethode entwickelt. In jüngerer Zeit wurde das Armatorium zur Bestimmung der Gesamtproteine erweitert durch die Anwendung von Coomassie-Brillant-Blau, Benzethoniumchlorid, Pyrogallolrot oder Bromphenol-Blau. Mit Hilfe der Fällung durch Trichloroessigsäure, die auf dem ursprünglichen qualitativen Verfahren beruht, kann Gesamtprotein turbidimetrisch und nephelometrisch erfasst werden. Da keine der Methoden alle im Urin vorkommenden Proteine in gleicher Empfindlichkeit erfasst, sind methodenabhängige Ergebnisse zu erwarten. Eine Referenzmethode ist bisher nicht definiert.

Eine Differenzierung der Proteine ist durch elektrophoretische Methoden (SDS-Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese (PAGE)) möglich. Daneben wird zunehmend die Quantifizierung definierter Einzelproteine mit bekanntem Molekulargewicht zur Differenzierung der verschiedenen Ursachen der Proteinurie eingesetzt und empfohlen. Siehe ► Albumin im Urin, ►  $\alpha_1$ -Mikroglobulin im Urin, ► Bence-Jones-Protein im Urin, ► Myoglobin im Urin.

**Konventionelle Einheit.** mg/L, mg/g Kreatinin, mg/24 Std.

**Internationale Einheit.** mg/L, g/mol Kreatinin

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.** mg/g Kreatinin  $\times 0,11 =$  g/mol Kreatinin

**Referenzbereich — Erwachsene.** < 150 mg/24 Std. (Biuret) < 180 mg/24 Std. (Pyrogallolrot), < 75 mg/24 Std. (Turbidimetrie mit Säurefällung)

Spontanurin am Vormittag: < 8 g/mol Kreatinin (< 70 mg/g Kreatinin).

**Referenzbereich — Kinder.** < 150 mg/24 Std. (Biuret) < 180 mg/24 Std. (Pyrogallolrot), < 100 mg/24 Std. (Turbidimetrie mit Säurefällung)

Spontanurin am Vormittag: < 11 g/mol Kreatinin (< 100 mg/g Kreatinin).

**Indikation.** Die Bestimmung von Protein im Urin mit Teststreifen gehört zum Basisprogramm jeder klinischen Untersuchung. Jeder positive Befund sollte durch eine quantitative Untersuchung im 24 Std. Urin oder im Spontanurin, wenn bezogen auf Kreatinin, bestätigt und im positiven Fall differenziert werden.

Für die Früherkennung der diabetischen Nephropathie und der Nephrosklerose bei Hypertonikern reicht die Empfindlichkeit traditioneller Teststreifen nicht aus. Hier sind sensitivere und Albuminspezifischere Teststreifen oder quantitative Bestimmungen auf der Basis der Immunnephelo- oder Turbidimetrie einzusetzen.

**Interpretation.** Ein positives Teststreifenergebnis auf Protein ist so lange als Hinweis auf eine klinisch relevante Proteinurie zu deuten, bis das Gegenteil gezeigt wurde. Bei quantitativer Messung von Gesamtprotein im Urin unterscheidet man nach Menge zwischen 100–300 mg/L als Spur, < 3,5 g/24 Std. (< ca. 3 g/L) als nephritische und über 3,5 g/24 Std. oder > 3 g/L als nephrotische Proteinurie. Während die nephrotische Proteinurie fast immer glomeruläre Ursachen hat, ist bei einer Proteinurie zwischen 300 und 3000 mg/L zu differenzieren zwischen prärenal, renal glomerulärer und tubulärer sowie postrenal Proteinurie.

**Diagnostische Wertigkeit.** Die Bestimmung von Gesamteiweiß ist, wie Ergebnisse von Ringversuchen zeigen, wegen der verschiedenen Methoden eine nicht standardisierte Methode, die bestenfalls als Abschätzung gelten kann. Da verschiedene Formen der Proteinurie methodenabhängig verschieden empfindlich erfasst werden, ist eine spezifischere Messung in jedem Falle zusätzlich durchzuführen. So ist Albumin als wesentlicher Marker der glomerulären Proteinurie eingeführt,  $\alpha_1$ -Mikroglobulin als tubulärer Marker empfohlen und freie Leichtketten als spezifische Marker der Bence-Jones Proteinurie der unspezifischen Bence-Jones-Probe vorzuziehen.

**Literatur.** Zehnder R, Köchli HP (1994) Proteine im Urin. In: Colombo JP (Hrsg) Klinisch chemische Urindiagnostik. Rotkreuz Verlage, S 197–222

Hofmann W, Schmidt D, Guder WG (1991) Die Urineiwweißbestimmung – Versuch einer kritischen Standortbestimmung. Lab Med 15:113–117

Orsoneau JL, Douet P, Massoubre C et al (1989) An Improved Pyrogallol Red-Molybdat Method for Determining Total Urinary Protein. Clin Chem 35:2233–2236

Regeniter A, Siede H, Scholer A (2003) Urindiagnostik bei Nierenerkrankungen. Eine Übersicht. labmed Jan:7–12

## Protein, globulär

**Englischer Begriff.** globular proteins

**Definition.** Globuläre Proteine haben in gelöstem Zustand eine kugelförmige Gestalt, meist sind es Rotationsellipsoide mit unterschiedlichen Achsenverhältnissen.

Die kompakte Faltung der globulären Proteine lässt im Inneren kaum Raum für Wassermoleküle. Die hydrophilen Gruppen sind nach außen (Löslichkeit in Wasser), die hydrophoben Gruppen zum Inneren gerichtet. Viele globuläre Moleküle sind leicht durch Temperatur- oder pH-Änderungen denaturierbar und verlieren dabei ihre biologische Aktivität und Löslichkeit. Die meisten für die Klinische Chemie bisher interessanten Proteine gehören zu den globulären Proteinen (Plasmaproteine, Enzyme, Antikörper).

Durch ► Viskositätsmessungen kann das Achsenverhältnis annähernd ermittelt werden. Die Methoden zur genauen Strukturanalyse sind unter ► Proteinstruktur beschrieben.

## $\pi$ -Protein, $\alpha$

► Inter-alpha-Trypsininhistor

## Protein C

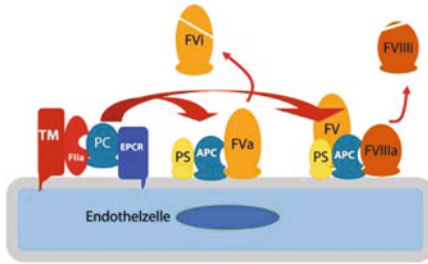
**Synonym(e).** Autoprothrombin II-A; EC 3.4.21.69

**Englischer Begriff.** protein C

**Definition.** Protein C ist ein Vitamin K-abhängiges Plasmaprotein und nach Aktivierung zu einer Serinprotease wichtiger negativer Regulator der Gerinnung, im wesentlichen durch die proteolytische Inaktivierung von FVa und FVIIIa. Protein-C-Mangel ist mit einem erhöhten Risiko für venöse Thrombosen assoziiert.

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Das Gen, das Protein C kodiert, liegt auf dem langen Arm von Chromosom 2 (q13-14) und umspannt ca. 11 kb. Im wesentlichen wird Protein C in Hepatozyten (auch in Endothelzellen) synthetisiert und findet sich in einer Konzentration von 2–6 mg/L in der Zirkulation. Die mittlere Halbwertszeit beträgt 10 Std.. Protein C besteht aus einer schweren Polypeptidkette (250 Aminosäurereste, 41 kD) und aus einer





**Protein C** - Abb. 1 Inaktivierung der Kofaktoren FVa und FVIIIa durch APC-Protein S. Modifiziert nach Esmon CT, CHEST 2003, 124: 265-325

leichten Kette mit 155 Aminosäureresten (21 kD), die über eine Disulfidbrückenbindung verknüpft sind. Nach einer Vitamin K-abhängigen  $\gamma$ -Carboxylierung 9 N-terminaler Glutamatreste und Prozessierung des Prä-Proproteins, besteht das reife Protein C aus einer N-terminalen Gla-Domäne (As 1–45), 2-EGF-ähnlichen Domänen (As 46–136), einer das Aktivierungspeptid enthaltenden Domäne (As 137–184) und der katalytischen Domäne (As 185–419). Protein C wird durch  $\alpha_1$ -Proteinase Inhibitor (Protein C Inhibitor) und  $\alpha_2$ -Makroglobulin inhibiert.

**Funktion und Pathophysiologie.** Protein C ist Teil eines Multifaktor-Komplexes. Aktivierung von Protein C erfordert die Bindung von  $\triangleright$  Thrombin an den Endothelzellrezeptor  $\triangleright$  Thrombomodulin und Bindung von Protein C an den endothelialen Protein-C-Rezeptor (EPCR). Protein C-Aktivierung erfolgt durch die Abspaltung eines Dodecapeptides von der schweren Kette (Arg169). Protein C und aktiviertes Protein C (APC) binden mit gleicher Affinität an EPCR. Gebundenes APC wird von plasmatischen Proteinaseinhibitoren wie  $\alpha_1$ -Antitrypsin und Protein C-Inhibitor mit der gleichen Kinetik inhibiert wie freies APC (~ 15 Min.). Diese langsame Inaktivierung des gebundenen APC erlaubt die Spaltung und Aktivierung des Proteinase-Activated-Receptors (PAR)-1 durch den EPCR-APC-Komplex. Zumindestens teilweise werden über PAR-1 APC-vermittelte antiapoptotische und anti-inflammatorische Signale übertragen. Sobald APC aus der Bindung mit EPCR dissoziiert, bindet es an  $\triangleright$  Protein S und bildet einen Komplex auf endothelialen oder Plättchen-Phospholipidoberflächen. Der gebundene und aktivierte Protein C-Komplex degradiert aktivierte Faktoren Va und FVIIIa. Die proteolytische Inaktivierung von FVIIIa wird durch den FV beschleunigt (Enhancer). FVa wird durch APC durch die Spaltung an Arg506 und Arg306 inaktiviert. Spaltung an Arg679 hat nur einen geringen inaktivierenden Effekt. Spaltung von FVa an Arg506 führt zu einer teilweisen, und weitere Spaltung an Arg 306 zur vollständigen Inaktivierung von FVa. Mutationen der Spaltstellen (Arg506, FV-Mutation Leiden; Arg306, FV-Mutation Cambridge) führt zu einer Resistenz von FVa gegen die proteolytische Inaktivierung durch APC. Inaktivierung von FVIIIa erfolgt durch Spaltung von Arg335 oder Arg562.

Angeborener Protein C-Mangel wird autosomal rezessiv mit variabler Penetranz vererbt. Mehr als 160 verschiedene Mutationen sind bislang beschrieben. Typ I (~ 76 %) führt zur einer Verminderung der Aktivität und des Proteinspiegels. Typ II beruht auf der Synthese von Dysformen mit reduzierter Funktion. Heterozygoten Protein C-Mangel findet man bei ca. 4 % (1,5–11 %) der Patienten mit einer Thrombose. In der Normalbevölkerung liegt die Prävalenz bei 0,2–0,4 %. Ein homozygoter Protein C-Mangel ist in der Regel nicht mit dem Leben vereinbar und

führt schon in den ersten Lebenstagen zu Thromboembolien, die der sofortigen Intervention mit Protein C-haltigen Konzentraten bedürfen mit anschließender lebenslangen Cumarintherapie. Erworbene Mangelzustände finden sich auf Grund reduzierter Synthese bei Lebererkrankungen, Vitamin K-Mangel, Asparaginasetherapie und bei entzündlichen Darmerkrankungen. Einen erhöhten Verbrauch findet sich bei der Verbrauchskoagulopathie, insulinpflichtigem Diabetes mellitus und bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Citratplasma

**Präanalytik.** Die Plasmagewinnung sollte innerhalb von 2 Std. nach der Blutentnahme erfolgen. Die Probe ist bei Raumtemperatur ca. 4 Std. stabil.

**Analytik.** Die Bestimmung der Protein C-Aktivität kann mit einem chromogenen Test oder mit einem Gerinnungstest erfolgen. Der chromogene Substrat (z.B. mit Pefachrome® PCa3297) ist einfach, leicht automatisierbar und zeichnet sich durch eine gute Präzision aus. Unter Cumarintherapie oder bei Vitamin K-Mangel kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass PIVKA Formen des Proteins C auch neuere chromogene Substrate spalten und damit höhere Aktivitäten bestimmen werden.

Der Protein C-Gerinnungstest ist eine Variante der aPTT. Die Probe wird mit Protein C-Mangelplasma vorverdünnt und Protein C durch Protac® aktiviert. Der inhibitorische Effekt des APC wird durch die aPTT bestimmt. Die Verlängerung der Gerinnungszeit ist bestimmt durch die Inaktivierung der Faktoren Va und FVIIIa und der Aktivität des Protein C in der Probe proportional. Der Test kann durch FV Mutation Leiden, Lupusantikoagulanz (LK), und Heparin beeinflusst werden.

Die immunologische Bestimmung der Protein C-Konzentration ist für die Klassifizierung des Protein C-Mangel-Typs erforderlich. Für die Routinediagnostik ist die Bestimmung der Protein C-Aktivität wichtiger. Die immunologische Bestimmung kann mit ELISA oder turbidimetrischen Methoden erfolgen.

**Referenzbereich — Erwachsene.** Der Normalbereich wird mit 65–150 % angegeben. Unter Ovulationshemmer, während der Schwangerschaft und im Alter steigt die Protein C-Konzentration an.

**Indikation.**

- Thrombophilieabklärung
- Substitutionstherapie mit Protein C.

**Interpretation.** Erniedrigte Protein C-Konzentrationen (20–70 %) können mit einem erhöhten Thromboserisiko assoziiert sein. Die Diagnose eines Protein C-Mangels muss durch Verlaufskontrollen bestätigt werden. Ein heterozygoter Protein C-Mangel muss nicht zwangsläufig mit einer erhöhten Thromboseneigung einhergehen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Venöse Thrombosen sind typischerweise mit einem Protein C-Mangel assoziiert. Ca. 50 % der Patienten mit einem Protein C-Mangel erleiden ein thrombotisches Ereignis bis zum Alter von 40 Jahren.

**Literatur.** Esmon CT (2001) Protein C, Protein S, and Thrombomodulin. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ et al (eds) Hemostasis and Thrombosis. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 335–353

Esmon CT (2003) The Protein C Pathway. Chest 124:265–325

Barthels M, von Depka M (2003) Das Gerinnungskompendium. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

## Protein-C-Globaltest

**Definition.** Verbreitetester Suchtest zur Erfassung von Abnormalitäten im ▶ Protein C-System.

**i** Der Test basiert auf der aPTT, wobei Protein C in der Probe durch Protac\* (Protease aus dem Gift der Agkistrodon contortrix contortrix) aktiviert wird. Zwei Gerinnungszeiten mit und ohne Zugabe des Aktivators werden gemessen und die Ergebnisse als auf ein Normplasma bezogene Ratio angegeben. Die Sensitivität für die ▶ Gerinnungsfaktor V Mutation Leiden wird mit 100 % angegeben. Ein Protein C-Mangel wird mit einer Sensitivität von 82 % erkannt. Jedoch scheint dieser Typ von Globaltests, ▶ Protein S-Mangelzustände nur mit einer reduzierten Sensitivität zu erfassen. Möglicherweise liegt der Nutzen dieser Screeningtests in der Abschätzung des Potentials des Protein C-Systems und damit in der Abschätzung eines zukünftigen Thromboserisikos für den Patienten.

**Literatur.** Kraus M (1998) The Anticoagulant Potential of the Protein C System in Hereditary and Acquired Thrombophilia Pathomechanism and New Tools for Assessing its Clinical Relevance. *Sem Thromb Hemost* 24:337–357

## Protein-C-Inhibitor, PCI

**Synonym(e).** Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-3; Acrosomal serine protease inhibitor

**Englischer Begriff.** protein C inhibitor

**Definition.** Protein-C-Inhibitor ist ein Heparin-bindendes Serpin und inhibiert neben APC auch den Faktor FXa, t-PA und hemmt sehr effizient an ▶ Thrombomodulin gebundenes ▶ Thrombin.

**i** Protein-C-Inhibitor (5 kD Glykoprotein) gehört zur Serpin-Superfamilie und ist dadurch gekennzeichnet, dass er sowohl prokoagulatorische (Thrombin, FXa, FXIa) als auch antikoagulatorische (APC, ▶ Urokinase, t-PA) Enzyme hemmt. Tests mit Protein C-Mangelplasmen ergaben, dass die hauptsächliche Funktion des Serpins in der Inaktivierung von Thrombin besteht, wobei Thrombomodulin (TM) als Cofaktor dient. TM scheint dadurch die Hemmung von Thrombin durch PCI zu beschleunigen, dass TM zum einen eine Bindungsstelle für die basische Exosite von PCI anbietet, sozusagen das Substrat präsentiert und zum anderen eine allosterische Modulation der Bindungsseite in Thrombin induziert. Sekundär führt dann die Hemmung des an TM gebundenen Thrombins zu einer Reduktion an aktiviertem ▶ Protein C.

**Literatur.** Yang L, Manithody C, Walston TD et al (2003) Thrombomodulin Enhances the Reactivity of Thrombin with Protein C Inhibitor by Providing both a Binding Site for the Serpin and Allosterically Modulating the Activity of Thrombin. *J Biol Chem* 278:37465–37470

## Protein-C-Resistenz, aktivierte

**Synonym(e).** APC Resistenz; APCR

**Englischer Begriff.** APC resistance

**Definition.** Dahlbäck beschrieb 1993 erstmals eine Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APC), die dazu führt, dass nach Zugabe von aktiviertem Protein C die Verlängerung der Gerinnungszeiten geringer als erwartet ausfällt. Gleichzeitig war diese APC Resistenz mit einem erhöhten familiären Thromboserisiko verbunden.

**i** In ca. 95 % der Fälle ist die APCR auf eine Punktmutation (Austausch Guanin zu Adenin) in der DNA Sequenz

des ▶ Gerinnungsfaktors V an Position 1691 bedingt, die in einem Aminosäureaustausch (Arg 506 zu Gln) an der Spaltstelle des APC resultiert und damit FV resistent gegenüber der proteolytischen Aktivität von APC werden lässt. Diese Mutation wird nach der niederländischen Stadt Leiden Faktor V-Mutation Leiden genannt. Die Vererbung ist autosomal dominant. Weitere Ursachen einer APCR kann eine Mutation an einer weiteren Spaltungsstelle des FV für APC sein. Der Austausch von Arg 306 zu Thr (FV-Mutation Cambridge) ist mit einer geringeren Thromboseneigung belastet. Der Austausch Arg 306 zu Gly (FV-Mutation Hong Kong) ist nicht mit einer APCR assoziiert. Die Inaktivierung des normalen FV erfolgt durch Spaltung an der Position Arg 506 mit weiteren Spaltungen an den Positionen Arg 306 und Arg 679, die die Inaktivierung des Faktors kompletieren. Spaltung an der Position Arg 506 versetzt FV in die Lage auch als Cofaktor bei der Inaktivierung des FVIIIa durch Protein C und S zu wirken. Daraus folgt, dass FV Leiden Auswirkungen auf die Aktivität des Prothrombinasekomplexes (Va) als auch des Tenasekomplexes (VIIIa) hat.

Homozygote FV Leiden Träger haben ein bis zu 80fach höheres Thromboserisiko, während das Thromboserisiko von heterozygoten Trägern immer noch sieben mal höher ist als das der Non-Carrier. In der europäischen Normalbevölkerung beträgt die Prävalenz für den heterozygoten Faktor V Leiden im Mittel 4 % (in Griechenland bis 15 %). Einnahme von Ovulationshemmer und Schwangerschaft bedeuten für Frauen mit einer heterozygoten FV-Mutation Leiden ein deutlich erhöhtes Thromboserisiko. Das Risiko einer Thrombose bei Patienten mit einem heterozygoten FV-Mangel und einer heterozygoten FV-Mutation Leiden ist das gleiche wie bei einer homozygoten FV-Mutation Leiden.

Ein komplexer Haplotyp bezeichnet mit HR2, der 13 verschiedene Polymorphismen des Faktor V-Gens umfasst, von denen sieben zu Aminosäureaustauschen führen und damit die Proteinfunktion des FV verändern, kann zu einer APCR führen. Zur Zeit ist die klinische Wertigkeit des Haplotyps nicht gesichert.

Die Bestimmung der APCR erfolgt mit einer Variante des aPTT. Durch das Vorverdünnen der Patientenprobe in FV-Mangelplasma wird eine hohe Spezifität und Sensitivität für FV Leiden erreicht. Die APC-Resistenz wird als Ratio angegeben:

APCR = Gerinnungszeit (aPTT) mit APC/Gerinnungszeit (aPTT) ohne APC

Der Test ist für FV-Mutationen spezifisch. Bei APCR-Ratio > 2,0 lässt sich ein FV Leiden ausschließen. Bei Werten zwischen > 1,5 aber < 2,0 liegt wahrscheinlich eine heterozygote Mutation vor.

Wenn eine APCR festgestellt wurde, sollte eine Genotypisierung erfolgen. Die Methoden zum Nachweis der FV-Mutation Leiden basieren in der Regel auf PCR-Amplifikation der entsprechenden Genregion mit anschließender Restriktionsenzymanalyse (Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus, RFLP). Andere Methoden basieren auf allel-spezifische PCR, Oligonukleotidhybridisierung oder Single Strand Conformation Polymorphism (SSCP)-Analyse. Kommerziell verfügbare Kits für die Genotypisierung Thrombophilie-assoziiierter Mutationen stehen für den LightCycler\* zur Verfügung.

**Literatur.** Chitolie A, Lawrie AS, Mackie IJ et al (2001) The Impact of Oral Anticoagulant Therapy, Factor VIII Level and Quality of Factor V-Deficient Plasma on Three Commercial Methods for Activated Protein C Resistance. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 12:179–186

## Protein HC

▶ α<sub>1</sub>-Mikroglobulin im Urin



## Protein L1

► Calprotectin

## Protein S

Englischer Begriff. protein S

**Definition.** Protein S ist ein Vitamin K-abhängiges Plasmaprotein, das als Cofaktor des aktivierten ► **Protein C** (APC) die Inaktivierung der aktiven Faktoren Va und FVIIIa beschleunigt.

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Protein S wird hauptsächlich in der Leber synthetisiert. Weitere Synthesorte für Protein S sind Endothelzellen, Osteoklasten, Leydigische Zellen und Megakaryozyten. Für eine regulatorische Funktion von Protein S in Entzündungsprozessen spricht, dass Protein S unter IL4-Stimulation in T-Zellen produziert wird und Cross-linking von Protein S in der Aggregation und Proliferationshemmung von T-Zellen resultiert. Das humane Protein S wird von dem Gen PROS, das auf dem langen Arm von Chromosom 3 (3q11.2) lokalisiert ist, exprimiert. Das reife Protein S hat ein Molekulargewicht von 70 kDa. In seiner Aminosäuresequenz lassen sich folgende Domänen abgrenzen: auf die N-terminale Gla-Domäne folgt eine ► **Thrombin**-sensitive Domäne, dann vier EGF-like Domänen, gefolgt von einer Domäne, die homolog zu dem **Sex-Hormon-bindenden Globulin** ist. Spaltung an den Arg-Resten 49, 60 oder 70 in der Thrombin-sensitiven Domäne inaktiviert die Cofaktorfunktion von Protein S. Aktivierte Plättchen und Neutrophile exprimieren Proteinasen, die Protein S ebenfalls inaktivieren. Die EGF-Domänen sind für die Bindung von Calciumionen wichtig, wobei die N-terminale EGF-Domäne essentiell für die Cofaktoraktivität von Protein S ist. Protein S bildet im Blut einen 1:1 Komplex mit einem regulatorischen Protein des Komplementsystems, dem C4b-bindenden Protein (C4b-BP). Protein S interagiert mit C4b-BP über die **Sexhormon-bindenden Globulin**-like Domäne, wobei diese Bindung durch Calciumionen wesentlich verstärkt wird. Im Komplex mit C4b-BP verliert Protein S seine Cofaktoraktivität. Im Plasma liegt ca. 60 % des Gesamtprotein S in der Bindung mit C4b-BP vor. Da C4b-BP ein Akute-Phase-Protein ist, steht in Akutphasen weniger antikoagulatorisch wirksames freies Protein S zur Verfügung. Protein S kann auch als ein direktes Antikoagulans wirken und an FVa, FVIII oder an Faktor Xa direkt binden und damit den Prothrombinasekomplex inhibieren. Interessanterweise kann auch im C4b-BP-Protein S-Komplex gebundenes Protein S den Faktor X-Aktivierungskomplex inhibieren (Tenasekomplex).

**Funktion und Pathophysiologie.** Protein S-Mangel kann sowohl hereditär als auch erworben sein. Einen erworbenen Protein S-Mangel findet man physiologischerweise während der Schwangerschaft, unter oraler Kontrazeption, bei allen fortgeschrittenen Leberfunktionsstörungen, bei Vitamin K-Mangel und unter Cumarintherapie. Insbesondere können in der Initialphase der Cumarintherapie bei Patienten mit einem heterozygoten Protein S-Mangel Cumarinnekrosen auftreten. Im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Virusinfektionen oder bei septischen Prozessen kann ein Protein S-Mangel durch den erhöhten Umsatz auftreten. Selten werden postinfektiöse Inhibitoren gegen Protein S gefunden. Hereditärer Protein S-Mangel ist selten, aber eine ernste autosomal dominante genetische Kondition für ein erhöhtes Thromboserisiko. Während sich der sehr seltene homozygote Protein S-Mangel schon im Neugeborenenalter durch eine **Purpura fulminans** manifestiert und mit dem Leben nur bedingt vereinbar ist, finden sich bei ~ 50 % der Patienten mit heterozygotem Protein S-Mangel tiefe Venenthrombosen (VT) und pul-

monale Embolien (PE) häufig schon vor dem 45. Lebensjahr. In einer schottischen Studie wird die Prävalenz eines Protein S-Mangels mit 0,03–0,135 angegeben. In Familien mit einer Häufung thromboembolischer Erkrankungen fand sich ein Protein S-Mangel in 2–10 % der Fälle. Das genaue Thromboserisiko wird in verschiedenen Studien unterschiedlich bewertet. Das Risiko eine VT zu erleiden, scheint bei Carrier eines PS-Mangels um 5–11,5fach höher zu sein als bei Noncarrier. Jedoch scheinen zusätzliche Faktoren genetischer Art (FV-Leiden, ► **Prothrombin** G20210A-Mutation, Art des genetischen Defektes, der zu einem PS-Mangel geführt hat) oder erworbene Risikofaktoren wie orale Kontrazeptiva, das aktuelle Thromborisiko zu beeinflussen. Der Typ I- und der Typ III-Protein S-Mangel kennzeichnet sich durch einen Mangel an freiem PS aus, wobei bei Typ III das Gesamtprotein S im Normalbereich liegt. Dem Typ III könnten Mutationen zu Grunde liegen, die zu einer erhöhten Affinität zu C4b-BP führen und damit zu vermindertem Spiegel an freiem Protein S führen. Bei Typ II ist die Protein S-Aktivität vermindert bei normalen oder erhöhten Protein S-Konzentrationen.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Citratplasma

**Präanalytik.** Die Plasmagewinnung sollte innerhalb von 2 Std. nach der Blutentnahme erfolgen. Die Probe ist bei Raumtemperatur ca. 6 Std. stabil.

**Analytik.** Die Bestimmung der Protein S-Aktivität erfolgt über seine Cofaktoraktivität für eine bestimmte eingesetzte Menge aktivierten Protein Cs in einem auf der aPTT oder einem Quick-Test-basierenden Einstufentest.

In anderen Tests wird die Gerinnung über RVV-X aktiviert. Durch den Einsatz definierter Mengen aktiviertem Protein Cs und Protein S-Mangelplasma wird eine verbesserte Reproduzierbarkeit und höhere Präzision (VK in Serie um 5 %) erreicht. Die Qualität der Mangelplasma und der APC Präparationen sind die Determinanten, die das Ergebnis der funktionellen Testung bestimmen.

Die immunologische Bestimmung des freien und des Gesamtprotein S erfolgt entweder mit turbidimetrischen Methoden oder mit ELISA. Durch die Verwendung spezifischer monoklonaler Antikörper für freies Protein S, kann freies Protein S auch ohne Probenvorbereitung durch Präzipitation des Protein S-C4b-BP-Komplexes direkt bestimmt werden. In einem neueren Immunoassay wird freies Protein S in Gegenwart von Calciumionen an C4b-BP-beschichtete Latexpartikel gebunden. Wird in einem zweiten Schritt ein Latexpartikel gebundener monoklonaler Anti-PS Antikörper zugesetzt, ist der Agglutinationsgrad proportional zur freien Protein S-Konzentration der Probe.

**Referenzbereich — Erwachsene.** Die Gesamtprotein S-Konzentration im Plasma beträgt 20–25 mg/L (60–120 %), das freie Protein S 7–10 mg/L (60–120 % gemessen am freien Protein S eines Normalplasmaapool).

Die Werte von Frauen werden vom hormonellen Status und Alter beeinflusst. Unter oraler Kontrazeption fällt die Protein S-Aktivität auf Werte zwischen 50 und 110 % ab. Während der Schwangerschaft fällt freies und Gesamtprotein S ab.

**Indikation.**

- Thrombophilieabklärung
- (postinfektiöse) Purpura fulminans
- Kontrolle der Protein S-Substitution

**Interpretation.** Erniedrigte Protein S-Konzentrationen können mit einem erhöhten Thromboserisiko assoziiert sein, wobei zu bedenken gilt, dass der Graubereich zwi-

schen Normalbereich und Subnormalbereich groß ist. Die Diagnose eines Protein S-Mangels muss durch Verlaufskontrollen bestätigt werden. Eine Cumarintherapie sollte mindestens 6–8 Wochen zurückliegen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Ein Protein S-Mangel ist ein wesentlicher Risikofaktor für eine Thrombophilie. Die erheblichen Schwankungen in den Protein S-Spiegeln und Probleme der analytischen Erfassung des Protein S, erschweren die Diagnose eines Protein S-Mangels.

**Literatur.** Esmon CT (2001) Protein C, Protein S, and Thrombomodulin. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ (eds) Hemostasis and Thrombosis. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 335–353

Rezende SM, Simmonds RE, Lane DA (2004) Coagulation, Inflammation, and Apoptosis: Different Roles for Protein S and the Protein S-C4b Binding Protein Complex Blood 103:1192–1201

Barthels M, von Depka M (2003) Das Gerinnungskompendium. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

## Protein Z

**Synonym(e).** PZ

**Englischer Begriff.** protein-Z

**Definition.** Protein Z ist ein Vitamin K-abhängiges Glykoprotein, das als Cofaktor die Inaktivierung von FXa durch das Serpin „Protein-Z-abhängiger Proteinaseinhibitor (ZPI)“ beschleunigt.

**i** Protein Z ist ein 62 kD schweres Vitamin K-abhängiges Plasmaprotein, das als Präproprotein in Hepatozyten synthetisiert wird und sich in einer Konzentration von 2,9+/-1.0 mg/L im Plasma von Blutspendern findet. Die HWZ wird mit 2,5 Tagen angegeben. PZ ist strukturell mit den Gerinnungsfaktoren FVII, VIX und X nah verwandt. Wie bei diesen ist die Ca<sup>2+</sup> Bindung, die notwendig für die Assoziation des Proteins mit Phospholipidoberflächen ist, abhängig von der Vitamin K-abhängigen posttranslationalen Modifikation N-terminaler Glutaminsäurereste durch  $\chi$ -Carboxylierung zu  $\chi$ -Carboxyglutaminsäure (Gla). Im Gegensatz zu diesen Proenzymen für Serinproteinasen fehlt die typische Aktivierungsseite in der PZ-Sequenz. Neuere Untersuchungen zeigen, dass PZ den Faktor Xa in Abhängigkeit von Phospholipiden, Ca<sup>2+</sup> und einem Plasmaproteinaseinhibitor (Protein Z-dependent protease inhibitor, ZPI) wirksam inhibieren kann. PZ Knock-out Mäuse weisen keinen auffälligen Phänotyp auf, jedoch scheint ein PZ-Mangel das thrombotische Risiko von Mäusen mit einem FV-Leiden Genotyp dramatisch zu steigern. Eine Assoziation von PZ-Mangel mit einem erhöhten thromboembolischen Risiko fand sich bei Patienten mit Antiphospholipidantikörpern. Frühere Untersuchungen legten einen Zusammenhang zwischen Protein Z-Mangel und erhöhter Blutungsneigung nahe. Ein experimenteller Ansatz, der die Diskrepanz in der Funktion von PZ erklären könnte, steht noch aus. Für die Testung von Protein Z ist ein kommerziell erhältlicher ELISA verfügbar.

**Literatur.** Forastiero RR, Martinuzzo ME, Lu L, Broze GJ (2003) Autoimmune Antiphospholipid Antibodies impair the Inhibition of Activated Factor X by Protein Z/Protein Z-Dependent Protease Inhibitor. J Thromb Haemost 1:1764–1770

Broze GJ Jr (2001) Protein Z-Dependent Regulation of Coagulation. Thromb Haemost 86:8–13

## Protein Z-abhängiger Proteinase-Inhibitor

**Englischer Begriff.** ▶ Protein Z-dependent proteinase inhibitor

**Definition.** Der Protein-Z-abhängige Proteinaseinhibitor (ZPI) gehört zur Serpin-Superfamilie von Proteinaseinhibitoren und inhibiert den Faktor Xa durch Bildung eines Komplexes aus FXa, Protein-Z und ZPI. ZPI hemmt Protein-Z-unabhängig den Faktor XIa.

**i** Das 72 kD schwere Glykoprotein „Protein Z-dependent proteinase inhibitor“ gehört zur Familie der Serinproteinaseinhibitoren (Serpine) und wird vor allem in der Leber synthetisiert und in die Zirkulation abgegeben. Zu einem kleinen Teil scheint ZPI auch an Protein-Z gebunden im Plasma vorzuliegen. In Gegenwart von PZ, procoagulatorischen Phospholipiden und Calciumionen bewirkt ZPI eine sehr schnelle (HWZ < 10 Sek.) Hemmung des aktivierten Faktors Xa. Hierbei scheint ein Ca<sup>2+</sup> induzierter ternärer Komplex aus FXa, PZ und ZPI auf Phospholipidoberflächen zu entstehen. Die Rate der FXa-Hemmung wird in Anwesenheit von PZ um das 1000fache gesteigert. ZPI inhibiert jedoch die Rate der Thrombinbildung nur dann, wenn sich noch kein Prothrombinasekomplex gebildet hat. ZPI inhibiert auch den Faktor XIa direkt ohne Abhängigkeit von PZ oder Phospholipid, wobei Heparin die Inaktivierungsrate beschleunigt. ZPI wird im Prozess der Interaktion mit FXa und FXIa proteolytisch verbraucht.

**Literatur.** Tabatabai A, Fiehler R, Broze GJ Jr (2001) Protein Z Circulates in Plasma in a Complex with Protein Z-Dependent Proteinase Inhibitor. Thromb Haemost 85:655–660

## Protein-Array

▶ Array

## Proteinase 3-Antikörper

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen Proteinase 3; Anti-PR3-Antikörper

**Englischer Begriff.** autoantibodies to Proteinase 3

**Definition.** Autoantikörper gegen Proteinase 3, eine kationische Serin-Proteinase mit einer Molmasse von 27 kD. Sie ist in den Granula neutrophiler Granulozyten und in den Lysosomen der Monozyten lokalisiert.

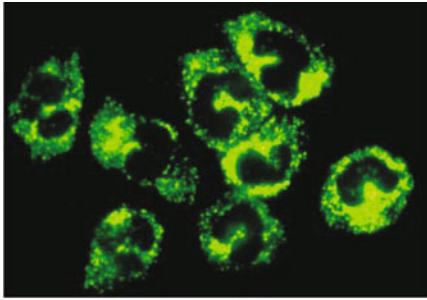
**Funktion und Pathophysiologie.** Einige klinische Beobachtungen und Tierrmodelle sprechen für eine direkte pathogenetische Rolle der Antikörper für den vaskulitischen Entzündungsprozess.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Plasma

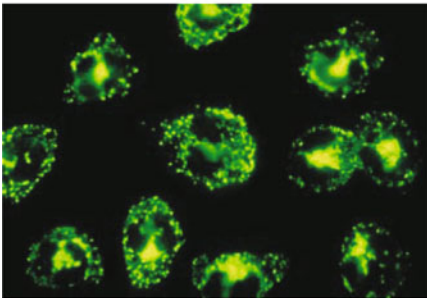
**Probenstabilität.** Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik.** Die Diagnostik der Proteinase-3-Antikörper stützt sich zum einen auf den indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT), mit dem man ▶ Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA) global erfasst, zum anderen auf monospezifische ELISA und Immunblots. Standardsubstrate für die Immunfluoreszenz sind Ethanol- und Formaldehyd-fixierte humane Granulozyten. Auf Ethanol-fixierten Granulozyten stellen sich Proteinase-3-Anti-





**Proteinase 3-Antikörper · Abb. 1** Antikörper gegen Proteinase 3. Substrat humane Granulozyten (Ethanol-fixiert).



**Proteinase 3-Antikörper · Abb. 2** Antikörper gegen Proteinase 3. Substrat humane Granulozyten (Formaldehyd-fixiert).

körper als cANCA dar: Ein körniges Fluoreszenzmuster, die Granula verteilen sich gleichmäßig über das gesamte Zytoplasma der Granulozyten und lassen die Zellkerne frei. Das durch cANCA bedingte granuläre Muster entspricht der Verteilung der Proteinase 3 (PR3). Eine cANCA-Fluoreszenz kann aber auch durch Antikörper gegen das Bactericidal Permeability Increasing Protein (BPI) hervorgerufen werden, auf Formalin-fixierten Granulozyten ebenso durch Antikörper gegen Myeloperoxidase, die auf Ethanol-fixierten Granulozyten als pANCA in Erscheinung treten.

Proteinase 3 ist das Hauptzielantigen der cANCA, doch stellen sich nicht alle cANCA positiv im Anti-PR3-ELISA dar. Durch die parallele Untersuchung der cANCA und der Antikörper gegen PR3 gegenüber dem Einsatz jeweils nur einer der beiden Methoden allein lässt sich die diagnostische Trefferquote bei Patienten mit Wegener'scher Granulomatose deutlich erhöhen.

Enzymimmuntests basieren auf nativer Proteinase 3, die aus humanen Granulozyten isoliert wird. PR3-Antigen wird entweder direkt an Mikrotiterplatten gebunden (klassischer Anti-PR3-ELISA), oder es wird mittels eines "Capture-Antikörpers" an Mikrotiterplatten fixiert (Anti-PR3-Capture-ELISA), wodurch die Autoantigen-Epitope des PR3 für den entsprechenden Antikörper besonders gut zugänglich werden. Der Anti-PR3-Capture-ELISA zeichnet sich daher im Vergleich zum klassischen ELISA durch eine höhere Sensitivität für die Wegener'sche Granulomatose aus (89 %).

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Wegener'sche Granulomatose

**Diagnostische Wertigkeit.** Autoantikörper gegen PR3 weisen eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Wegener'sche Granulomatose auf (Prävalenz bis 89 %), die Titerhöhe korreliert mit der Krankheitsaktivität. Die Abwesenheit der Antikörper schließt aber das Vorliegen der Krankheit nicht aus.

Anti-PR3 können auch bei Churg-Strauss-Syndrom (10 %) und in seltenen Fällen bei Mikroskopischer Polyangiitis und Polyarteriitis nodosa nachgewiesen werden.

**Literatur.** Hagen EC, Ballieux BE, van Es LA et al (1993) Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: a review of the antigens involved, the assays, and the clinical and possible pathogenetic consequences. *Blood* 81:1996–2002  
van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S et al (1985) Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet*:425–429

## $\alpha_1$ -Proteinaseinhibitor

▶  $\alpha_1$ -Antitrypsin

### Proteinaseinhibitoren

**Synonym(e).** Anti-Proteinasen

**Englischer Begriff.** proteinase inhibitors

**Definition.** Gruppe von Plasmaproteinen, die im Plasma und Gewebe Proteinasen binden, diese inaktivieren und dadurch eine Proteolyse verhindern, wodurch Strukturproteine wie Kollagen und Elastin geschützt werden oder aber eine Aktivierung von Proenzymen (z.B. in der Gerinnungskaskade) verhindert wird.

❗ Es werden abhängig vom aktiven Zentrum fünf Klassen von Proteinasen unterschieden:

- Serin-Proteinasen mit Serin und Histidin im aktiven Zentrum
- Cystein-Proteinasen mit Cystein im aktiven Zentrum (Synonym Thiol-Proteinasen)
- Aspartat-Proteinasen mit einer Aspartat-Gruppe im aktiven Zentrum
- Metallo-Proteinasen mit Metallionen (z. B.  $Zn^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ) im aktiven Zentrum
- Enzyme mit noch unbekannter Reaktionsseite.

Einige Proteinaseinhibitoren haben eine weitgehende Spezifität gegenüber den Proteinaseklassen. Die wichtigsten Proteinaseinhibitoren des Serums gehören zu den Serin-Proteinase-Inhibitoren (Serpine). Einige wichtige Serpine sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Andere Proteinase-Inhibitoren sind gegenüber mehreren Proteinaseklassen wirksam, z.B.  $\alpha_1$ -Makroglobulin gegenüber Serin-, Thiol-, Aspartat- und Metalloproteinasen (Trypsin, Chymotrypsin, PMN-Elastase, Plasmin, Plasma-Kallikrein).

Im Plasma Gesunder liegen die Proteinase-Inhibitoren im Überschuss vor. Durch lokale Aktivierung der Enzyme bzw. Enzymsysteme kann es zum Proteinaseüberschuss kommen, der zur Zündung einer Aktivierungskaskade (Beispiel Gerinnungssystem bei Überschuss von ▶ Thrombin bzw. ▶ Gerinnungsfaktor Xa gegenüber Antithrombin) bzw. zur lokalen Gewebezerstörung und Entzündungsreaktion (Beispiel lokaler Überschuss an PMN-Elastase gegenüber  $\alpha_1$ -Proteinase-Inhibitor) führen kann.

Dem als ▶ Akute-Phase-Proteine gebildeten Proteinase-Inhibitoren  $\alpha_1$ -Proteinaseinhibitor und  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin fällt dabei die Haupt-Inhibitor-Funktion für die Neutralisation von Proteinasen aus Lysosomen der Granulozyten zu. Das Inhibitorpotential von AT und C1-Inaktivator ist bei Verbrauchsreaktionen limitiert, da in der akuten Phase die Synthese nicht gesteigert wird. Hier kann

**Proteinaseinhibitoren · Tab. 1.**

Inhibitor	Primäre Zielenzyme	Akutphasen-Protein	Molmasse kD	Serumkonzentration(g/l)
alpha-1-Proteinaseinhibitor (alpha-1-Antitrypsin)	PMN-Elastase Chymotrypsin	ja	55	1,4–3,2
alpha-1-Antichymotrypsin	Cathepsin G, Chymotrypsin	ja	69	0,3–0,3
Antithrombin	Thrombin, Faktor Xa	nein	65	0,2–0,7
alpha-2-Antiplasmin	Plasmin	ja	70	0,04–0,08
C1-Inaktivator	C1r, C1s, Komplement-Esterasen, Plasma-Kallikrein, Hagemann-Fragment βHF <sub>a</sub>	ja	104	0,15–0,35

durch Substitution dieser Proteinase-Inhibitoren die Aktivierung der Proteasen (Gerinnungskaskade, Komplement-Kaskade) zurückgedrängt werden.

**Literatur.** Greiling H, Gressner AM (1994) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart, S 231–232;1271–1272

**Literatur.** Watson KR, Wild G, Smith S (1989) Nafamostat to Stabilise Plasma Sample Taken for Complement Measurements. Lancet 1:896–897

Narayanan S (1987) Protection of Peptidic Substrates by Protease Inhibitors. Biochim Clin 11:954–956

### Proteinaseinhibitoren als Stabilisatoren

**Synonym(e).** Stabilisatoren, biologische

**Englischer Begriff.** proteinase inhibitors as stabilizers, protease inhibitors as stabilizers, biological stabilizers

**Definition.** Proteinaseinhibitoren sind Zusätze, die in der Matrix der Probe enthaltene Proteinase und damit den Abbau eines Proteins oder Peptids hemmen, um damit die Stabilität dieser Messgröße zu steigern und eine längere Transport- und Lagerungszeit der Matrix zu ermöglichen.

**i** Proteinaseinhibitoren sind in diagnostischen Probenmaterialien wie Blut, Plasma oder Urin enthalten und bauen bei Raumtemperatur ihre Substratproteine und Peptide ab. Am bekanntesten ist als Beispiel die Thrombinaktivität, welche nach Blutabnahme durch Proteolyse Fibrin aus Fibrinogen erzeugt und damit die Gerinnung auslöst. Die Hemmung dieser Proteinase durch Blutabnahme mit Calciumbindendem Citrat kann als Stabilisierung von Fibrinogen gesehen werden. In ähnlicher Weise hemmt EDTA als Antikoagulanzen nicht nur die Gerinnungsproteasen, sondern auch die Metalloproteinasen. So wird eine Stabilisierung mancher Peptidhormone erreicht. Die Tabelle stellt eine Reihe der zur Stabilisierung verwendeter Mechanismen der Proteinaseinhibition zusammen (Tabelle 1).

### α<sub>1</sub>-Proteinaseinhibitor(α1-PI)-Clearance, fäkale

**Synonym(e).** α<sub>1</sub>-Antitrypsin-Clearance, fäkale

**Englischer Begriff.** α<sub>1</sub>-proteinase inhibitor clearance, faecal; faecal excretion of α<sub>1</sub>-antitrypsin

**Definition.** Zur Diagnostik und Verlaufskontrolle des intestinalen Proteinverlustes bei exsudativer Enteropathie eingesetzte, keine exogene (radioaktive) Markersubstanz benötigende Kenngröße, die die mittlere tägliche α<sub>1</sub>-PI-Ausscheidungsmenge im Stuhl in Bezug auf die α<sub>1</sub>-PI-Konzentration im Serum ermittelt.

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Der bereits physiologischerweise in geringen Mengen in das Darmlumen abgegebene und im Stuhl nachweisbare α<sub>1</sub>-Proteinaseinhibitor (α<sub>1</sub>-PI) wird im Magensaft (pH <3) rasch, von den proteolytischen Enzymen des Pankreas jedoch nur geringfügig abgebaut und ist daher im Fäzes nachweisbar (<0,32 mg/g Feuchtgewicht).

**Funktion und Pathophysiologie.** Ein Proteinverlust im Rahmen einer exsudativen Enteropathie (Mucosaulcerationen, Parasitosen, Lymphgefäßerkrankungen) geht daher mit einer Zunahme der fäkalen α<sub>1</sub>-Proteinaseinhibitor-Ausscheidungsmenge einher. Eine Konzentration von >0,32 mg/g Nativstuhl gilt als pathologisch, wobei sowohl

**Proteinaseinhibitoren als Stabilisatoren · Tab. 1.**

Zusatz	gehemmte Proteinase(n)	stabilisierte Messgrößen
Aprotinin 500–2000 KIU/mL	Kallikreine	ANP, Osteocalzin, VIP, Gastrin, Glukagon, Kortikotropin, Renin, Sekretin, Kalzitinin
Serin 5 mmol/L + Borat 2 mmol/L	γ-Glutamyltransferase	Ammoniak
Navomostat-mesyilat	Serinproteinasen (Konvertase)	Komplementfaktoren
Leupeptin + Pepstatin (je 2,5 mg/mL) mit Aprotinin/EDTA	Trypsin, Kallikrein, Metalloproteinase	PTH, Parathyrin-bezogenes Protein (PTH-RP)
EDTA	Metalloproteinasen	Vasopressin, Somatotropin, Kortikotropin, Proinsulin



freier als auch mit Proteinase (z.B. Elastase, Trypsin) komplexierter  $\alpha_1$ -PI im Stuhl vorkommt. Die Sensitivität dieser Messgröße für enteralen Proteinverlust ist jedoch gering und kann gesteigert werden durch die Bestimmung der  $\alpha_1$ -PI-Clearance. Der Normbereich ist methodenabhängig, liegt im Allgemeinen unter 10 mL/24 h. Bei intestinalem Proteinverlust (siehe Tabelle) kann die Clearance um mehr als das 20-fache erhöht sein. Zu den nuklearmedizinischen Untersuchungsmethoden der exsudativen Enteropathie (z.B.  $^{51}\text{Cr}$ -Albumin-clearance) besteht eine sehr gute Korrelation.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum und Stuhl von 3 aufeinanderfolgenden Tagen

**Präanalytik.** Lagerung der Stuhlproben bei  $-20^\circ\text{C}$

**Analytik.** Die enterale Clearance stellt dasjenige Serumvolumen dar, aus dem das Protein täglich durch Ausscheidung in den Magen-Darm-Trakt vollständig eliminiert wird. Dazu wird der Mittelwert der an drei aufeinanderfolgenden Tagen bestimmten  $\alpha_1$ -PI-Konzentration im Serum berechnet und die während dieser Zeit erfolgte tägliche  $\alpha_1$ -PI-Ausscheidung im Fäzes gemessen. Die Clearanceberechnung erfolgt nach der Formel:

$$\alpha_1\text{-PI - Clearance} \left[ \frac{\text{g}}{\text{L}} \right] = \frac{\text{mittlere tägliche } \alpha_1\text{-PI - Ausscheidungsmenge im Stuhl [g]}}{\text{mittlere } \alpha_1\text{-PI - Konzentration im Serum [g/L]}}$$

Die Bestimmung der  $\alpha_1$ -PI-Konzentration im Stuhl erfolgt mittels Immun-Nephelometrie, Immun-Turbidimetrie oder radialer Immundiffusion in einem exakt abgewogenen, homogenisierten mit 0,9 %iger NaCl-Lösung extrahierten Zentrifugationsüberstand.

**Referenzbereich — Frauen.** Methodenabhängig: Richtwert für Clearance  $<10$  mL/24 h;

$\alpha_1$ -PI i. Fäzes:  $<0,315$  mg/g Feuchtgewicht

**Indikation.** Diagnose und Verlaufskontrolle des intestinalen Proteinverlustes bei exsudativer Enteropathie.

**Interpretation.** Bei intestinalem Proteinverlust kann die Clearance um mehr als das 20-fache erhöht sein. Zu den nuklearmedizinischen Untersuchungsmethoden der exsudativen Enteropathie (z.B.  $^{51}\text{Cr}$ -Albumin-clearance) besteht eine sehr gute Korrelation.

#### Erkrankungen mit enteralem Proteinverlust

- Mukosa-Ulzerationen
  - Magenkarzinom, -lymphom
  - Multiple Magenzulzera
  - Kolonkarzinom
  - Granulomatöse Enteritis (M. Crohn)
  - Strahlenenteropathie
- Mukosaerkrankungen ohne Ulzerationen
  - M. Ménétrier
  - M. Whipple
  - Einheimische und tropische Sprue
  - Parasitosen
  - Amyloidose
- Lymphgefäßerkrankungen
  - Intestinale Lymphangiektasie
  - Lymphgefäßobstruktionen (Tumoren u.a.)
  - Lymphenterische Fisteln

**Diagnostische Wertigkeit.** Diagnostische Sensitivitäten und Spezifitäten von 93 und 88 % werden angegeben. Der positive und negative prädiktive Wert liegt bei 97 bzw. 75 %.

**Literatur.** Perrault J, Markowitz H (1984) Protein-losing gastroenteropathy and the intestinal clearance of serum alpha-1-antitrypsin. Mayo Clin Proc 59:278–279

Boege F, Deubel M, Schwarte B et al (1989) Eine schnelle und einfache Methode zur nephelometrischen Bestimmung des fäkalen Alpha-1-Antitrypsins. Lab med 13:254–258

### Proteinbindungsanalyse, -assay

► Liganden-Bindungsassay

### Protein-Blot

► Western-Blot

## Proteine, induziert durch Vitamin K-Mangel

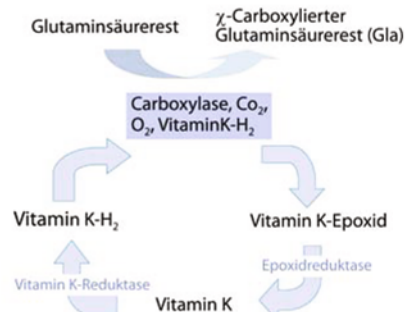
**Synonym(e).** PIVKA II; Acarboxyproteine

**Englischer Begriff.** proteins induced by vitamin K absence (= PIVKA)

**Definition.** Bei Vitamin K-Mangel oder unter Cumarintherapie werden von der Leber die gerinnungsinaktiven Vorstufen (PIVKA) der Faktoren II, VII, IX und X (Prothrombinkomplex, PPSB), denen die  $\gamma$ -Carboxylierung ihrer N-terminalen Glutaminsäurereste fehlen, ins Blut abgegeben.

Die Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (► Protein C, ► Protein S, ► Protein Z, FII, FVII, FIX, FX) werden in der Leber synthetisiert und in einem Vitamin K-abhängigen Schritt posttranslational modifiziert. Modifizierung N-ständiger Glutaminsäurereste durch  $\gamma$ -Carboxylierung zu Carboxyglutaminsäureresten (Gla) ist erforderlich, damit Calciumionen an die Gerinnungsfaktoren binden, eine wesentliche Voraussetzung, um mit koagulatorischen Phospholipidoberflächen zu interagieren. In Abwesenheit von genügendem Vitamin K werden von der Leber die nicht-modifizierten, gerinnungsinaktiven Vorstufen (PIVKA) in das Blut abgegeben. Die inaktiven Vorstufen lassen sich immunologisch nur mit spezifischen monoklonalen Antikörpern von den gerinnungsaktiven Faktoren unterscheiden. Die  $\gamma$ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren wird von einer Carboxylase katalysiert, die Vitamin K in reduzierter Form (Vitamin  $\text{KH}_2$ ), molekularen Sauerstoff und Kohlendioxid benötigt. Im Verlauf der Reaktion wird  $\text{VKH}_2$  zu  $\text{VK-Epoxid}$  oxidiert.  $\text{VK-Epoxid}$  wird durch die  $\text{VK-Epoxid-Reduktase}$  zu  $\text{VK}$  recycled, das wiederum durch die  $\text{VK-Reduktase}$  zu  $\text{VKH}_2$  reduziert wird. Beide Reduktasen können durch Cumarine inhibiert werden.

**Literatur.** Hirsh J, Dalen J, Anderson DR et al (2001) Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. Chest 119:8S–21S



**Proteine, induziert durch Vitamin K-Mangel · Abb. 1** Vitamin K-Zyklus

## Proteine, metallhaltige

► Metalloproteine

## Proteine im Liquor (CSF)

► Liquor-spezifische Proteine

## Proteine im Urin

**Synonym(e).** UrineweiÙf

**Englischer Begriff.** urine proteins, proteinuria, single proteins in urine, proteomics in urine

**Definition.** Summe aller Proteine im Urin

Die Proteinurie stellt eines der Leitsymptome von Nierenerkrankungen dar. Neben der Bestimmung des Gesamtproteins werden zunehmend differenzierte Bestimmungen verschiedener Proteine diagnostisch bedeutend, um differentialdiagnostische, prognostische und therapeutische Aussagen und Entscheidungen zu unterstützen. Die ► **Proteinuriediagnostik** stellt die Leitlinie der modernen Proteinanalytik in der laboratoriumsmedizinischen Diagnostik dar.

**Literatur.** Guder WG, Hofmann W (2003) Niere und ableitende Harnwege. In: Renz H (Hrsg) Integrative Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin. W. de Gruyter, Berlin, S 465–496

## Protein-Engineering

**Definition.** Zweig der ► **Molekularbiologie**, der sich mit der gezielten Veränderung natürlich vorkommender Proteine zwecks Erhöhung der biologischen Aktivität oder Spezifität beschäftigt

Dieser Forschungszweig macht sich verschiedene moderne molekularbiologische Verfahrenstechniken zunutze (siehe z.B. ► **in vitro Mutagenese**). Ein Beispiel sind die Manipulationen am aktiven Zentrum des  $\alpha_1$ -Proteinaseinhibitors (►  **$\alpha_1$ -Antitrypsin**). Dieses Serumprotein ist ein natürlich vorkommender Serin-Proteinase-Inhibitor und hemmt das Enzym Elastase.  $\alpha_1$ -Antitrypsin kann durch Oxidation eines Methionins im aktiven Zentrum seine inhibitorische Eigenschaft weitgehend verlieren. Der Austausch dieses Restes durch ein Valin führt unter Erhaltung der natürlichen Spezifität zu einer oxidationsresistenten Anti-Protease.

**Literatur.** Ibelgaufs H (1993) Gentechnologie von A bis Z. VCH, Weinheim

## Proteinfällung

**Synonym(e).** EnteiweiÙfung; Deproteinisierung

**Englischer Begriff.** deproteinization, protein precipitation

**Definition.** Entfernung von Protein aus einer Lösung durch Ausfällung

Die EnteiweiÙfung durch Proteinfällung ist ein bewährtes Verfahren zur Abtrennung von Proteinen aus einer Probe, sei es um Protein als störenden Faktor der Analyse zu entfernen oder die Proteine von störenden Substanzen aus der Matrix zu befreien. Auch diagnostisch werden Proteinfällungen als Nachweismethode für Protein verwendet. Sie wird mit verschiedenen Verfahren des Ansäuerns mit anschließendem Zentrifugieren durchgeführt. Mit Hilfe von Antikörpern oder Rezeptoren für spe-

zifische Proteine, frei oder an Träger gebunden, kann eine spezifische Fällung erreicht werden. Bewährte Säure-Fällungsmethoden basieren auf Trichloressigsäure, Sulfosalizylsäure, Essigsäure mit Erhitzen. Spezielle Proteinfällungen stellen die Apolipoprotein B-Fällung (LDL) mit Dextransulfat/MgCl<sub>2</sub> oder Heparin/MgCl<sub>2</sub> dar, die zur Messung von HDL-Cholesterin im Überstand verwendet werden.

**Literatur.** Leybold K, Grabner E (1976) Praxis-Laboratorium. 7. Aufl., Stuttgart, Thieme  
Keller H (1986) Klinisch-chemische Labordiagnostik für die Praxis. Stuttgart, Thieme

## Proteinidentifizierung

► Peptid-Fingerprint

## Proteinstruktur

**Englischer Begriff.** protein structure

**Definition.** Die Proteinstruktur gliedert sich in drei hierarchische Ebenen, die die räumliche Anordnung beschreiben.

Die Gensequenz codiert die Aminosäuresequenz als **Primärstruktur**. Die für jedes Protein spezifische Sequenz baut sich aus langen Ketten der 20 natürlichen Aminosäuren auf. Wenn die Übereinstimmung in den Sequenzen von Proteinen größer als 50 % ist, spricht man von Proteinfamilien, unterhalb von 50 % von Proteinsuperfamilien. Proteine mit lebenswichtigen biologischen Funktionen, wie Cytochrom C, haben während der Evolution nur wenige Aminosäureaustausche toleriert, sie werden als konservative Proteine bezeichnet. Die Analyse der Aminosäuresequenz erfolgt nach (oder ohne) Spaltung zu Peptiden mittels chemischer Abbaureaktionen (z.B. Edman-Abbau) in Kombination mit der MALDI- oder ESI-Massenspektrometrie, Datenbank-Recherchen oder mit molekularbiologischen Methoden.

Die **Sekundärstruktur** umfasst begrenzte Bereiche der Polypeptidkette, die durch Zirkulardichroismus, Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie oder Raman-Spektroskopie quantifiziert werden. Die vollständige Aufklärung erfolgt mittels Röntgenkristallstrukturanalyse oder ► **NMR-Spektroskopie**. Die wichtigsten Strukturelemente sind:

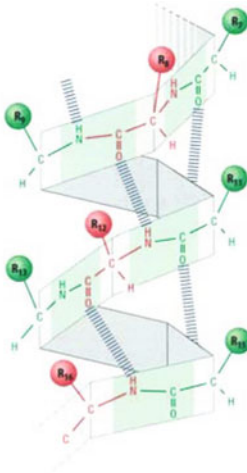
- $\alpha$ -Helix, rechtsgängig mit 3,6 Aminosäuren pro Umgang, die Seitengruppen zeigen nach außen. Prolin und Hydroxyprolin unterbrechen eine  $\alpha$ -Helix (Abb. 1)
- $\beta$ -Faltblattstruktur mit Wasserstoffbrücken zwischen den einzelnen Ketten. Die Seitengruppen liegen oberhalb oder unterhalb der Zick-Zack-Ebene. Die Ketten können parallel, verbunden durch lange Haarnadelbiegungen, oder antiparallel mit kurzer Schleife verlaufen (Abb. 2).

Die **Tertiärstruktur** wird durch die Art und die Anzahl der Sekundärstrukturelemente und durch die Struktur der diese verbindenden Schlaufen (loops) und Biegungen (turns) bestimmt. Eine mathematische Modellierung der Tertiärstruktur aus der Aminosäuresequenz ist wegen der Vielzahl von Wechselwirkungen heute noch nicht gelöst. Zur Stabilisierung der Tertiärstruktur tragen kooperativ bei:

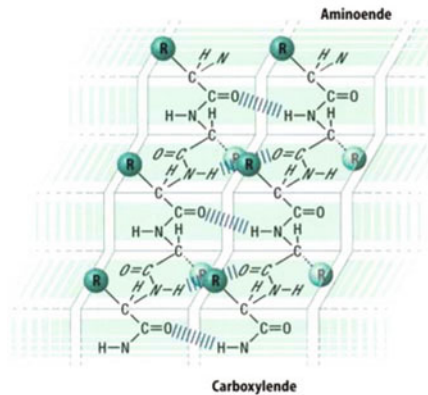
- Wasserstoffbrücken zwischen Peptidgruppen ( $\alpha$ -Helix,  $\beta$ -Faltblatt)
- Wasserstoffbrücken zwischen den Seitengruppen
- hydrophobe Interaktionen (im Innern liegend)
- Ionenbindungen, van der Waals'sche Bindungen.

Wenn die Proteine aus mehreren ► **Untereinheiten** zusammengesetzt sind, spricht man von **Quartärstruktur**. Ungefaltete Zufallsstrukturen (random coil) von schonend denaturierten Proteinen gehen oft nach Aufhebung





**Proteinstruktur · Abb. 1**  $\alpha$ -Helix. Aus: Löffler G, Petrides PE (1998) *Biochemie und Pathobiochemie*, 6. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 59



**Proteinstruktur · Abb. 2**  $\beta$ -Faltblattstruktur. Aus: Löffler G, Petrides PE (1998) *Biochemie und Pathobiochemie*, 6. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 61

der denaturierenden Bedingungen wieder in die native Konformation und biologische Aktivität zurück (Experimente von C.B. Anfinsen mit Ribonuklease). Die sequenzielle Faltung verläuft über lokale Strukturen ( $\alpha$ -Helix,  $\beta$ -Faltblatt), die sich zu einem „molten globule“ (60–90 % der nativen Sekundärstruktur) aggregieren und sich anschließend reorganisieren. Die Faltung von Proteinen im Verlauf der Biosynthese wird durch Enzyme beschleunigt: Chaperone, Disulfidisomerase und Peptidyl-Prolyl-*cis-trans*-Isomerase.

Die Fehlfaltung eines Proteins kann den vorzeitigen Abbau und damit den Ausfall einer spezifischen Funktion oder der Stoffwechsellistung verursachen:  $\alpha$ -Prokollagen I (Osteogenesis imperfecta),  $\blacktriangleright$  Cystic fibrosis conductance regulator (Zystische Fibrose), Fibrillin (Marfan-Syn-

drom). Das Prion-Protein PrP<sup>c</sup> (40 %  $\alpha$ -Helix, kein  $\beta$ -Faltblatt, löslich) wird durch Konformationsänderung in ein neurotoxisches Produkt PrP<sup>sc</sup> (40 %  $\alpha$ -Helix, 40 %  $\beta$ -Faltblatt, schwer löslich) umgelagert. Ähnliche Prozesse finden bei der Amyloidbildung und der Aggregation des Huntington-Proteins statt.

**Literatur.** Löffler G, Petrides PE (1998) *Biochemie und Pathobiochemie*. 6. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

## Proteinuriediagnostik

**Synonym(e).** Urineiweißdiagnostik;

**Englischer Begriff.** diagnostics of proteinuria, single protein diagnostics in urine

**Definition.** Diagnostische und differentialdiagnostische Analyse der Proteine im Urin

Die Proteinuriediagnostik hat durch neue Erkenntnisse über die Entstehung der verschiedenen Arten der Proteinurie und methodische Möglichkeiten eine hohe diagnostische Aussagekraft gewonnen. Dazu wurden Empfehlungen zur Anwendung verschiedener Verfahren gegeben, die derzeit im Fluss sind.

Die Messung definierter Proteine anstatt oder zusätzlich zur Messung des Gesamtproteins wird bereits zum Ausschluss einer Nierenstörung empfohlen. Dazu haben sich die sensitive Bestimmung von Albumin und  $\alpha_2$ -Mikroglobulin bewährt. Eine Diagnostik sollte die Möglichkeit nutzen, prärenale von glomerulären und tubulären sowie postrenalen Ursachen der Proteinurie zu unterscheiden. Hierzu ist die SDS-Polyacrylamid-Elektrophorese, die Messung von Proteinen verschiedener Molmassen oder die Messung aller Proteine mit 2D-Elektrophorese und Massenspektrometrie (Proteomics) geeignet.

**Pathophysiologie.** Siehe  $\blacktriangleright$  Protein, gesamt im Urin

**Untersuchungsmaterial.** 1. Morgenurin, 2. Morgenurin oder Sammelurin

**Analytik.** Säurefällungsmethode oder Farbbindungs-methode für Gesamtprotein, pH-Verschiebung eines Indikators für Teststreifenmethode, Immunochemische turbidimetrische oder nephelometrische Verfahren für Einzelproteine, SDS-Elektrophorese oder Immunfixations-elektrophorese für den Nachweis spezifischer Proteinmuster oder Immunglobulinleichtketten (Bence-Jones-Protein).

**Bewertung. Indikation**

**Screening:** Teststreifen Gesamtprotein mit höherer Empfindlichkeit (z.B. Multistix Pro (Bayer - Diagnostics), besser zusätzlich Albumin,  $\alpha_2$ -Mikroglobulin mit einer Nachweisgrenze von ca 20 mg/L (Albumin) und 10 mg/L ( $\alpha_2$ -Mikroglobulin).

**Differenzierung einer positiven Proteinurie:** Quantitative Messung von Albumin,  $\alpha_2$ -Mikroglobulin, IgG im zweiten Morgenurin, wenn auf Kreatininkonzentration bezogen wird. Bei positivem Teststreifen auf Hämaturie ist zusätzlich  $\alpha_2$ -Makroglobulin geeignet, um zwischen renalen und postrenalen Ursachen zu unterscheiden. Eine Bence-Jones Proteinurie sollte ausgeschlossen werden, wenn Albumin weniger als 40 % des Gesamtproteins ausmacht. In diesen Fällen kann mit Immunfixation oder Bestimmung freier Leichtketten die Bence Jones Proteinurie charakterisiert, bzw. bestätigt werden.

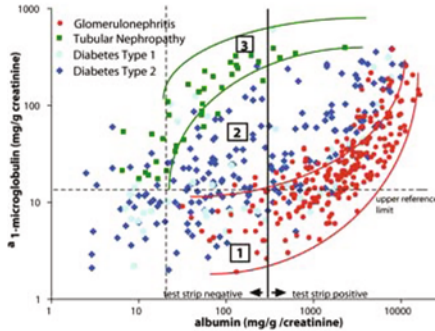
**Interpretation:** Bei negativen Ergebnissen im empfohlenen Screeningprogramm ist eine klinisch relevante Proteinurie ausgeschlossen.

Graphische oder rechnerische Gegenüberstellung von Albumin und  $\alpha_1$ -Mikroglobulin erlaubt die Differenzierung primär glomerulärer (1) z.B. IgA-Nephropathie, von sekundär renalen (2) z.B. diabetische Nephropathie, Nephrosclerose) und primär tubulo-interstiellen Ursachen (3) der Proteinurie (Abb 1). Bei gleichzeitiger Hämaturie kann durch die Quotienten von  $\alpha_1$ -Makroglobulin/Albumin zu IgG/Albumin renale von postrenalen Ursachen der Proteinurie und Hämaturie unterschieden werden (Abb. 2). Darüberhinaus erlaubt die Höhe der  $\alpha_1$ -Mikroglobulin-Ausscheidung zu der von Albumin eine prognostische Aussage zur möglichen Gefahr einer zukünftigen Niereninsuffizienz. Auch der Erfolg therapeutischer und protektiver Massnahmen wie die Verordnung von ACE-Hemmern kann über den Rückgang der tubulären und glomerulären Marker verfolgt werden.

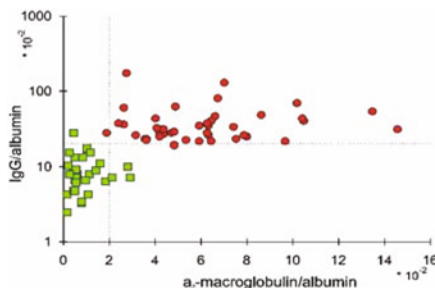
**Diagnostische Wertigkeit:**

Mit Hilfe der differenzierten Proteinuriediagnostik ist es möglich, aus einem Spontanurin Aussagen über die Ursache und den Verlauf einer Proteinurie zu machen. Damit wird die Aussagekraft gegenüber traditioneller Diagnostik (Gesamteiweiß und Sediment) wesentlich erweitert.

**Literatur.** Hofmann W, Rossmüller B, Guder WG, Edel HH (1992) A New Strategy for Characterizing Proteinuria and Haematuria from a Single Pattern of Defined Proteins in Urine. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 30:707-712  
 Guder WG, Ivandic M, Hofmann W (1998) Physiopathology of Proteinuria and Laboratory Diagnostic Strategy Based on Single Protein Analysis. *Clin Chem Lab Med* 36:935-939



**Proteinuriediagnostik · Abb. 1** Differentialdiagnose bei Veränderung von Albumin und  $\alpha_1$ -Mikroglobulin im Urin



**Proteinuriediagnostik · Abb. 2** Differenzierung renaler (grün) von postrenalen (rot) Ursachen der Proteinurie bei gleichzeitiger Hämaturie.

Guder WG, Hofmann W (2004) Challenges in Urine Analysis and Glomerular Filtration Measurement for Early Detection of Kidney Diseases. *Farm vestn* 55:285-286  
 Hofmann W, Garbrecht M, Bradwell AR, Guder WG (2004) A New Concept for Detection of Bence Jones Proteinuria in Patients with Monoclonal Gammopathy. *Clin Lab* 50:181-185

**Proteoglykan des Knorpels, großes aggregierendes**

► Aggrecan

**Proteoglykane**

Englischer Begriff. proteoglycans

**Definition.** Proteoglykane, eine große heterogene Familie von komplexen Makromolekülen, bilden zusammen mit den Kollagenen die wichtigsten Bestandteile der Extrazellulär-Matrix.

Proteoglykane bilden eine große heterogene Familie von komplexen Makromolekülen, deren Grundstruktur aus einem Core-Protein besteht, an das kovalent eine oder mehrere Glykosaminoglykan (GAG)-Ketten gebunden sind. Im Gegensatz zu den Glykoproteinen bestimmen bei den Proteoglykanen die GAG-Ketten ganz wesentlich die biochemischen Eigenschaften. Außerdem gibt es eine Reihe von Proteinen, z.B. den Transferrin-Rezeptor, die mit aber auch ohne solche GAG-Ketten vorliegen können und damit teilweise Eigenschaften von Proteoglykanen besitzen.

Proteoglykane bilden neben den Kollagenen den Hauptbestandteil der Extrazellulär-Matrix. Daneben werden insbesondere Heparansulfat-Proteoglykane auch auf fast allen Zelloberflächen exprimiert.

Entsprechend der Bedeutung der GAG-Ketten für die biochemischen Eigenschaften der Proteoglykane erfolgte die Einteilung der Proteoglykane zunächst in die Unterfamilien der Heparansulfat-, Chondroitin-/Dermatansulfat- und Keratansulfat-Proteoglykane. Nach der Klonierung der Coreproteine der meisten Proteoglykane (z.Zt. ca. 50) erfolgt eine weitere Einteilung entsprechend der Core-Proteine, z.B. der Syndecan- und Glypican-Genfamilien, bzw. ihrer strukturellen Eigenschaften, z.B. der kleinen Leucin-reichen Proteoglykane (SLRP), zu denen neben den Chondroitin-/Dermatansulfat-Proteoglykanen Decorin und Biglycan auch eine Reihe kleiner Keratansulfat-Proteoglykane, z.B. Fibromodulin, Lumican und Keratocan gehören.

Chondroitinsulfat-/Dermatansulfat-Proteoglykane, wie das Aggrecan (das zusätzlich noch Keratansulfat-Ketten trägt), sind wichtige Strukturbestandteile der Extrazellulär-Matrix und prägen über zahlreiche Interaktionen mit den verschiedenen Kollagenen und einer Reihe weiterer Glykoproteine, die spezifischen Eigenschaften so heterogener Gewebe wie Knochen, Knorpel und Sehnen. Sie sind darüberhinaus aber auch für die Eigenschaften und Funktionen zahlreicher Gewebe und Organe verantwortlich, z.B. der Festigkeit der Gefäßwand von Blutgefäßen, aber auch ihrer gerinnungshemmenden inneren Oberfläche. Ein weiteres Beispiel bildet Agrin als essentieller Bestandteil der neuromuskulären Endplatte. Kleine Keratansulfat-Proteoglykane, wie Lumican und Keratocan, die bevorzugt in der Cornea exprimiert werden, sind über die Interaktion mit Kollagenen für die Transparenz bzw. die Durchsichtigkeit der Cornea verantwortlich.

Heparansulfat-Proteoglykane, die auf der Zelloberfläche der meisten Zellen in hoher Dichte exprimiert werden, besitzen u.a. Aufgaben bei der Kontrolle der Zellproliferati-



on und Differenzierung (z.B. als Korezeptoren von zahlreichen Zytokinen und Wachstumsfaktoren). Darüber hinaus sind Heparansulfat-Proteoglykane auch wichtige Bestandteile der Basalmembranen und kontrollieren nicht nur den Stoffaustausch (z.B. in der glomerulären Basalmembran die ladungs- und gröÙenselektive Filtration) sondern auch die Zellmigration z.B. im Rahmen von Entzündungs- und Immunreaktionen oder bei der Metastasierung von Tumoren.

**Literatur.** Fosang AJ, Hardingham TE (1996) Matrix Proteoglycans. In: Comper WD (ed) Extracellular Matrix. Vol 2: Molecular compounds and interactions. Harwood Publishers, Amsterdam

Park PW, Reizes O, Bernfield M (2000) Cell surface heparan sulfate proteoglycans: selective regulators of ligand receptor encounters. *J Biol Chem* 275:29923–29926

Forsberg E, Kjellen L (2001) Heparan sulfate: lessons from knockout mice. *J Clin Invest* 108:175–180

## Proteomik

**Englischer Begriff.** proteomics, proteome

**Definition.** Die Proteomik umfasst die Erforschung des Proteoms (**Protein** und **Genom**), d.h. der Gesamtheit aller in einer Zelle oder einem Lebewesen exprimierten Proteine. Proteomik beinhaltet ebenso die Analyse posttranslationaler Modifizierungen im Organismus oder in einer Zelle zu einem bestimmten Zeitpunkt (Wasinger VC, 1995) und erfasst das *dynamische* Geschehen der Zellen, während die Genomanalyse eine statische Zelldeterminante darstellt.

**i** Wesentliche Teilgebiete sind die Aufklärung von Protein-Protein Interaktionen, die vor allem von Tertiärstrukturen der Proteine und der Wechselwirkungen ihrer Domänen abhängen. Weiterhin gehört auch die quantitative Analyse der Proteinexpression in den Bereich der Proteomik. Sie ergänzt somit die Daten, die in der **► Genexpressionsanalyse** gewonnen werden und gibt Aufschluss über die Komponenten von Stoffwechselwegen und molekularen Regelkreisen. Der Begriff Proteom wurde 1996 von Marc R. Wilkins geprägt.

Proteomik ist damit der nächste Schritt nach der Genomik und Transkriptomik. Die Expression von Zellproteinen lassen sich wegen möglichen alternativen **► Spleißens** und durch eine Reihe post-translationaler Modifikationen aus den Genomdaten nicht vorhersagen. Auf der Suche nach Arzneimitteltargets und biochemischen Zyklen ist die Darstellung und Untersuchung möglichst aller Proteine in einer Zelle oder in Zellorganellen von äußerster Wichtigkeit. Für die klassische Expressionsproteomik trennt man alle Proteine mit der Zweidimensional-Elektrophorese, sucht mit Hilfe eines Imageanalyse-Programms nach Veränderungen im Proteinhmuster, schneidet die veränderten Proteinflecken aus, verdaut diese Proteine zu **► Peptiden** und untersucht diese mit Massenspektrometrie. Da nicht alle Proteine mit Zweidimensionalelektrophorese-Gelen erfaßt werden können, kommen komplementäre Techniken zum Einsatz, z.B. multidimensionale Chromatographie/Massenspektrometrie der Peptide des tryptischen Verdau eines gesamten Proteingemisches. Eine besondere Herausforderung ist die Proteom-Analyse von Humanplasma, weil sich die darin enthaltenen Proteinkonzentrationen über 10 Größenordnungen erstrecken. Die interessantesten Proteine, wie Krankheitsmarker, Gewebesecheidungsproteine oder Interleukine sind nur in sehr niedrigen Konzentrationen enthalten. Wichtig für die Identifizierung von Proteinen und ihre weiteren Analysen sind Datenbanken und Bioinformatik-Werkzeuge.

Der nächste Schritt ist die funktionelle Proteomik, bei welcher die Analyse intakter Proteinkomplexe mit Massenspektrometrie eine wichtige Stellung einnimmt.

Die Zahl der Proteine ist 3–4fach größer als die Zahl der **► Gene**. Sie schwankt zwischen 0,5 und 5 Millionen. Im Vergleich zum stabilen **► Genom** verändert sich das Expressionsprofil der Proteine ständig, sodass mehrere Proben untersucht werden müssen, um die biologischen Prozesse einschätzen zu können. Zur Erforschung des Proteoms wurden ein internationales Konsortium, die Human Proteome Organization (HUPO), gegründet sowie Proteindatenbanken eingerichtet ([www.expasy.ch](http://www.expasy.ch); Expert Protein Analysisystem). Neben der Registrierung aller Proteine sind wichtige Interessengebiete der Proteomanalytik:

- Regulation der Expression und Translation
- Unterschiedliches Splicing
- Posttranslationale Modifizierung (Glykosylierung, Phosphorylierung, Deamidierung)
- Protein-Protein-Interaktionen und deren Veränderung durch pathologische Prozesse.

Über die Relevanz der Ergebnisse entscheiden die präanalytischen Techniken wie Gewinnung von einheitlichem Zellmaterial durch Laser-Mikrodissektionstechnik oder Zellkultivierung sowie Solubilisierung der Proteine mit chaotropen Reagenzien und Detergenzien. Letzteres ist besonders kompliziert für den Aufschluss von Membranproteinen. Im Serum erschweren die in hohen Konzentrationen vorkommenden Proteine die Erkennung von in Proteinen geringer Konzentration (<10 µg/L, z.B. Interleukin-6, Kathespin, Peptidhormone). Diese können u.a. nach der Entfernung der 8 häufigsten Proteine durch Antikörper detektiert werden.

Die Proteintrennung erfolgt wie bereits oben erwähnt durch zweidimensionale Polyacrylamidgel-Elektrophorese mit einem immobilisierten pH-Gradienten im ersten Schritt und Auftrennung nach Molekülgröße (SDS-PAGE) im zweiten. Exzision der Proteinflecke durch Roboter, durch Differenz-Elektrophorese, durch multidimensionale Chromatographie nach proteolytischer Spaltung, sowie durch **► Arrays** mit monoklonalen Antikörpern (Expressionsprofil) und Protein-Arrays (metallische Unterlage mit chromatographischem Sorbens).

Gängige Auswertungstechniken sind die automatisierte Bildanalyse von Immunoblots und die Messung und Charakterisierung von Proteinen und Peptidbruchstücken durch **► Massenspektrometrie** (MALDI-TOF, ESI).

Anwendungsmöglichkeiten sind:

- Frühzeitige Entdeckung von Karzinomen und anderen Krankheiten
- Infektionsserologie (Multiparametertests, Verwendung von Arrays)
- Proteine als Ziel von Therapeutika und zur Entwicklung von Impfstoffen
- Aufklärung der Ursachen von Therapieresistenzen
- Nachweis neuartiger Proteinen im Liquor bei Nervenkrankheiten (sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit)
- Aufklärung von Protein-Protein-Wechselwirkungen, wie Antigen-Antikörper-, Rezeptor-Ligand-, Enzym-Substrat-Reaktionen.

**Literatur.** Westermeier R, Loyland S, Asbury R (2002) Proteomics Technology. *J Clin Ligand Ass* 25:242–252  
Schrattenholz A (Hrsg) (2001) Methoden der Proteomforschung. Molekulare Analyse der Proteinexpression. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

## Prothrombin

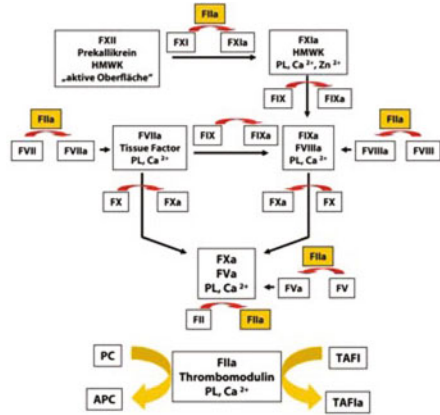
**Synonym(e).** EC 3.4.21.5; Faktor II

**Englischer Begriff.** factor II, prothrombin

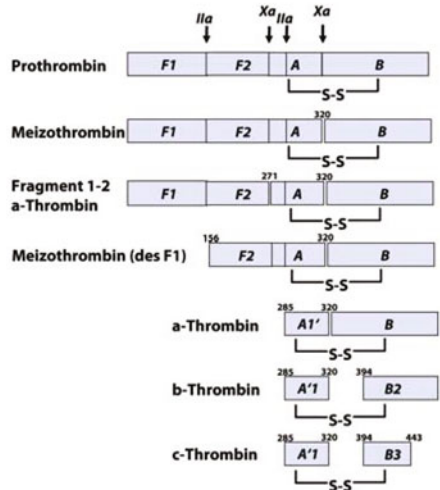
**Definition.** Prothrombin (PT) ist das in die Zirkulation abgegebene Zymogen der trypsin-ähnlichen Serinprotease ▶ **Thrombin**, dem zentralen Enzym der plasmatischen Gerinnung.

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Prothrombin (Molmasse: 70 kD) wird als ein 582 Aminosäuren langes einkettiges, glykosyliertes Vorläuferprotein synthetisiert. An die N-terminale Region, deren erste 10 Glutaminsäurereste durch Vitamin K-abhängige  $\gamma$ -Carboxylierung in  $\gamma$ -Carboxyglutamatreste umgewandelt werden (Gla-Domäne), schließen sich zwei Kringel-Domänen [wegen der über Disulfidbrückenbildung geformte Schleifenstruktur so benannt (Kringel:dänisch Brezel)] an, an die sich das Präthrombin (PT) 2 anschließt, das die eigentliche katalytische Aktivität enthält. Die zweite Kringelstruktur (Fragment F2) bindet an die katalytische Domäne und kann als lösliches Fragment die Aktivierung von ▶ **Protein C** kompetitiv hemmen. F2 scheint auch vor der Inaktivierung durch Antithrombin zu schützen. Thrombin spaltet das Fragment F1 am Argininrest PT Arg 155 vom Präthrombin 1 ab. Aktivierter ▶ **Gerinnungsfaktor X** (FXa) prozessiert Präthrombin 1 am Arg PT271 durch Abspaltung des die zweite Kringel-Domäne enthaltenden Fragments 2 zu Präthrombin 2, das durch FXa und Thrombin zu  $\alpha$ -Thrombin weiter prozessiert wird. Durch die proteolytische Prozessierung werden zwei Peptid-Ketten des Thrombins (der 36 Reste langen A- und der 259 Reste langen B-Kette, kovalent über eine Disulfidbrücke verbunden) gebildet. Durch Spaltung des Prothrombins am Arg 15 durch FXa oder Ecarin (▶ **Ecarin-Zeit**) entsteht Meizothrombin. Prothrombin wird in Hepatozyten synthetisiert und als inaktive Vorstufe gespeichert, die sich mit polyklonalen Antikörpern nicht von der gerinnungsaktiven Form unterscheiden lässt. Das für Prothrombin kodierende Gen ist auf Chromosom 11p11 lokalisiert. Die für die Gerinnung nötige Bindungsfähigkeit von Calcium wird erst durch posttranslationale Modifizierung des Proteins durch eine Vitamin-K-abhängige  $\gamma$ -Carboxylierung von Glutaminresten des N-Terminus (Gla-Domäne) des Proenzym erreicht. Unter physiologischen Bedingungen bindet Prothrombin in Gegenwart von Calciumionen an negativ geladene Phospholipidmembranen und bildet mit den Gerinnungsfaktoren FXa und FVa den membranständigen Prothrombinasekomplex. Erst durch die Bindung von Calcium gewinnt die Gla-Domäne eine Struktur, die die Bindung an Phospholipidmembranen ermöglicht. Der aktive Prothrombinase-Komplex, dessen katalytische Aktivität der FXa darstellt, aktiviert Prothrombin zu aktivem  $\alpha$ -Thrombin durch limitierte Proteolyse. Die Bildung des Komplexes an prokoagulatorische Membranen führt zu einer lokalen Begrenzung des aktiven  $\alpha$ -Thrombins. Die mittlere Halbwertszeit von Prothrombin in der Zirkulation wird mit 57 Std. angegeben und damit hat Prothrombin die längste Halbwertszeit der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren.

**Funktion und Pathophysiologie.** Unter Vitamin K-Mangel werden auch die in der Leber gespeicherten Vorstufen des Prothrombin-Komplexes (PPBS, Gerinnungsfaktor II, ▶ **Gerinnungsfaktor VII**, ▶ **Gerinnungsfaktor IX**, Gerinnungsfaktor X) in inaktiver Form in die Zirkulation abgegeben. Diese Vorstufen (PIPKA, *proteins induced by vitamin k absence*) werden auch *Acarboxyproteine* genannt. Da die A-carboxyform des Thrombins chromogene Substrate prozessieren kann, lässt sich hierdurch nicht die aktive von der nicht aktiven Form unterscheiden. Eine Differenzierung kann mit monoklonalen Antikörpern erfolgen. Hypoprothrombinämien können erworben oder angeboren sein. Angeborener Faktor II-Mangel ist sehr sel-



**Prothrombin - Abb. 1** Thrombinbildung (Übersicht) (modifiziert nach Mann KG (2003) CHEST 124:45–105.)



**Prothrombin - Abb. 2** Struktur und Aktivierung von Prothrombin

ten und wird wahrscheinlich autosomal rezessiv vererbt. Neben zu geringen Mengen an Faktor II kommen auch strukturell defekte Faktoren (Dysprothrombinämien) vor, die mit einer eingeschränkten Aktivität bezüglich ▶ **Fibrinogen** als Substrat einhergehen oder eine reduzierte Bildung der aktiven Serinprotease aufweisen. Erniedrigte Plasmakonzentrationen können zusammen mit anderen Vitamin K-abhängigen Faktoren auch Folge einer Therapie mit Vitamin K-Antagonisten, Leberfunktionsstörungen oder eines alimentären Vitamin K-Mangels sein. Synthesestörung des Faktor II treten auch bei Asparaginase-therapie auf. Inhibitoren gegen Prothrombin mit Verminderung des Faktors treten bei einem Lupusantikoagulans (Komplexbildung?) auf. Eine Punktmutation (G20210A), bei der es zu einer Transition von Guanin (G) zu Adenin (A) kommt, korreliert mit erhöhten Prothrombinspiegeln im Plasma und mit einem zwei- bis fünfmal erhöhten Thromboserisiko bei Individuen, die heterozygot für diese Mutation sind, im Vergleich zu Kontrollgruppen ohne Mutation.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Citratplasma



**Präanalytik.** Untersuchungsmaterial: Citrat-Plasma, Nach Inkubation in Normalserum bei 37 °C findet sich weniger als 4 % der Ausgangsaktivitäten. Maximale Standzeit der Plasmen 6 Std. bei Raumtemperatur.

**Analytik.** Einstufen-Tests zur Aktivitätsbestimmung, Varianten des Quicktests. Immunologische Bestimmung des Faktor II-Antigens mittels monoklonaler oder polyklonaler Antikörper. Polyklonale Antikörper erfassen gegebenenfalls auch die gerinnungsaktiven Acarboxy-FII-Formen. Bestimmung des Acarboxyfaktor II mit einem kommerziellen ELISA-Test.

**Referenzbereich — Frauen.** Citratplasma. Die normale, individuelle Plasmakonzentration wird mit 70–120 % der Norm angegeben. Unter Ovulationshemmern und während der frühen Schwangerschaftswochen finden sich leichte Anstiege des Faktors im Plasma. Im Alter nimmt die Plasmakonzentration von Prothrombin nicht zu.

**Referenzbereich — Männer.** Siehe Frauen

**Referenzbereich — Kinder.** Die gemessenen Spiegel des reifen Neugeborenen erreichen im Mittel nur 44 % der Norm. (24–64%).

**Indikation.** Abklärung eines unerklärlichen Quickwertes, v.a. einen singulären oder kombinierten Faktorenmangel bei Blutungsleiden. Zum Nachweis eines Hemmkörpers gegen Prothrombin (Lupusantikoagulans) und zur Feststellung erhöhter Prothrombinkonzentrationen.

**Interpretation.** Erst bei Aktivitäten unter 25 % muss von einer erhöhten Blutungsneigung ausgegangen werden, die bei Verletzungen oder bei Operationen zu Blutungskomplikationen führen können. Aktivitäten von 15–25 % liegen im therapeutischen Bereich der Cumarintherapie. Aktivitäten unter 10 % können zu lebensbedrohlichen Spontanblutungen führen. Faktor II-Spiegel zwischen 25 % und 50 % finden sich in der Anfangsphase einer Behandlung mit Cumarinen oder sprechen für eine ausgeprägte Einschränkung der Leberfunktion.

**Literatur.** Jenny NS, Mann KG (2001) Thrombin. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ et al (eds) Hemostasis and Thrombosis. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 171–189  
Barthels M, von Depka M (2003) Das Gerinnungskompensandum. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

## Prothrombin-Antikörper

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen Prothrombin; aPT, aPS/PT

**Englischer Begriff.** anti-prothrombin antibodies

**Definition.** Zur Gruppe der Antiphospholipid-Antikörper zählende, gegen körpereigenes Prothrombin gerichtete Autoantikörper.

**Funktion und Pathophysiologie.** Antikörper gegen Prothrombin (aPT) wurden erstmals 1959 als mögliche Cofaktoren des Lupusantikoagulanz (LA) diskutiert. Prothrombin ist ein Vitamin-K-abhängiges, in den Hepatozyten gebildetes Glykoprotein mit einer Molmasse von 70 kD und neben  $\beta_2$ -Glykoprotein I ( $\beta_2$ -GPI) und Annexin A5 eines der wichtigsten Phospholipid-bindenden Proteine. Im Verlauf der Biosynthese werden die ersten zehn N-terminalen Glutamat-Reste enzymatisch gamma-carboxyliert. Diese  $\gamma$ -Carboxyglutamat-haltige Region (Gla-Domänen) vermittelt die calciumabhängige Bindung an Phosphatidylserin, die zu einer Konformationsänderung des Prothrombins führt. Die enzymatische Aktivie-

rung des Prothrombins zu  $\alpha$ -Thrombin im Verlaufe einer Blutgerinnungsreaktion erfolgt durch den Prothrombinase-Komplex, bestehend aus den Faktoren Va und Xa sowie Phospholipiden und Calciumionen.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik.** ELISA

**Referenzbereich — Erwachsene.** nicht nachweisbar

**Referenzbereich — Kinder.** nicht nachweisbar

**Interpretation.** Die gehäuft bei Patienten mit SLE auftretenden Anti-Prothrombin-Autoantikörper gelten neben anti- $\beta_2$ -GPI-Autoantikörpern als Risikofaktoren für arterielle, nicht jedoch für venöse Thrombosen. Für aPT wurde im Tierversuch die Thrombose-induzierende Wirkung gezeigt. Eine Beteiligung an habituellen Aborten wird diskutiert.

Die Anti-Prothrombin-Autoantikörper sind heterogen. Ihre Bestimmung erfolgt im ELISA. Hierbei werden festphasengebundenes isoliertes Prothrombin (PT) oder ein Komplex aus Phosphatidylserin und Prothrombin (PS/PT) als Antigene eingesetzt.

Aktuelle Vergleichsstudien zeigen, dass aPS/PT im Gegensatz zu aPT sehr gut mit der klinischen Manifestation des Antiphospholipid-Syndroms (APS) korreliert und die gleiche Spezifität aufweist wie  $\beta_2$ -GPI-abhängiges anti-Cardiolipin (aCL oder ACA) beim APS. Demnach ist aPS/PT-IgG auch mit LA korreliert.

Neben  $\beta_2$ -GPI-abhängigem ACA stellt aPS/PT einen sehr guten Marker für das APS dar.

**Literatur.** Atsumi T, Amegual O, Yasuda S et al (2004) Antiprothrombin antibodies-are they worth assaying? Thromb Res 114:533–538

## Prothrombinase-induzierter Clotting Test

**Synonym(e).** PiCT

**Englischer Begriff.** prothrombinase-induced clotting test

**Definition.** Ein neue Methode zur therapeutischen Überwachung von Antikoagulationen, die direkt oder indirekt Faktor Xa und/oder  $\beta$ -Thrombin hemmen (unfraktioniertem Heparin, niedermolekularem Heparin, Pentasacchariden, Danaparoid, Hirudin, Argatroban, Melagatran).

**i** Das Testprinzip beruht auf der direkten Aktivierung von  $\beta$ -Faktor V durch eine Protease des Giftes der Russel Viper (RVV-V). In Gegenwart von gerinnungsaktiven Phospholipiden, Calcium und Zugabe von FXa entsteht ein aktiver Prothrombinase-Komplex.  $\beta$ -Prothrombin wird dadurch zu Thrombin aktiviert. Das durch Thrombinwirkung gebildete Fibrinogeninell kann anschließend optisch oder mechanisch erfasst werden. Enthält das Patientenplasma Antikoagulationen wird ein Teil der Faktoren IIa und/oder FXa inhibiert. Nach einer kurzen Inkubationszeit werden Calciumionen zugegeben, wodurch die Bildung des Prothrombinase-Komplexes und damit die Spaltung von Prothrombin zu Thrombin getriggert wird. Die Restaktivität des Faktors Xa bzw. des Thrombins im Ansatz verhält sich in einem weiten Messbereich linear zur gemessenen Gerinnungszeit und damit zur Konzentration der Antikoagulationen.

**Literatur.** Calatzis A, Spannagl M, Gempeler-Messina P et al (2000) The Prothrombinase Induced Clotting Test: New Technique for Monitoring of Anticoagulants! Haemostasis 30:172–174

## Prothrombinfragment 1 + 2

**Synonym(e).** F1+2

**Englischer Begriff.** prothrombin fragment F1+2

**Definition.** Im Prozess der Aktivierung von ▶ **Prothrombin** zu ▶ **Thrombin** spaltet Faktor Xa vom Prothrombin das N-terminale Fragment 1+2 ab. F1+2 repräsentiert damit die in vivo Aktivität des Prothrombinase-Komplexes.

**i** Faktor Xa katalysiert die Spaltung des Prothrombins an den Positionen 271 und 320, wodurch von Prothrombin das aktive Enzym  $\alpha$ -Thrombin (Molmasse 30 kD) und der das Fragment 1 und Fragment 2 umfassende N-terminale Teil des Prothrombins (Molmasse 35 kDa) abgespalten werden. Das durch die Spaltung entstandene Neoantigen F1+2 kann durch Antikörper spezifisch erfasst werden und erlaubt damit eine exakte Quantifizierung des gebildeten Thrombins. Die Plasmakonzentration beträgt im Mittel zwischen 0,4–1,1 nmol/l und die Halbwertszeit des F1+2 wird mit 90 Min. angegeben. Zahlreiche Studien belegen eine Erhöhung des F1+2 in klinischen Situationen, die mit einer gesteigerten Thrombinbildung einhergehen. Die Bestimmung der F1+2 mit Hilfe eines Sandwich-ELISA kann eingesetzt werden, um die intravasale Thrombinbildung bei der Verbrauchskoagulopathie zu monitorieren. Erhöhte Aktivierungsmarker (▶ **D-Dimere** oder F1+2) vor einer Hüftgelenkersatz-Operation, scheinen mit einem erhöhten Thromboserisiko belastet zu sein.

## Prothrombin-Genmutation

**Englischer Begriff.** prothrombin gene mutation G20210A

**Definition.** G zu A Substitution im 3' nicht-translatierten Bereich des ▶ **Prothrombin**-Gens führt zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Prothrombin. Erhöhte Prothrombinkonzentrationen erhöhen das thromboembolische Risiko.

**i** 1996 beschreiben Poort et al. erstmals eine Punktmutation (ein G zu A Basenaustausch an Position 20210) des Prothrombin-Gens an einer Position, die 3' von der kodierenden Sequenz des Gens lokalisiert ist und damit nicht zu einer Veränderung des exprimierten Proteins führt, jedoch zu einer erhöhten Expression des Gens. Als mögliche Erklärung könnte eine erhöhte Stabilität der mRNA durch die Mutation bedingte Veränderung der Polyadenylierung der RNA dienen. In der Regel findet man bei Trägern der Mutation eine Prothrombinkonzentration von um 120 %. In der europäischen Normalbevölkerung findet sich eine Prävalenz für die Prothrombinmutation von ca. 1–7 % (im Mittel um 2 %). In Patientenkollektiven mit einer möglichen familiären Neigung zu thromboembolischen Erkrankungen liegt die Prävalenz der Prothrombinmutation bei 16 %. Heterozygote Carrier der Mutation haben ein 2-fach höheres Thromboserisiko als Non-Carrier. Ein wesentlicher Teil der Prothrombinmutation-Carrier haben zusätzliche genetische Risikofaktoren für Thrombosen. Diese Patienten weisen nicht nur ein überadditives Thromboserisiko auf, sie erleiden Thrombosen früher und sie haben eine höhere Rezidivrate als Patienten mit einem isolierten genetischen Defekt. Frauen mit einer heterozygoten Prothrombingenmutation, die Ovulationshemmer einnehmen, haben ein 16fach höheres Thromboserisiko. Ebenso steigt bei Frauen mit einer Prothrombingenmutati-

on das Thromboserisiko durch eine Schwangerschaft deutlich an.

Neben der Gentyptisierung zur Bestimmung der Prothrombingenmutation sollte immer auch die Messung der Plasmaprothrombinkonzentration erfolgen. Die am weitesten verbreitete Methode zum Nachweis der Prothrombingenmutation ist die PCR-Amplifikation der entsprechenden Genregion mit anschließender Restriktionsenzymanalyse (Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus, RFLP). Andere Methoden basieren auf der allel-spezifischen PCR, Oligonukleotidhybridisierung oder Single Strand Conformation Polymorphism (SSCP)-Analyse. Kommerziell verfügbare Kits für die Gentyptisierung Thrombophilie-assoziiierter Mutationen stehen für den LightCycler® zur halbautomatisierten Analyse zur Verfügung.

**Literatur.** Seligsohn U, Lubetsky A (2001) Genetic Susceptibility to Venous Thrombosis. N Engl J Med 344:1222–1231

Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE (2003) Inherited Thrombophilia and Gestational Venous Thromboembolism. Best Pract Res Clin Haematol 16:243–259

## Prothrombinzeit

▶ **Thromboplastinzeit**

## Prothrombinzeit-Ratio

▶ **International Normalized Ratio**

## Protohäm-Ferrolase

▶ **Ferrochelatase**

## Protomer

▶ **Untereinheit**

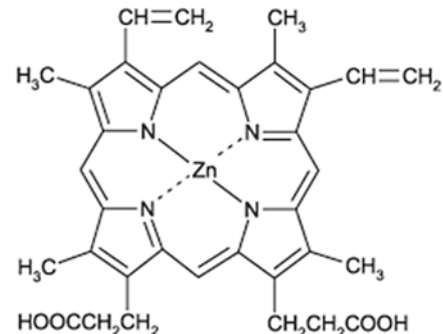
## Protoporphyrin

**Synonym(e).** Protoporphyrin IX; PP

**Englischer Begriff.** protoporphyrin

**Definition.** Tetrapyrrolmolekül, das als vorletzter Intermediärmetabolit im Rahmen der Häm-Biosynthese synthetisiert wird.

**Struktur.** Struktur des Zink (II) Protoporphyrins ( $C_{34}H_{32}N_4O_4Zn$ )



**Protoporphyrin** - Abb. 1 Struktur des Zink (II) Protoporphyrins ( $C_{34}H_{32}N_4O_4Zn$ )



**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Protoporphyrin wird im Mitochondrium durch Oxidation von Protoporphyrinogen IX gebildet, eine Reaktion, die durch die Protoporphyrinogenoxidase katalysiert wird. Nach Einbau zweiseitigen Eisens wird unter Einfluß des Enzyms ▶ **Ferrochelatase** Häm gebildet. Neben dem physiologischen, mit Eisen chelatiertem ▶ **Protoporphyrin**, wird im Rahmen der Häm-Biosynthese auch physiologischerweise in sehr geringen Mengen das mit Zink chelatierte Zink-Protoporphyrin gebildet (▶ **Zink-Protoporphyrin**, in Erythrozyten).

**Funktion und Pathophysiologie.** Metallfreies Protoporphyrin steht als Substrat für die Chelatierung mit verschiedenen Metallen zur Verfügung. Eine Erhöhung des Protoporphyrins in den Erythrozyten und im Stuhl findet sich bei verschiedenen Porphyrin-Erkrankungen, vorrangig jedoch bei der Erythropoetischen Protoporphyrinurie.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Mit EDTA antikoagulierte Vollblut; bei spezifischen Fragestellungen kann auch die Untersuchung einer frischen Stuhlprobe erforderlich sein. Untersuchung des freien (Erythrozyten) Protoporphyrins und des Zink-Protoporphyrins möglich.

**Analytik.** Gewöhnlich fluorometrischer Assay. Daneben sind auch technisch aufwendigere HPLC- und spektrometrische Assays beschrieben worden.

**Konventionelle Einheit.** µg/dl

**Internationale Einheit.** µg/dl

**Referenzbereich — Frauen.** Freies (Erythrozyten) Protoporphyrin: 0–34 µg/dl Erythrozyten  
Zink-Protoporphyrin: 0–38 µg/dl Erythrozyten

**Referenzbereich — Männer.** Freies (Erythrozyten) Protoporphyrin: 0–34 µg/dl Erythrozyten  
Zink-Protoporphyrin: 0–38 µg/dl

**Indikation.**

- Erythropoetische Protoporphyrinurie
- Rezessive Varianten der Porphyria variegata und Hereditären Koproporphyrinurie
- Bleiintoxikation.

**Interpretation.** Eine drastische Erhöhung des freien Protoporphyrins in den Erythrozyten findet sich bei der Erythropoetischen Protoporphyrinurie und bei den seltenen rezessiven Formen der üblicherweise autosomal dominant vererbten akuten Porphyrinurie Porphyria variegata und Hereditären Koproporphyrinurie.

Eine Erhöhung von Zink-Protoporphyrin findet sich u.a. bei der Bleiintoxikation und bei verschiedenen Formen schwerer Eiseninsuffizienzsyndrome.

**Diagnostische Wertigkeit.** Eine Erhöhung des freien (Erythrozyten) Porphyrins ist diagnostisch wegweisend für eine Erythropoetische Protoporphyrinurie.

**Literatur.** Goerz G, Link-Mannhardt A, Bolsen K et al (1995) Porphyrin Concentrations in Various Human Tissues. *Exp Dermatol* 4:218–220  
Labbe RF (1977) History and Background of Protoporphyrin Testing. *Clin Chem* 23:256–259

## Protoporphyrin IX

▶ Protoporphyrin

## Prourokinase

▶ Urokinase

## Provitamin A

▶ beta-Carotin

## Provokationstest

▶ Mobilisationstest

## Prozessierte Gene

▶ Gene

## Prozoneneffekt

**Englischer Begriff.** prozone phenomenon

**Definition.** Prozone-Phänomen bezeichnet eine Abschwächung von ▶ **Agglutination** bzw. Präzipitation infolge eines Antikörper-Überschusses.

① Das Phänomen tritt bei einigen Seren auf, die nur dann zur Agglutination bzw. Präzipitation von ▶ **Antigenen** führen, wenn sie stark verdünnt werden. Häufig ist die Ursache nicht nur der ▶ **Antikörper**überschuss, der durch Umhüllung der Antigene eine Quervernetzung der ▶ **Immunkomplexe** verhindert, sondern einige Antikörper (blockierende oder inkomplette Antikörper) reagieren mit den korrespondierenden Antigenen so, dass eine Agglutination (Präzipitation) unterbleibt. Unter Veränderung der Reaktionsbedingungen (u.a. Absenkung der Ionenstärke oder Vergrößerung des Proteingehaltes) kann die Quervernetzung ausgelöst werden.

**Literatur.** Bray D, Lay S (1997) Computer-based analysis of the binding steps in protein complex formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:13493–13498, *Biochemistry*

## Prüfgröße

**Synonym(e).** Teststatistik

**Englischer Begriff.** test statistic

**Definition.** Die Prüfgröße ist eine Rechenvorschrift, die die Daten einer Stichprobe zu einem Wert zusammenfasst, der geeignet ist, eine Entscheidung über die Gültigkeit bzw. Nichtgültigkeit der Nullhypothese zu treffen.

① Mit Hilfe der Prüfgröße und der damit verbundenen Wahrscheinlichkeitsverteilung wird zu einer vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit die Entscheidung eines statistischen Tests herbeigeführt. Die Entscheidung für bzw. gegen das Verwerfen der Nullhypothese wird anhand des Vergleichs des beobachteten Wertes der Prüfgröße mit dem Schwellenwert getroffen. Falls der beobachtete Wert der Prüfgröße größer oder gleich dem Schwellenwert ist, wird die Nullhypothese abgelehnt; ist der beobachtete Wert der Prüfgröße hingegen kleiner als der Schwellenwert wird die Nullhypothese nicht abgelehnt.

**Literatur.** Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

## PSA

▶ Prostataspezifisches Antigen

## PSA-ACT

▶ Prostataspezifisches Antigen, komplexiertes

## Pseudocholinesterase

**Synonym(e).** Cholinesterase II; Benzoylcholinesterase; S-Typ-Cholinesterasen; Serumcholinesterasen; EC 3.1.1.8; PCHE

**Englischer Begriff.** pseudocholinesterase, butyrylcholinesterase, RBC (red blood cell)-cholinesterase

**Definition.** PCHE umfasst eine Gruppe von substrat-spezifischen, mit zahlreichen genetischen Varianten vorkommenden, funktionell noch weitgehend ungeklärten Acylcholin-Acylhydrolasen, die als Sekretionsenzyme der Leber diagnostisch als Kenngröße der Lebersynthesefunktion Bedeutung haben.

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Es werden zwei funktionell verwandte Enzyme in Geweben und Serum unterschieden:

- Acetylcholinesterase (EC 3.1.1.7), auch als echte Cholinesterase oder Cholinesterase I bezeichnet, hydrolysiert als Acetylcholin-Acetylhydrolase hochspezifisch dieses Substrat an den Nervenendigungen (Synapsen), wo es für die Depolarisation notwendig ist. Dieses Enzym findet sich außer in Erythrozyten und Lungengewebe auch in Milz und Hirn.
- Pseudocholinesterasen (EC 3.1.1.8), auch als s-Typ-Cholinesterasen, Serumcholinesterasen und Cholinesterase II bezeichnet, gehören in eine Gruppe von substrat-spezifischen, tetrameren (vier identische Untereinheiten) Acylcholin-Acylhydrolasen (Glykoproteine der  $\alpha$ 2-Globulinfraktion, Molmasse ca. 300 kD) mit Vorkommen in Leber, Pankreas, Herz, Hirn und Serum. Ihre biologische Rolle ist noch unklar, vermutet wird eine Funktion im Lipid (VLDL)- und Pharmakastoffwechsel. Als Substrate kommen neben Butyryl(thio)cholin, Propionylcholin, Benzoylcholin, Succinylcholin sowie Ester niederer und höherer Fettsäuren in Frage. Das die Pseudocholinesterasen kodierende Gen auf Chromosom 3 kann in mehreren allelen Formen auftreten, sodass etwa 29 genetische Varianten existieren. Die Halbwertszeit der PCHE in der Zirkulation beträgt ca. 10 Tage.

**Funktion und Pathophysiologie.** Atypische PCHE haben eine, teilweise hochgradig verminderte Aktivität und sind gegenüber Inhibitoren wie ► Dibucain und Fluorid in unterschiedlicher Ausprägung resistent (siehe Tabelle 1). Das Vorhandensein des silent gene ist verbunden mit der Abwesenheit messbarer PCHE-Aktivität. Klinisch relevante atypische Enzymvarianten finden sich bei ca. 4 % aller Individuen.

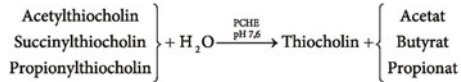
**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Heparin-, EDTA-Plasma

**Probenstabilität.** Die Aktivität ist bis zu 1 Jahr bei -20 °C, 7 Tage bei 4 bis 8 °C und ca. 6 h bei Raumtemperatur stabil.

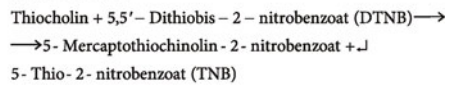
**Analytik.** Eine IFCC-Standardmethode ist nicht verfügbar. Gängige Methoden basieren auf der Hydrolyse synthetischer Thiocholinester, wobei in einer zweiten Reakti-

on das gebildete Thiocholin durch Reaktion mit dem chromogenen Disulfidreagenz DTNB (Elmans Reagenz) zum gelbgefärbten TNB umgesetzt wird. Die Umsetzungsreaktion wird bei 405 nm kinetisch gemessen. Es handelt sich um eine sensitive, präzise (VK etwa 1,4 %) und gut mechanisierbare Methode. Bei Verwendung von Acetylthiocholin als Substrat werden Aktivitäten sowohl der Pseudocholinesterase als auch der echten Acetylcholinesterase gemessen, bei Gebrauch anderer Cholinester wird nur die PCHE erfasst. Demzufolge führt Hämolyse nur bei Verwendung von Acetylthiocholin als Substrat zu erhöhten PCHE-Aktivitäten.

**Messreaktion:**



**Indikatorreaktion:**



**Referenzbereich — Frauen.** Mit Butyrylthiocholinjodid als Substrat, 37 °C: 4260 bis 11250 U/L (71 bis 187  $\mu$ kat/L); Frauen in der Schwangerschaft: 3650 bis 9120 U/L (61 bis 152  $\mu$ kat/L)

**Referenzbereich — Männer.** Mit Butyrylthiocholinjodid als Substrat, 37 °C: 5320 bis 12920 U/L (89 bis 215  $\mu$ kat/L)

**Referenzbereich — Kinder.** siehe Männer

**Indikation.**

- Verdacht auf Vergiftung mit Insektiziden vom Typ organischer Phosphorsäuren, wie Parathion, Sarin und Tetraethylpyrophosphat,
- Verlaufskontrolle der metabolischen Leistungsfähigkeit (Synthesekapazität) der Leber
- Diagnose atypischer PCHE-Varianten (unter Anwendung der Dibucain- und/oder Fluoridzahl).

**Interpretation.** Bei den genannten Intoxikationen kommt es zu einer kompetitiven Inhibition, wobei neuromuskuläre Effekte bei einer Abnahme der Enzymaktivität um etwa 80 % zu erwarten sind. Nicht messbare PCHE-Aktivitäten verlangen Notfalltherapie mit Enzymreaktivatoren. Atypische Formen der PCHE sind durch deutlich reduzierte Aktivitäten, deren Ausmaß sehr unterschiedlich ist, gekennzeichnet und werden durch die erhöhte Resistenz gegenüber Inhibitoren wie Dibucain und Fluorid nachgewiesen (► Dibucain-Zahl, ► Fluorid-Zahl). Ihre Erkennung ist präoperativ dann wichtig, wenn Muskelrelaxanzien vom Typ des Succinylcholins (Suxamethonium), welches durch PCHE abgebaut wird, Verwendung finden. Atypische PCHE verursachen stark verlängerte Apnoephasen, die durch Substitution humaner PCHE therapierbar sind. In Abwesenheit atypischer PCHE-Varianten oder bekannter Enzyminhibitoren (z.B. Morphin,

**Pseudocholinesterase - Tab. 1.** Atypische Gen-Allele des PCHE-Genotyps, Normales Allel: Eu

Allel	Eigenschaft	Molekularer Defekt	Dibucain-Zahl u. PCHE-Aktivität
Ea	Dibucain-resistente Variante	Punkt-Mutation	≤ 35 für EaEa > 36 bis 75 für EuEa
Ef	Fluorid-resistente Variante	Punkt-Mutation	36 für EfEf > 36 für EuEf
Es	silent Variante	frameshift Mutation, stop codon Mutation	Keine PCHE-Aktivität bei EsEs Prävalenz: 1:10 <sup>5</sup>



Phenothiazine) ist die PCHE-Aktivität ein sensibler Indikator der Synthesekapazität der Leber, insbesondere dann, wenn bei der starken interindividuellen Streuung ein individualspezifischer Aktivitätsbereich bekannt ist. Verminderungen um 50 % und mehr treten z.B. bei schweren akuten und fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankungen (Zirrhose, Tumoren) auf (siehe Tabelle 2). Erhöhungen der PCHE-Aktivität sind klinisch von untergeordneter Bedeutung, treten bei vermehrter Proteinsynthese in der Leber und bei reiner Fettleber (Steatosis) auf (z.B. gesteigerte Synthese in der Leber infolge eines Proteinverlustes durch Niere und Darm). Da Albumin- und PCHE-Synthese in den Hepatozyten gekoppelt sind, kommt es bei Albuminverlust (z.B. nephrotisches Syndrom, exsudative Enteropathie) zu einer kompensatorisch erhöhten Albumin- und PCHE-Synthese, wobei Molmasse im Gegensatz zu Albumin renal retiniert wird und im Blut akkumuliert.

**Diagnostische Wertigkeit.** Auf Grund der starken interindividuellen Variationen der PCHE-Aktivität ist eine einmalige PCHE-Bestimmung ohne Aussage für Syntheseleistung der Leber. In der Verlaufskontrolle reagiert das Enzym wegen seiner Halbwertszeit empfindlicher als ▶ **Albumin** aber unempfindlicher als hepatogene ▶ **Gerinnungsfaktoren**, z.B. ▶ **Thromboplastinzeit** (Quick-Test) und ▶ **Colombi-Index**.

**Literatur.** Working group on enzymes (1992) Proposal of standard methods for the determination of enzyme catalytic concentrations in serum and plasma at 37 °C II. Cholin-

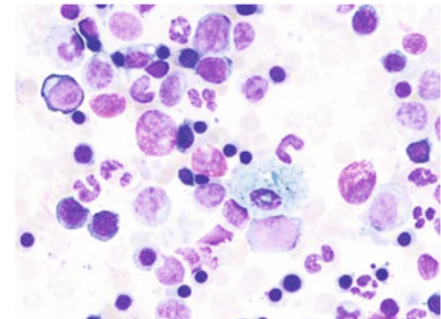
esterase (acetylcholine acylhydrolase, EC 3.1.1.8). Eur J Clin Chem Clin Biochem 30:163–170

## Pseudo-Gaucher-Zelle

**Englischer Begriff.** pseudo Gaucher cell

**Definition.** Glukozerebrosid-speichernder Histiozyt bei Leukosen.

Die Pseudo-Gaucher-Zelle ist ein Glukozerebrosid speichernder Histiozyt (▶ **Makrophagen**) mit einem kleinen Kern, der vor allem bei der CML aber auch anderen Leukämien im Knochenmark nachweisbar ist. Bei dem Glukozerebrosid handelt es sich um die phagozytierten Überreste der leukämischen Zellpopulation. Die Speicherung erfolgt dabei in den Mitochondrien der Pseudo-Gaucher-Zelle, die der Zelle ein streifiges Aussehen wie zerkrümeltes Seidenpapier gibt.



**Pseudo-Gaucher-Zelle · Abb. 1** Pseudo-Gaucher-Zelle mit typischen hellblau erscheinenden Einschlüssen im Knochenmark bei einer CML, 630× MGG-Färbung

**Literatur.** Boll I (1991) Knochenmark-Zytologie. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzellendiagnostik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 294

## Pseudogen

**Englischer Begriff.** pseudogene, dead sequence

**Definition.** Eine DNA-Sequenz mit signifikanter Homologie zu einem anderen, biologisch aktiven ▶ **Gen**

Ein Pseudogen trägt jedoch ▶ **Mutationen**, die seine Expression verhindern. Sie entstehen meist dadurch, dass bestimmte Genbereiche in der Zelle amplifiziert und Kopien des amplifizierten Gens durch Mutationsereignisse inaktiviert werden.

## Pseudokreatinine

**Synonym(e).** Nicht-Kreatinin-Chromogene

**Englischer Begriff.** non creatinine Jaffé-reacting chromogens

**Definition.** Ca. 50 Substanzen, die als Störgrößen der chemischen Bestimmung von ▶ **Kreatinin** in der ▶ **Jaffé-Reaktion** mit alkalischem Pikrat eine positive Reaktion ergeben und damit die analytische Spezifität dieser Bestimmungsmethode reduzieren.

Wichtige Pseudokreatinine sind Glukose, Fruktose, Harnsäure, Bilirubin, Proteine, Pyruvat, Ketonkörper wie

**Pseudocholinesterase · Tab. 2.** Aktivitätsveränderungen der Pseudocholinesterase im Serum

Hypocholinesterasämie	Hypercholinesterasämie
<b>Hepatopathien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Chronische Hepatitis</li> <li>● Leberzirrhose</li> <li>● Lebermalignome</li> <li>● Stauungsleber</li> <li>● Leberabszess</li> </ul> <b>Dystrophie/Malnutrition</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Kwashiorkor</li> <li>● Malabsorption</li> </ul> <b>Cholinesteraseinhibitoren</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Physostigmin, Neostigmin, Cyclophosphamid, organ. Phosphorsäureester</li> </ul> <b>Atypische Cholinesterasen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Niedrige Dibucainzahl (&lt;76)</li> </ul> <b>Gravidität (2. Trimenon bis 6 Wochen post partum)</b>	<b>Proteinverlustsyndrom</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Nephrotisches Syndrom</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Exsudative Enteropathie</li> </ul> <b>Unkomplizierte (alkoholische) Fettleber</b>
<b>Verschiedene Zustände</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Dermatomyositis, Polymyositis</li> <li>● Hypothyreose</li> <li>● Myokardinfarkt</li> <li>● Schwere Anämien</li> <li>● Malignome</li> <li>● Chronische Infekte, Entzündungen (z.B. Darm)</li> <li>● Septikämie, Urämie</li> <li>● Tetanus</li> <li>● Verbrennungen</li> <li>● Diabetische Azidose</li> <li>● Post operationem</li> <li>● Antikonzeptiva, Monoaminoxidaseinhibitoren, Glukokortikoide, Cyclophosphamid u.a.</li> </ul>	<b>Funktionelle Hyperbilirubinämie</b> <b>Hypertriglyceridämie</b> <b>Adipositas</b> <b>Diabetes mellitus</b>

Acetessigsäure und Aceton (daher u. a. falsch erhöhte Kreatininkonzentrationen bei Hungerzuständen und diabetischer Stoffwechsellaage), Ascorbinsäure (wichtig bei Kreatininbestimmung im Urin), eine Reihe von Cephalosporinen (Cefoxitin, Cephalotin, Cefatril, Cefazolin), Methyldopa und Nitrofurantoin.

Maßnahmen zur Erhöhung der Spezifität der chemischen Reaktion sind u. a. Proteinfällung oder Dialyse sowie Extraktion mit Fullererde (Lloyd's-Reagenz = Aluminiumsilikat), die jedoch arbeitsintensiv und nicht mechanisierbar sind. Deshalb ist die häufigste Variante, weil mechanisierbar, die kinetische Jaffé-Reaktion. In der frühen Reaktionsphase (ca. 20 Sekunden) reagieren vorwiegend die „schnellen“ Pseudokreatinine, in der mittleren Phase (ca. 25–60 Sekunden) nahezu ausschließlich das Kreatinin und in der späten Phase die „langsamen“ Pseudokreatinine. Die Überwachung der Temperatur- und pH-Konstanz ist wichtig für diese Methode, jedoch ist auch sie nicht störungsfrei, da erhöhend  $\alpha$ -Ketosäuren und erniedrigend Bilirubin und seine Derivate Einfluss nehmen. Spezifischer (aber auch kostenintensiver) als die Jaffé-Methoden(-Varianten) sind enzymatische Verfahren der Kreatininbestimmung. Jedoch werden auch diese u. a. durch hohe Konzentration von Bilirubin, Glukose, Aminosäuren, Ammoniak und Ascorbinsäure und einige Medikamente gestört. Referenzmethoden sind die Isokratische HPLC und GC/MS.

Das Ausmaß der Störung der Jaffé-Reaktionen durch Pseudokreatinine ist stark von der gewählten Methodenmodifikation abhängig. Im Bereich von 18–88  $\mu\text{mol/L}$  (0,2–1,0 mg/dL) wird Kreatinin im Median um 20 % zu hoch, mit ansteigenden Kreatininwerten nur noch um etwa 5 % zu hoch gemessen. Die geringste Störanfälligkeit zeigt neben den enzymatischen Methoden und den Referenzmethoden die Fullererde-Methode.

**Literatur.** Lawson N, Lang T, Broughton A et al (2002) Creatinine assays: time for action? *Ann Clin Biochem* 39:599–602

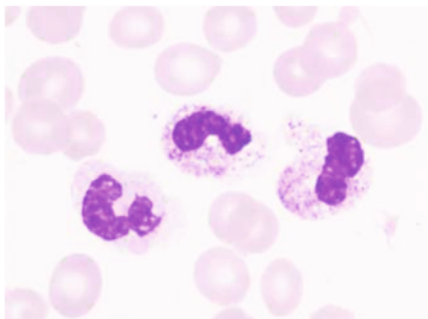
## Pseudo-Pelger-Zelle

**Synonym(e).** Pelgroider Granulozyt

**Englischer Begriff.** pseudo Pelger cell

**Definition.** Neutrophiler Granulozyt mit plumpem mono- bis bilobulärem Kern bei einem erworbenem Granulozytendefekt.

**i** Die Pseudo-Pelger-Zelle ist ein reif erscheinender Granulozyt mit einem plumpen, sehr dichten, kondensierten Kernchromatin. Die Zelle erinnert morphologisch an die Pelger-Zelle bei der hereditären Huet-Pelger-Zellano-



**Pseudo-Pelger-Zelle · Abb. 1** Pseudo-Pelger-Zellen, 1000 $\times$  MGG-Färbung

malie, ist aber insgesamt größer und hat einen etwas lockeren Kern. Pseudo-Pelger-Zellen sind ein Begleitphänomen bei verschiedenen Erkrankungen, wobei sie ein Hinweis auf toxisch-infektiöse Prozesse oder auf ein beginnendes myelodysplastisches Syndrom sind. Auch bei Leukosen können Pseudo-Pelger-Zellen nachgewiesen werden.

**Literatur.** Theml H, Diem H, Haferlach T (2002) Taschenatlas der Hämatologie. 5. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 40–41

## Pseudothrombozytopenie

► Antikoagulanzen

## Pseudozylinder

► Zylinder

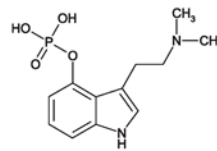
## Psilocin

► Psilocybin

## Psilocybin

**Englischer Begriff.** psilocybin

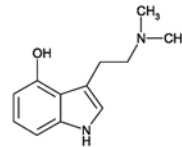
**Definition.** Halluzinogen



**Psilocybin · Abb. 1**

**Molmasse.** 204,37 g (Psilocin); 284,25 g (Psilocybin)

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Psilocybin und Psilocin sind in einigen Pilzen (*Psilocybe mexicana*; Deutschland: *Panaeolus subbalteatus*, *Stropharia coronilla*) enthalten. Die Substanzen werden meist durch absichtlichen Verzehr dieser Pilze zugeführt. Im Organismus wird Psilocybin rasch zu Psilocin dephosphoryliert, das anschließend zu 65 % glukuronidiert wird. Im Urin findet sich zu 80 % Psilocin in konjugierter Form.



**Psilocybin · Abb. 2** Psilocin

**Funktion und Pathophysiologie.** Unter Psilocin treten neben Halluzinationen, Euphorie, aber auch Angst und Panik auf.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Plasma, Urin

**Analytik.** HPLC zum Nachweis von Psilocin im Urin (nach Glukuronidspaltung), GC zur Bestimmung von Psilocin im Plasma und Urin (nach Glukuronidspaltung).

**Indikation.** Verdacht auf Einnahme von Psilocybin oder Psilocin bzw. Verzehr von sog. Rauschpilzen (► Pilze, als Rauschmittel).



**Interpretation.** Wegen der raschen Metabolisierung lässt sich im Organismus nur Psilocin nachweisen.

**Literatur.** Käferstein H, Sticht G, von Meyer L et al (2002) Psilocybin/Psilocin. In: Külpmann WR (Hrsg) Klinisch-toxikologische Analytik. Wiley-VCH, Weinheim, S 398–402

## Psychogene Pilze

► Pilze, als Rauschmittel

## Pteridin

► Folsäure; Biopterin

## Pteroylmonoglutaminsäure

► Folsäure

## PTH

► Parathormon

## PTH rapid, -Schnelltest

► Parathormon, intraoperatives

## PTH-intakt

► Parathormon

## PTHrP

► Parathormon-related Peptide

## PTT

► Thromboplastinzeit, partielle aktivierte

## PTWI-Wert

**Englischer Begriff.** provisional tolerable weekly intake

**Definition.** Der PTWI-Wert gibt diejenige Menge eines Schadstoffs an, die vom Menschen pro Woche lebenslang ohne gesundheitliche Risiken aufgenommen werden kann.

**i** In Ermangelung von direkt am Menschen gewonnenen Erkenntnissen wird aus Tierversuchen die duldbare tägliche Aufnahmemenge (DTA, engl. acceptable daily intake ADI) ermittelt. Für Stoffe mit langsamer Pharmakokinetik und Neigung zur Akkumulation im Körper, wie Schwermetalle, wird die Aufnahmemenge über einen Zeitraum von einer Woche gemittelt. Die PTWI-Werte werden von der WHO festgelegt.

**Literatur.** Hapke H-J (1999) Ableitung von Grenzwerten (Umweltstandards) – Lebensmittel. In: Wichmann HE, Schlipkötter HW, Fülgraff G (Hrsg) Handbuch der Umweltmedizin. ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg/Lech, III-1.3.6

## PTZ

► Thrombinzeit

## Pufferkapazität

**Englischer Begriff.** buffer value

**Definition.** Die Pufferkapazität bewertet quantitativ die Fähigkeit eines Puffers, pH-Änderungen bei Zugabe von Säure oder Base möglichst klein zu halten.

**i** Die Pufferkapazität  $\beta$  ist die Menge an Base oder Säure in mmol, die nötig ist, um den pH-Wert in einer Lösung um eine Einheit zu ändern. Sie ist abhängig von

- der Gesamtkonzentration des Puffersystems
- dem pH der Lösung.

Der höchste Wert wird erreicht, wenn  $\text{pH} = \text{pK}$  ist, wenn also die Konzentrationen von Basen- und Säurekomponente gleich groß sind. Mit steigender Entfernung von  $\text{pK}$  nimmt  $\beta$  schnell ab. Eine exakte Bestimmung erfordert Titration in kleinen Schritten. Dem entsprechend wird  $\beta$  als Differentialquotient ausgedrückt:

$$\beta = \frac{d_{\text{Base}}}{d_{\text{pH}}}$$

## Puffersystem

► Säure-Basen-Stoffwechsel

## Pulsfeld-Gelelektrophorese

**Synonym(e).** Wechselfeld-Gelelektrophorese

**Englischer Begriff.** pulsed field gradient electrophoresis

**Definition.** Gelelektrophoretische Analysemethode zur Auftrennung größerer DNA-Fragmente in einem sich in der Richtung wechselnden elektrischen Feld

**Physikalisch-chemisches Prinzip.** Die konventionelle ► **Elektrophorese** von DNA (► **Agarose-Gelelektrophorese**) basiert auf einem Molekularsiebeffekt und ermöglicht daher nur eine Separation mit geringer Trennschärfe in großen Molekulargewichtsbereichen (> 30 kbp). Dadurch werden Gemische hochmolekularer DNA-Lösungen nur unzureichend aufgetrennt. Bei der Pulsfeld-Gelelektrophorese, die erstmals 1984 beschrieben wurde, wird nicht ein konstantes elektrisches Feld angelegt, sondern die Richtung des elektrischen Feldes wechselt (pulsiert) periodisch während der Elektrophorese in zwei verschiedenen orthogonal zueinander stehenden Richtungen. Sind die DNA-Moleküle bei der konventionellen Gelelektrophorese entlang des elektrischen Feldes ausgerichtet, so wird bei der PFGE ausgenutzt, dass die Moleküle beim Wechseln der Feldrichtung ihre globuläre (relaxierte) Form einnehmen können und sich anschließend in Richtung des neuen Feldes ausrichten. Dabei ist die Relaxation und erneute Orientierung abhängig von der Molekülgröße. Größere Moleküle benötigen proportional mehr Zeit und die Zeit, die ihnen zur Wanderung im Feld zur Verfügung steht, ist dementsprechend geringer als die für kleinere Moleküle.

**Einsatzgebiet.** Mit dieser Methode ist es möglich, DNA-Fragmente bis zu einer Länge von 2000 kbp aufzutrennen. Hauptsächliches Einsatzgebiet ist die Analyse von großen DNA-Fragmenten, wie sie z.B. bei der ► **Restriktionsfragment-Längenpolymorphismus-Analyse** auftreten können.

**Untersuchungsmaterial.** Meist genomische DNA, die durch ► **Restriktionsenzyme** vorbehandelt wurde

**Instrumentierung.** Siehe Gelelektrophorese

**Spezifität.** Siehe Gelelektrophorese.

**Sensitivität.** Siehe Gelelektrophorese.

**Fehlermöglichkeit.** Siehe Gelelektrophorese

**Praktikabilität/Automatisierung/Kosten.** Siehe Gelelektrophorese

**Bewertung/Methodenhierarchie (allg.).** Siehe Gelelektrophorese

**Literatur.** Lottspeich F, Zorbas H (1998) Bioanalytik. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin  
Schwartz DC, Cantor CR (1984) Separation of Yeast Chromosomal-Sized DNAs by Pulsed Field Gradient Gel Electrophoresis. *Cell* 37:67–75

## Punkt, stöchiometrischer

▶ Titration

## Punkt von Liquor (CSF)

▶ Liquor-Gewinnung (lumbal, ventrikel, SOP, Punktion)

## Punktmutation

**Definition.** Bezeichnung für eine Änderung der Erbinformation als Ergebnis einer Substitution, Addition, Deletion oder ▶ **Inversion** eines einzigen DNA-Basenpaares.

① Durch Hinzufügen oder Entfernen eines ▶ **Nukleotids** entsteht eine Leserastermutation. Als Folge eines Nukleotidaustausches kann entweder eine Missense-▶ **Mutation** (Austausch einer Aminosäure), Nonsense-Mutation (verkürztes ▶ **Genprodukt**) oder aufgrund der Degeneration des ▶ **genetischen Codes** eine Gleichsinn-Mutation (konservative Mutation, Austausch führt zu keiner Aminosäureveränderung) entstehen.

## Punktschätzung

▶ Schätzer

## Punktwolke

**Englischer Begriff.** scatter plot

**Definition.** Die Punkt wolke ist eine grafische Darstellung von Wertepaaren in einem Koordinatensystem.

① Trägt man die eine Variable X auf der Abszisse und die andere Variable Y auf der Ordinate eines X,Y-Koordinatensystems ab und liegen Beobachtungspaare von  $1 \leq i \leq n$  Beobachtungseinheiten vor, so besteht die Punkt wolke aus den Punkten  $(x_i, y_i)$ .

Es ist zweckmäßig, vor Durchführung einer Korrelations- bzw. Regressionsanalyse die Punkt wolke zu zeichnen, um zu entscheiden, ob und in welcher Art die Berechnung zu sinnvollen Ergebnissen führt. Insbesondere kann auf den Typ der zu schätzenden Regressionsfunktion geschlossen werden.

**Literatur.** Rasch D (1988) Biometrisches Wörterbuch. Verlag Harri Deutsch, Frankfurt am Main

## Purin

**Englischer Begriff.** purine

**Definition.** Heterozyklische, stickstoffhaltige Ringverbindung, die das Grundgerüst der, in der DNA und RNA vorkommenden, ▶ **Basen** Adenin und Guanin darstellt

## Purine

**Englischer Begriff.** purines, purine bases

**Definition.** Stickstoffhaltige Basen, die zusammen mit Pentosen und einer Phosphat-Gruppe Nucleotide bilden (Inosin, Adenosin, und Guanosin). Nucleotide sind das Skelett der Nucleinsäuren.

① Purin-Nucleotide sind essentielle zelluläre Bestandteile und spielen eine große Rolle bei dem Energie-Transfer, der Stoffwechselregelung und in der DNA- und RNA-Synthese. Der Purin-Stoffwechsel kann als ein Drei-Wegesystem betrachtet werden:

- Biosynthese (de novo Weg): Bildung von Phosphoribosylpyrophosphat als Ausgangsverbindung für die Synthese von Inosin, Guanosin und Adenosin.
- Abbauweg zur Bildung von Harnsäure als Endprodukt.
- 'Salvage Pathway' bei dem die mit der Nahrung aufgenommenen oder als Abbauprodukte entstehende Basen (Guanin, Hypoxanthin und Adenin) wieder zu Nucleotidphosphat-Verbindungen umgewandelt werden.

Die Analyse von Purinen in Körperflüssigkeiten erfolgt mit Hilfe der HPLC unter Diodenarray-Detektion. Diese Analyse dient in erster Linie der Diagnose von angeborenen Purinstoffwechselerkrankungen. Diese sehr seltenen Stoffwechselstörungen kommen in allen drei o.g. Stoffwechselwegen vor: z.B. Adenylosuccinase-mangel (im de novo Weg); Muskel Myoadenylat-Deaminase-Mangel (Abbauweg) und M. Lesch-Nyhan, Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase-Mangel (im 'Salvage Pathway').

**Literatur.** Lesch M, Nyhan WL (1964) A Familial Disorder of Uric Acid Metabolism and Central Nervous System Dysfunction. *Am J Med* 36:561–570

Simmonds HA, Duley JA, Davies PM (1991) Analysis of purines and pyrimidines in blood, urine and other physiological fluids. In: Hommes FA (ed) *Techniques in Diagnostic Human Biochemical Genetics: A Laboratory Manual*. Wiley-Liss, New York, pp 397–424

Van den Berghe G, Vincent MF, Jaeken J (1997) Inborn Errors of the Purine Nucleotide Cycle: Adenylosuccinase Deficiency. *J Inherit Metab Dis* 20:193–202

## Purinnucleosid-phosphorylase

▶ Inosin

## Purkinjezell-Antikörper Typ 2

▶ Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene

## Purple Haze

**Definition.** Straßennamen/Deckname für LSD (▶ **Straßennamen**, von Drogen: LSD).

## <sup>131</sup>I-PVP-Test

▶ Gordon-Test

## PVD

▶ Desoxypyridinolin

## Pyknometer

**Synonym(e).** Kapillarpyknometer

**Englischer Begriff.** pycnometer

**Definition.** Gefäß mit exakt definiertem Volumen zur Dichtebestimmung von (zumeist) Flüssigkeiten.

① Es handelt sich um sehr genau kalibrierte Volumensgefäße unterschiedlicher Form mit einem eine Kapillare enthaltenden Schließstopfen, die bei einer gegebenen Temperatur mit einem sehr genau definierten Volumen einer Flüssigkeit gefüllt werden können. Pyknometer werden gewöhnlich zur Dichtebestimmung von Flüssigkeiten eingesetzt. Dies erfolgt in folgenden Schritten:





Pyknometer · Abb. 1 Pyknometer mit Kapillarstopfen

- Temperierung des Pyknometers auf die auf dem Gefäß angegebene Temperatur (z.B. 20 °C).
- Massebestimmung des Pyknometers (Hauptgefäß + Kapillarstopfen) durch Wägen auf einer Präzisionswaage.
- Befüllung des Pyknometers mit entsprechend temperierter Flüssigkeit und zwar so, dass Hauptgefäß und bei dem folgenden Aufsetzen des Schliffstopfens dessen Kapillare ohne Luftblasen und vollständig gefüllt sind.
- Entfernen evtl. aus der Schliffstopfenkapillare ausgetretener Flüssigkeit mit einem Fließpapier. Je vorsichtiger bei der Befüllung gearbeitet wird, d.h. je weniger die Außenwände des Pyknometers mit Flüssigkeit benetzt werden, umso genauer ist das Analysenergebnis.
- Erneute Massebestimmung des (jetzt gefüllten) Pyknometers durch Wägen.
- Massedifferenzberechnung und unter Hinzuziehung des Flüssigkeitsvolumens Berechnung der Dichte der Flüssigkeit (z.B. g/mL).

Die Dichtebestimmung mit einem Pyknometer ist, bei richtiger Durchführung, äußerst genau und kann als Referenzmethode bezeichnet werden.

Pyknometer werden im klinisch-chemischen Labor eher selten und dann für Spezialuntersuchungen, z.B. Bestimmung der Dichte von Punktaten eingesetzt. Zähle Punktate können jedoch zu Volumen- und dadurch Bestimmungsfehlern führen, wenn z.B. die Kapillare nicht vollständig gefüllt werden kann. Urindichtebestimmungen erfolgen heute zumeist mit Hilfe von ▶ **Teststreifen**.

**Literatur.** Hallmann L (1980) Klinische Chemie und Mikroskopie. 11. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

## Pyramidon-Probe

**Englischer Begriff.** pyramidon-test

**Definition.** Heute nicht mehr gebräuchliches Nachweisverfahren von Hämoglobin (und Myoglobin) im Urin.

**i** Die Anwesenheit von ▶ **Hämoglobin** und ▶ **Myoglobin** im Urin führt nach Zugabe von Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) und einer ethanolischen Pyramidonlösung zu einer sofortigen Blau-Violett-färbung. Verzögerte Farbentwicklung spricht für schwach-positive Reaktion. Wie Hämoglobin so reagiert auch Myoglobin als Pseudoperoxidase positiv.

**Literatur.** Hallmann L (1980) Klinische Chemie und Mikroskopie. 11. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

## Pyrethroide

**Definition.** Insektizide

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Pyrethroide werden über Haut oder Schleimhaut aufgenommen oder auch inhalativ über Schwebestaub. Im Organismus werden sie durch Hydrolyse und Hydroxylierung in 3-Phenoxibenzoesäure (3-PBA) und Cyclopropancarbonsäure überführt. Die Konjugate der Metabolite erscheinen im Urin.

**Halbwertszeit.** 2,5 bis 12 h (Plasma)

**Pathophysiologie.** Bei Vergiftung treten Sensibilitätsstörungen auf, aber auch Erbrechen und evtl. Krämpfe. Schwere Vergiftungen wurden in Deutschland nicht beobachtet. Gelegentlich treten Mischintoxikationen von Organophosphaten und Pyrethroiden auf.

**Untersuchungsmaterial.** Urin

**Analytik.** GC-MS nach Hydrolyse der Konjugate. Plasmakonzentration: Bei nicht exponierten Personen soll die 3-PBA-Konzentration unter 0,7 µg/L Urin liegen. Angaben über toxische oder letale Konzentrationen fehlen.

**Bewertung.** Verdacht auf Intoxikation

**Literatur.** Geldmacher-von Mallinckrodt M, Degel F, Daldrup T et al (2002) Pestizide. In: Külpmann WR (Hrsg) Klinisch-toxikologische Analytik. Wiley-VCH, Weinheim, S 451–499

## Pyridinolin-(Crosslinks)

▶ Desoxyypyridinolin

## Pyridoxalphosphat

▶ Vitamin B<sub>6</sub>

## Pyridoxamin

▶ Vitamin B<sub>6</sub>

## Pyridoxin

▶ Vitamin B<sub>6</sub>

## Pyrimidin

**Englischer Begriff.** pyrimidine

**Definition.** Heterozyklische, stickstoffhaltige Ringverbindung, die das Grundgerüst der, in der DNA und RNA vorkommenden, ▶ **Basen** Cytosin, Thymin und Uracil darstellt

## Pyrimidine

**Englischer Begriff.** pyrimidines, pyrimidine bases

**Definition.** Stickstoffhaltige Basen, die zusammen mit Pentosen und einer Phosphat-Gruppe Nukleotide bilden (Uridin, Cytidin, und Thyminid). Nukleotide sind das Skelett der Nucleinsäuren.

**i** Ähnlich wie ▶ **Purine**, kann der Stoffwechsel von Pyrimidinen als ein Drei-Wegesystem betrachtet werden:

- Biosynthese (de novo Weg): Bildung von Carbamoylphosphat als Ausgangsverbindung für die Synthese von Uridin, Cytidin und Thyminid.

- Abbaueweg mit Bildung von  $\beta$ -Alanin und  $\beta$ -Aminoisobuttersäure und schließlich den Komponenten des Zitronensäure-Zyklus.
- 'Salvage Pathway' für die Rückbildung von Nukleotiden durch entsprechende Kinasen.

Die Analyse von Pyrimidinen in Körperflüssigkeiten erfolgt mit Hilfe der HPLC unter Diodenarray-Detektion. Diese Analyse dient in erster Linie zur Diagnose von angeborenen Pyrimidinstoffwechselerkrankungen. Zur endgültigen Diagnose ist allerdings die Bestimmung der organischen Säuren mittels GC-MS und die *In-vitro*-Protonen-Kernspin-Spektroskopie erforderlich. Diese sehr seltenen Stoffwechselstörungen kommen bisher nur in zwei der drei oben beschriebenen Stoffwechselwege vor: z.B. Hereditäre Orotacidurie (im de novo Weg); Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel (Abbaueweg) und in dem vor kurzem beschriebenen  $\beta$ -Ureidopropionase-Mangel (Abbaueweg).

Viele Medikamente enthalten Pyrimidin-ähnliche Verbindungen. Dies führt zu Artefakten bei der Analyse der Pyrimidine (und Purine). Beispielhaft ist der Einsatz von Zidovudin als prophylaktische Behandlung neugeborener Kinder HIV-positiver Mütter.

**Literatur.** Löffler M, Fairbanks LD, Zameit E, Marinaki AM, Simmonda HA (2005) Pyrimidine pathways in health and disease. *Trend Molec Med* 11:430-437

Van den Bergh G, Vincent MF, Marie S (2000) Disorders of Purine and Pyrimidine Metabolism. In: Fernandes J, Saudubray J-M, van den Bergh G (eds) *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. 3rd edn. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, pp 354-368

## Pyroglutaminsäure

▶ 5-Oxoprolin

## Pyrolyse

**Synonym(e).** thermische Zersetzung

**Englischer Begriff.** pyrolysis

**Definition.** Bezeichnung für die thermische Umwandlung komplizierter Verbindungen bei hoher Temperatur.

**i** von griech.: pyr = Feuer und lyo, lyein = lösen. Die thermische Umwandlung von Stoffen bei hohen Temperaturen geht mit dem Bruch chemischer Bindungen einher, wobei aus komplizierten Verbindungen kleinere und eventuell einfacher gebaute Moleküle entstehen. Oftmals ist das entstehende Verteilungsmuster der Zersetzungsprodukte für den Ausgangsstoff charakteristisch. Im analytischen Bereich kann die Pyrolyse in Verbindung mit anderen Verfahrenstechniken (z. B. ▶ **Massenspektrometrie**, ▶ **Gaschromatographie**) zur Identifizierung einer Substanz ausgenutzt werden. Pyrolytische Reaktionen treten auch beim Backen, Grillen und Frittieren auf. Ebenso enthält der Tabakrauch zahlreiche Produkte, die durch Pyrolyse hervorgegangen sind.

**Literatur.** Falbe J, Regitz M (1992) *Römpp Chemie Lexikon*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

## Pyrophosphat-Kristalle

▶ Calciumpyrophosphat-dihydrat-Kristalle

## Pyrophosphat-Sequenzierung

▶ Pyro-Sequenzierung

## Pyro-Sequenzierung

**Synonym(e).** Pyrophosphat-Sequenzierung; PPI-Sequenzierung

**Englischer Begriff.** pyrosequencing

**Definition.** Enzymatische Methode zur Bestimmung der Basenabfolge eines DNA-Stranges, bei der das freierwerdende Pyrophosphat über eine Lichtreaktion gemessen wird.

**i** Von dem zu sequenzierenden DNA-Strang wird zunächst mittels ▶ **Polymerase-Kettenreaktion (PCR)** und Einsatz eines Biotin-markierten Oligonukleotids als ▶ **Primer** ein DNA-Doppelstrang erzeugt. Nach ▶ **Denaturierung** wird dieser durch Bindung an Streptavidin isoliert und dient nach Zugabe eines Sequenzier-▶ **Primers** als Template in der eigentlichen Sequenzier-Reaktion. Zur Bestimmung der ▶ **Basen**-Abfolge werden nacheinander die vier Desoxynukleotid-Triphosphate zugesetzt. Ist das Desoxynukleotid komplementär zu dem Template-Strang wird es eingebaut. Es entsteht Pyrophosphat (PPi), das durch eine zugesetzte ATP-Sulfurylase quantitativ zu ATP umgesetzt wird. Dieses wiederum dient dem Enzym ▶ **Luciferase** als Energiequelle zur Umsetzung von Luciferin zu Oxiluciferin. Bei dieser Reaktion wird proportional zur gebildeten Menge ATP sichtbares Licht freigesetzt, das mit einer Photodiode oder einer Kamera registriert wird. Nicht verbrauchte Desoxynukleotide werden durch die Apyrase abgebaut, ein weiterer Sequenzierzyklus kann erfolgen. Automatisiert kann diese Sequenziermethode im sog. Pyro-Sequencer durchgeführt werden.

**Literatur.** Ronaghi M, Karamohamed S, Pettersson B, Uhlen M, Nyren P (1996) Real-time DNA sequencing using detection of pyrophosphate release. *Anal Biochem* 242:84-89

Ronaghi M, Uhlen M, Nyren P (1998) A sequencing method based on real-time pyrophosphate. *Science* 281:363-365.

## 2-Pyrrolidon-5-carbonsäure

▶ 5-Oxoprolin

## Pyruvat

**Synonym(e).** Brenztraubensäure

**Englischer Begriff.** pyruvate, pyruvic acid

**Definition.** Die Vollblutkonzentration des überwiegend als Endprodukt der Glykolyse anfallenden Pyruvats wird meistens in Verbindung mit ▶ **Laktat** zur Kalkulation der Laktat-Pyruvat-Ratio bestimmt, um den Gewebeoxidationsstatus abzuschätzen.

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Pyruvat ist ein zentraler Metabolit des Intermediärstoffwechsels, der auf drei Wegen gebildet wird:

- Hauptanteil entsteht als Endprodukt der Glykolyse (Embsden-Meyerhof-Stoffwechselweg), bei dem unter Energiegewinnung (ATP) Glukose über 10 Schritte zu Pyruvat abgebaut wird
- durch Oxidation von Laktat in der Laktatdehydrogenase-katalysierten Reaktion
- aus den Aminosäuren Alanin, Glycin, Serin, Cystein und Threonin durch Dehydrogenierungs- und Transaminierungsreaktionen.

Pyruvat wird nach oxidativer Decarboxylierung durch den multifunktionalen Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex zu Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA) umgewandelt, welches in den Zitronensäurezyklus (Tricarbonsäurezyklus, Krebs-Zyklus) eingeschleust wird, der einen wesentlichen



Teil des Energiebedarfs der Zelle deckt. Weiterhin kann Pyruvat zu Oxalacetat unter Verbrauch von CO<sub>2</sub> und ATP durch die Pyruvat-Carboxylase umgewandelt werden, eine Reaktion, die die erste Stufe der Glukoneogenese darstellt.

**Funktion und Pathophysiologie.** Der zentralen Position von Pyruvat im Intermediärstoffwechsel entsprechend ist die Pyruvatkonzentration im Vollblut für die Beurteilung des intermediären Stoffwechselsatzes von Bedeutung, wobei prinzipiell Pyruvat zur Kalkulation der Laktat/Pyruvat-Ratio bestimmt wird. Damit ist durch diese Kenngröße eine globale Beurteilung des Geweboxidationsstatus (Redox-Status) möglich. Wenn Glykogenolyse und Glykolyse die mitochondriale Pyruvatoxidation zum Acetyl-Coenzym A übersteigen, kann es zu einer erheblichen Laktatakkumulation mit Ausbildung einer Laktatazidose kommen.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Arteriell oder venöses Vollblut. Bevorzugt ist arterielles Vollblut, Liquor.

**Präanalytik.** Probengewinnung aus der Arterie oder ungestauten Vene des nüchternen und ruhenden Patienten. Sofortige Enteiweißung durch eiskalte Perchlorsäure oder Verwendung von ► **Glykolysehemmern** ohne Enteiweißung. Bereits 5 min nach Blutentnahme ohne Enteiweißung und Glykolysehemmer ist ein Anstieg der Laktatkonzentration von 20 bis 30 % festzustellen. Nach Abzentrifugation kann der Überstand bei 4 °C 24 h aufbewahrt werden.

**Analytik.** Enzymatisch optischer Test gemäß folgender Reaktion:



Bei pH 7,5 liegt das Gleichgewicht der Reaktion auf der Seite des Laktats. Der NADH-Verbrauch ist der eingesetzten Pyruvatkonzentration proportional und kann photometrisch bei 334, 340 oder 365 nm bestimmt werden. Die Reaktion ist sehr spezifisch und einfach durchzuführen.

**Konventionelle Einheit.** mg/dL

**Internationale Einheit.** mmol/L

**Referenzbereich — Erwachsene.**

**Pyruvat · Tab. 1**

Venöses Blut	0,03 bis 0,10 mmol/L	0,3 bis 0,9 mg/dL
Arteriell Blut	0,02 bis 0,08 mmol/L	0,2 bis 0,7 mg/dL
Liquor	0,06 bis 0,19 mmol/L	0,5 bis 1,7 mg/dL

**Referenzbereich — Kinder.** siehe Erwachsene

**Indikation.** Es gibt nur wenige klinische Indikationen für die selektive Bestimmung von Pyruvat. Seine Bestimmung erfolgt überwiegend in Verbindung mit Laktat zur Kalkulation der Laktat-Pyruvat-Ratio.

- Bestimmung des Geweboxidationszustandes (Redox-Status)
- Differenzialdiagnose hereditärer organischer Acidurien (Pyruvatdehydrogenasemangel)
- Ätiologische Abklärung einer Laktatazidose.

**Interpretation.** Ursachen für erhöhte Konzentrationen sind:

- akute fortgeschrittene Beriberi-Krankheit
- Diabetes mellitus
- fortgeschrittene Lebererkrankungen
- maligne Hyperthermie
- Urämie
- schwere Herzinsuffizienz
- Schwermetallvergiftung (Arsen, Antimon, Gold, Quecksilber)
- Muskeldystrophie/Mitochondriopathie
- von Gierke's Krankheit.

**Diagnostische Wertigkeit.** Pyruvat kann ein wertvoller, ergänzender Parameter der Laktatbestimmung sein.

## Pyruvatkinase

**Synonym(e).** PK

**Englischer Begriff.** pyruvate kinase

**Definition.** Die Pyruvatkinase ist ein glykolytisches Enzym, welches die Umwandlung von Phosphoenolpyruvat zu Pyruvat katalysiert.

**Struktur.** Es existieren mehrere gewebspezifische Isoformen der Pyruvatkinase wie die M1-PK in Muskel- und Hirngewebe, L-PK in Leber- und Nierengewebe sowie R-PK in Erythrozyten. Während der Entwicklung von malignen Prozessen wurde die Expression einer tumorspezifischen M2-PK beschrieben.

Die Pyruvatkinase kann in tetramerer oder dimerer Form vorkommen.

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Die Pyruvatkinase ist ein ubiquitär vorkommendes Enzym der Glykolyse. Bei Hämolyse wird es vermehrt aus Erythrozyten freigesetzt.

**Funktion und Pathophysiologie.** Die Pyruvatkinase ist im Serum erhöht bei verschiedenen malignen Karzinomen insbesondere im fortgeschrittenen Stadium, außerdem bei Herzinfarkt, Infekten und Polytraumata.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Plasma

**Analytik.** Enzymatischer Test, Enzymimmunoassay (EIA)

**Konventionelle Einheit.** U/mL (KU/L)

**Indikation.** Allgemeiner Aktivitätsmarker bei malignen Tumoren

**Interpretation.** Stark erhöhte Werte der Pyruvatkinase finden sich im Serum bei metastasierten Karzinomen verschiedener Lokalisation, außerdem bei Herzinfarkt, Infekten und Polytraumata. Bei letzterem wird die Pyruvatkinase aus aktivierten Granulozyten freigesetzt. Gegenüber heute standardisiert eingesetzten Tumormarkern bietet die Pyruvatkinase keinen Vorteil für die Diagnostik von Tumorerkrankungen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Allgemeiner Aktivitätsmarker bei malignen Tumoren

**Literatur.** Diamandis E, Fritsche HA, Lilja H et al (2002) Tumor markers. Physiology, pathobiology, technology, and clinical applications. 1st edn. AACC Press, Washington DC

## Pyruvatkinase, in Erythrozyten

**Englischer Begriff.** pyruvate kinase, erythrocyte

**Definition.** Enzym, das die Konversion von Phosphoenolpyruvat zu Pyruvat katalysiert.

**i** Die Pyruvatkinase ist ein Enzym der anaeroben Glykolyse und katalysiert die Reaktion von 2-Phosphoenolpyruvat zu Pyruvat unter Übertragung der Phosphatgruppe auf ein ADP und Bildung von ATP. Das Enzym existiert in insgesamt vier Isoformen, wobei die Isoform PK-R in Erythrozyten vorkommt. Mutationen im PK-R-Gen, die mit einer verminderten Aktivität des Enzyms in den Erythrozyten einhergehen, führen zu hereditären nichtsphärozytischen hämolytischen Anämien. Es sind bis heute mehr als 100 verschiedene Mutationen im PK-Gen gefunden worden, wobei nur doppelt heterozygote oder homozygote Merkmalsträger klinische Symptome zeigen. Dabei ist der genaue Mechanismus, der schließlich zur Hämolyse führt, noch nicht aufgeklärt.

Die Diagnose führt über die Bestimmung der Enzymaktivität in den Erythrozyten, wobei meist Aktivitäten zwischen 5 bis 40 % der normalen Enzymaktivität gefunden werden. Die normale PK-R-Aktivität beträgt  $20,2 \pm 2,2$   $\mu\text{mol Substratumsatz/g Hb/min}$ . Im antikoagulierten Blut ist der Parameter bei  $+4$  °C 1 Woche stabil, nach Präparation des Hämolysates muss dieses jedoch sofort analysiert werden.

**Literatur.** Zanella A (2000) Red cell pyruvate kinase deficiency: from genetics to clinical manifestation. *Baillière's Clinical Haematology* 13:57–81

---

**PZ**

► Cholecystokinin · ► Pankreozym · ► Protein Z