

# K

---

## K

- ▶ [Ketamin](#)

---

## K15

- ▶ [Kx-Blutgruppensystem](#)

---

## Kachectin

- ▶ [Tumornekrosefaktor- \$\alpha\$](#)

---

## Kadmium

- ▶ [Cadmium](#)

---

## Kageyama-Reaktion

- ▶ [Harnsäure](#)

---

## Kalibration, innere

- ▶ [Standard, interner](#)

---

## Kalibrator

- ▶ [Kalibriernormal](#)

---

## Kalibriernormal

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** calibrator

**Definition** Bei der Kalibrierung verwendetes Normal (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

### Literatur

Brinkmann B (2012) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 4. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

---

## Kalibrierung

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** calibration

**Definition** Tätigkeit, die unter festgelegten Bedingungen in einem ersten Schritt eine Beziehung zwischen den durch Normale zur Verfügung gestellten Größenwerten mit ihren Messunsicherheiten (s. ▶ [Messunsicherheit](#)) und den entsprechenden Anzeigen mit ihren beigeordneten Messunsicherheiten herstellt und in einem zweiten Schritt diese Information verwendet, um eine Beziehung herzustellen, mit deren Hilfe ein ▶ [Messergebnis](#) aus einer Anzeige erhalten wird (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

### Literatur

Brinkmann B (2012) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 4. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

## Kalium

O. Müller-Plathe

**Englischer Begriff** potassium

**Definition** Kalium (chemisches Symbol: K) ist mengenmäßig das wichtigste Kation des intrazellulären Raums mit großer Bedeutung für die neuromuskuläre Erregbarkeit.

**Molmasse** Relative Atommasse: 39,098.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Aufnahme und Bedarf: Tägliche Kaliumaufnahme mit der Nahrung etwa 1 mmol (ca. 39 mg) pro kg Körpermasse, also ca. 64–77 mmol (2,5–3,0 g). Mindestbedarf 25 mmol (ca. 1 g).

Bestand: Bei 70 kg Körpermasse etwa 3500 mmol (ca. 137 g), davon rasch austauschbar 2800 mmol (ca. 109 g).

Verteilung:

- Intrazellulärer Raum (IZR) 90 %
- Knochensubstanz 8 %
- Extrazellulärer Raum (EZR) 2 %

Die hohe intrazelluläre Kaliumkonzentration (im Skelettmuskel 160 mmol/L, im ► **Erythrozyten** 100 mmol/L) wird bewirkt durch die Na-K-ATPase, die  $K^+$  energieabhängig in das Zellinnere transportiert. Die Aufrechterhaltung des Konzentrationsgradienten ist Voraussetzung für die nervale Reizleitung und für die Kontraktilität von Herz- und Skelettmuskel.

Elimination: mit dem Urin >90 %, mit dem Stuhl <10 %.

**Funktion – Pathophysiologie** *Renale Ausscheidung* Das glomerulär filtrierte  $K^+$  wird zu 70–80 % im proximalen Tubulus und zu 10–20 % in der Henleschen Schleife reabsorbiert. Im distalen Tubulus wird  $K^+$  mithilfe der Na-K-ATPase im Austausch mit  $Na^+$  sezerniert. Dieser Vorgang wird vor allem durch die folgenden Faktoren beeinflusst:

- Extrazelluläre  $K^+$ -Konzentration: Hierdurch werden Unterschiede in der Kaliumzufuhr mit einer Anpassungsbreite von <10 mmol/Tag bei  $K^+$ -Mangel, bis zu mehreren Hundert mmol/Tag bei  $K^+$ -Überschuss, ausgeglichen.
- Plasma-pH: Alkalose führt in den Tubuluszellen zur Zunahme der zellulären  $K^+$ -Konzentration, damit zu erhöhter  $K^+$ -Ausscheidung und in vielen Fällen zur Hypokaliämie. Umgekehrt verhält es sich bei der Azidose.
- ► **Aldosteron**: Es stimuliert die aktive  $Na^+$ -Reabsorption und fördert dadurch die  $K^+$ -Sekretion. Jede Aktion der Funktionskette Renin → Angiotensin → Aldosteron →

distales Nephron (► **Wasserhaushalt**) beeinflusst daher auch den Kaliumstoffwechsel.

- Distal-tubuläre Harnflussmenge: Ist sie hoch, wie bei osmotischer Diurese oder Saluretikagabe, wird  $K^+$  vermehrt sezerniert. Ist sie stark erniedrigt, wie bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz, wird zu wenig  $K^+$  ausgeschieden.

*Kaliumverteilungsstörungen* Normalerweise ist das Plasmakalium gut mit dem Gesamtkalium des Organismus korreliert. Eine Veränderung um 1 mmol/L entspricht bei Hypokaliämie einem Kaliumdefizit von 200–400 mmol und bei Hyperkaliämie einem Kaliumüberschuss von 100–200 mmol. Das gilt jedoch nicht, wenn durch einen der folgenden Faktoren die normale Kaliumverteilung zwischen Extrazellularraum (EZR) und Intrazellularraum (IZR) gestört ist:

- Plasma-pH: Alkalose, sowohl metabolischer als auch respiratorischer Natur, führt zur Kaliumverschiebung in die Zellen und damit zur Hypokaliämie. Acidose, die metabolische stärker als die respiratorische, geht mit Kaliumaustritt aus den Zellen einher und führt damit zur Hyperkaliämie. Eine pH-Änderung um 0,1 vermindert bei der Alkalose oder erhöht bei der Acidose das Plasmakalium um etwa 0,5 mmol/L.
- ► **Insulin** fördert die Kaliumaufnahme in Muskel- und Leberzellen.
- ► **Katecholamine** stimulieren die zelluläre Kaliumaufnahme und steigern zudem über eine vermehrte Reninausschüttung die distal-tubuläre Kaliumsekretion.

*Folgen von Hypokaliämie*

- Skelettmuskulatur: Adynamie, Reflexabschwächung, schlaffe Lähmungen, Atemlähmung
- Abdominalorgane: Magen- und Darmatonie, paralytischer Ileus, Blasenentleerungsstörungen
- Myokard: (Tachy-)Arrhythmie, Verstärkung von Digitaliswirkungen, charakteristische EKG-Veränderungen (ST-Senkung, flache T-Welle, TU-Verschmelzung)
- Stoffwechsel: kaliopenische Alkalose. Kaliummangel im EZR führt zum Ausstrom von  $K^+$  aus dem IZR im Austausch mit  $Na^+$  und  $H^+$ . Die distale Tubuluszelle reagiert durch gesteigerter  $K^+$ -Reabsorption und vermehrter  $H^+$ -Sekretion mit der Folge einer metabolischen Alkalose.

*Folgen von Hyperkaliämie* Sie zeigen sich bevorzugt am Myokard durch bradykarde Rhythmusstörungen und Überleitungsstörungen. Abschwächung von Digitaliswirkungen. Im EKG QRS-Verbreiterung und hohe spitze T-Zacken. Kammerflimmern.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Für herkömmliche Messung als Gesamtkalium: Heparinplasma

oder Serum nach venöser Abnahme. Abtrennung von den Blutzellen innerhalb von 1 Stunde. Hämolytisches Material inakzeptabel! Wegen Kaliumaustritt aus den Thrombozyten bei der Gerinnung ( $\Delta K^+$  normalerweise 0,3–0,5 mmol/L, bei Thrombozytose bis 2,0 mmol/L) ist Heparinplasma das bevorzugte Material.

Für Messung als „Ionisiertes Kalium“: Heparinblut, am besten in einer mit lyophilisiertem, elektrolytadaptierten Heparin präparierten Plastikspritze abgenommen.

Urin: Einzelproben oder 24-Stunden-Sammelurin.

Weitere Flüssigkeiten: Sekrete, Dränageflüssigkeiten, Schweiß u. a. zur Feststellung von Elektrolytverlusten.

**Probenstabilität** Plasma, Serum: bei 25 °C und bei 4–8 °C 1 Woche, bei –20 °C 1 Jahr.

Heparinblut: Messung innerhalb 1 Stunde erforderlich.

**Präanalytik** Bei venöser Abnahme Stauung <2 Minuten; keine Muskelkontraktion. Kapillarblut ist wegen Kontamination mit Zellflüssigkeit ungeeignet für die  $K^+$ -Messung.

## Analytik

1. Flammenatomemissionsspektrometrie (FAES), „Flammenphotometrie“ (► [Flammenatomabsorptionsspektrometrie/-spektroskopie](#)): sehr zuverlässiges, mechanisierbares Verfahren mit geringen Reagenzienkosten. Kaum zu integrieren in klinisch-chemische Analysenautomaten. Sicherheitsauflagen wegen der Benutzung brennbarer Gase. Grundlage der IFCC-Referenzmethode.
2. ► [Ionenselektive Elektrode](#) nach Verdünnung der Probe (ISE, indirekt): Meistens mit Valinomycin beschickte Membranelektrode. Weit verbreitetes, zuverlässiges Routineverfahren, mechanisierbar und gut in Analysegeräte zu integrieren. Zur Differenzierung zwischen „direkter“ und „indirekter“ ISE siehe auch ► [Potenziometrie](#).
3. Enzymatische Methoden: photometrische Methode ► [Photometrie](#), ► [Spektrometrie/Spektroskopie](#), beruhend auf der Aktivierung von Pyruvatkinase (Berry et al. 1989) oder Tryptophanase (Kimura et al. 1992).
4. Ionophormethode: photometrische Methode mit Hilfe eines  $K^+$ -spezifischen makrozyklischen Ionophors, dessen Chromophoranteil bei Bindung von  $K^+$  an den Ionophoranteil sein Absorptionsspektrum ändert (Kumar et al. 1988).
5. ► [Ionenselektive Elektrode](#) im unverdünnten Heparinblut oder Heparinplasma (ISE, direkt): sehr schnelle Messung im Vollblut (<1 Minute), ohne den Aufwand der Zentrifugation und der Probendilution. Nicht geeignet für Messungen in anderen Flüssigkeiten. Siehe auch ► [Potenziometrie](#).

Die Methoden 3 und 4, die ohne zusätzliche Messeinrichtungen in Analysegeräte integriert werden können, sind wegen höherer Kosten weniger verbreitet.

Die Methoden 1–4 erfassen messtechnisch unmittelbar die molare Kaliumkonzentration im Plasma. Sie sind auf den Konzentrationsbereich im Plasma eingestellt. Bei Messungen in anderen Medien muss auf den Linearitätsbereich der Methode geachtet und ggf. die Verdünnung entsprechend angepasst werden.

Methode 5 erfasst messtechnisch die Aktivität des ionisierten Kaliums im Plasmawasser, also die molale Aktivität (► [Elektrolyte](#)). Durch ein entsprechendes Kalibrationsverfahren wird das Messsignal jedoch auf ein Plasma mit normalem Protein- und Lipidgehalt, also auf ein etwa 7,2 % größeres Verteilungsvolumen bezogen, um die Ergebnisse kompatibel mit denen der konventionellen Kaliumbestimmung zu machen. Es handelt sich also um eine „justierte Molalitätsmessung“, für die in Analogie zum ionisierten Calcium (► [Calcium, ionisiertes](#)) die Bezeichnung „ionisiertes Kalium“ eingeführt wurde. Im Prinzip bestehen zwischen Gesamtkalium und ionisiertem Kalium die gleichen Unterschiede wie zwischen den analogen Natriumgrößen. Sie würden sich beim Kalium jedoch nur in der 2. Dezimalstelle auswirken und sind daher klinisch bedeutungslos (► [Natrium](#)).

**Konventionelle Einheit** mval/L oder mEq/L.

**Internationale Einheit** mmol/L.

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit** 1.

**Referenzbereich – Erwachsene** Plasma: 3,5–4,5 mmol/L; Serum: 3,5–5,1 mmol/L; 24-Stunden-Sammelurin: 35–100 mmol/Tag.

**Referenzbereich – Kinder.** Serum: Neugeborene 3,7–5,9 mmol/L; Kleinkinder 4,1–5,3 mmol/L.

**Indikation**  $K^+$  im Plasma oder Serum: Bluthochdruck, Herzrhythmusstörungen, Nierenkrankheiten, endokrine Erkrankungen (Nebennieren, Hypothalamus), Störungen des ► [Säure-Basen-Stoffwechsel](#), Erbrechen, Durchfallerkrankungen, Entgleisung anderer ► [Elektrolyte](#), Einnahme von Diuretika und Laxantien, intensivmedizinische Überwachung.

$K^+$  im Urin: Klassifizierung der Hypo- und Hyperkaliämie.

**Interpretation** Ist von Bedeutung bei:

*Vorkommen der Hypokaliämie* Verminderte Kaliumzufuhr oder erhöhte gastrointestinale Verluste (Urin-Kalium <10 mmol/L):

- Fehlerhafte parenterale Ernährung
- Diarrhö, Ileus, Laxantienabusus

Kaliumverluste renaler Ursache (Urin-Kalium >30 mmol/L):

- Renal-tubuläre Acidose
- Diuretika, osmotische Diurese
- Mangel an resorbierbaren Anionen (▶ [Chlorid](#)) im Urin
- Überschuss an nicht resorbierbaren Anionen im Urin: Penicilline, Aminoglykoside, Cisplatin
- Hypomagnesiämie (▶ [Magnesium](#))
- Erhöhte Mineralokortikoidwirkung (▶ [Steroidhormone](#)): primärer und sekundärer Hyperaldosteronismus (▶ [Aldosteron](#)), Cushing-Syndrom (▶ [Kortiso](#)), Nierenarterienstenose, Bartter-Syndrom, Enzymdefekte (11 $\beta$ -Hydroxylasemangel, 17 $\alpha$ -Hydroxylasemangel (▶ [CYP450 11B1-Mutation](#))), Glycyrrhizinsäure-Abusus (Lakritze)

Kaliumumverteilung:  $K^+ \rightarrow$  IZR (Urin-Kalium unterschiedlich):

- Extrazelluläre Alkalose
- Erhöhte ▶ [Insulin](#)konzentration (Therapie des dekompensierten Diabetes mellitus, Insulinom)
- Erhöhte Katecholaminkonzentration (Stresshypokaliämie): Adrenalin (▶ [Katecholamine](#)), Isoproterenol
- Rapides Zellwachstum: akute myeloische Leukämie (siehe auch ▶ [Myeloblasten](#), ▶ [Myelozyten](#), ▶ [Knochenmarksausstrich](#)), Retikulozytenkrise (siehe auch ▶ [Retikulozyt](#))
- Paroxysmale hypokaliämische Lähmung

*Vorkommen der Hyperkaliämie* Vermehrte Kaliumzufuhr (Urin-Kalium >60 mmol/L):

- Zu hoch dosierte i.v. Kaliumapplikation (*Cave* >20 mmol/h!)

Renale Kaliumretention (Urin-Kalium <30 mmol/L):

- Oligurie, Nierenversagen (Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) <15 mL/min)
- Störung der tubulären Kaliumsekretion
- Verminderte Mineralokortikoidwirkung: primärer Hypoaldosteronismus (M. Addison), hyporeninämischer Hypoaldosteronismus (z. B. bei diabetischer und interstitieller Nephropathie), 21-Hydroxylasemangel, tubuläre Resistenz gegen Aldosteron (Pseudohypoaldosteronismus), ACE-Hemmer, Angiotensin- und Aldosteronantagonisten
- Diuretika: Triamteren, Amilorid

Kaliumumverteilung:  $K^+ \rightarrow$  EZR (Urin-Kalium >60 mmol/L):

- Metabolische Acidose
- Insulinmangel (dekompensierter Diabetes mellitus)

- Massiver Zellzerfall (intravasale Hämolyse, gastrointestinale Massenblutung, Rhabdomyolyse, zytostatische Therapie, maligne Hyperthermie)
- Familiäre hyperkaliämische Lähmung

**Diagnostische Wertigkeit** Hypokaliämie: 3,0–3,5 mmol/L meistens symptomlos, <2,5 mmol/L fast immer mit klinischer Symptomatik, <2,0 mmol/L akute Lebensgefahr.

Hyperkaliämie: ab 6,5 mmol/L Lebensgefahr, bei 9–10 mmol/L Tod durch Kammerflimmern.

## Literatur

- Berry MN, Mazzachi RD, Pejakovic M, Peake MJ (1989) Enzymatic determination of potassium in serum. Clin Chem 35:817–820
- Kimura S, Asari S, Hayashi S et al (1992) New enzymatic method with tryptophanase for determining potassium in serum. Clin Chem 38:44–47
- Kumar A, Chapoteau E, Czech BP, Gebauer CR, Chimenti MZ, Ralmondo O (1988) Chromogenic ionophor-based methods for spectrophotometric assay of sodium and potassium in serum and plasma. Clin Chem 34:1709–1712

---

## Kalium, ionisiertes

- ▶ [Kalium](#)

---

## Kaliumkanal-Komplex-Autoantikörper

- ▶ [Autoantikörper gegen Kaliumkanäle](#)

---

## Kaliumsalz der Indoxylschwefelsäure

- ▶ [Indikan](#)

---

## Kaliumselektive Elektrode

- ▶ [Ionenselektive Elektrode](#)
- ▶ [Kalium](#)

---

## Kallidin

- ▶ [Kallikrein-Kinin-System](#)

## Kallikrein

### ► Präkallikrein

## Kallikrein-Kinin-System

W. Hubl, S. Holdenrieder und P. Stieber

**Synonym(e)** Bradykinin; Kallidin; Kininogen; Kininase

**Englischer Begriff** kallikrein-kinin system

**Definition** Kallikreine sind eine Untergruppe der sezernierten, Trypsin-ähnlichen Serinproteinasen-Enzymfamilie. Kallikreine sind Peptidasen, die das Substrat Kininogen durch Abspaltung von Peptiden in die Kinine umwandelt. Die wichtigsten Vertreter dieser Kinine stellen das Bradykinin und das Kallidin dar. Diese Kinine werden unter dem Einfluss von Kininasen zu kleineren Peptiden abgebaut. Die wesentlichen physiologischen Wirkungen der Kinine bestehen in der Blutdrucksenkung durch Erweiterung der Gefäße, in der Erhöhung der Kapillarpermeabilität, der kontrahierenden Wirkung auf die glatte Muskulatur (Darm, Uterus, Bronchien) sowie der Schmerzauslösung. Sie gehören zu den stärksten Entzündungs- und Schockmediatoren. Das Bradykinin gilt als eine langsam reagierende Substanz, woraus sich auch der Name ableitet: „brady“ bedeutet langsam und „kinin“ Bewegung.

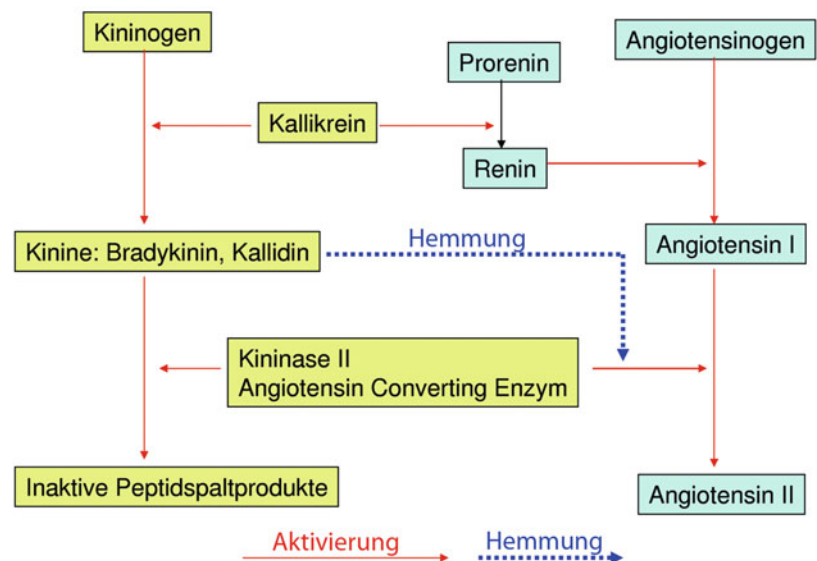
**Struktur** Die humane Gewebs-Kallikreinfamilie besteht aus 15 strukturell homologen Serinproteinasen, die alle auf Chromosom 19q13.4 lokalisiert sind. Auf Proteinebene werden alle Kallikreine als Präpropeptide synthetisiert mit einem Signalpeptid von 17–20 Aminosäuren am Aminoterminus, einem Aktivierungspeptid von 4–9 Aminosäuren und dem reifen, enzymatisch aktiven Protein.

**Beschreibung** Die Peptidase Kallikrein wird in zahlreichen Organen des Körpers produziert und trennt als Kininogenase von dem Substrat Kininogen Peptide ab, wodurch die Kinine gebildet werden. Man unterscheidet Plasmakallikreine, die das Bradykinin bilden, und Organkallikreine, die das Kallidin bilden. Der Abbau der Kinine zu inaktiven Peptiden erfolgt mit den Kininasen. Man unterscheidet zwei Kininasen:

- Kininase I spaltet die basische Aminosäure Arginin vom C-terminalen Ende des Bradykinins ab.
- Kininase II spaltet Phenylalanyl-Arginin vom Bradykinin ab.

Die Kininase II ist mit dem Angiotensin-konvertierenden Enzym (ACE) identisch, das Angiotensin I durch Entfernung eines Histamin-Leucin-Fragments in das hochwirksame Angiotensin II überführt. Hieraus leitet sich eine enge Verknüpfung des Kallikrein-Kinin-Systems mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (► [Renin](#)) ab (Abb. 1), wobei die Bildung des Angiotensin II auch von der Bradykininkonzentration beeinflusst wird. Das Angiotensin-konvertierende Enzym (Kininase II) katalysiert also einerseits die Bildung von Angiotensin II mit einer verstärkten vasokonstriktorischen Wirkung und inaktiviert gleichzeitig den Vasodilatator Bradykinin. Im Ergebnis kommt es zur Blutdrucksteigerung. Weitere

**Kallikrein-Kinin-System, Abb. 1** Beziehungen zwischen Kallikrein-Kinin- und Renin-Angiotensin-System



Verbindungen des Kallikrein-Kinin-System existieren zum Gerinnungssystem (► **Gerinnungsfaktoren**) mit einer Aktivierung der Blutgerinnung, Fibrinolyse und Komplementaktivierung. Eine Dysregulation der Kallikrein-Expression ist bei vielen Erkrankungen zu beobachten, vor allem bei malignen Tumoren. ► **Prostata-spezifisches Antigen** (PSA; hK3) und humanes glanduläres Kallikrein (hK2) werden als Serummarker beim Prostatakarzinom eingesetzt. HK6, hK10 und hK11 sind potenzielle neue Tumormarker für Diagnose und Prognose von Ovarial- und Prostatakarzinom. Außerdem kommen die Kallikreine als Ziele für therapeutische Interventionen bei malignen Tumoren in Betracht.

## Literatur

- Bader M (2012) Kinins. Walter de Gruyter GmbH&Co, Berlin/Boston  
 Bhat M, Pouliot M, Couture R et al (2014) The kallikrein-kinin system in diabetic retinopathy. *Prog Drug Res* 69:111–143  
 Sharma JN (2016) The role of bradykinin system in type 2 diabetes. *J Diabetes Metab* 7(3):S1–S3  
 Sharma JN (Hrsg) (2014) Recent developments in the regulation of kinins. Springer Cham, Heidelberg/New York/Dordrecht/London

## Kalomelektrode

- **Referenzelektrode**

## Kälteabhängige Kreuzprobe

- **Serologische Verträglichkeitsprobe**

### Kälteagglutinin, Tab. 1 Krankheitstypen

| Typ  |                                    | Häufigkeit (%) | Antikörperklasse     | Spezifität                      | Besonderheiten   |
|--|------------------------------------|----------------|----------------------|---------------------------------|--|
| Idiopathische Kälteagglutinin-krankheit                    |                                    | 45             | IgM, selten IgA, IgG | Anti-I, selten Anti-i, Anti-Pr  | Mist hochtitrig und monoklonal, hohe Temperaturamplitude |
| Symptomatische hämolytische Anämien durch Kälteagglutinine | a. Pneumonien (v. a. Mykoplasmen)  | 27             | IgM                  | Anti-I                          |  |
|  | b. Lymphatische Systemerkrankungen | 9              | IgM                  | Meist Anti-I                    |  |
|  | c. Infektiöse Mononukleose         | 2              | IgM und/oder IgG     | Anti-I oder Anti-I und Anti-IgG |  |
| Hämolytische Anämie durch Donath-Landsteiner-Antikörper    | a. Idiopathisch                    | 9              | IgG                  |                                 | Niedrige Temperaturamplitude, relativ niedrige Titer     |
|  | b. Symptomatisch                   | 8              | IgG                  |                                 |  |

## Kälteagglutinin

H. Baum

**Synonym(e)** Kälteautoantikörper

**Englischer Begriff** cold agglutinin

**Definition** Autoantikörper mit bevorzugter Bindungsfähigkeit an Erythrozytenantigene bei 0–4 °C und Hämolyse.

**Beschreibung** Kälteagglutinine sind ► **Autoantikörper** der Klasse IgM, seltener auch IgG mit Spezifität für erythrozytäre Antigene. Klinisch und hämatologisch stehen Befunde einer erworbenen hämolytischen Anämie im Vordergrund. Differenzialdiagnostisch können 3 Krankheitstypen unterschieden werden (Tab. 1). Daneben stützt sich die Diagnose auf den Nachweis eines erhöhten Kälteagglutinin-titers und andere, für diese hämolytische Anämien typischen serologischen Befunde (direkter Antihumanglobulintest mit Anti-IgG negativ, mit Anti-C3d häufig positiv, Spezifität im Blutgruppen-Antigen-Ii-System). Der sicherste Nachweis gelingt mit der Inkubation von kompatiblen Normalerythrozyten in Verdünnungen des Patientenserums und Bestimmung des Agglutinin-titers bei +4 °C.

## Literatur

- Huber H, Nachbaur D, Pohl P et al (1992) Diagnose und Differentialdiagnose hämolytischer Anämien – Hämolytische Anämien durch Kälteautoantikörper. In: Huber H, Löffler H, Pastner D (Hrsg) *Diagnostische Hämatologie*, 3. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 68–72



## Kälteantikörper

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

**Synonym(e)** Kältereaktive Antikörper

**Englischer Begriff** cold antibodies

**Definition** Antikörper, deren Reaktionsoptimum der Antigen-Antikörper-Bindung in blutgruppenserologischen Tests bei 4 °C liegt.

**Beschreibung** Die Klassifizierung in Wärmeantikörper und Kälteantikörper erfolgt anhand des Optimums der Antigen-Antikörper-Bindung der jeweiligen Antikörper in blutgruppenserologischen Testverfahren. Zu den Kälteantikörpern zählt man Antikörper, deren Antigenbindung bei 4 °C am schnellsten erfolgt und bei Temperaturen von 20–25 °C zunehmend schwächer ausgebildet ist. Bei Temperaturen oberhalb von ca. 30 °C findet keine Antigen-Antikörper-Reaktion mehr statt. Wärmeantikörper haben hingegen ihr Optimum der Antigenbindung bei 37 °C. Kälteantikörper sind meistens natürlich vorkommende, d. h. ohne Immunisierung durch transfundierte Fremderythrozyten entstehende Antikörper vom IgM-Typ. Die Spezifität der Kälteantikörper ist häufig gegen die ► [Blutgruppensysteme](#) AB0, MN, P, Le oder Ii gerichtet. Die Kälte- bzw. Wärmereaktivität der Antigen-Antikörper-Bindung hängt jedoch nicht oder nur wenig von den gebildeten Antikörpern, sondern mehr von der chemischen Natur der Antigene und ihrer Temperaturbeeinflussung ab.

## Literatur

Metaxas-Bühler M (1993) Blutgruppen und Transfusionsmedizin. Verlag Hans Huber, Bern/Göttingen/Toronto/Seattle  
Mollison PL, Engelfriet CP (1993) Blood transfusion in clinical medicine. Blackwell Scientific, London

## Kälteautoantikörper

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

**Synonym(e)** Kälteagglutinin; Komplette Kälteautoantikörper

**Englischer Begriff** cold autoantibodies

**Definition** Kältereaktive Antikörper, die meist der IgM-Klasse angehören, gegen erythrozyteneigene Glykostrukturen gerichtet sind und ein Reaktionsoptimum bei 4 °C aufweisen.

**Beschreibung** Kälteautoantikörper sind häufig gegen Zuckerstrukturen auf der Erythrozytenoberfläche gerichtet, wobei diese meistens als I- oder i-Struktur identifiziert werden können (► [Ii-Blutgruppensystem](#)). I- und i-Antigene sind Zuckerstrukturen, die ubiquitär auf Erythrozyten vorkommen und Vorstufen der A- und B-Blutgruppenantigene sind. Kälteautoantikörper können sich auch gegen Glykophorinzuckerketten richten, die dann als Anti-Pr bezeichnet werden. Klinisch bedeutsam sind die als ► [Donath-Landsteiner-Antikörper](#) bezeichneten biphasischen Kältehämolysine, die bei juvenilen Patienten nach Virusinfektionen auftreten können und gegen das Antigen P gerichtet sind.

Die genaue Antigenpezifität vieler Kälteautoantikörper ist mittlerweile bekannt, jedoch wird deren Differenzierung in der immunhämatologischen Praxis angesichts fehlender klinischer Konsequenzen in der Regel nicht durchgeführt. Kälteautoantikörper, die als Anti-I zusammengefasst werden, können z. B. gegen die erythrozytären Antigene IF, ID, J, ICH, IB, ich, IT, IP1, ITP1, IP, IBH, IAB gerichtet sein, während die Antigene Pr1h, Pr1d, Pr2, Pr3h, Pr3d, Pra, PrM oder PrN Zielstrukturen für Kälteautoantikörper vom Typ Anti-Pr darstellen können.

Bei Temperaturen von 37 °C und im indirekten Coombs-Test führen die Kälteautoantikörper in der Regel nicht zu einer Agglutination, jedoch können hochtitrige Kälteautoantikörper oder Kälteantikörper mit einer erweiterten Wärmeamplitude zu unterschiedlichen Agglutinationsreaktionen auch im Antihumanglobulintest (Coombs-Test) führen, die entweder die Präsenz eines Alloantikörpers vortäuschen oder auch einen vorhandenen ► [Alloantikörper](#) maskieren können. In diesen Fällen empfiehlt sich nach einer Wärmeelution eine Kälteautoabsorption des Patientenserums, um den vorhandenen Kälteautoantikörper selektiv aus dem Probenmaterial zu eliminieren. Hierzu wird eine Absorption des im Patientenserum vorhandenen Kälteautoantikörpers an die patienteneigenen Erythrozyten bei 4 °C durchgeführt und die mit Kälteautoantikörper beladenen Erythrozyten durch Zentrifugation und Waschen entfernt. Der Antihumanglobulintest wird anschließend mit dem so behandelten Serum wiederholt, um eventuell präsenzte Alloantikörper zu detektieren.

Kälteautoantikörper sind bei niedrigen Antikörpertitern in der Regel klinisch unbedeutend, können jedoch manchmal zu schweren Hämolysen, insbesondere nach Kälteexposition führen. Eine Assoziation des Vorhandenseins von Kälteautoantikörpern mit Infektionen ist beschrieben worden, wobei

ein molekulares Mimikry von antigenen Strukturen auf den Pathogenen mit körpereigenen Strukturen auf den Erythrozyten als ursächlich für die Bildung der Kälteautoantikörper diskutiert wird. So sind Kälteautoantikörper der Spezifität Anti-I mit *Mycoplasma pneumoniae* assoziiert, während Anti-i-Antikörper häufiger nach Epstein-Barr-Virus-Infektionen und Anti-Pr-Antikörper nach Infektionen mit Varizellen und Rubella-Virus auftreten können. Klinisch bedeutsam ist das Auftreten von Donath-Landsteiner-Antikörpern, die biphasische Kältehämolysine sind und meistens gegen das P-Antigen gerichtet sind und bei Kindern nach Virusinfektionen auftreten können.

## Literatur

Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (Hrsg) (2004) Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik, 3. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

## Kältereaktive Antikörper

- ▶ [Kälteantikörper](#)

## Kalzitonin

- ▶ [Calcitonin](#)

## Kalzium

- ▶ [Calcium](#)

## Kalzium-Ausscheidung

- ▶ [Calciumausscheidung](#)

## Kammer-Zellzählung mit Liquor (CSF)

- ▶ [Liquor-Zellzählung, mikroskopisch](#)

## Kanüle

- ▶ [Nadeln zur Blutentnahme](#)

## Kanüle nach Sprotte und Whitacre

- ▶ [Liquor-Gewinnung](#)

## Kaolin Clotting Time

T. Stief

**Synonym(e)** KCT

**Englischer Begriff** kaolin clotting time

**Definition** Die Kaolin Clotting Time (KCT) ist ein sensitiver Test für Inhibitoren des intrinsischen Gerinnungswegs und wird seit Jahr 1978 zur Bestimmung von Lupus-Antikoagulans eingesetzt.

**Beschreibung** Die KCT ist eine modifizierte aktivierte partielle ▶ [Thromboplastinzeit](#) (APTT), wobei plättchenarmes Plasma (PPP) mit Kaolin als Oberflächenaktivator ohne Zusatz von Phospholipiden inkubiert wird. Die im PPP noch vorhandenen Phospholipide z.B. aus HDL/LDL-Partikeln genügen für die F10a/F2a Generierung (ähnlich wie beim recalcified coagulation activity assay = RECA). Zur Bestätigung eines Lupus-Antikoagulans wird ein Plasmatauschversuch mit Normalplasma angesetzt und dann die KCT bestimmt.

$$\text{Rosner – Index (RI)} = \frac{[KCT (\text{Mix}) - KCT (\text{Normalplasma})]}{KCT (\text{Patient})}$$

KCT (Mix): KCT-Bestimmung mit 1 + 1-Mischung von frischem Patienten- und Normalplasma (<2 h Raumtemperatur alt)

KCT (Patient): KCT-Bestimmung mit dem Patientenplasma

Bei Anwesenheit von Lupus-Antikoagulans: KCT (mix) ≈ KCT (patient)

Bei Abwesenheit von Lupus-Antikoagulans: KCT (mix) ≈ KCT (normal)

**Normalbereich** Rosner Index < 0.15 (entspricht < 15%)



## Literatur

- Rosner R, Pauzner R, Lusky A (1987) Detection and quantitative evaluation of lupus antikoagulant activity. *Thromb Haemost* 57:144–147
- Stief TW (2009)  $\beta$ 2-glycoprotein-1 antibodies trigger thrombin generation. *Hemost Lab* 2:223–246

## Kapillarblut aus der Ferse

### ► Fersenblut

## Kapillarelektrophorese

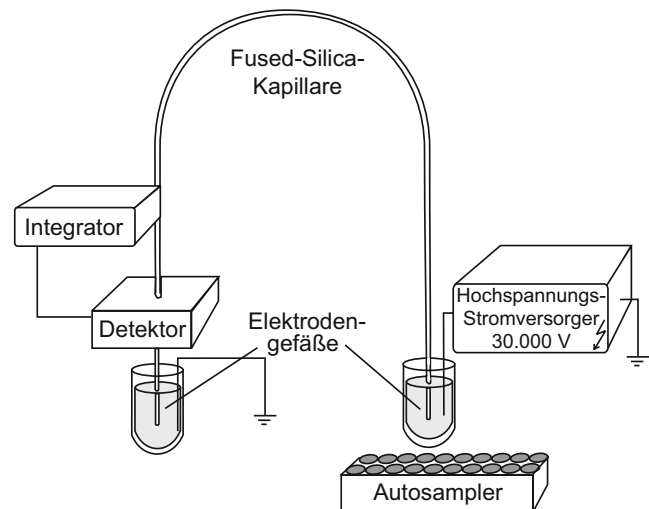
R. Westermeier

**Synonym(e)** CE; Kapillarzonenelektrophorese

**Englischer Begriff** capillary electrophoresis

**Definition** In der Kapillarelektrophorese werden geladene Molekülen, z. B. Proteine, Peptide, Nukleinsäuren oder Arzneimittel, im elektrischen Feld in Kapillaren mit Innendurchmesser  $<100\ \mu\text{m}$ , mit oder ohne Gel, aufgetrennt. Die Detektion der Zonen erfolgt über UV-Absorption direkt in der Kapillare. Im Unterschied zu den Medien in der Gel- und Folienelektrophorese werden die Kapillaren wiederholt verwendet.

**Physikalisch-chemisches Prinzip** Die elektrophoretische Trennung erfolgt meist in einer Fused-Silica-Kapillare (amorpher Quarz), wie sie auch in der Gaschromatographie verwendet wird, um UV-Detektion zu ermöglichen. Für manche Anwendungen sind die Kapillaren nur mit Puffer und flüssigen Additiven zur Oberflächenbelegung gefüllt; in speziellen Fällen enthalten die Kapillaren hochviskose Additive oder Gelmedien (► Gel). Das Probeninjektionsvolumen liegt im Bereich weniger Nanoliter. Meist wird eine elektrokinetische Injektion der Probe angewandt: Durch Anlegen eines Hochspannungsimpulses an das Probengefäß werden definierte Mengen von Probenkomponenten elektrophoretisch oder elektroosmotisch in die Kapillare transportiert. Die Höhe der benötigten Spannung während der Trennung hängt von der Länge der Trennkapillare ab. Normalerweise wird ein UV-Absorptionsdetektor eingesetzt, für spezielle Anwendungen kann auch ein Fluoreszenz- oder Leitfähigkeitsdetektor verwendet werden. Die Abbildung zeigt eine schematische Darstellung einer Kapillarelektrophorese.



Kapillarelektrophorese eignet sich gut zur Automatisierung und für Analysen mit hohem Durchsatz, weil die Kapillaren wiederholt eingesetzt werden. Speziell für die klinische Chemie gibt es Kapillarelektrophoresegeräte mit Mehrfachkapillaren und automatischen Probenaufgabe- und Auswertesystemen.

DNA-Sequenzierung wird vielfach mittels Kapillarelektrophoresen mit Multikapillaren durchgeführt. Aber auch bei einer ganzen Reihe von DNA-Fragmentanalysen kommt die Kapillarelektrophorese zum Einsatz.

**Einsatzgebiet** ► Serumprotein-Elektrophorese; Nukleinsäureelektrophorese; Nachweis von Metaboliten, Peptiden, Drogen, Arzneimitteln in Serum und Urin; DNA-Sequenzierung; DNA-Fragmentanalysen, z. B. für Forensik, Genetik und Typisierung von Mikroorganismen.

**Untersuchungsmaterial** Humanserum, Urin, Nukleinsäureamplifikate.

**Instrumentierung** Kapillarelektrophoresegerät mit PC für Kontrolle des Geräts und Auswertung der Ergebnisse.

**Sensitivität** Die Empfindlichkeit mit der meist üblichen UV-Absorption liegt im Bereich pmol bis fmol.

**Fehlermöglichkeit** Durch Automatisierung werden Fehlermöglichkeiten stark herabgesetzt. Bei Proteinelektrophoresen können präzipitierende Proteine die Kapillaren unbrauchbar machen.

**Praktikabilität – Automatisierung – Kosten** Kapillarelektrophorese hat einen hohen Automatisierungsgrad. Die Kosten für das Gerät sind hoch, die für Verbrauchsmittel sehr gering.

**Querverweise** ► Hochleistungs-Kapillarelektrophorese

## Literatur

Lottspeich F, Engels JW (Hrsg) (2012) Bioanalytik, 3. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

---

## Kapillar-Gaschromatographie

T. Arndt

**Synonym(e)** GC<sup>2</sup>; HR-GC; Hochauflösende Gaschromatographie

**Englischer Begriff** capillary gas chromatography; high resolution gas chromatography; HR-GC, GC<sup>2</sup>

**Definition** Eine Variante der ▶ [Gaschromatographie](#), bei der Trennsäulen (▶ [Chromatographie](#)) mit einem Innendurchmesser von ca. 0,1–0,5 mm verwendet werden.

**Beschreibung** Zwei Arten von Kapillarsäulen (nach ihrem Erfinder auch Golay-Säulen genannt) sind im klinisch-chemischen Labor von besonderer Bedeutung:

- Dünnschicht-Kapillarsäulen mit einem dünnen Flüssigkeitsfilm als stationäre Phase für die Gas-Flüssig-Chromatographie
- Dünnschicht-Kapillarsäulen mit einer dünnen Schicht imprägnierten Trägermaterials als stationäre Phase für die Gas-Fest-Chromatographie.

In beiden Fällen haben Kapillarsäulen (im Unterschied zu gepackten Säulen) einen offenen Längskanal, wodurch der Strömungswiderstand stark herabgesetzt ist und in der Folge Trennsäulenlängen von in der Regel bis zu 100 m, im Einzelfall aber auch erheblich länger möglich sind.

## Literatur

Jennings W (Hrsg) (1980) Gas chromatography with glass capillary columns. Academic, New York

Rood D (2000) Practical guide to the care, maintenance and troubleshooting in capillary gas chromatographic systems. Wiley-VCH, Weinheim/New York

---

## Kapillarpyknometer

▶ [Pyknometer](#)

---

## Kapillarzonenelektrophorese

▶ [Kapillarelektrophorese](#)

---

## Kappa-Ketten

H. Renz und B. Gierten

**Synonym(e)** K-Ketten

**Englischer Begriff** kappa chain; k-chain

**Definition** Leichtkette vom Typ k im Immunglobulinmolekül.

**Beschreibung** Die κ-Kette repräsentiert eine der beiden ▶ [Leichtketten](#) ([freie](#), [gebundene](#)) der Immunglobuline. Die 23 kDa schwere, 214 Aminosäuren lange Proteinkette besteht aus einem konstanten und einem variablen Teil, der an der spezifischen Antigenbindung beteiligt ist. Etwa 60 % der von ▶ [B-Lymphozyten](#) produzierten Leichtketten gehören zum Typ κ.

## Literatur

Cruse JM, Lewis RE (1999) Atlas of immunology. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

---

## Kappa-Koeffizient

R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

**Synonym(e)** κ-Koeffizient

**Englischer Begriff** κ-coefficient

**Definition** Der κ-Koeffizient ist ein Maß für die Übereinstimmung der Ausprägungen zweier kategorieller Variablen.

**Beschreibung** Anhand des κ-Koeffizienten lässt sich das Ausmaß der Übereinstimmung zwischen 2 oder mehreren Bewertern beschreiben, κ misst dabei den zufallskorrigierten Anteil der Übereinstimmungen:

$$\kappa = \frac{\text{beobachtete Übereinstimmung} - \text{erwartete Übereinstimmung}}{1 - \text{erwartete Übereinstimmung}}$$

Die erwartete Übereinstimmung wird anhand der erwarteten Häufigkeit aus der Vier- oder Mehrfeldertafel (▶ [Vier-](#)

feldertafel) berechnet. Im Falle ordinaler Merkmale kann eine gewichtete Form des  $\kappa$ -Koeffizienten verwendet werden.

## Literatur

Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer, Heidelberg/Berlin/New York  
 Pereira-Maxwell F (1998) A-Z of medical statistics. Arnold, London

## Karbonatapatit (Dahllit)

► Calciumphosphat-Stein

## Kardinalskala

► Skala, metrische

## Kardiokine

H. Fiedler

**Synonym(e)** Cardiokine

**Englischer Begriff** cardiokines

**Definition** Kardiokine werden (vorwiegend) in Kardiomyozyten, Fibroblasten, Immunzellen und vaskulären Endothelzellen des Herzens exprimiert. Durch Dysfunktionen und Umbauvorgänge des Herzens kommt es zu neuroendokriner Aktivierung, Erhöhungen von Katecholaminen, Angiotensin II, Zytokinen, natriuretischen Peptiden (► [natriuretische Peptide](#)) und weiteren Proteinen/Peptiden. Die Translation einiger Kardiokine in validierte Biomarker dürfte in den nächsten Jahren gelingen.

**Beschreibung** Die Bildung von Angiotensin II erfolgt im Herzen nur zu 15 % durch ► [Angiotensin-konvertierendes Enzym](#), der alternative Weg erfolgt zu 85 % über das Herzenzym  $\alpha$ -Chymase (Kathepsin G). Außerdem wird in Herz und Niere das Isoenzym ACE2 exprimiert, das Angiotensin II (1–9) bildet. Myozyten exprimieren Endothelin-1 (ET-1), das nach Bindung an ET-1-Rezeptoren das Herz positiv inotrop und chronotrop beeinflusst. Adrenomedullin wirkt auto- und parakrin im Herzen, ist Gegenspieler von ET-1, steigert cAMP, hemmt die Apoptose und erlaubt, wie ANP/BNP,

prädiktive Aussagen nach Herzinfarkt und bei Herzinsuffizienz. Cardiotrophin 1 (Mitglied der IL-6-Familie) führt zu kardialer Hypertrophie und Vasodilatation. Weitere Zytokine: IL-6 (► [Interleukin-6](#); Entzündung, Hypoxie), IL-1 $\beta$  (erhöht bei Herztransplantation) und ► [Tumornekrosefaktor- \$\alpha\$](#)  (TNF- $\alpha$ ) (stimuliert durch Ischämie, Volumenüberladung und Entzündung, erhöht iNOS im Herzen und induziert Apoptose und Remodeling). Myostatin (GDF 8, ► [Myokine](#)) wird im Herzmuskel bei Schädigung so stark synthetisiert und sezerniert, dass der Skelettmuskel atrophiert (Kachexie bei Herzinsuffizienz). Ein weiteres Mitglied der TGF- $\beta$ -Superfamilie, GDF15, hat bei Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit erhöhte und mit der Schwere korrelierende Spiegel, ist kardioprotektiv, reduziert Apoptose und Hypertrophie und ist ein Prädiktor für metabolische und mitochondriale Krankheiten. Ein Paralog des Adiponectins, „C1q-TNF-related protein-9“ (CTRP9), wird in hohem Maße im Herzen exprimiert und zirkuliert nach proteolytischer Spaltung in globulärer Form. Als kardioprotektives Protein vermindert es Ischämie-/Reperfusionsschäden, Umbauvorgänge nach Herzinfarkt und die ischämische Herzinsuffizienz, besonders auch bei Diabetikern.

## Literatur

Dewey CM, Spitler KM, Ponce JM, Hall DD (2016) Grueter CE (2016) Cardiac-secreted factors as peripheral metabolic regulators and potential disease biomarkers. J Am Heart Assoc 5(6):e003101. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003101>  
 Meredith AJ, Dai DLY, Chen V et al (2016) Circulating biomarker responses to medical management vs. mechanical circulatory support in severe inotrope-dependent acute heart failure. ESC Heart Fail 3:86–96  
 Yuan Y, Lau WB, Su H et al (2015) C1q-TNF-related protein-9, a novel cardioprotective cardiokine, requires proteolytic cleavage to generate a biologically active globular domain. Am J Physiol Endocrinol Metab 308:E891–E898

## Kartenbelegung

► [Kartenmatrix](#)

## Kartenleser-Test

O. Colhoun

**Englischer Begriff** card reader-check

**Definition** Programm der ► [Labor-EDV](#) zur Testung der Funktionen eines angeschlossenen Beleglesers.

**Beschreibung** Zur Fehlersuche bei der Auftragserfassung wichtige Funktion, mit deren Hilfe etwa Lesefehler eines angeschlossenen Belegkarten-Lesers, ausgeblendete Bereiche der Markierungskarte u. Ä. analysiert werden können.

---

## Kartenmatrix

O. Colhoun

**Synonym(e)** [Kartenbelegung](#)

**Englischer Begriff** order form matrix

**Definition** Hinterlegung der Anordnung von Elementen auf dem Markierungsbeleg für die ► [Labor-EDV](#) in einer Datei.

**Beschreibung** Definition der Anordnung von Markierungspositionen des Anforderungsbelegs in Zeilen und Spalten. Durch Hinterlegung der Kartenmatrix verschiedenartiger Anforderungsbelege in entsprechenden Definitionsdateien der Labor-EDV erfolgt dort die Umsetzung der Markierungen zu Anforderungen. Beispiel: In Spalte 14 Zeile 23 des mit „15“ codierten Anforderungsbelegs kann vom Einsender die Analyse „CRP“ markiert werden. Beim Einscannen des Markierungsbelegs wird zunächst die Kartenart decodiert (hier also die „15“ z. B. für die Karte zur Anforderung von klinisch-chemischen Untersuchungen), die entsprechende Definitionsdatei der Labor-EDV für diese Karte wird betrachtet und die dortige Hinterlegung „1423 CRP“ als Analysenauftrag erfasst.

---

## Kartentest

► [Säulenagglutinations-Test](#)

---

## Karyotyp

J. Arnemann

**Synonym(e)** [Beschreibung der Chromosomen einer Zelle](#)

**Englischer Begriff** karyotype

**Definition** Unter dem Begriff Karyotyp beschreibt man die Anzahl und mikroskopisch sichtbaren Eigenschaften oder Feinstrukturen der Chromosomen einer Zelle.

**Beschreibung** Karyotyp-Auswertungen werden in der Zytogenetik, als Teilbereich der Humangenetik, routinemäßig durchgeführt. Die Chromosomen sind dabei für eine Karyotypisierung i. d. R. in der Metaphase der Mitose fixiert und erlauben nach Anfärbung eine genaue Beschreibung von Anzahl der Chromosomen, Lage des Zentromers und die Chromosomenbänderung. Der individuelle Karyotyp wird dabei gemäß ISCN-Norm in einer Formel beschrieben, wobei im Normalfall die Anzahl der Chromosomen mit dem Zusatz der Geschlechtschromosomen als Geschlechtsbestimmung mit 46,XY (männlich) oder 46,XX (weiblich) beschrieben wird. Der Mensch hat 22 unterschiedlich Autosomenpaare und 2 Geschlechtschromosomen, XY für männlich und XX für weiblich. Das Zentromer teilt das Chromosom in einen kurzen p-Arm und einen langen q-Arm. Durch eine individuelle Bandenfärbung lassen sich die Chromosomenpaare voneinander unterscheiden.

In der patientenorientierten Zytogenetik werden Abweichungen, wie z. B. Normvarianten oder pathologische Varianten in Anzahl und Struktur, dokumentiert und für eine klinisch-genetische Diagnostik bzw. Befund ausgewertet.

Die beim Menschen am häufigsten gefundenen numerischen Aberrationen sind das weibliche Turner-Syndrom (45, X0), dem ein zweites Geschlechtschromosom fehlt, das männliche Klinefelter-Syndrom (47,XXY), das neben einem Y-Chromosom auch noch ein zweites X-Chromosom besitzt, oder das Down-Syndrom (Trisomie 21), das ein drittes autosomales Chromosom 21 besitzt, mit dem Karyotyp 46, XY+21 bei männlichem Geschlecht oder 46,XX+21 bei weiblichem Geschlecht. Aber auch Translokationen, wie t (9;22)(q34;q11), einer Verschmelzungen zwischen den Chromosomen 9 und 22, oder interstitielle Deletionen in einem Chromosomenarm, wie z. B. del(1)(q21q31) mit einem Verlust im Bandenbereich zwischen q21 und q31, lassen sich so präzise beschreiben.

## Literatur

Tariverdian G, Buselmaier W (2004) Humangenetik, 3. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg

---

## Kasahara-Isoenzym

S. Holdenrieder und P. Stieber

**Synonym(e)** [Fetale intestinale AP](#); [Intestinale alkalische Phosphatase](#)

**Englischer Begriff** Kasahara isoenzyme

**Definition** Fetale intestinale Isoform der alkalischen Phosphatase (AP; ▶ [Phosphatase, alkalische](#)), die bei einigen gastrointestinalen Karzinomen freigesetzt wird.

**Struktur** Die intestinale AP besteht aus 2 Untereinheiten. Sie ist zu den anderen organspezifischen Isoenzymen – der plazentaren und der Keimzell-AP – zu über 90 % homolog.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Das Kasahara-Isoenzym wird bei gastrointestinalen Karzinomen der Leber und des Magens, aber auch des Nasopharynx, der Lunge und der Blase freigesetzt, jedoch nicht von gesunden Geweben.

**Funktion – Pathophysiologie** Es existiert eine fetale und eine adulte Form der intestinalen AP, die sich in ihrer elektrophoretischen Mobilität und ihrer Reaktivität gegenüber verschiedenen Inhibitoren unterscheiden. Das Kasahara-Isoenzym entspricht der fetalen intestinalen AP, deren genetische Expression bei bestimmten gastrointestinalen Karzinomen reaktiviert wird.

**Indikation** Keine.

**Interpretation** Obwohl eine Freisetzung des Kasahara-Isoenzym bei verschiedenen Karzinomen, so der Leber, des Magens, des Nasopharynx, der Lunge und der Blase beschrieben wurde, hat die Quantifizierung in der klinischen Routine keine diagnostische Bedeutung erlangt.

## Literatur

- Higashano K, Kudo S, Ohtani R et al (1976) Further observation of Kasahara isoenzyme in patients with malignant diseases. *Gann* 67:909–911
- Moss DW (1987) Diagnostic aspects of alkaline phosphatase and its isoenzymes. *Clin Biochem* 20:225–230

---

## Kat

▶ [Kath](#)

---

## Katabolin (IL-1β)

▶ [Interleukin-1](#)

---

## Katal

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** katal

**Definition** Ein Katal (kat) entspricht einer Enzymaktivität, die den Umsatz von einem Mol Substrat pro Sekunde katalysiert.

**Beschreibung** In praxi sind die Enzymaktivitäten so niedrig, dass die Angaben in  $\mu\text{kat}$  ( $10^{-6}$  kat),  $\text{nkat}$  ( $10^{-9}$  kat) oder  $\text{pkat}$  ( $10^{-12}$  kat) erfolgen. Katal ist die SI-kohärente Maßeinheit für Enzymaktivitätsangaben.

Umrechnung: Katal in internationale Enzymeinheit (U) ( $\mu\text{mol}/\text{min}$ ):

$$U = \text{kat} \times 60 \times 10^6$$

$$U = \mu\text{kat} \times 60$$

$$U = \text{nkat} \times 60 \times 10^{-3}$$

## Literatur

WHO (1977) The SI for the health professions. WHO, Geneva

---

## Katalytische Aktivität

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** catalytic activity

**Definition** Eigenschaft eines Bestandteils, die der katalysierten Umwandlungsrate eines Stoffes in einer bestimmten chemischen Reaktion in einem bestimmten Messsystem entspricht.

## Beschreibung

- Anmerkung 1: In dieser Norm ist der „Bestandteil“ ein Enzym.
- Anmerkung 2: Die Größe „katalytische Aktivität“ bezieht sich auf die Menge des aktiven Enzyms und nicht auf ihre Konzentration.
- Anmerkung 3: Die abgeleitete kohärente SI-Einheit ist ▶ [Katal](#) (kat), die Mol je Sekunde ( $\text{mol} \times \text{s}^{-1}$ ) entspricht.
- Anmerkung 4: Das Messverfahren stellt einen wesentlichen Bestandteil der Messgröße dar.

- Anmerkung 5: In vielen Fällen wird anstelle der im Kurznamen des enzymatischen Analyten angegebenen Umwandlungsrate eines Substrates, z. B. Kreatin bei Kreatinkinase, die Umwandlungsrate einer Indikatorsubstanz als Substrat einer kombinierten Reaktion gemessen. Die Messgröße sollte dann als „katalytische Aktivität eines Enzyms, gemessen durch die Umwandlungsrate einer Indikatorsubstanz in einem bestimmten System nach einem festgelegten Messverfahren“, z. B. „katalytische Aktivität von Kreatinkinase, gemessen durch die Umwandlungsrate von NADP<sup>+</sup> nach dem IFCC-Referenzverfahren in humanem Serum“, definiert werden (s. a. ► [Enzymaktivität](#)).

## Literatur

ISO 18153 (2003) In-vitro-Diagnostika - Messung von Größen in Proben biologischen Ursprungs - Metrologische Rückführbarkeit von Werten der katalytischen Konzentration von Enzymen, die Kalibratoren und Kontrollmaterialien zugeordnet sind (ISO 18153:2003); Deutsche Fassung EN ISO 18153:2003. Beuth-Verlag, Berlin

## Katalytische Konzentration

- [Konzentration, katalytische Aktivität](#)

## Katechol

- [Benzol](#)

## Katecholamine

W. Hubl

**Synonym(e)** 3-Methoxytyramin; Adrenalin; Biogene Amine; Brenzcatechinamine; Catecholamine; Epinephrin; Nebennierenmark-Hormone; Noradrenalin; Norepinephrin; Homovanillinsäure; Vanillinmandelsäure

**Englischer Begriff** catecholamines; epinephrine; norepinephrine; dopamine

**Definition** Katecholamine ist die Gruppenbezeichnung für die biogenen Amine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin sowie deren Metabolite, Metanephrin, Normetanephrin, 3-Methoxytyramin, Vanillinmandelsäure und Homovanillinsäure.

**Struktur** S. auch Abb. 1.

| Katecholamine und Metabolite | Struktur  |
|------------------------------|---|
| Adrenalin                    | 4-(1-Hydroxy-2-(Methylamino)ethyl)-1,2-Benzendiol |
| Noradrenalin                 | 1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-Aminoethanol            |
| Dopamin                      | 2-(3,4-Dihydroxyphenyl)Ethylamin                  |
| Metanephrin                  | 4-(1-Hydroxy-2-Methylaminoethyl)-2-Methoxy-Phenol |
| Normetanephrin               | 4-(2-Amino-1-Hydroxy-Ethyl)-2-Methoxy-Phenol      |
| 3-Methoxytyramin             | 3-Methoxy-4-Hydroxyphylethylamin                  |
| Vanillinmandelsäure          | $\alpha$ ,4-Dihydroxy-3-Methoxybenzylelessigsäure |
| Homovanillinsäure            | 4-Hydroxy-3-Methoxyphenylelessigsäure             |

## Molmasse

| Katecholamine und Metabolite | Molmasse (g) |
|------------------------------|--------------|
| Adrenalin                    | 183,2        |
| Noradrenalin                 | 169,1        |
| Dopamin                      | 153,18       |
| Metanephrin                  | 197,23       |
| Normetanephrin               | 183,20       |
| 3-Methoxytyramin             | 167,21       |
| Vanillinmandelsäure          | 198,17       |
| Homovanillinsäure            | 182,17       |

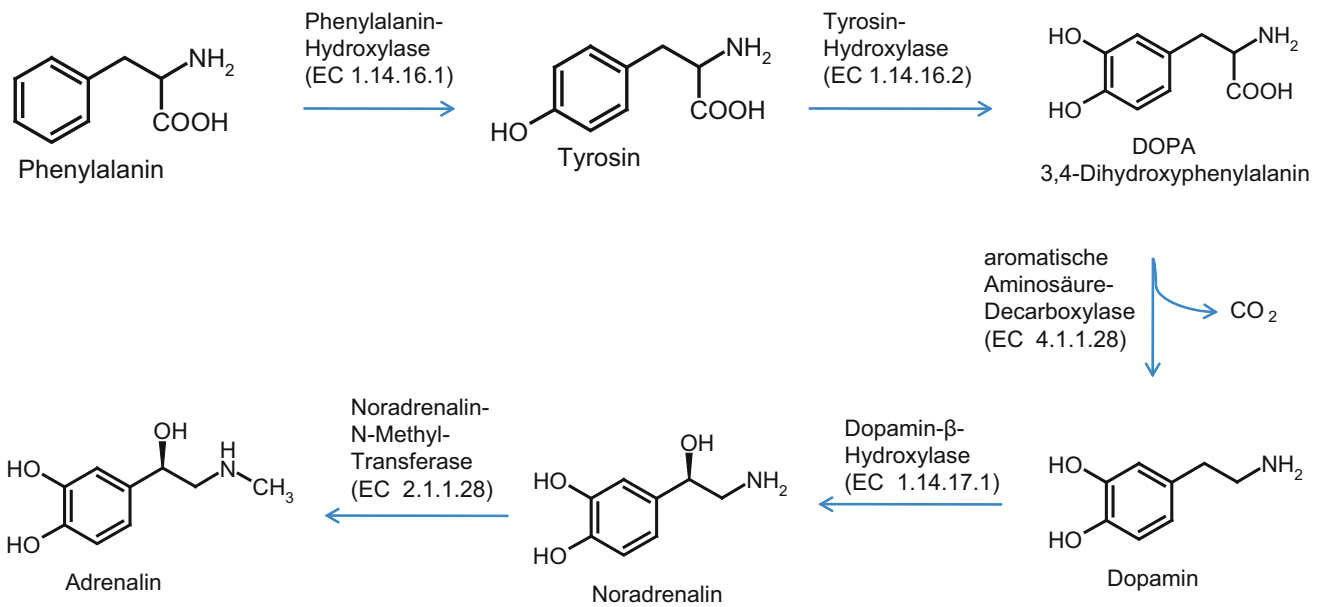
## Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination *Biosynthese:*

Als Ausgangsprodukt der Biosynthese der Katecholamine (Abb. 1) dient das Tyrosin, das mit der Nahrung aufgenommen wird bzw. in der Leber aus Phenylalanin synthetisiert wird. Tyrosin gelangt über einen aktiven Transportmechanismus in die chromaffinen Zellen. Hier katalysiert die mitochondriale Tyrosinhydroxylase mit molekularem Sauerstoff die Umwandlung von Tyrosin in 3,4-Dihydroxyphenylalanin (DOPA). Im nächsten Schritt wandelt die L-Aminosäuredecarboxylase das Dopa zum Dopamin um. Innerhalb der Granula erfolgt mit der Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase die Oxidation zum Noradrenalin. Im Nebennierenmark wird das Noradrenalin mit S-Adenosylmethionin und der Phenylethanolamin-N-Methyltransferase zu Adrenalin umgewandelt. Während Adrenalin nahezu ausschließlich im Nebennierenmark synthetisiert wird, wird Noradrenalin auch außerhalb des Nebennierenmarks in den Ganglienzellen des sympathischen Nervensystems produziert.

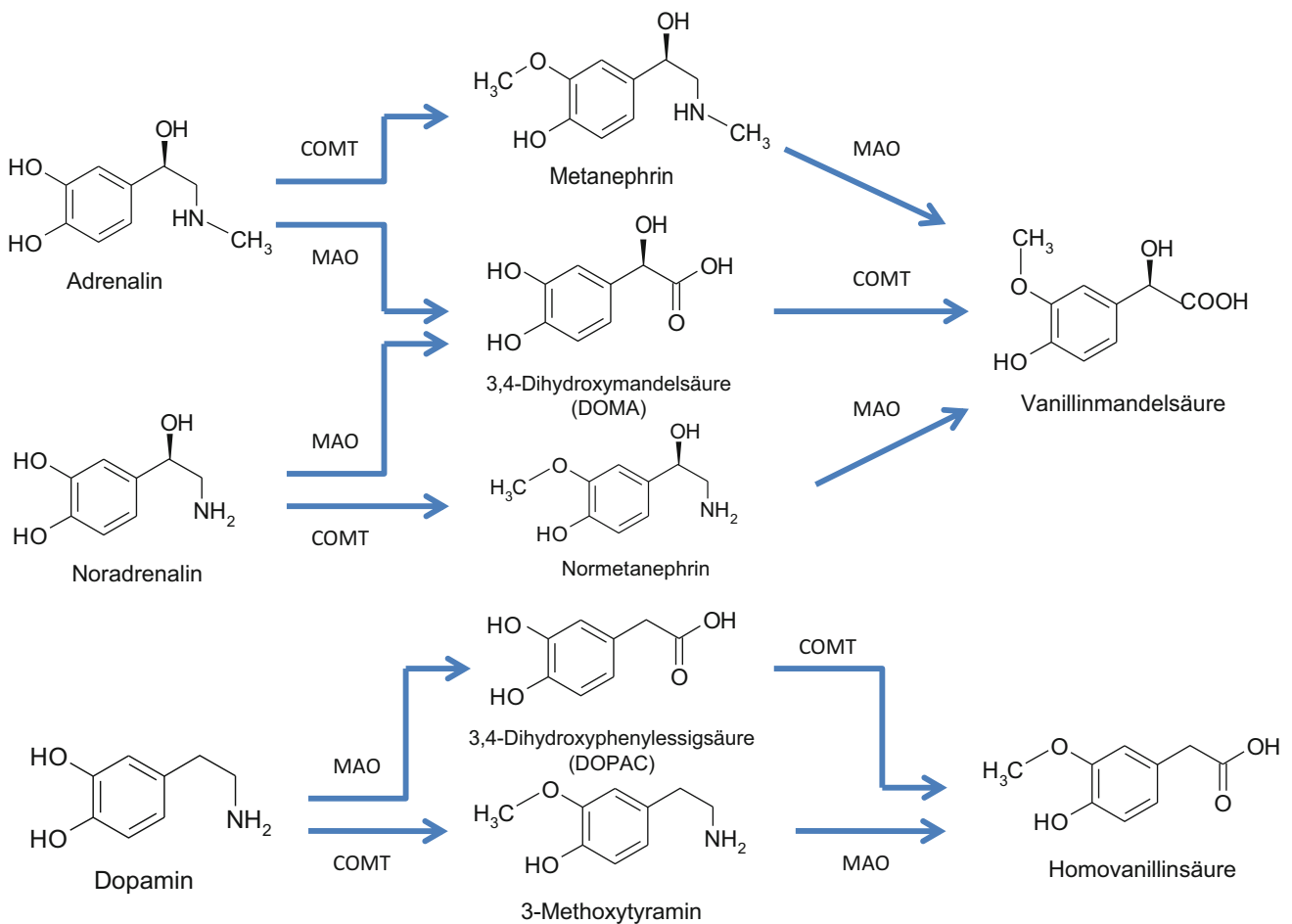
*Speicherung:* Die Katecholamine werden in den Granula der chromaffinen Zellen und den sympathischen Nervenendigungen gespeichert. Nach der Freisetzung durch Exozytose gelangen die Katecholamine über den synaptischen Spalt zur Effektorzelle.

*Abbau und Inaktivierung:* Der enzymatische Abbau (Abb. 2) der Katecholamine erfolgt mit 2 Enzymen, die oxi-





**Katecholamine, Abb. 1** Biosynthese der Katecholamine



**Katecholamine, Abb. 2** Abbau der Katecholamine. *COMT*, Catechol-O-Methyltransferase (EC 2.1.1.6); *MAO*, Monoaminoxidase (EC 1.4.3.4)

dative Desaminierung mit der Monoaminoxidase (MAO) und die O-Methylierung durch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT).

Im Detail wird Adrenalin zunächst mit der COMT zu Metanephrin und mit der MAO zu 3,4-Dihydroxymandelsäure (DOMA) metabolisiert. In einem zweiten Schritt werden beide Metaboliten mit der MAO bzw. der COMT zum Hauptabbauprodukt der Katecholamine, der Vanillinmandelsäure, umgewandelt.

Das Noradrenalin wird analog zunächst zum Normetanephrin bzw. zur 3,4-Dihydroxymandelsäure und anschließend zur Vanillinmandelsäure abgebaut.

Ein alternativer Weg führt zum Sulfat- bzw. Glukuronidester des Adrenalins bzw. Noradrenalins.

Das Dopamin wird mit der MAO zur 3,4-Dihydroxyphenyllessigsäure (DOPAC) desaminiert. Nach der O-Methylierung entsteht hieraus die Homovanillinsäure (HVS). Parallel hierzu wird aus Dopamin mit der COMT das 3-Methoxytyramin gebildet, das ebenfalls zur Homovanillinsäure abgebaut wird.

**Halbwertszeit** Noradrenalin: 2 Minuten.

**Pathophysiologie** Die Katecholamine spielen im Rahmen der Bluthochdruckerkrankungen eine herausragende Rolle. Die drei natürlich vorkommenden Katecholamine Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin werden im Nebennierenmark (80 % Adrenalin und 20 % Noradrenalin) und im sympathischen Nervensystem (vorwiegend Noradrenalin) produziert. Die Markzellen sind chromaffin, d. h. sie lassen sich mit Chromsalzen anfärben.

Zwischen dem Nebennierenmark und dem sympathischen Nervensystem gibt es eine enge Abstimmung. Bei intensiven Reaktionen, wie z. B. bei extremer Kälte oder starker körperlicher Belastung, reagieren beide Systeme gleichzeitig. Beim Übergang von der liegenden in die aufrechte Körperhaltung wird vorwiegend das sympathische Nervensystem stimuliert, wobei die Plasma-Noradrenalinwerte nach 5 Minuten ruhigen Stehens auf das 2- bis 3-Fache ansteigen. Bei Eintritt einer Hypoglykämie wird hingegen nur das Nebennierenmark stimuliert mit einer Erhöhung insbesondere des Adrenalins.

Die Katecholamine wirken auf alle wichtigen Organsysteme innerhalb weniger Sekunden. Besondere Bedeutung haben die Katecholamine innerhalb des Herz-Kreislauf-Systems erlangt. Sie stimulieren über  $\alpha$ -Rezeptoren die Vasoconstriktion, über  $\beta$ -Rezeptoren die Herzfrequenz sowie den Sauerstoffverbrauch im Myokard.

**Phäochromozytom** Als Phäochromozytome bezeichnet man Tumoren im Nebennierenmark (80 % einseitig, 10 % bilateral) oder in den chromaffinen Zellen bzw. in den sympathischen Ganglien (extraadrenale Phäochromozytome, ca. 10 %), die in der Lage sind, Katecholamine zu produzieren.

Die Häufigkeit der Phäochromozytome beträgt ca. 0,1 % der Bluthochdruckpatienten (0,005 % der Gesamtbevölkerung).

Da es sich hierbei um eine wichtige und erfolgreich korrigierbare Ursache des Bluthochdruckes handelt, sollte das Phäochromozytom rechtzeitig erkannt und diagnostiziert werden.

Bemerkenswert ist, dass weniger als 10 % der Phäochromozytome maligne sind. Bei rechtzeitiger Operation beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate insgesamt über 95 % und bei malignen Phäochromozytomen weniger als 50 %. Die Rezidivrate liegt unter 10 %. Eine Normalisierung der Katecholaminausscheidung sollte 1 Woche nach der Operation überprüft werden. Nachkontrollen der Katecholamine sollten bei erneutem Auftreten von Symptomen bzw. einmal pro Jahr erfolgen.

Im ersten Schritt besitzen die Harn-Katecholamin- oder die Harn-Metanephrin-Bestimmungen die höchste diagnostische Sensitivität.

In den letzten Jahren wurden aussichtsreiche Ergebnisse mit der Bestimmung der Plasma-Metanephrine publiziert. Nach diesen Ergebnissen erzielt man eine höhere diagnostische Sensitivität und eine niedrigere Falsch-Positiv-Rate als bei anderen Verfahren, sodass die Bestimmung der Plasma-Metanephrine als Phäochromozytom-Screeningmethode der Zukunft empfohlen wird.

Die traditionelle Vanillinmandelsäurebestimmung ist hingegen mit einer geringeren diagnostischen Sensitivität verbunden, sodass diese zunehmend weniger zur Anwendung kommt. Diese Methode gilt heute als obsolet.

Die Konzentrationen der Katecholamine liegen im Plasma um das 100- bis 1000-Fache niedriger als im Harn, sodass hochempfindliche Verfahren herangezogen werden müssen, wie z. B. die HPLC mit elektrochemischer Detektion oder hochempfindliche Immunoassays. Bei grenzwertigen Hormonspiegeln im Urin bzw. bei Hochdruckkrisen kann die Plasma-Katecholaminbestimmung eine zusätzliche Klärung bringen.

Zum anderen wird die Plasma-Katecholaminbestimmung bei Funktionstesten benötigt. Der Clonidin-Suppressionstest dient zum Nachweis eines Phäochromozytoms, insbesondere bei grenzwertigen Befunden einschließlich bildgebender Verfahren, unter der Voraussetzung erhöhter Noradrenalin-Basalwerte.

In besonders seltenen Fällen wird der Glukagon-Stimulationstest eingesetzt zum Ausschluss einer bilateralen medullären Hyperplasie bei Patienten mit einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN). Hierbei handelt es sich um ein autosomal dominant vererbtes Phäochromozytom (5 % der Patienten).

**Neuroblastom** Die Neuroblastome gehören mit einem Anteil von ca. 10 % nach der Leukämie und den Gliomen zu den dritthäufigsten Tumorerkrankungen im Kindesalter, wobei 80 % in den ersten beiden Lebensjahren auftreten. Im Erwachsenenalter werden Neuroblastome selten beobachtet. Es handelt sich um einen malignen Tumor der Neuroblasten aus dem Nebennierenmark oder dem Grenzstrang des Sympathikus. Es zeichnet sich aus durch ein schnelles Wachstum und eine ausgedehnte Metastasierung, ist jedoch auch häufig

durch Spontanremissionen gekennzeichnet. Es kommt nicht zur Ausbildung einer Hypertonie.

Im Vordergrund der diagnostischen Relevanz stehen hier Dopamin, Homovanillinsäure, 3-Methoxytyramin bzw. Noradrenalin und Normetanephrin.

**Ganglioneurom** Im Gegensatz zum Neuroblastom handelt sich beim Ganglioneurom um einen gutartigen Tumor, der sowohl im Kindes- wie auch im Erwachsenenalter vorkommt. Als Hauptsymptom tritt der Bluthochdruck in Erscheinung. Im Rahmen der Labordiagnostik werden erhöhte Werte des Noradrenalins beobachtet.

**Unterfunktion des sympathoadrenalen Systems** Unterfunktionen des Nebennierenmarks gehören zu den sehr seltenen Erkrankungen. Es ist interessant, dass das autonome Nervensystem selbst bei einem Totalausfall (z. B. nach bilateraler Adrenalektomie beim Cushing-Syndrom) die komplette Katecholaminproduktion übernimmt.

- Primäre orthostatische Hypotonie (Shy-Drager-Syndrom)
- Familiäre Dysautonomie (Riley-Day-Syndrom)

**Untersuchungsmaterial** Lithium-Heparin-Plasma, 24-Stunden-Sammelurin.

**Probenstabilität** Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin; Metanephrin, Normetanephrin:

- **Stabilität im Blut:** bei Zimmertemperatur: 1 Stunde, deshalb ist eine Zentrifugation und Abtrennung des Plasmas möglichst rasch innerhalb 60 Minuten und Einfrieren bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  empfehlenswert.
- **Stabilität im Plasma:** bei Zimmertemperatur 24 Stunden, bei  $4-8\text{ }^{\circ}\text{C}$  2 Tage, bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  >1 Monat.
- **Stabilität im Urin:** Stabilisierung des 24-Stunden-Sammelurins für die Katecholamine mit 2 g Ascorbinsäure bzw. 10 ml 10 %iger Salzsäure; für die Metanephrine ist keine Stabilisierung des 24-Stunden-Sammelurins erforderlich; Stabilität: bei Zimmertemperatur 3 Tage, bei  $4-8\text{ }^{\circ}\text{C}$  7 Tage, bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  >1 Monat.

VMS, HVS:

- **Stabilität im angesäuerten Urin** (Stabilisierung des 24-Stunden-Sammelurins mit 2 g Ascorbinsäure bzw. 10 ml 10 %iger Salzsäure): bei Zimmertemperatur 7 Tage, bei  $4-8\text{ }^{\circ}\text{C}$  14 Tage, bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  >3 Monate.

**Präanalytik** Katecholamine und Metanephrine:

- **Störeinflüsse:** Zahlreiche Faktoren, wie Ernährung, Medikamente und Stress, können die Auswertung der Bestimmungen der Katecholamine und der Metanephrine beeinflussen.
- **Erhöhte Werte:** psychischer und physischer Stress, Operationen, Angiographie, Schlaganfall, Herzinfarkt, Hypogly-

kämie. Nikotin, Koffein; Methyl dopa, L-Dopa, Nitroglycerin, Theophyllin, Tetrazykline, Alkohol, Clonidinentzug.

- **Aufrechte Körperhaltung** (Orthostase) führt zu einem Anstieg des Metanephrins um ca. 30 %.
- **Erniedrigte Werte:** Reserpin, Alpha-Methylparatyrosin.
- **Geringere Beeinflussung:** Diuretika, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Antagonisten.

**Analytik** ► **Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie**, ► **Immunoassay**, Flüssigkeitschromatographie-Tandem-Massenspektrometrie (► **LC-MS/MS**)

**Referenzbereich** Referenzwerte der Katecholamine und Metabolite s. Tab. 1 und 2. Die Methoden sind noch nicht standardisiert, deshalb verzeichnen die Referenzwerte von Labor zu Labor deutliche Differenzen!

**Bewertung** Hormondiagnostik des Phäochromozytoms: Tab. 3. S. auch ► **Metanephrine**.

Hormondiagnostik des Neuroblastoms:

| Hormone im Harn   | Neuroblastom      | Diagnostische Sensitivität (%) | Diagnostische Spezifität (%) |
|-------------------|-------------------|--------------------------------|------------------------------|
| Homovanillinsäure | Erhöht            | 68–93                          | 95–100                       |
| Dopamin           | Erhöht            | 72–95                          | 95–100                       |
| Noradrenalin      | Normal bis erhöht | 78–90                          | 95–100                       |
| Normetanephrin    | Normal bis erhöht | 63–95                          | 95–100                       |
| 3-Methoxytyramin  | Erhöht            | 50–92                          | 90                           |

Hormondiagnostik des Ganglioneuroms:

| Hormone   | Ganglioneurom          |
|---|------------------------|
| Noradrenalin (und Adrenalin) im Harn                              | Erhöht                 |
| Vanillinmandelsäure im Harn                                       | Grenzwertig bis erhöht |
| Metanephrine im Harn  | Grenzwertig bis erhöht |
| Noradrenalin im Plasma (Adrenalin <20 % der Gesamt-Katecholamine) | Erhöht                 |

**Noradrenalin/Adrenalin-Quotient** Der in früheren Jahren zur Phäochromozytomdiagnostik empfohlene Adrenalin/Noradrenalin-Quotient ist heute durch sensitivere Methoden abgelöst worden. Mit diesem Quotienten wurden außerdem Versuche unternommen, Rückschlüsse auf ein Tyrosin-Hydroxylase-Defizit zu ziehen. Der Noradrenalin/Adrenalin-Quotient wird jedoch bis zum heutigen Tag insbesondere in der Sportmedizin eingesetzt. Folgende Bewertungen dieses Quotienten werden diskutiert:

- Referenzbereich: 3–6
- <3 (Noradrenalindefizit): bei starker chronischer Belastung, physischer Stress
- 7–12 (erhöhte Noradrenalinausschüttung): bei akutem bzw. chronischem kompensierten Stress



Katecholamine, Tab. 1 Referenzbereiche und Umrechnungsfaktoren Erwachsene

| Material | Katecholamine       | Referenzbereiche                      | Umrechnungsfaktor         | Referenzbereiche bezogen auf die Kreatininausscheidung | Methode         | Literatur                            |
|----------|---------------------|---------------------------------------|---------------------------|--|-----------------|--------------------------------------|
| Harn     | Noradrenalin        | 0–471 nmol/<br>24 h <sup>(1)</sup>    | nmol/L<br>× 0,1695 = µg/L | 0–114 µg/g Kreatinin <sup>(2)</sup>                    | HPLC            | Soldin et al. 2007; Neumann 2014     |
|          | Adrenalin           | 0–109 nmol/<br>24 h <sup>(1)</sup>    | nmol/L<br>× 0,1832 = µg/L | 0–23 µg/g Kreatinin <sup>(2)</sup>                     | HPLC            | Soldin et al. 2007; Neumann 2014     |
|          | Dopamin             | 0–3200 nmol/<br>24 h <sup>(1)</sup>   | nmol/L<br>× 0,154 = µg/L  | 0–422 µg/g Kreatinin <sup>(2)</sup>                    | HPLC            | Soldin et al. 2007; Neumann 2014     |
|          | Normetanephrin      | 874–2846 nmol/<br>24 h <sup>(1)</sup> | nmol/L<br>× 0,1837 = µg/L | 53–659 µg/g Kreatinin <sup>(3)</sup>                   | HPLC            | Neumann 2014; Rinaldo und Grebe 2009 |
|          | Metanephrin         | 122–1540 nmol/<br>24 h <sup>(1)</sup> | nmol/L<br>× 0,1977 = µg/L | 29–158 µg/g Kreatinin <sup>(3)</sup>                   | HPLC            | Neumann 2014; Rinaldo und Grebe 2009 |
|          | Homovanillinsäure   | 8,8–41 µmol/<br>24 h                  | µmol/L<br>× 0,1822 = mg/L | 1,4–5,3 mg/g Kreatinin                                 | HPLC            | Fisher et al. 2007                   |
|          | 3-Methoxytyramin    | 0–2,60 µmol/<br>24 h                  | µmol/L<br>× 167,0 = µg/L  | <150 µmol/mol Kreatinin                                | HPLC            | Neumann 2014                         |
|          | Vanillinmandelsäure | 9–34 µmol/L <sup>(1)</sup>            | µmol/L<br>× 0,1982 = mg/L | 1,1–4,1 mg/g Kreatinin <sup>(4)</sup>                  | HPLC            | Fisher et al. 2007; Neumann 2014     |
|          | Noradrenalin        | 0–2,71 nmol/L                         | nmol/L<br>× 169,5 = ng/L  |  | HPLC            | Neumann 2014                         |
|          | Adrenalin           | 0–0,49 nmol/L                         | nmol/L<br>× 183,2 = ng/L  |  | HPLC            | Neumann 2014                         |
| Plasma   | Dopamin             | 0–0,20 nmol/L                         | nmol/L<br>× 154 = ng/L    |  | HPLC            | Rinaldo und Grebe 2009               |
|          | Normetanephrin      | 0–653 pmol/L                          | pmol/L<br>× 0,1837 = ng/L |  | LC-MS/<br>MS    | Neumann 2014                         |
|          | Metanephrin         | 0–354 pmol/L                          | pmol/L<br>× 0,1977 = ng/L |  | LC-MS/<br>MS    | Neumann 2014                         |
|          | 3-Methoxytyramin    | 40–130 nmol/L                         | nmol/L<br>× 167,0 = ng/L  |  | LC-MS/<br>MS    | Peitzsch et al. 2013                 |
|          | Normetanephrin      | 270–630 nmol/L                        | pmol/L<br>× 0,1837 = ng/L |  | HP LC-<br>MS/MS | Osinga et al. 2016                   |
|          | Metanephrin         | 60–90 nmol/L                          | pmol/L<br>× 0,1977 = ng/L |  | HP LC-<br>MS/MS | Osinga et al. 2016                   |
|          | 3-Methoxytyramin    | 30–100 nmol/L                         | nmol/L<br>× 167,0 = ng/L  |  | HP LC-<br>MS/MS | Osinga et al. 2016                   |
|          |                     |                                       |                           |  |                 |                                      |
|          |                     |                                       |                           |  |                 |                                      |
|          |                     |                                       |                           |  |                 |                                      |

<sup>(1)</sup>Neumann 2014<sup>(2)</sup>Soldin et al. 2007<sup>(3)</sup>Rinaldo und Grebe 2009<sup>(4)</sup>Fisher et al. 2007

**Katecholamine, Tab. 2** Referenzbereiche bei Kindern

| Material | Katecholamine       | Referenzbereiche Kinder: pro 24 Stunden |            |            |             |             |             |                       |                        |                       |                         | Referenzbereiche Kinder: bezogen auf die Kreatininausscheidung |                        |  |  |  | Literatur |
|----------|---------------------|---|------------|------------|-------------|-------------|-------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|--|------------------------|--|--|--|-----------|
|          |                     | 0-1 Jahr                                | 1-2 Jahre  | 2-3 Jahre  | 4-6 Jahre   | 7-9 Jahre   | 10-14 Jahre | 0-6 Monate            | 7-11 Monate            | 1-2 Jahre             | 3-8 Jahre               | 9-12 Jahre   | 13-17 Jahre            |  |  |  |           |
| Harn     | Noradrenalin        | 0-10 µg                                 | 1-17 µg    | 4-29 µg    | 8-45 µg     | 13-65 µg    | 15-80 µg    |                       | 12-286 µg/g Kreatinin  | 19-250 µg/g Kreatinin | 25-210 µg/g Kreatinin   | 20-108 µg/g Kreatinin  | 20-73 µg/g Kreatinin   | 15-58 µg/g Kreatinin                       | Fisher et al. 2007; Rinaldo und Grebe 2009 |  |           |
|          |                     | 0-1 Jahr                                | 1-2 Jahre  | 2-3 Jahre  | 4-9 Jahre   | 10-15 Jahre |             | 0-6 Monate            | 7-11 Monate            | 1-2 Jahre             | 3-8 Jahre               | 9-12 Jahre   | 13-17 Jahre            |  |  |  |           |
|          | Adrenalin           | 0-2,5 µg                                | 0-3,5 µg   | 0-6,0 µg   | 0,2-10,0 µg | 0,5-20,0 µg |             | 2-45 µg/g Kreatinin   | 5-45 µg/g Kreatinin    | 1-49 µg/g Kreatinin   | 4-32 µg/g Kreatinin     | 1-15 µg/g Kreatinin  | 1-10 µg/g Kreatinin    | Fisher et al. 2007; Rinaldo und Grebe 2009 |  |  |           |
|          | Dopamin             | 0-85 µg                                 | 10-140 µg  | 2-3 Jahre  | ≥4 Jahre    |             | 0-6 Monate  | 7-11 Monate           | 1-2 Jahre              | 3-8 Jahre             | 295-1123 µg/g Kreatinin | 164-744 µg/g Kreatinin   | 156-551 µg/g Kreatinin | Fisher et al. 2007; Rinaldo und Grebe 2009 |  |  |           |
|          | Homovanillinsäure   | 0-2 Wochen                              | 2-8 Wochen | 2-6 Monate | 7-12 Monate | 1-5 Jahre   | 6-10 Jahre  | 0-6 Monate            | 7-11 Monate            | 1-2 Jahre             | 3-8 Jahre               | 9-12 Jahre   |                        |  |  |  |           |
|          |                     | 0-1,5 mg                                | 0-2,0 mg   | 0-2,9 mg   | 0-3,4 mg    | 0-4,8 mg    | 0-6,9 mg    | 9,1-36 mg/g Kreatinin | 11,2-33 mg/g Kreatinin | 8,5-38 mg/g Kreatinin | 2,1-23 mg/g Kreatinin   | 1,1-12 mg/g Kreatinin  |                        | Fisher et al. 2007; Tiller und Stein 2005  |  |  |           |
|          | Vanillinmandelsäure | 0-2 Wochen                              | 2-8 Wochen | 2-6 Monate | 7-12 Monate | 1-5 Jahre   | 6-10 Jahre  | 0-6 Monate            | 7-11 Monate            | 1-2 Jahre             | 3-8 Jahre               | 9-12 Jahre   | 13-17 Jahre            | Fisher et al. 2007; Tiller und Stein 2005  |  |  |           |
|          |                     | 0-0,85 mg                               | 0-1,30 mg  | 0-1,50 mg  | 0-1,70 mg   | 0-2,20 mg   | 0-3,60 mg   | 5,5-26 mg/g Kreatinin | 6,1-20 mg/g Kreatinin  | 2,5-21 mg/g Kreatinin | 1,7-6,5 mg/g Kreatinin  | 1,4-5,1 mg/g Kreatinin   | 1,5-3,6 mg/g Kreatinin | Fisher et al. 2007; Tiller und Stein 2005  |  |  |           |
|          | Metanephrin         | 0-2 Jahre                               | 3-8 Jahre  | 9-12 Jahre | 13-17 Jahre |             |             | 0-2 Jahre             | 3-8 Jahre              | 9-12 Jahre            | 13-17 Jahre             |  |                        | Rinaldo und Grebe 2009                     |  |  |           |
|          |                     | Nicht bestimmt                          | 18-144 µg  | 43-188 µg  | 33-221 µg   |             |             | 82-418 µg/g Kreatinin | 65-332 µg/g Kreatinin  | 41-209 µg/g Kreatinin | 30-154 µg/g Kreatinin   |  |                        |  |  |  |           |

(Fortsetzung)

**Katecholamine, Tab. 2 (Fortsetzung)**

| Material | Katecholamine    | Referenzbereiche Kinder: pro 24 Stunden |                             |            |             |           |           | Referenzbereiche Kinder: bezogen auf die Kreatininausscheidung |             |                                       |  |  |  | Literatur                              |  |  |
|----------|------------------|---|-----------------------------|------------|-------------|-----------|-----------|--|-------------|---------------------------------------|--|--|--|--|--|--|
|          |                  | 0-2 Jahre                               | 3-8 Jahre                   | 9-12 Jahre | 13-17 Jahre | 0-2 Jahre | 3-8 Jahre | 9-12 Jahre   | 13-17 Jahre | 0-2 Jahre                             | 3-8 Jahre                              | 9-12 Jahre                             | 13-17 Jahre                            |  |  |  |
|          | Normetanephrin   | Nicht bestimmt                          | 29-169 µg                   | 55-422 µg  | 57-456 µg   |           |           |  |             | 121-946 µg/g Kreatinin                | 92-718 µg/g Kreatinin                  | 53-413 µg/g Kreatinin                  | 37-286 µg/g Kreatinin                  |  | Rinaldo und Grebe 2009                 |  |
|          | 3-Methoxytyramin | 0-3 Jahre<br>94-112 µg                  | 4-14 Jahre<br>192-228 µg    |            |             |           |           |  |             | 1-2 Jahre<br>1-190 µmol/mol Kreatinin | 3-4 Jahre<br>29-164 µmol/mol Kreatinin | 5-7 Jahre<br>10-107 µmol/mol Kreatinin | 8-10 Jahre<br>20-90 µmol/mol Kreatinin | 11-13 Jahre<br>6-56 µmol/mol Kreatinin | 14-19 Jahre<br>2-30 µmol/mol Kreatinin | Marchese et al. 1997; Davidson et al. 2011 |
| Plasma   |                  | 3-15 Jahre                              |                             |            |             |           |           |  |             |                                       |  |  |  |  |  |  |
|          | Noradrenalin     | 0-1251 ng/L                             |                             |            |             |           |           |  |             |                                       |  |  |  |  |  | Fisher et al. 2007                         |
|          | Adrenalin        | 0-464 ng/L                              |                             |            |             |           |           |  |             |                                       |  |  |  |  |  | Fisher et al. 2007                         |
|          | Dopamin          | 0-60 ng/L                               |                             |            |             |           |           |  |             |                                       |  |  |  |  |  | Fisher et al. 2007                         |
|          | Metanephrin      |   | 5-17 Jahre<br>45-333 pmol/L |            |             |           |           |  |             |                                       |  |  |  |  |  | Eisenhofer et al. 2013                     |
|          | Normetanephrin   |   | 48-470 pmol/L               |            |             |           |           |  |             |                                       |  |  |  |  |  | Eisenhofer et al. 2013                     |



**Katecholamine, Tab. 3** Phäochromozytomdiagnostik

|   | Katecholamine und Metabolite   | Diagnostische Sensitivität (%) | Diagnostische Spezifität (%) |
|---|--|--------------------------------|------------------------------|
| Such- und Bestätigungsteste   | Freie Plasma-Metanephriene   | 99 (96–100)                    | 93 (80–100)                  |
|   | Gesamt-Metanephriene im Harn   | 93,3 (90–97)                   | 75,0 (45–90)                 |
|   | Freie, unkonjugierte Katecholamine im 24-Stunden-Sammelurin: Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin  | 93,3 (67–100)                  | 58,5 (50–93)                 |
| Spezialdiagnostik   |  |                                |                              |
| a) Bei grenzwertigen Hormonspiegeln im Urin oder  | Plasma-Katecholamine: Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin  | 71–100                         | 86–100                       |
| b) Bei Hochdruckkrisen  |  | 99–100                         | 89–100                       |
| c) Funktionsteste   |  |                                |                              |
| Nachweisdiagnostik, nur wenn Noradrenalin im Plasma >4,4 nmol/L oder unklaren Befunden bildgebender Verfahren | Clonidin-Suppressionstest (0,3 mg per os): kein Abfall (<30 % oder Noradrenalin <2,96 nmol/L) der erhöhten Plasma-Katecholamine nach 60, 180 und 240 Minuten: Phäochromozytom  | 97                             | 67                           |
| Bei normalem Suppressionstest und zum Ausschluss einer bilateralen medullären Hyperplasie bei MEN-Patienten   | Glukagon-Stimulationstest in stationärer Kontrolle (!). (50 µg i.v. – 5 Minuten Blutdruck- und Pulskontrolle; wenn kein Blutdruckanstieg erkennbar: 500 µg Glukagon i.v. bei ständiger Blutdruck- und Pulskontrolle); Blutentnahmen nach 2, 5 und 10 Minuten zur Katecholaminbestimmung; Anstieg der Katecholamine auf über 200 %: Phäochromozytom | 81                             | 100                          |

- >12: bei übermäßiger Belastung bis zum Vollbild des Burn-out-Syndroms

*NA/DHPG-Quotient (Noradrenalin/3,4-Dihydroxyphenylglykol-Quotient)* DHPG wird vorwiegend in den Neuronen aus dem Noradrenalin produziert und erscheint deshalb im Blut nur in geringerer Konzentration. Ein erhöhter NA/DHPG kann ein Phäochromozytom mit vorwiegender Noradrenalinüberproduktion anzeigen. Bei erhöhter Adrenalinproduktion liefert der Quotient falsch normale Werte. Auch bei Herzinsuffizienz werden falsch erhöhte Quotienten beobachtet. Aus diesen Gründen wird der NA/DHPG-Quotient nicht mehr empfohlen.

## Literatur

- Davidson DF, Hammond PJ, Murphy D et al (2011) Age-related medical decision limits for urinary free (unconjugated) metadrenalines, catecholamines and metabolites in random urine specimens from children. *Ann Clin Biochem* 48:358–366
- Eisenhofer G, Lattke P, Herberg M et al (2013) Reference intervals for plasma free metanephrines with an age adjustment for normetanephrine for optimized laboratory testing of pheochromocytoma. *Ann Clin Biochem* 50:62–69
- Fisher DA, Salameh W, Furlanetto RW (2007) Endocrinology. Test selection and interpretation. *The Quest Diagnostics Manual*, 4. Aufl. Quest Diagnostics Incorporated. <https://www.questdiagnostics.com/dms/Documents/Other/EndoManual.pdf>. Zugegriffen am 09.10.2017
- Lee A, Johnston PC, Atkinson AB, McKillop D, Ault P, Hunter SJ (2011) Comparison of plasma free metanephrines with plasma catecholamines in the investigation of suspected pheochromocytoma. *J Hypertens* 29:2422–2428
- Marchese N, Canini S, Fabi L et al (1997) Paediatric reference values for urinary catecholamine metabolites evaluated by high performance liquid chromatography and electrochemical detection. *Eur J Clin Chem Biochem* 35(7):533–537

- Neumann HPH (2014) Phäochromozytome, Paragangliome, Glomustumoren und assoziierte Syndrome: von Hippel – Lindau Syndrom, Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2, Neurofibromatose Typ 1 und Paragangliom – Syndrome Typ 1–4 – Eine Informationsschrift für Patienten und Angehörige – Medizinische Universitätsklinik, Sektion Präventive Medizin, Freiburg; Deutsche Krebshilfe. <http://docplayer.org/26641415-Phaechromozytom-informationsschrift-prof-neumann-fassung.html>
- Osinga TE, van der Horst-Schrivers ANA, van Faassen M et al (2016) Mass spectrometric quantification of salivary metanephrines – a pilot study in healthy controls. *Clin Biochem* 49:983–988
- Peitzsch M, Prejzisz A, Kroiß M et al (2013) Analysis of plasma 3-methoxytyramine, normetanephrine and metanephrine by ultraperformance liquid chromatography–tandem mass spectrometry: utility for diagnosis of dopamine-producing metastatic pheochromocytoma. *Ann Clin Biochem* 50:147–155
- Rinaldo P, Grebe SK (2009) Pediatric test reference values. Mayo Clinic, Mayo Medical Laboratories. <http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog>. Zugegriffen am 09.10.2017
- Soldin SJ, Brugnara C, Wong EC, Hicks JM (2007) Pediatric reference intervals, 6. Aufl. AACC Press, Washington, DC
- Tiller FW, Stein B (2005) *Das Klinische Labor*. Ecomed Medizin, Landsberg
- Westermann J, Hubl W, Kaiser N et al (2002) Simple, rapid and sensitive determination of epinephrine and norepinephrine in urine and plasma by non-competitive enzyme immunoassay, compared with HPLC method. *Clin Lab* 48:61–71

## Kath

T. Arndt

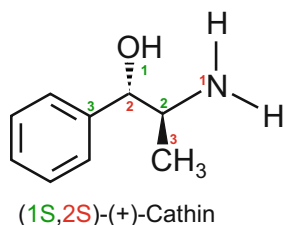
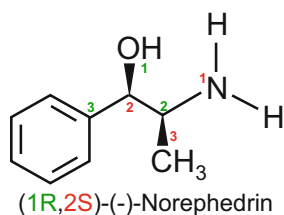
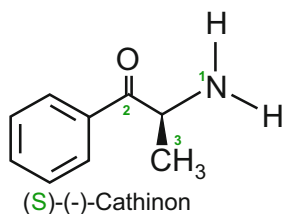
**Synonym(e)** Abessinischer Tee; *Catha edulis* Forsk.; Kat; Qath

**Englischer Begriff** Abyssinian tea; Kath

**Definition** Zur Pflanzengattung *Catha* FORSK. ex SCOP gehöriger, mehrjähriger, gewöhnlich 2–4 m hoher Strauch oder bis 25 m hoher Baum mit ledrigen, oben wachsig-glänzenden, olivgrün bis rotviolett, 3–12 cm langen, oval-eiförmigen, am Rand gekerbt gezähnten, an blühenden Zweigen stets gegenständigen Blättern und unscheinbaren weiß-gelblichen Blütenständen.

**Beschreibung** *Catha edulis* FORSK. ist vor allem in Ostafrika (Äthiopien bis Südafrika), auf der arabischen Halbinsel (besonders Jemen) sowie in Nordmadagaskar, Afghanistan und Turkestan beheimatet. Der Anbau erfolgt in Plantagen. In Jemen sollen 60 % der fruchtbaren Flächen mit Kathplantagen belegt sein.

In den Blättern finden sich u. a. ► **Alkaloide** vom Phenylpropyl- und Phenylpentyl-Typ. Sie werden als Kathamine zusammengefasst. Für die pharmakologische Wirkung des Kath sind vor allem verantwortlich die Phenylpropylamine *S*(–)-Cathinon, *1S,2S*(+)-Cathin (syn. Pseudonorephedrin, Norpseudoeephedrin) und *1R,2S*(–)-Norephedrin (s. Abbildung). Den Phenylpentylaminen *S*(+)-Merucathinon, *1S,2S*(–)-Pseudomerucathin und *1R,2S*(+)-Merucathin wird aufgrund ihres geringeren Wirkpotentials und ihrer vergleichsweise niedrigen Konzentrationen keine Bedeutung für die Kathwirkung beigemessen. Die aus pharmakologischer Sicht wichtigsten Kathinhaltsstoffe sind in folgender Abbildung dargestellt:



syn. (*1S,2S*)-(+)-Pseudonorephedrin  
syn. (*1S,2S*)-(+)-Norpseudoeephedrin

Gehalt und Verteilung der Kathamine hängen stark von der Provenienz der Pflanzen, dem Pflanzentyp, den Pflanzenteilen und deren Alter ab. Ware von den wichtigsten Märkten Äthiopiens, Kenias, Nordjemens und Madagaskars enthielt in 100 g Trockenmasse: Kathamine 20–960 mg, *S*(–)-Cathinon 9–330 mg, *1S,2S*(+)-Cathin 5–750 mg (im kenianischen Khat 90 % des Khatamingehaltes), *1R,2S*(–)-Norephedrin 0,7–80 mg und Phenylpentylamine <0,1 bis 56 mg.

*S*(–)-Cathinon ist der Hauptwirkstoff von Kath. Es liegt vor allem in frischen Trieben und Blättern vor und wird mit deren Alterung zu den vergleichsweise schwächer wirksamen *1S,2S*(+)-Cathin und *1R,2S*(–)-Norephedrin abgebaut. Junge blatttragende Triebe kenianischen Kathes enthielten 290 mg Phenylpropylamine je 100 g Trockenmasse, junge blattlose Schosse 190 mg mit 51 % Cathinon, voll entwickelte Blätter 170 mg mit 2,4 % Cathinon, Stängel und Rinde älterer Zweige nur noch Cathinonspuren.

Im Weltmarkt sind deshalb besonders frische Triebe bzw. Blätter begehrt, die in Folie oder Bananenblätter gewickelt exportiert werden und deren Cathinongehalt für einige Provenienzen direkt mit dem Preis der Droge korrelieren soll. Häufigste Konsumform der Droge ist das Kauen der Blätter (mittlere Menge 100–300 g). Kathgetränke und -pasten kommen seltener zur Anwendung. Dabei werden die Kathwirkstoffe über Speichel und Schleimhäute extrahiert und dem Blutkreislauf zugeführt.

*S*(–)-Cathinon hat eine dem Amphetamin vergleichbare Wirkung. Im Zentralnervensystem steigert es die Freisetzung von Dopamin, an peripheren Neuronen jene von Noradrenalin. *1S,2S*(+)-Cathin und *1R,2S*(–)-Norephedrin wirken vor allem peripher. Zentralnervale Kathwirkungen sind u. a. Hyperaktivität, Schlafstörungen, Rededrang und Anorexie. Periphere Effekte zeigen sich in Puls- und Blutdruckanstieg, Herzrhythmusstörungen, Temperaturerhöhung, schnellerer, tieferer Atmung und Mydriasis. Chronischer Missbrauch kann u. a. zu Angstzuständen, Depression, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Hypertonie und Tachykardie und infolge des hohen Gerbstoffanteils zu Mundschleimhaut- und Speiseröhrentzündungen sowie Verdauungsbeschwerden mit Obstipation führen. Auf Letztere wird oft mit einem regelmäßigen Laxantienkonsum reagiert.

Probanden ohne Katherfahrung zeigten 2 Stunden nach oraler Gabe von 0,8 mg *S*(–)-Cathinon je kg Körpermasse im Blut *S*(–)-Cathinon-Spitzenkonzentrationen von durchschnittlich 150 µg/L. Therapeutische, toxische und komatös-letale Konzentrationen sind für *S*(–)-Cathinon und *1S,2S*(+)-Cathin nicht bekannt. Für Norephedrin (Stereoisomer nicht spezifiziert) werden 0,1–0,5 mg/L, 2 mg/L und 48 mg/L und eine Halbwertszeit von 3–7 Stunden angegeben (Schulz et al. 2012).

Circa 10 % des resorbierten *S*(–)-Cathinons lagern sich im Körper zu *R*(+)-Cathinon um, das hauptsächlich zu

*1R,2S(-)*-Norephedrin und in geringerem Ausmaß zu *1R,2R(+)*-Pseudonorephedrin metabolisiert wird. Nach einmaliger oraler Gabe von *S(-)*-Cathinon wurden innerhalb von 24 Stunden nur ca. 2,5 % unverändert als *S(-)*-Cathinon über die Nieren ausgeschieden. Die Kathinhaltstoffe *1S,2S(+)*-Cathin und *1R,2S(-)*-Norephedrin werden faktisch unmetabolisiert ausgeschieden.

Der Nachweis eines Kathkonsums wird gewöhnlich über die Phenylpropylalkaloide im Urin geführt. *S(-)*-Cathinon ist ca. 1 Tag, *1S,2S(+)*-Cathin und *1R,2S(-)*-Norephedrin sind ca. 3–4 Tage nach einmaligem einstündigen Kathkauen nachweisbar (Toennes). Gängige Analysemethoden sind HPLC, GC-MS oder LC-MS/MS, wobei eine stereoselektive Trennung der Kathalkaloide und ihrer Ausscheidungsprodukte gewöhnlich nicht erfolgt.

Cathinon und Cathin unterliegen aufgrund ihres Suchtpotenzials in Deutschland dem ► [Betäubungsmittelgesetz](#) (BtmG). Infolge zunehmender Migration aus den o. g. Gebieten nach Europa und Deutschland werden Kathkonsum und dessen Nachweis an Bedeutung gewinnen.

## Literatur

- Blaschek W, Ebel S, Hackenthal E, Holzgrabe U, Keller K, Reichling J, Schulz V (Hrsg) (2007) Hagers Enzyklopädie der Arzneistoffe und Drogen, Bev-Ced. Catha, Bd 3, 6. Aufl. Wiss Verlagsges/Springer, Stuttgart/Heidelberg, S 977–989
- Schulz M et al (2012) Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1000 drugs and other xenobiotics. *Crit Care* 16(4):R136
- Toennes SW, Kauert GF (2002) Excretion and detection of cathinone, cathine, and phenylpropanolamine in urine after Kath chewing. *Clin Chem* 48:1715–1719

## Kathamine

- [Kath](#)

## Kathepsine

S. Holdenrieder und P. Stieber

**Synonym(e)** [Cathepsine](#)

**Englischer Begriff** cathepsines

**Definition** Kathepsine sind eine Gruppe lysosomaler Enzyme, die an der intrazellulären Proteolyse beteiligt sind.

**Struktur** Die Kathepsine sind Endopeptidasen mit einer Molmasse von 25–100 kDa und können in die Untergruppen A, B, C, D, E, K und L unterteilt werden. Die Kathepsine A–E haben ihr Wirkungsoptimum im schwach sauren Bereich (pH 2,5–6,0) und hydrolysieren mit Ausnahme von Kathepsin D und E auch synthetische niedermolekulare Substrate. Die restlichen im Neutralbereich wirksamen Kathepsine greifen hingegen nur Proteine an. Die Kathepsine B1, B2, C und einige neutrale Kathepsine haben Thiolcharakter.

**Molmasse** 25–100 kDa.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Die höchsten Konzentrationen an Proteinasen finden sich in der Leber, Milz und der Niere. Wie alle bekannten Proteinasen werden Kathepsine zunächst als hochmolekulare, inaktive Vorform synthetisiert. In die aktive Form werden sie nach Spaltung durch eine andere Proteinase überführt.

**Pathophysiologie** Generell kann eine Proteolyse extrazellulär (z. B. bei der Verdauung von Nahrungsproteinen) und intrazellulär (durch lysosomale Kathepsine) ablaufen. In intakten Zellen wird die Proteolyse reguliert und findet vornehmlich in den Lysosomen statt (Autophagie). In stark geschädigten Zellen erfolgt ein unregulierter Gesamtabbau der Zelle, für den die aus den Lysosomen freigesetzten Kathepsine mit verantwortlich sind (Autolyse).

Während Kathepsine in normalem Gewebe überwiegend in den Lysosomen lokalisiert sind, können sie in Tumorzellen auch in Assoziation zur Zellmembran stehen oder sezerniert werden. In der Folge werden Substrate der extrazellulären Matrix wie ► [Fibronectin](#), ► [Laminine](#) und Kollagen IV (► [Kollagene](#)) abgebaut und somit die Voraussetzungen für eine spätere Metastasierung geschaffen.

Die prominentesten Vertreter der Kathepsin-Familie sind Kathepsin B, D und K (► [Kathepsin K](#)). Kathepsin B und D sind insbesondere bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen der Brust, des Gastrointestinaltrakts und der Lunge erhöht. Insbesondere beim Mammakarzinom wurde ein unabhängiger prognostischer Wert dieser beiden Kathepsine berichtet.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Analytik** Enzymimmunoassay (EIA), immunradiometrischer Assay (IRMA).

**Bewertung** Hohe Werte von Kathepsin B und D gehen mit einer schlechteren Prognose beim Mammakarzinom einher. Beide Marker erwiesen sich in der multivariaten Analyse als unabhängige prognostische Parameter.

## Literatur

- Fallert-Müller A (2000) Lexikon der Biochemie. Spektrum-Verlag, Heidelberg
- Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH et al (2008) National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* 54:e11–e79

## Kathepsin K

H.-D. Haubeck

**Englischer Begriff** cathepsin K

**Definition** Kathepsin K wird von Osteoklasten sezerniert und spielt eine wichtige Rolle bei der Degradation des Typ-I-Kollagens der Knochenmatrix.

**Beschreibung** Die Regulation des Knochenbaus erfolgt durch die abgestimmte Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten. Kollagen Typ I, der quantitativ wichtigste (>90 %) Bestandteil der organischen Matrix des Knochens, wird während der Knochenresorption durch die Cysteinprotease Kathepsin K und verschiedene **Matrix-Metalloproteinasen** (MMP) abgebaut. Hierbei lagern sich zunächst die Osteoklasten an die mineralisierte Knochenoberfläche an und senken, durch Carboanhydrase-II vermittelte Sekretion von Protonen, in einem abgeschlossenen Bereich an der Oberfläche den pH-Wert ab. Hierdurch und durch die Wirkung saurer Phosphatasen wird die mineralische Matrix aufgelöst. Anschließend kann Kathepsin K die organische Matrix und insbesondere Kollagen Typ I abbauen. Hierbei entstehen eine Reihe von Kollagen-Typ-I-Fragmenten, u. a. das carboxyterminale Kollagen Typ-I-Telopeptid (CTX). Anschließend können, nach Anhebung des pH-Werts verschiedene MMP den Abbau der organischen Matrix abschließen.

Die Bedeutung von Kathepsin K, das überwiegend von Osteoklasten exprimiert wird, für die Knochenresorption ergibt sich aus dem Phänotyp der Kathepsin-K-defizienten (Knockout-)Maus mit Kleinwuchs, Knochenfragilität, Osteosklerose und verschiedenen Knochenformationen. Der Phänotyp entspricht dem der humanen Pycnodysostosis, bei der verschiedene Mutationen im Kathepsin-K-Gen gezeigt werden konnten.

Entsprechend der Funktion von Kathepsin K bei der Knochenresorption eignet sich Kathepsin K, wie die Kollagen-Typ-I-Fragmente CTx, NTx, CrossLaps, Helical Peptide und Desoxypyridinolin, grundsätzlich als Marker des Knochenbaus bzw. des Knochenabbaus. Für Kathepsin K steht seit Kurzem ein Enzymimmunoassay zur Verfügung.

## Literatur

- Fujita Y, Nakata K, Yasui N et al (2000) Novel mutations of the cathepsin K gene in patients with pycnodysostosis and their characterization. *J Clin Endocrinol Metab* 85:425–431
- Garnero P, Ferreras M, Karsdal MA et al (2003) The type I collagen fragments ICTP and CTX reveal distinct enzymatic pathways of bone collagen degradation. *J Bone Miner Res* 18:859–867

## Katheterblutentnahme

W. G. Guder

**Englischer Begriff** sampling with catheter; repeated sampling

**Definition** Blutentnahme für diagnostische Zwecke aus einem liegenden Katheter oder einer liegenden Kanüle.

**Beschreibung** Bei kontinuierlich im Gefäßsystem ruhenden Kanülen und Kathetern ist eine Blutentnahme unter Beachtung besonderer Kriterien möglich:

- Die Katheter sind durch Einspritzen von Heparin zu spülen. Die ersten 1–2 mL Blut sind zu verwerfen, da das zweifache Volumen des Katheters kontaminiert sein kann (z. B. mit therapeutischen Maßnahmen wie Infusionslösungen und Medikamenten).
- Die danach entnommenen Proben sollen in der Reihenfolge Heparinplasma, dann Proben ohne oder mit anderen Zusätzen abgenommen werden.

## Literatur

- Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B (2000) *Diagnostic Samples: From the Patient to the Laboratory*, 4th ed. Wiley - Blackwell, Weinheim

## Katheterurin

W. G. Guder

**Englischer Begriff** catheterized urine

**Definition** Mittels Katheterisierung der Harnblase gewonnene Urinprobe.

**Beschreibung** Wegen der Infektionsgefahr wird die Gewinnung von Katheterurin nicht empfohlen, wenn die Uringe-

winnung der einzige Zweck der Katheterisierung ist. Sie ist dann indiziert, wenn ein Zugang zur Blase nur durch Katheterisierung möglich ist, aus therapeutischen Gründen ein Dauerkatheter angelegt ist oder die Katheterisierung mit einer therapeutischen (z. B. Injektion von Zytostatika) oder anderen diagnostischen Maßnahme (z. B. Zystoskopie) verbunden wird.

Dabei wird die erste gewonnene Harnprobe verworfen und die zweite in ein steriles Gefäß aufgefangen. Bei Dauerkathetern sollte vor der Uringewinnung für mikrobiologische Diagnostik der Katheter desinfiziert und die Probe mit einem geschlossenen System entnommen werden. Urin aus Dränagesystemen sollte nicht für mikrobiologische Untersuchungen verwendet werden.

## Literatur

Kouri T, Fogazi G, Gant V, Hallander H, Hofmann W, Guder WG (2000) European Urinalysis Guidelines. Scand J Clin Lab Invest 60(Suppl 231)

## Kathin

► [Kath](#)

## Kathinon

► [Kath](#)

## Kathinone

► [Cathinone](#)

## Kathode

T. Arndt

**Synonym(e)** Pol, negativer

**Englischer Begriff** cathode

**Definition** Kathode (griech. kathodos = abwärts) ist die Bezeichnung für die negativ geladene Elektrode einer elek-

trolytischen Zelle, durch die der Strom (Elektronen) in den Elektrolyten austritt.

**Beschreibung** In einer Elektrolytlösung wandern Kationen (positiv geladene Ionen) zur Kathode. Sie nehmen dort Elektronen auf und werden reduziert (ihre Oxidationszahl wird erniedrigt). Die Kathode ist der Gegenpol zur positiv geladenen ► [Anode](#). Beide werden unter dem Begriff Elektroden zusammengefasst.

## Literatur

Falbe J, Regitz M (Hrsg) (1996) Römpp Chemie Lexikon, 10. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York

## Kation

► [Nettoladung](#)

## Kationenaustausch-Chromatographie

► [Ionenaustauschchromatographie](#)

## Kaugummitest

D. Meißner und T. Arndt

**Synonym(e)** Speicheltest

**Englischer Begriff** chewing gum test

**Definition** Test zur Messung des Übergangs von ► [Quecksilber](#) aus Amalgamfüllungen in die Mundflüssigkeit.

**Beschreibung** Beim Kaugummitest wird die Quecksilberkonzentration in der Mundflüssigkeit vor und nach zehnmütigem Kauen eines zuckerfreien Kaugummis bestimmt. Nach dem Kauen ist die Quecksilberkonzentration bei Patienten mit Amalgamfüllungen höher als bei Patienten ohne Amalgamfüllungen und in der Regel von der Anzahl der Füllungen abhängig. Deshalb wurde versucht, den Test zur Bewertung der Quecksilberbelastung durch Amalgam heranzuziehen. Dieser Test ist nicht standardisiert, es liegen keine gesicherten Referenzwerte vor, es werden mehrere Einflussgrößen (Kaudruck, Speichelfluss, Qualität der Kauflächen,



Übertritt von Quecksilber vom Speichel in das Blut) nicht berücksichtigt. Deshalb wird er, auch in Übereinstimmung mit Bundeszahnärztekammer und Umweltbundesamt, nicht als Beweismittel für eine Belastung oder Intoxikation durch Quecksilber anerkannt.

## Literatur

Staehe HJ (1998) Gesundheitsstörungen durch Amalgam? Med Klin 93:99–106

---

## Kavität

► Mikrotiterplatte

---

## KBr-Presslinge

► Infrarot-Spektrometrie

---

## KBr-Tabletten

► Infrarot-Spektrometrie

---

## KCT

► Kaolin Clotting Time

---

## Keimarmut (Maßnahmen zur)

► Antisepsis

---

## Keimbahnmutation

J. Arnemann

**Synonym(e)** Konstitutionelle Mutation

**Englischer Begriff** germline mutation

**Definition** Keimbahnmutation bezeichnet eine konstitutive Mutation, die in allen Körperzellen vorkommt und durch die Keimzellen von Generation zu Generation vererbt wird.

**Beschreibung** Keimbahnmutationen sind Mutationen, die in den männlichen und weiblichen Keimzellen erstmals auftreten, i. d. R. als Fehler bei Meiose und DNA-Replikation in den Stadien Meiose I (MI) und Meiose II (MII). Diese Keimbahnmutation wird im Rahmen der Befruchtung an die Zygote weitergegeben, die bei den weiteren Zellteilungen diese Mutation obligat an alle Zellen weitergibt. Keimbahnmutationen sind daher in allen Körperzellen konstitutiv nachweisbar und auch vererbbar. Bedingen diese Mutationen eine pathogene Funktion, werden sie als erbliche Mutationen einer erblichen Erkrankung definiert, die prä- und postnatal diagnostisch getestet werden können.

Im Gegensatz hierzu stehen die somatischen Mutationen. Diese Mutationen können in teilungsaktiven Zellen der unterschiedlichsten Gewebe auftreten und sind auf jene beschränkt. Meist sind somatische Mutationen die Ursache für Tumorerkrankungen der betroffenen Gewebe und Organe. Da diese Mutationen nicht konstitutiv sind, können sie nur im betroffenen Zielgewebe diagnostisch nachgewiesen werden.

Eine Sonderform stellen unmittelbar postzygotische Mutationen dar, die in der Zygote oder den ersten Teilungsstadien auftreten. Diese Mutationen werden nur auf bestimmte Keimblätter verteilt und bedingen dadurch die Entstehung eines genetischen Mosaiks.

## Literatur

Campbell CD, Eicher EE (2013) Properties and rates of germline mutations in humans. Trends Genet 29:575–584

---

## Keimzahlbestimmung im Urin

W. G. Guder

**Synonym(e)** Bakterienkonzentration im Urin

**Englischer Begriff** number of bacteria; colony forming bacteria (CFB/mL, CFB/L)

**Definition** Zur Definition der Infektion der ableitenden Harnwege wird eine definierte Keimzahl festgestellt, ab der eine Infektion der Harnwege anzunehmen ist.

**Funktion – Pathophysiologie** Normaler Urin ist keimfrei (steril). Die Keimzahl im Urin kann ansteigen durch glome-



renale Filtration von Bakterien aus dem Plasma bei Sepsis, durch Übertragung und Sekretion in den ableitenden Harnwegen und meist durch Wuchs in den ableitenden Harnwegen, dem Nierenbecken (Pyelonephritis), der Blase (Cystitis), der Prostata (Prostatitis) sowie dem Urether, der Urethra (Urethritis). Zusätzlich können Bakterien während der Urinengewinnung durch Kontamination aus dem äußeren Genitale, der Vagina, aus der Umgebung und aus verwendeten Materialien (Katheter, Tupfer, unsaubere Behälter) stammen.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** ▶ **Mittelstrahlurin**, gegebenenfalls Blasenpunktionsurin.

**Analytik** Zur Abschätzung der Keimzahl im Urin wurde ein Kulturträger eingeführt, der auf der Basis des Nährstoffbodens auf einem Träger erlaubt, nach einmaligem Eintauchen in den Urin die Keimzahl abzuschätzen (Uricult). Da dieser aber nur gemeinsam mit einem Test von Hemmstoffen des Keimwachstums interpretierbar ist, wurde er nicht in die Empfehlungen aufgenommen, sondern die Keimzahlbestimmung in Kultur mit Hemmstoffkontrolle empfohlen. Nur positive Befunde sind klinisch relevant und führen zur Keimidentifizierung mit Kultur.

Die mikroskopische Bestimmung der Keimzahl scheint in Anbetracht der vielen präanalytischen Variablen obsolet. Auch Färbungen nach Gram und mit Acridinorange haben die Empfindlichkeit dieser Methode nicht erhöht, weshalb sie nicht mehr empfohlen werden kann.

Neuerdings ist es möglich, mithilfe der ▶ **Durchflusszytometrie** oder Digitalfotomikroskopie eine Bakterienzahl zu ermitteln (▶ **Harnsediment**). Hier wurde gezeigt, dass zumindest Keimzahlen unter der kritischen Marke sicher erkannt und damit Kulturen reduziert werden konnten. Der Vorteil der Methode ist eine rasche Ermittlung. Nachteilig ist, dass bei erhöhten Werten nicht zwischen anderen kleinen Partikeln (Staub) und Bakterien unterschieden werden kann und beide Methoden keine Unterscheidung zwischen kontaminierenden und pathogenen Keimen erlauben.

**Indikation** Eine Keimzahlbestimmung ist immer dann indiziert, wenn ein Verdacht auf Infektion der ableitenden Harnwege von der Symptomatik her oder vom Teststreifenbefund (Leukozyten- und/oder Nitrittest positiv) besteht.

**Interpretation** Untersuchungen bei Männern und Frauen ergaben als kritische Menge eine Keimzahl von  $10^8/L$  ( $10^5/mL$ ), bei der der positiv prädiktive Wert 0,98 war. Andererseits war der negativ prädiktive Wert bei  $10^5/L$  ( $10^2/mL$ ) 0,94. Als Empfehlung gelten Keimzahlen zwischen  $10^4$  und  $10^8/L$  Urin als suspekt, Keimzahlen über  $10^8$  als sehr wahrscheinlich für das Vorliegen einer bakteriellen Infektion.

**Diagnostische Wertigkeit** Die Bestimmung der Keimzahl ist eine Voruntersuchung vor kultureller Bestimmung der

Keimart. Eine nicht verdächtige Keimzahlbestimmung schließt eine Infektion nicht aus. Auch tuberkulöse oder abgekapselte Infektionen werden mit dieser Methode nicht erfasst. Die Eintauchkulturmethoden sind nur auswertbar, wenn Hemmstoffe ausgeschlossen werden können. Dabei sind insbesondere antimikrobielle Therapeutika auszuschließen.

## Literatur

Hofmann W, Ehrlich JHH, Guder WG, Keller F, Scherberich J (2011) Diagnostische Pfade bei Nierenerkrankungen. J Lab Med 35:127–148  
Kouri T, Fogazi G, Gant V, Hallander H, Hofmann W, Guder WG (2000) European urinalysis guidelines. Scand J Clin Lab Invest 60 (Suppl 231):1

## Keimzentrum

H. Baum

**Englischer Begriff** germinal centre

**Definition** Sekundärer Follikel mit aktiv proliferierenden B-Lymphozyten im Kortex eines Lymphknotens oder eines anderen Organs des lymphatischen Systems.

**Beschreibung** Der Kortex (Rinde) des Lymphknotens sowie die Milz und die Peyer-Plaques enthalten Ansammlungen von reifen B-Lymphozyten (primäre Follikel; s. ▶ **B-Lymphozyt**). Nach Antigenstimulation kommt es in diesen Primärfollikeln zur Proliferation und morphologischen Änderung der B-Lymphozyten in Follikelzentrumszellen und zur Ausbildung eines Keimzentrums. Je nach morphologischer Ausprägung können dabei Zentrozyten (▶ **Zentrozyt**) und Zentroblasten (▶ **Zentroblast**) unterschieden werden.

## Literatur

Sagaert X, De Wolf-Peters C (2003) Classification of b-cells according to their differentiation status, their micro-anatomical localisation and their development lineage. Immunol Lett 90:179–186

## Kell blood group precursor

▶ **Kx-Blutgruppensystem**

## Kell-Blutgruppensystem

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

**Synonym(e)** CD238; Kell-Cellano-Blutgruppensystem

**Englischer Begriff** Kell blood group system

**Definition** Das Kell-System ist nach AB0- und Rhesus-Blutgruppensystem das drittichtigste System bei Bluttransfusionen. Die Kell-Antigene sind auf dem 732 Aminosäuren (Molekulargewicht 93 kDa) Typ-II-Membran-Glykoprotein („single-pass“) lokalisiert, das als zinkabhängige Endopeptidase verantwortlich für die Spaltung von Endothelin-3 ist.

**Beschreibung** Das Kell-Glykoprotein ist über eine Disulfidbindung an das 444 Aminosäure lange integrale Membranprotein Kx (► [Kx-Blutgruppensystem](#)) gebunden. Aufgrund der phänotypischen Kopplung der Kell- und Kx-Antigene werden beide in einem Blutgruppensystem zusammengefasst. Ein Fehlen des Kx-Proteins führt zur deutlichen Reduktion der Kell-Antigendichte auf Erythrozyten, wohingegen ein Kell-Null-Phänotyp (K0; s. ► [Null-Phänotyp im Blutgruppensystem](#)) das Kx-Protein nicht beeinflusst.

Das Kell-Gen ist aus 19 Exons aufgebaut und liegt auf Chromosom 7 (7q33). Die Hauptantigene sind die antithetischen Antigenpaare (► [Antithetische Antigene](#)) Kell (K, KEL1, ISBT 006.001) und Cellano (k, KEL2, ISBT 006.002), Kpa (Penney, KEL3, ISBT 006.003) und Kpb (Rautenberg, KEL4, ISBT 006.004) bzw. Jsa (Sutter, KEL6, ISBT 006.006) und Jsb (Matthews, KEL7, ISBT 006.007).

Die phänotypische Verteilung im Kell-Blutgruppensystem liegt bei 92 % Kell-negativ (kk), 7,8 % heterozygot Kell-positiv (Kk) und 0,2 % homozygot Kell-positiv (KK). Das Kpa-Antigen kommt in der mitteleuropäischen Bevölkerung mit 0,02 %, das antithetische Kpb-Antigen mit 99,98 % vor. Das Jsb-Antigen überwiegt mit fast 100 % Antigenfrequenz über das seltene Antigen (► [Seltene Antigene, erythrozytäre](#)) Jsa.

Die Kell-Antikörper (Anti-K, K1) und Cellano-Antikörper (Anti-k, K2) sind meist vom IgG-Typ und können zu schweren Zwischenfällen bei Transfusionen und Schwangerschaften (► [Morbus haemolyticus fetalis/neonatorum](#)) führen. Das Kell-Antigen ist nach dem Rhesus D (► [Rhesus-Faktor](#)) das am stärksten immunogene Antigen im erythrozytären System.

### Literatur

[http://en.wikipedia.org/wiki/Kell\\_antigen\\_system-cite\\_ref-pmid7849312\\_0-0](http://en.wikipedia.org/wiki/Kell_antigen_system-cite_ref-pmid7849312_0-0)

Lee S, Wu X, Reid M, Zelinski T, Redman C (1995) Molecular basis of the Kell (K1) phenotype. *Blood* 85:912–916

Lee S, Lin M, Mele A, Cao Y, Farmar J, Russo D, Redman C (1999) Proteolytic processing of big endothelin-3 by the Kell blood group protein. *Blood* 94:1440–1450

Reid ME, Lomas-Francis C (2004) *The blood group antigen facts book*, 2. Aufl. Elsevier, New York

## Kell-Cellano-Blutgruppensystem

► [Kell-Blutgruppensystem](#)

## Kendall, Edward Calvin

W. Hubl

**Lebensdaten** US-amerikanischer Biochemiker, geboren am 8. März 1886 in South Norwalk (Connecticut, USA), gestorben am 4. Mai 1972 in Princeton (New Jersey, USA). Kendall wurde im Jahr 1910 Ph.D im Fach Chemie. an der Columbia Universität, 1910–1914 begann er mit seinen Forschungsarbeiten zur Wirkungsweise der Schilddrüse am St. Luke's Hospital in New York City. Im Jahr 1914 übernahm er die Leitung der Abteilung für Biochemie an der Mayo Klinik und erhielt 1921 eine Professur für Physiologische Chemie an der Mayo Foundation (Universität von Minnesota). Hier gelang ihm 1915 die Isolierung und Aufklärung der chemischen Struktur von Thyroxin sowie von Glutathion.

**Verdienste** Kendalls wichtigste Entdeckung war im Jahr 1935 die Isolierung des Steroidhormones Kortison (► [Steroidhormone](#)) aus der Nebennierenrinde, das von ihm ursprünglich als „compound E“ bezeichnet wurde. Zwei weitere Arbeitsgruppen isolierten Kortison in rascher Folge und bezeichneten dieselbe Substanz als „compound F“ durch Wintersteiner und Substanz Fa durch Reichstein (► [Reichstein, Tadeus](#)). Gemeinsam mit Philip Showalter Hench setzte er im Jahr 1948 dieses Nebennierenrindenhormon erstmals zur entzündungshemmenden Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit großartigem Erfolg ein. 1951 beendete Kendall altershalber seine Tätigkeit an der Mayo Foundation. Ab 1952 arbeitete er als Visiting Professor für Chemie in der Abteilung für Biochemie an der Universität von Princeton. Nobelpreis für Medizin im Jahr 1950 gemeinsam mit Tadeus Reichstein und Philip S. Hench: „Für die Entdeckungen bei den Hormonen der Nebennierenrinde, ihrer Struktur und ihrer biologischen Wirkungen.“

### Literatur

Herder WW (2014) Heroes in endocrinology: Nobel Prizes. *Endocr Connect* 3:R98

- Ingle DJ (1975) Biographical memoir of Edward C. Kendall, Bd 47. National Academy of Sciences, Washington, DC
- Kendall EC, Osterberg AE (1919) The chemical identification of thyroxin. *J Biol Chem* 40:265–334
- Raju TN (1999) The Nobel chronicles. 1950: Edward Calvin Kendall (1886–1972); Philip Showalter Hench (1896–1965); and Tadeus Reichstein (1897–1996). *Lancet* 353(9161):1370

---

## Kendall's compound F

- [Kortisol](#)

---

## Kendall's deoxy compound B

- [11-Desoxykortikosteron](#)

---

## KenngroÙe, klinisch-chemische

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** [Diagnostischer Biomarker](#); [Parameter](#), [klinisch-chemischer](#)

**Englischer Begriff** test; parameter; marker

**Definition** Die KenngroÙe ist das Ergebnis einer quantitativen Bestimmung oder eines qualitativen Nachweises eines Analyten zur Beurteilung des Gesundheits- bzw. Krankheitszustandes eines Probanden bzw. Patienten.

**Beschreibung** Eine klinisch-chemische KenngroÙe mit pathologischem Ergebnis kann als ein biochemisches Krankheits-symptom verstanden werden, das mit dem Hilfsmittel einer ► [Messmethode](#) messbar bzw. nachweisbar gemacht wird. Sie trägt zur Beurteilung des Gesundheits- bzw. Krankheitszustandes eines Patienten (Diagnose), zur (therapeutischen) Verlaufskontrolle, Prognosebeurteilung und Prädispositionsdiagnostik bei. Eine klinisch-chemische KenngroÙe ist durch folgende Angaben charakterisiert:

- Untersuchungsgut, z. B. Blut, Serum, Plasma, Urin, Liquor, Speichel u. a. (► [Spezimen](#))
- Analyt, z. B. Enzym, Substrat, Medikament, Toxin, morphologische Bestandteile
- Quantitatives oder qualitatives Merkmal: Numerische Angabe des Ergebnisses bei quantitativen Bestimmungen; Positiv-/Negativangabe des Ergebnisses bei qualitativen

Nachweisen; rasterförmige, halb-quantitative Ergebnisse (Punkte, Scores) bei semiquantitativen Nachweisen

- Einheiten der MessgröÙen (► [MessgröÙe](#)) zur Vergleichbarkeit der Messergebnisse (► [Messergebnis](#)); international definierte Mengenangaben für Stoffmengenkonzentrationen in mol/L, Stoffmassenkonzentration in g/L und Zellzahl in Zahl/L
- Auswahl der geeigneten ► [Messmethode](#) und Durchführung der ► [Messung](#) unter Beachtung der Richtlinien der Bundesärztekammer (RiliBÄK) zur Qualitätskontrolle der Analyse

Die Bestimmung der klinisch-chemischen KenngroÙe erfolgt nach einer genau definierten (standardisierten) Messmethode.

## Literatur

- Neufassung der Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung labormedizinischer Untersuchungen-Rili-BÄK (2014). *Deutsch Ärzteblatt* 111(38):A 1583–A 1617, <http://www.bundesaerztekammer.de>
- Stamm D, Büttner J (1995) Klinisch-chemische Analytik. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*, 3. Aufl. Schattauer-Verlag, Stuttgart

---

## KenngroÙen Alkoholabusus

- [AlkoholmissbrauchskenngröÙen](#)

---

## KenngroÙen der Sepsis

- [SepsiskenngröÙen](#)

---

## Kennzeichnungen

- [Flags](#)

---

## Keratansulfat-Proteoglykane

H.-D. Haubeck

**Englischer Begriff** keratan sulfate proteoglycans; keratan sulphate proteoglycans

**Definition** Keratansulfat-Proteoglykane bilden eine heterogene Familie von Makromolekülen der extrazellulären Matrix mit einer bevorzugten Expression im Knorpel. Die Eignung von Keratansulfat als Parameter einer Gelenkschädigung bei entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen wird aktuell untersucht.

**Beschreibung** Die biochemischen Eigenschaften der Keratansulfat-Proteoglykane werden im Wesentlichen durch (eine oder mehrere) Keratansulfat-Glykosaminoglykan-Ketten, die an das jeweilige Core-Protein *N*- oder *O*-glykosidisch gebunden sind, bestimmt. Die Keratansulfatketten bestehen aus repetitiven Disaccharideinheiten von Galaktose (Gal) und *N*-Acetyl-Glukosamin (GlucNAc) der folgenden Struktur:  $[\rightarrow 3\text{Gal}\beta 1-4\text{GlucNAc}\beta 1 \rightarrow 3]$ . Die Disaccharideinheiten werden in unterschiedlichen Mustern mit Sulfatresten substituiert.

Keratansulfat-Proteoglykane lassen sich in 2 Familien einteilen:

- Große Proteoglykane der Familie der Aggrecane, zu der neben ► [Aggrecan](#) und Versican die ausschließlich im Gehirn vorkommenden Proteoglykane Neurocan und Brevican gehören.
- Kleine Keratansulfat-Proteoglykane, die zu der Familie der Leucin-reichen Proteoglykane gehören und in ihrem Core-Protein 3–30 leucinreiche Regionen aufweisen. Zu diesen kleinen Keratansulfat-Proteoglykanen gehören Fibromodulin, Lumican, Keratocan und Mimecan/Osteoglycin.

Während Aggrecan fast ausschließlich im Knorpel vorkommt, wird Fibromodulin in Knorpel, Sehnen und der Sklera gefunden. Lumican, Keratocan und Mimecan werden bevorzugt in der Kornea exprimiert.

Fragmente des Aggrecan und insbesondere der Keratansulfatketten können, entsprechend ihrem bevorzugten Vorkommen im Knorpel, im Rahmen von entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen vermehrt in die Zirkulation freigesetzt werden. In der Synovialflüssigkeit betroffener Gelenke wurden entsprechend erhöhte Konzentrationen von Keratansulfat nachgewiesen. Im Serum wird dieser Nachweis durch Keratansulfat, das im Rahmen des normalen Turnover aus anderen Quellen, z. B. Knorpel der Trachea, der Rippen oder der Zwischenwirbelscheiben, freigesetzt wird, beeinträchtigt. Verbesserungen werden sich durch den Einsatz neuer Immunoassays mit Antikörpern, die spezifische Epitope des Keratansulfats aus dem Gelenkknorpel erkennen, ergeben.

Störungen beim Abbau des Keratansulfats durch lysosomale Enzymdefekte können zur Mukopolysaccharidose Typ IV (Morquio-Syndrom) führen.

## Literatur

- Fischer DC, Kolbe-Busch S, Stöcker G, Hoffmann A, Haubeck HD (1994) Development of enzyme immunoassays specific for keratan sulphate- and core-protein-epitopes of the large aggregating proteoglycan from human articular cartilage. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 32:285–291
- Funderburgh JL (2000) Keratan sulfate: structure, biosynthesis, and function. *Glycobiology* 10:951–958

---

## Kernchromatin

H. Baum

**Englischer Begriff** nuclear chromatin

**Definition** Struktur des Zellkerns in der morphologischen Begutachtung.

**Beschreibung** Die Struktur des Chromatins der Zellkerne der einzelnen Subpopulationen der Hämatopoese hängt von Zellreife und -art ab. Grundsätzlich können 3 Arten der Kernchromatinstruktur unterschieden werden: eine netzartige (retikuläre), eine dichte streifige und eine schollige Kernstruktur. Innerhalb der retikulären Kernstruktur lassen sich wiederum eine mehr fein- von einer stärker grobretikulären Form unterscheiden.

Einen feinretikulären, wie feiner Gries aussehenden Zellkern haben alle unreifen, blastären Zellformen der Hämatopoese. Während der Zellreifung verändert sich die Kernchromatinstruktur, wodurch linienabhängige Unterschiede nachweisbar werden. Das Kernchromatin der Granulopoese wird kompakter, wobei streifige Zonen mit dichterem und lockerem Chromatin sichtbar werden. Dies gibt diesen Zellkernen die typische striemig-streifige Struktur. Die reifen Zellen der Lymphopoese haben dagegen ein Kernchromatin aus dunklen Schollen, die von helleren Zonen umgeben sind. Das Kernchromatin der reifen Zellen der Monopoese zeigt eine vergrößerte retikuläre Struktur.

---

## Kernmagnetische Resonanzspektrometrie/ -spektroskopie

- [NMR-Spektrometrie](#)

---

## Kernresonanzspektroskopie

- [NMR-Spektrometrie](#)

## Kernschatten

H. Baum

**Englischer Begriff** nuclear shadow

**Definition** Im Ausstrich- oder Quetschpräparat nachweisbares, schwach eosinophiles Gebilde, das zerstörten Zellen oder deren Kernen entspricht, die gehäuft bei Vorliegen mechanisch instabiler Zellen auftreten.

**Beschreibung** Beim Ausstreichen von Blut oder Gewebematerial (z. B. Knochenmark) auf einem Objektträger kann es aufgrund von Scherkräften an der Kante des Ausstrichplättchens zur Zerstörung von Zellen kommen. Die Kerne oder Zellreste sind in der Färbung nach Pappenheim dann als schwach eosinophile Gebilde nachweisbar. Die Zuordnung zu einer definierten Zellpopulation ist in der Regel jedoch nicht möglich.

Kernschatten werden häufig gefunden bei der Ausschwemmung niedrig maligner Non-Hodgkin-Lymphome, akuten Leukämien, aber auch bei akuten Virusinfektionen, Sepsis oder älteren Blutproben.

Bei der morphologischen Differenzierung sollen die Kernschatten als eigene Population mitgezählt werden, da sonst der Anteil der mechanisch stabilen Zellen überschätzt und die der mechanisch instabilen Zellen unterschätzt wird. Die semi-quantitative Angabe mit „wenig“, „viel“ und „sehr viel“ sollte nicht mehr verwendet werden. Ein mikroskopisches Bild findet sich unter dem Eintrag (► [Gumprecht-Kernschatten](#)).

## Literatur

Kernschatten im Blutaussstrich (2001) Empfehlungen der Arbeitskreise „Laboratorium“ der DGHO ([www.dgho.de](http://www.dgho.de)) und ÖGHO ([www.oegho.at](http://www.oegho.at)) zum Thema Morphologie

## Kern- und Chromosomenteilung

► [Mitose](#)

## Ketamin

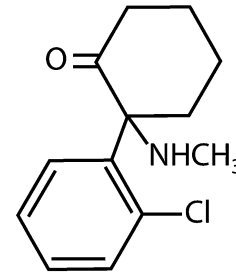
T. Arndt

**Synonym(e)** K; Ketanest; Synthetisches Kokain

**Englischer Begriff** ketamine

**Definition** Schwach basische, dem ► [Phencyclidin](#) strukturell und pharmakologisch ähnliche Aminoverbindung, die als Anästhetikum eingesetzt wird. Aufgrund der halluzinogenen Nebenwirkungen wird Ketamin gern als Droge konsumiert.

## Struktur



**Molmasse** 237,75 g.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Applikation als schnellwirkendes Mittel für Kurznarkosen gewöhnlich intravenös, als Droge oral (Pulver, Tabletten, oft in Kombination mit anderen Drogen wie z. B. Amphetaminen). Ketamin wirkt über die spezifischen *N*-Methyl-*D*-Aspartat-(NMDA-)Rezeptoren. Abbau zu mindestens 2 pharmakologisch wirksamen Metaboliten, durch *N*-Demethylierung zu Norketamin (*N*-Desmethylketamin) und dieses weiter durch Dehydrierung zu Dehydronorketamin. Ausscheidung hauptsächlich über die Niere, als Ketamin (2,3 %), Norketamin (1,6 %), Dehydronorketamin (16,2 %) und konjugierte hydroxylierte Metabolite in 72 Stunden. Möglicherweise ist Dehydronorketamin ein Artefakt aus der Behandlung der Probe während der Analyse (Baselt 2014).

**Halbwertszeit** 1–3 (–4) Stunden (Schulz et al. 2012).

**Funktion – Pathophysiologie** Ketaminnebenwirkungen sind Halluzinationen, Delirium, irrationales Verhalten, verschwommenes Sehen, Übelkeit, Erbrechen, Atemstimulation oder -depression, Tachykardie, Hypertonus, Arrhythmien.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Serum, Urin, Mageninhalt.

**Probenstabilität** Keine Angaben zu Instabilität unter Raumtemperatur.

**Präanalytik** Wie für Bestimmungen im Rahmen vom ► [Drogenscreening](#) üblich, Urinabgabe unter Sichtkontrolle.

**Analytik.** Analyse mit ► [Gaschromatographie](#), Gaschromatographie-Massenspektrometrie (► [Massenspektrometrie](#)) oder ► [Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie](#).



**Konventionelle Einheit** Bei Drogenuntersuchungen nur qualitativer bzw. halbquantitativer Nachweis.

**Internationale Einheit** mg/L.

**Referenzbereich – Erwachsene** Nicht nachweisbar.

**Referenzbereich – Kinder** Nicht nachweisbar.

**Indikation** Nachweis eines missbräuchlichen Ketaminkonsums/einer Ketaminintoxikation; eine Überwachung der Ketaminmedikation bei der Kurznarkose durch Bestimmung von Serum- oder Plasmakonzentration erfolgt gewöhnlich nicht.

**Interpretation** Therapeutische Konzentration 1–6 mg/L, toxisch ab 7 mg/L, komatös-letal 3,8 bzw. 6,9 mg/L (Fallbericht) (alle Angaben aus Schulz et al. 2012).

In der Notfallmedizin wird Ketamin in Kombination mit Benzodiazepinen verabreicht, um halluzinogene Aufwachreaktionen zu vermeiden.

Diese werden jedoch gerade von den Drogenkonsumenten angestrebt. Eine Potenzierung ist durch die häufige Kombination mit anderen Drogen (► [Amphetamine](#), ► [LSD](#)) zu erreichen. Die Symptomatik des intoxikierten Patienten kann deshalb sehr variabel sein. Wiederholt wurde über Todesfälle berichtet. Ketamin ist kein regulärer Bestandteil von z. B. verkehrs- und arbeitsmedizinischen Drogenuntersuchungen (► [Drogenscreening](#)). In letzter Zeit wurde eine Zunahme des Ketaminmissbrauchs beobachtet, sodass bei unklarer Sachlage auch eine Ketaminintoxikation zu erwägen ist.

## Literatur

- Baselt RC (2014) Disposition of toxic drugs and chemicals in man, 10. Aufl. Biomedical Publications, Seal Beach
- Forth W, Henschler D, Rummel W et al (2001) Pharmakologie und Toxikologie. Urban und Fischer, München
- Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A (2012) Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1000 drugs and other xenobiotics. Crit Care 16:R136

## Ketanest

- [Ketamin](#)

## α-Ketoadipinsäure

- [2-Oxoadipinsäure](#)

## 2-Ketoadipinsäure

- [2-Oxoadipinsäure](#)

## Ketamin

- [Fruktosamin](#)

## 11-Ketoandrosteron

- [17-Ketosteroide](#)

## 11-Ketoätiocholanolon

- [17-Ketosteroide](#)

## 2-Ketoisocaprinsäure

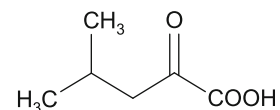
G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans und A. Schulze

**Synonym(e)** 2-Oxoisocaprinsäure; 2-Oxoisocapronat; KIC

**Englischer Begriff** 2-oxoisocaproic acid

**Definition** Die verzweigt-kettige 2-Oxosäure ist ein Intermediat im Stoffwechsel der Aminosäure Leucin.

**Struktur** C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>; Strukturformel:



**Molmasse** 130,14 g.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** 2-Ketoisocaprinsäure ist das Transaminierungsprodukt der verzweigt-kettigen Aminosäure ► [Leucin](#). Im zweiten Schritt des Katabolismus der Aminosäure Leucin, der letztlich über Acetyl-Co A in den Citratzyklus mündet, wird das Transaminierungsprodukt 2-Ketoisocaprinsäure durch den Multienzymkomplex Verzweigt-kettige 2-Oxosäuren Dehydrogenase (BCKDH) zu Isobutyryl-Coenzym A umgesetzt.



Die BCKDH setzt sich aus 3 Untereinheiten zusammen:

- Decarboxylase (E1) mit Thiaminpyrophosphat als Koenzym
- Dihydrolipoyl-Acyltransferase (E2)
- Dihydrolipoamid-Dehydrogenase (E3)

2-Ketoisocaproinsäure verteilt sich in allen Körperflüssigkeiten. Sie wird renal ausgeschieden.

**Funktion – Pathophysiologie** Ein Defekt einer der 3 Untereinheiten der BCKDH resultiert im Krankheitsbild der Ahornsirupkrankheit (MSUD). Labordiagnostisch wird ein Anstieg verzweigt-kettiger 2-Oxo- und 2-Hydroxysäuren im Plasma, Urin und CSF detektierbar. Erhöhungen finden sich ebenfalls bei einem Defekt der Dihydrolipoyl-Dehydrogenase (E3). Dabei sind gleichzeitig die Funktionen des 2-Oxoglutarat-Dehydrogenase- und des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes defekt und führen zur Akkumulation weiterer pathologischer Säuren (Laktat, Pyruvat, 2-Oxoglutarat). Bei einem Defekt der BCKDH ist die Ratio der toxischen 2-Oxosäure zur korrespondierenden Aminosäure unter den verzweigt-kettigen Aminosäuren (Leucin, Isoleucin, Valin) für Leucin das höchste.

2-Ketoisocaproinsäure ist extrem neurotoxisch. In-vitro-Studien deuten unter anderem auf eine Beeinflussung der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke hin, in deren Folge es zu einer Störung des Transports von zerebral bedeutenden Aminosäuren mit fatalen Folgen für die Biosynthese und die normale Funktion von Neurotransmittern sowie für das Hirnwachstum kommen kann. Auch eine Glutamat/Glutamin-Depletion im Gehirn wird mit einer Beeinträchtigung von Transaminierungsreaktionen durch 2-Ketoisocaproinsäure in Verbindung gebracht.

Die 2-Ketoisocaproinsäure ist ab Plasmakonzentrationen von 1 mmol/L wesentlich für die zerebrale Toxizität verantwortlich.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Urin, in Ausnahmefällen Liquor oder Plasma.

#### Analytik

- Durch ► [Flüssig-Flüssig-Extraktion](#) im sauren Medium mittels Ethylacetat oder Diethylether nach vorangegangener Oximierung mit Pentafluorbenzylhydroxylamin (PFBHA)
- Mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (► [GC-MS](#)) als Pentafluorbenzylloxim-Trimethylsilylester

Retentionsindex RI: 1621 (syn), 1646 (anti)

M<sup>+</sup> (m/z): 397

Quant Ion (m/z): 181

Conf. Ion (m/z): 382

Internationale Einheit mmol/mol Kreatinin (Urin)

µmol/L (Plasma, Liquor)

**Referenzbereich – Kinder** <2 mmol/mol Kreatinin.

Pathologischer Bereich: 400–4400 mmol/mol Kreatinin.

**Indikation** Unerklärliche Enzephalopathie bis zum Koma, vor allem im Neugeborenen-, Säuglings- und Kleinkindesalter und/oder assoziiert mit interkurrenten Infekten. Differenzialdiagnostik primärer Laktatacidosen.

**Interpretation** Erhöhte Konzentrationen der 2-Ketoisocaproinsäure sind obligat als pathologisch zu werten und Ausdruck einer Störung der BCKDH. Neben der 2-Ketoisocaproinsäure sind bei der Ahornsirupkrankheit (MSUD) die anderen verzweigt-kettigen 2-Oxo- und 2-Hydroxysäuren pathologisch erhöht. Vermehrte Ausscheidung von 2-Ketoisocaproinsäure wird auch bei einem Dihydrolipoyl-Dehydrogenase-(E3-)Mangel beobachtet. Dabei sind gleichzeitig die Funktionen des 2-Oxoglutarat-Dehydrogenase- und des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes defekt und führen zur Akkumulation weiterer pathologischer Säuren (Laktat, Pyruvat, 2-Oxoglutarat).

**Diagnostische Wertigkeit** Hoch für die Diagnostik einer Ahornsirupkrankheit (MSUD) bzw. eines Dihydrolipoyl-Dehydrogenase-(E3-) Mangels.

#### Literatur

Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C (Hrsg) (2014) Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. Springer, Berlin/Heidelberg

---

## Ketoisokoproporphyrin

- [Koproporphyrinogenoxidase](#)

---

## 2-Ketoisovaleriansäure

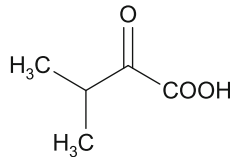
G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans und A. Schulze

**Synonym(e)** [2-Oxoisovaleriansäure](#); [2-Oxoisovalerat](#)

**Englischer Begriff** 2-oxo-isovaleric acid; KIV

**Definition** Die verzweigt-kettige 2-Oxosäure ist ein Intermediat im Stoffwechsel der Aminosäure Valin.

**Struktur** C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>; Strukturformel:



**Molmasse** 116,12 g.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** 2-Ketoisovaleriansäure ist das Transaminierungsprodukt der verzweigt-kettigen Aminosäure Valin. Im Abbau der Aminosäure Valin, der letztlich über Propionyl-CoA und Succinyl-CoA in den Citratzyklus mündet, wird das Transaminierungsprodukt 2-Ketoisovaleriansäure durch den Multienzymkomplex Verzweigt-kettige 2-Oxosäuren Dehydrogenase (BCKDH) zu Isobutyryl-Coenzym A umgesetzt.

Die BCKDH setzt sich aus 3 Untereinheiten zusammen: einer Decarboxylase (E1) mit Thiaminpyrophosphat als Koenzym, einer Dihydrolipoyl-Acyltransferase (E2) und einer Dihydrolipoamid-Dehydrogenase (E3).

Die 2-Ketoisovaleriansäure verteilt sich in allen Körperflüssigkeiten. Sie wird renal effizient ausgeschieden.

**Funktion – Pathophysiologie** Ein Defekt der BCKDH resultiert im Krankheitsbild der Ahornsirupkrankheit (MSUD). Labordiagnostisch wird ein Anstieg verzweigt-kettiger 2-Oxo- und 2-Hydroxysäuren im Plasma, Urin und CSF detektiert.

Erhöhte Konzentrationen resultieren zudem aus einem Defekt der Dihydrolipoyl-Dehydrogenase (E3). Dabei sind zusätzlich die Funktionen des 2-Oxoglutarat-Dehydrogenase- und des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes defekt und führen zur Akkumulation weiterer pathologischer Säuren (Laktat, Pyruvat, 2-Oxoglutarat).

Die 2-Oxosäure/Aminosäure-Ratio ist im pathologischen Fall eines BCKDH-Mangels niedrig und begünstigt die Akkumulation der weniger toxischen Aminosäure.

Untersuchungen zur individuellen Toxizität der verschiedenen 2-Oxo- und 2-Hydroxysäuren liegen erst in Ansätzen vor. In-vitro-Studien deuten unter anderem auf eine Beeinflussung der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke hin, in deren Folge es zu einer Störung des Transports von zerebral bedeutenden Aminosäuren mit fatalen Folgen für die Biosynthese und die normale Funktion von Neurotransmittern sowie für das Hirnwachstum kommen kann

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Urin, in Ausnahmefällen Liquor oder Plasma.

## Analytik.

- Durch ► **Flüssig-Flüssig-Extraktion** im sauren Medium mittels Ethylacetat oder Diethylether nach vorangegangener Oximierung mit Pentafluorbenzylhydroxylamin (PFBHA)
- Mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (► **GC-MS**) als Pentafluorbenzylloxim-Trimethylsilylester

Retentionsindex RI: 1554 (syn), 1574 (anti)

M+ (m/z): 383

Quant Ion (m/z): 181

Conf. Ion (m/z): 368

**Internationale Einheit** mmol/mol Kreatinin (Urin)  
µmol/L (Plasma, Liquor)

**Referenzbereich – Kinder** <2 mmol/mol Kreatinin.

Pathologischer Bereich: 300–800 mmol/mol Kreatinin.

**Indikation** Unerklärliche Enzephalopathie bis zum Koma, vor allem im Neugeborenen-, Säuglings- und Kleinkindesalter und/oder assoziiert mit interkurrenten Infekten. Differenzialdiagnostik primärer Laktatazidosen.

**Interpretation** Erhöhte Konzentrationen der 2-Ketoisovaleriansäure sind obligat als pathologisch zu werten und Ausdruck einer Störung der BCKDH. 2-Ketoisovaleriansäure ist neben anderen verzweigt-kettigen 2-Oxo- und 2-Hydroxysäuren pathologisch erhöht bei der Ahornsirupkrankheit (MSUD). Vermehrte Ausscheidung von 2-Ketoisovaleriansäure wird auch bei einem Dihydrolipoyl-Dehydrogenase-(E3-)Mangel beobachtet. Dabei sind gleichzeitig die Funktionen des 2-Oxoglutarat-Dehydrogenase- und des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes defekt und führen zur Akkumulation weiterer pathologischer Säuren (Laktat, Pyruvat, 2-Oxoglutarat).

**Diagnostische Wertigkeit** Hoch für die Diagnostik einer Ahornsirupkrankheit (MSUD) bzw. eines Dihydrolipoyl-Dehydrogenase-(E3-)Mangels.

## Literatur

Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C (Hrsg) (2014) Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. Springer, Berlin/Heidelberg

## 2-Keto-3-Methylvaleriansäure

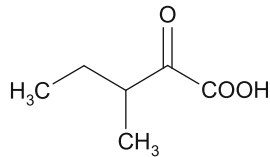
G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans und A. Schulze

**Synonym(e)** 2-Oxo-3-Methylvaleriansäure; 2-Oxo-3-Methylvalerat; KMV

**Englischer Begriff** 2-oxo-3-methylvaleric acid

**Definition** Die verzweigt-kettige 2-Oxosäure ist ein Intermediat im Stoffwechsel der Aminosäure Isoleucin.

**Struktur** C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>; Strukturformel:



**Molmasse** 130,14 g.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** 2-Keto-3-Methylvaleriansäure ist das Transaminierungsprodukt der verzweigt-kettigen Aminosäure Isoleucin. Im zweiten Schritt des Katabolismus der Aminosäure Isoleucin, der über Acetyl-Co A, Propionyl-Co A und Succinyl-Co A in den Citratzyklus mündet, wird das Transaminierungsprodukt 2-Keto-3-Methylvaleriansäure durch den Multienzymkomplex Verzweigt-kettige 2-Oxosäuren Dehydrogenase (BCKDH) zu 2-Methylbutyryl-Coenzym A umgesetzt.

Die BCKDH setzt sich aus 3 Untereinheiten zusammen: einer Decarboxylase (E1) mit Thiaminpyrophosphat als Koenzym, einer Dihydrolipoyl-Acyltransferase (E2) und einer Dihydrolipoamid-Dehydrogenase (E3).

2-Keto-3-Methylvaleriansäure verteilt sich in allen Körperflüssigkeiten. Sie wird renal ausgeschieden.

**Funktion – Pathophysiologie** Ein Defekt einer der 3 Untereinheiten der BCKDH resultiert im Krankheitsbild der Ahornsirupkrankheit (MSUD). Labordiagnostisch wird ein Anstieg verzweigt-kettiger 2-Oxo- und 2-Hydroxysäuren im Plasma, Urin und CSF detektiert.

Bei einem Defekt der BCKDH ist die Ratio der toxischen 2-Oxosäure zur korrespondierenden Aminosäure unter den verzweigt-kettigen Aminosäuren (Leucin, Isoleucin, Valin) für die 2-Keto-3-Methylvaleriansäure relativ klein und begünstigt die Bildung der weniger toxischen Aminosäure.

Untersuchungen zur individuellen Toxizität der verschiedenen 2-Oxo- und 2-Hydroxysäuren liegen erst in Ansätzen vor. In-vitro-Studien deuten unter anderem auf eine Beeinflussung der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke hin, in deren Folge es zu einer Störung des Transports von zerebralen bedeutenden Aminosäuren mit fatalen Folgen für die Biosynthese und die normale Funktion von Neurotransmittern sowie für das Hirnwachstum kommen kann.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Urin, in Ausnahmefällen Liquor oder Plasma.

**Analytik**

- Durch ► **Flüssig-Flüssig-Extraktion** im sauren Medium mittels Ethylacetat oder Diethylether nach vorangegangener Oximierung mit Pentafluorbenzylhydroxylamin (PFBHA)
- Mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (► **GC-MS**) als Pentafluorbenzylloxim-Trimethylsilylester

Retentionsindex RI: 1620 (syn), 1624 (anti)

M+ (m/z): 397

Quant Ion (m/z): 181

Conf. Ion (m/z): 382

**Internationale Einheit** mmol/mol Kreatinin (Urin)  
μmol/L (Plasma, Liquor)

**Referenzbereich – Kinder** <2 mmol/mol Kreatinin.

Pathologischer Bereich: 500–2500 mmol/mol Kreatinin.

**Indikation** Unerklärliche Enzephalopathie bis zum Koma, vor allem im Neugeborenen-, Säuglings- und Kleinkindesalter und/oder assoziiert mit interkurrenten Infekten. Differenzialdiagnostik primärer Laktatazidosen.

**Interpretation** Erhöhte Konzentrationen der 2-Keto-3-Methylvaleriansäure sind obligat als pathologisch zu werten im Sinne einer Störung der BCKDH. Neben der 2-Keto-3-Methylvaleriansäure sind bei der Ahornsirupkrankheit (MSUD) die anderen verzweigt-kettigen 2-Oxo- und 2-Hydroxysäuren pathologisch erhöht. Vermehrte Ausscheidung von 2-Keto-3-Methylvaleriansäure wird auch bei einem Dihydrolipoyl-Dehydrogenase-(E3-)Mangel beobachtet. Dabei sind zusätzlich der 2-Oxoglutarat-Dehydrogenase- und der Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex defekt mit konsekutiver Akkumulation weiterer pathologischer Säuren (Laktat, Pyruvat, 2-Oxoglutarat).

**Diagnostische Wertigkeit** Hoch für die Diagnostik einer Ahornsirupkrankheit (MSUD) bzw. eines Dihydrolipoyl-Dehydrogenase-(E3-) Mangels.

**Literatur**

Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C (Hrsg) (2014) Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. Springer, Berlin/Heidelberg

**β-Ketonbuttersäure**

► **Acetoacetat**

## Keton-Index

► [Ketonkörper-Ratio, arterielle](#)

## Ketonkörper

K. J. Lackner und D. Peetz

**Englischer Begriff** ketone bodies

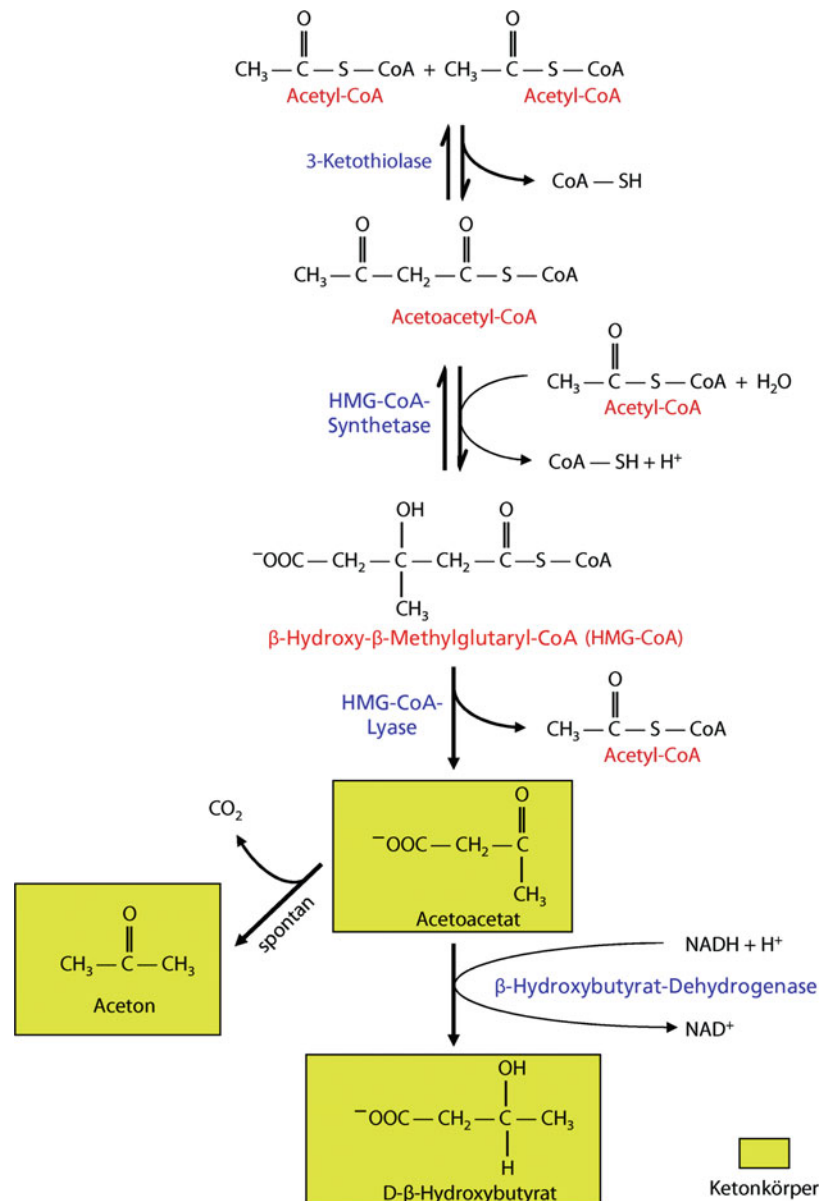
### Ketonkörper,

**Abb. 1** Mitochondriale Ketonkörperbildung (Ketogenese) in Leberparenchymzellen (Hepatozyten)

**Definition** Unter Ketonkörpern im medizinischen Sinn werden Aceton, Acetoacetat und  $\beta$ -Hydroxybutyrat verstanden.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Ketonkörper entstehen hauptsächlich im Stoffwechsel von Fettsäuren in der Leber (Abb. 1). Entscheidender Vorläufer ist Acetyl-CoA, das entweder in den Citratzyklus geschleust oder zu Ketonkörpern umgewandelt werden kann.

Im Hungerzustand oder bei Insulinmangel kommt es zu einer verstärkten Umwandlung zu Ketonen. In den letzten Jahren wurde auch zunehmend die Bedeutung von Ketonkörpern in der Stoffwechselregulation und der Signalvermittlung erkannt. Ketonkörper werden in der Diagnostik entweder quantitativ mit enzymatischen Testen (meist  $\beta$ -Hydroxy-



butyrat, seltener Acetoacetat) oder semiquantitativ mit dem ▶ **Nitroprussid-Test** erfasst. Letztere erfasst vorwiegend Acetoacetat, aber auch Aceton. Da unter pathologischen Bedingungen  $\beta$ -Hydroxybutyrat am stärksten ansteigt, kann der Nitroprussid-Test häufig negativ sein, obwohl eine Ketose vorliegt. Das Urinmonitoring auf Ketone bei Diabetikern wird immer noch bei Krankheit, in Stresssituationen oder anderen Situationen mit einem hohen Potenzial zur Stoffwechsellage empfohlen. Verglichen mit der Glukosebestimmung im Blut haben die Ketonkörper aber an Bedeutung verloren.

## Literatur

- Laffel L (1999) Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 15:412–426
- Puchalska P, Crawford PA (2017) Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. *Cell Metab* 25:262–284

## Ketonkörper-Nachweis im Urin

- ▶ **Lange-Test**
- ▶ **Legal-Test**

## Ketonkörper-Ratio, arterielle

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** AKBR; Keton-Index

**Englischer Begriff** arterial ketone body ratio; KBR; AKBR

**Definition** AKBR ist der Quotient aus den arteriellen Serumkonzentrationen von ▶ **Acetoacetat** (Acetessigsäure) und 3-Hydroxybutyrat (3-Hydroxybuttersäure), der weitgehend dem mitochondrialen Redoxpotenzial der Hepatozyten (Leberparenchymzellen) und somit dem Energiestatus der Leber entspricht und prognostische Bedeutung bei schweren Lebererkrankungen hat.

**Beschreibung** Die im Jahr 1981 in die klinische Praxis eingeführte AKBR gibt das Verhältnis der arteriellen Serumkonzentrationen von Acetoacetat zu Hydroxybutyrat an, was als systemischer Indikator des mitochondrialen Redoxpotenzials der Hepatozyten und dessen Energiestatus angesehen wird. Acetoacetat wird enzymatisch durch die

$\beta$ -Hydroxybutyratdehydrogenase (EC 1.1.1.30) unter Verbrauch von  $\text{NADH}_2$  in den Mitochondrien der Hepatozyten zu  $\beta$ -Hydroxybutyrat reduziert. Zusammen mit dem aus Acetoacetat durch spontane Decarboxylierung entstehenden ▶ **Aceton** stellen diese Metabolite die ▶ **Ketonkörper** dar (s. Abbildung im Eintrag ▶ **Ketonkörper**). Eine Erniedrigung der AKBR ist prognostisch ungünstig im Rahmen von Lebertransplantationen, fulminanten Leberversagen, hämorrhagischem Schock, septischem Schock, Herz- und Leberchirurgie. Es besteht eine signifikante Korrelation mit dem Grad der Leberschädigung, doch werden auch Einschränkungen in der Zuverlässigkeit und Richtigkeit dieser Kenngröße beschrieben, die u. a. durch den extrahepatischen Stoffwechsel der Ketonkörper bedingt sind. Die AKBR wird auch als Prädiktor der Donorqualität bei Lebertransplantation eingesetzt. Die Bestimmung beider Metabolite erfolgt enzymatisch mit  $\beta$ -Hydroxybutyratdehydrogenase nach Williamson et al. (1962) in mehreren Varianten (z. B. Uno et al. 1995). Die AKBR Gesunder liegt bei ca.  $2,0 \pm 0,9$  (Yamaoka et al. 1998).

## Literatur

- Uno S, Takehiro O, Tabata OK (1995) Enzymatic method for determining ketone body ratio in arterial blood. *Clin Chem* 41:1745–1750
- Williamson DH, Mellanby J, Krebs HA (1962) Enzymatic determination of D(-)-beta-hydroxybutyric acid and acetoacetic acid in blood. *Biochem J* 82:90–96
- Yamaoka K, Kanayama M, Tajiri K, Yamane M, Marumo F, Sato C (1998) Clinical significance of arterial ketone body ratio in chronic liver disease. *Digestion* 59:360–363

## 17-Ketosteroide

W. Hubl

**Synonym(e)** 11-Hydroxyandrosteron; 11-Hydroxyätiöcholanolon; 11-Ketoandrosteron; 11-Ketoätiöcholanolon; 17-Oxosteroide; Androsteron; Ätiöcholanolon;

**Englischer Begriff** 17-ketosteroids; etiocholanolone; androsterone; dehydroepiandrosterone; 11-keto-androsterone; 11-keto-etiocholanolone; 11-hydroxy-androsterone; 11-hydroxy-etiocholanolone

**Definition** Als 17-Ketosteroide werden Metabolite der Nebennierenrindenhormone sowie der Androgene bezeichnet, die am C17-Atom des Steroidrings eine Ketogruppe tragen.

**Beschreibung** Die 17-Ketosteroide besitzen 19 C-Atome und sind durch eine Ketogruppe am C17-Atom des Steran-



moleküls charakterisiert. Es handelt sich um Abbauprodukte der Kortikosteroide und Androgene, wobei durch CYP17 (17,20-Lyase, das Seitenketten-spaltende Enzym) die C17-Seitenkette abgespalten wird. Es entstehen aus dem 17-Hydroxypregnenolon das Dehydroepiandrosteron (DHEA) und aus dem 17-Hydroxyprogesteron das Androstendion. Ein weiteres 17-Ketosteroid, das Ätiocholanolon, wird durch Reduktion des Testosterons gebildet. Zu den 17-Ketosteroiden gehören des Weiteren 11-Ketoandrosteron, 11-Ketoätiocholanolon, 11-Hydroxy-Androsteron und 11-Hydroxy-Ätiocholanolon.

Die 17-Ketosteroide werden im Harn in relativ großen Mengen ausgeschieden. Aus diesem Grund war es möglich, diese Steroidgruppe mit einer einfachen Farbreaktion mithilfe von m-Dinitrobenzol und Kalilauge zu erfassen. Diese Methode wurde im Jahr 1935 erstmalig von Zimmermann beschrieben. Mit der Zimmermann-Reaktion werden sehr unspezifisch alle Steroide mit einer Methylenketogruppe am C17-Atom erfasst. Es handelt sich um Metabolite von Steroidhormonen aus unterschiedlichen Organen, sodass diese Bestimmung eine geringe diagnostische Relevanz besitzt.

Die 17-Ketosteroidbestimmung gilt heute als obsolet und wird nicht mehr empfohlen, da zahlreiche Bestimmungsmethoden für organspezifische Hormone mit hoher klinisch-diagnostischer Relevanz zur Verfügung stehen (► [Testosteron](#), ► [Kortisol](#), ► [Aldosteron](#), ► [Dehydroepiandrosteronsulfat](#), ► [17-Hydroxyprogesteron](#) etc.).

## Literatur

- Hubl W, Büchner M (1968) Die Bestimmung von Steroidhormonen in der Klinik. In: Büchner M (Hrsg) Moderne chemische Methoden in der Klinik. Georg Thieme, Leipzig, S 194–232
- Nieman LK (2011) Adrenal cortex. In: Goldman L, Schafer A (Hrsg) Cecil medicine, 24. Aufl. Saunders Elsevier, Philadelphia, chap 234

## L-Ketten

- [Lambda-Ketten](#)
- [Leichtketten \(freie, gebundene\)](#)
- [Leichtketten, Serum und Urin](#)

## K-Glypican

- [Glypicane](#)

## KIC

- [2-Ketoisocaproensäure](#)

## Kidd-Blutgruppensystem

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

**Synonym(e)** [HUT11](#); [JK](#); [SLC14A1 \(solute carrier family 14, member 1\)](#)

**Englischer Begriff** Kidd blood group system

**Definition** Das Kidd-(JK-)Glykoprotein ist der Harnstofftransporter der Erythrozyten. Als Multi-pass-Protein mit 10 Membrandurchgängen wird Harnstoff aus den und in die Zellen transportiert. Das JK-Protein erhält die osmotische Stabilität und Form der Erythrozyten und stellt ein wichtiges Blutgruppensystem (s. ► [Blutgruppensysteme](#)) dar.

**Beschreibung** Das Kidd-Glykoprotein wird daneben auch in der Niere exprimiert, wo es an der Harnstoffkonzentrierung bei der Bildung des Urins beteiligt ist. Mit 14.000 Molekülen pro Erythrozyt ist das Kidd-Glykoprotein das vorherrschende Protein.

Das SLC14A-Gen (chromosomale Lokalisation 18q12-q21) kodiert den Harnstofftransporter und ist in 11 Exons über 30 kb organisiert. Das prozessierte Protein mit 391 Aminosäuren hat ein Molekulargewicht von 45 kDa.

Im Kidd-Blutgruppensystem sind die beiden antithetischen Hauptantigene (► [Antithetische Antigene](#)) Jka (JK1, ISBT 009.001) und Jkb (JK2, ISBT 009.002) beschrieben. Daneben kommt das Jk3 (Jkab, ISBT 009.003) vor, das eine Antigenfrequenz nahe 100 % aufweist. Der seltene JK-Null-Phänotyp (s. ► [Null-Phänotyp im Blutgruppensystem](#)) wurde in Asien, Polynesien und Finnland gefunden. Die Jk(a-b)-Erythrozyten weisen in vitro eine erhöhte Resistenz gegenüber Lyse mit 2M Harnstoff auf. Kidd-Antigene sind bei der Geburt voll ausgebildet und bereits ab der 7. (Jkb) bzw. 11. Schwangerschaftswoche (Jka) auf fetalen Erythrozyten nachweisbar.

Antikörper gegen Kidd-Antigene sind Immunantikörper, die vorwiegend der IgG-Klasse zugehören und komplementbindend sind. Sie können schwere akute oder verzögerte hämolytische Transfusionsreaktionen auslösen und zu einem Morbus haemolyticus neonatorum (Mhn; s. ► [Morbus haemolyticus fetal/neonatorum](#)) führen. Der immunhämatologische Nachweis von Jk-Antikörpern kann aufgrund schwacher Reaktivität oder niedriger Titer Schwierigkeiten bereiten.

## Literatur

- Daniels G (2002) Human blood groups, 2. Aufl. Blackwell Scientific, Oxford
- Reid ME, Lomas-Francis C (2004) The blood group antigen facts book, 2. Aufl. Elsevier, New York



## Kidney injury molecule-1

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** KIM-1

**Englischer Begriff** human kidney injury molecule-1

**Definition** KIM-1 ist ein in dedifferenzierten und regenerierenden proximalen Tubulusepithelzellen der geschädigten Niere exprimiertes Typ-I-transmembranöses Glykoprotein, dessen Konzentration in Blut und Urin bei akuten und chronischen toxischen sowie ischämischen Tubulusschädigungen diagnostisch relevant ansteigt.

**Beschreibung** Die extrazelluläre Domäne (Ektodomäne) von KIM-1 besteht aus einer Immunglobulin-ähnlichen Domäne, die eine lange Muzin-ähnliche Domäne bedeckt und auf deren Funktion bei der Zelladhäsion und Vermittlung der Phagozytose in der geschädigten Niere hinweist. In Tubulusepithelzellen der gesunden Niere ist KIM-1 nicht nachweisbar, aber stark exprimiert bei ischämischen und toxischen Tubulusschädigungen/-nekrosen. Die freigesetzte Ektodomäne ist in Urin und Serum/Plasma bei akuten und chronischen Nephropathien (z. B. IgA-Nephropathie), Transplantatabstoßung und toxischen Nephropathien mittels ELISA (► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#)) messbar. Die Kenngröße besitzt eine hohe diagnostische Sensitivität (► [Sensitivität, diagnostische](#)) und Spezifität (► [Spezifität, diagnostische](#)). Der klinische Einsatz kann in Verbindung mit Biomarkern ähnlicher Indikation wie ► [Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin](#) (NGAL), ► [Cystatin C](#) und Interleukin-18 erfolgen.

### Literatur

- Devarajan P (2011) Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Pediatr* 23:194–200  
 Tummalapalli L, Nadkarni GN, Coca SG (2016) Biomarkers for predicting outcomes in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 25(6):480–486

## Kiel-Klassifikation

H. Baum

**Englischer Begriff** Kiel classification

**Definition** Schema zur Einteilung der Non-Hodgkin-Lymphome.

**Beschreibung** Die Kiel-Klassifikation ist ein Schema zur Einteilung der Non-Hodgkin-Lymphome unter morphologischen und klinischen Gesichtspunkten. Sie wird nicht mehr verwendet und ist durch die ► [WHO-Klassifikation](#) ersetzt.

### Literatur

- Lennert K, Feller A (1992) *Histopathology of Non-Hodgkins Lymphomas*, 2. Aufl. Springer, New York

## Killing-Test

H. Renz und B. Gierten

**Synonym(e)** NK-Zell-Test

**Englischer Begriff** cytotoxicity assay; NK cell assay

**Definition** Test zur Erfassung der Lyseaktivität vitaler NK-Zellen.

**Durchführung** Zunächst werden mononukleäre Zellen aus heparinisiertem Vollblut über ► [Dichtegradientenzentrifugation](#) isoliert. Anschließend werden fluoreszenzmarkierte Zielzellen (z. B. K562) mit den zuvor isolierten Effektorzellen (NK-Zellen) in unterschiedlichen Mischungsverhältnissen inkubiert. Zusätzlich wird ein Inkubationsansatz mit IL-2 als zusätzlichem Stimulator versehen, in dieser Probe ist die maximale Zelllyse zu erwarten. Nach Ablauf der Inkubationszeit wird ein DNA-Farbstoff zugefügt, der die intakte Zellmembran nicht durchdringen kann. Durchflusszytometrisch (► [Durchflusszytometrie](#)) werden die Zellen mit Doppelfluoreszenz (lysierte Zellen) im Verhältnis zu den vitalen Zellen ermittelt.

**Funktion – Pathophysiologie** ► [CD16/56](#)

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Heparinblut.

**Probenstabilität** 24 Stunden bei Raumtemperatur.

**Analytik** ► [Durchflusszytometrie](#)

**Konventionelle Einheit** % lysierte Zielzellen.

## Referenzbereich – Erwachsene

|                                     | Lysierte Zellen (%) |
|-------------------------------------|---------------------|
| Spontanlyse                         | 0–5                 |
| Mit Effektor-Target-Ratio 25:1      | 5–15                |
| Mit Effektor-Target-Ratio 50:1      | 5–25                |
| Mit Effektor-Target-Ratio 50:1+IL-2 | 10–35               |

## Indikation

- Insbesondere Störung der NK-Zell-Aktivität
- Insbesondere Chediak-Higashi-Steinbrinck-Syndrom (CHS)
- Abschätzung der zytotoxischen Aktivität der NK-Zellen bei Patienten mit HIV-Infektion (► [HIV-1 und -2](#)), multipler Sklerose

**Interpretation** Im Testansatz werden Resultate einzelner, physiologischer Vorgänge überprüft: Erkennung der Zielzelle durch die NK-Zellen, Bindung an die Zielzellen, Lyse der Zielzellen. Beim CHS sowie einigen Tumor- und HIV-Patienten ist die Aktivität stark vermindert.

**Diagnostische Wertigkeit** Wie bei allen funktionellen Tests sollte eine gesunde Kontrolle mitgeführt werden. Der verwendete Testansatz muss eine exakte Diskriminierung zwischen Effektor- und Zielzellen ermöglichen, dies ist am einfachsten zu bewerkstelligen, indem man die Zielzellen mit Fluoreszenzfarbstoff markiert. Monozyten können die NK-Zell-Aktivität supprimieren. Man kann daher eine Elimination der Monozyten z. B. durch Plastikadhärenz erwägen.

## KIM-1

- [Kidney injury molecule-1](#)

## KIMS

- [Kinetic Interaction of Microparticles in Solution](#)

## Kinetic Interaction of Microparticles in Solution

T. Arndt

**Synonym(e)** [KIMS](#)

**Englischer Begriff** kinetic interaction of microparticles in solution

**Definition** Sonderform des Immunoassays (► [Immunoassay](#)) und hier des latexverstärkten Immunoassays.

**Beschreibung** Im Reaktionsansatz konkurrieren Antigen-beschichtete Latexpartikel mit Antigenen der Patientenprobe um eine limitierte Anzahl von gegen das Antigen gerichteten Antikörpern. Sind in der Patientenprobe keine oder wenig Antigene vorhanden, binden die Antikörper vorrangig an die auf den Latexpartikeln fixierten Antigene und vernetzen dabei mit ihren beiden Bindungsstellen einzelne Latexpartikel zu einem Netzwerk. Im Ergebnis wird der Reaktionsansatz trüb. Enthält die Patientenprobe Antigenmoleküle, bindet ein Teil dieser Antigene an die limitiert verfügbaren Antikörper. In der Folge stehen weniger Antikörper zur Vernetzung der Latexpartikel zur Verfügung. Die Trübung des Reaktionsansatzes fällt dann schwächer aus. Zwischen der Trübung des Reaktionsansatzes und der einhergehenden Abschwächung der Lichtintensität vor Eintritt in den Reaktionsansatz und nach dessen Passage besteht ein mathematischer Zusammenhang (► [Lambert-Beer-Gesetz](#)). Über eine geeignete Kalibrationsfunktion ist aus der Trübung (oder der Extinktion) des Reaktionsansatzes auf die Konzentration des zu bestimmenden Antigens in der Patientenprobe zu schließen. Das Testprinzip findet u. a. Anwendung im ► [Drogenscreening](#).

## Literatur

Armbruster DA, Schwarzhoff RH, Hubster EC, Liserio MK (1993) Enzyme immunoassay, kinetic microparticle immunoassay, radioimmunoassay, and fluorescence polarization immunoassay compared for drugs-of-abuse screening. Clin Chem 39:2137–2146

## Kinetisches Verfahren

- [Enzymaktivität](#)

## Kininase

- [Kallikrein-Kinin-System](#)

## Kininase II

- [Angiotensin-konvertierendes Enzym](#)

## Kininase-II-Mutation

- [Angiotensin-konvertierendes-Enzym-Genmutation](#)

---

## Kinine

- ▶ [Kallikrein-Kinin-System](#)

---

## Kininogen

- ▶ [Kallikrein-Kinin-System](#)

---

## Kirchhoff, Gustav Robert

T. Arndt

**Lebensdaten** Deutscher Physiker, geboren am 12. März 1824 in Königsberg (Preußen), gestorben am 17. Oktober 1887 in Berlin

**Verdienste** Entwicklung der Spektralanalyse gemeinsam mit Bunsen, die er auch auf die Sonnenstrahlung ausdehnte. Beschreibt die Gesetze der Lichtabsorption und -emission sowie der Stromflüsse in verzweigten elektrischen Leitern. Formulierung der Kirchhoffschen Regeln (1. und 2. Kirchhoffsches Gesetz). Studium der Mathematik und Physik in Königsberg. 1848 Dozent in Berlin, 1850 Professor für Experimentalphysik in Breslau. Ab 1854 in Heidelberg.

### Literatur

<https://www.kip.uni-heidelberg.de/oeffwiss/kirchhoff>; Zugegriffen am 15.09.2017

---

## KIS

O. Colhoun

**Synonym(e)** [Krankenhaus-Informationssystem](#); [Verwaltungssystem](#)

**Englischer Begriff** Hospital Information System; HIS

**Definition** Integriertes EDV-System für Krankenhausmanagement, Patientenverwaltung, Patientenakte und medizinische Dokumentation.

**Beschreibung** Ein KIS ist ein ganzheitliches Informationssystem für die Ablaufsteuerung einer Klinik, das alle Bereiche

integriert. Aspekte eines Systems sind Patientenverwaltung (Aufnahme, Entlassung, Datenerfassung, Abrechnungsorganisation), Organisation von Transporten und Verlegungen, Terminplanung für Funktionsabteilungen, Leistungsabrechnung, Medizincontrolling, Lagerverwaltung, Einkauf, Dienstplanmanagement, OP-Management, medizinische Dokumentation bis hin zur elektronischen Patientenakte und Arztbriefschreibung, Bildmanagement und -präsentation (Radiologie), Befundserverfunktion (Befunde aller Funktionsabteilungen).

---

## KIT-Ligand

- ▶ [Stem Cell Factor](#)

---

## KIV

- ▶ [2-Ketoisovaleriansäure](#)

---

## Kjeldahl-Methode

T. Arndt

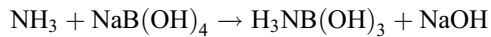
**Synonym(e)** [Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl](#)

**Englischer Begriff** Kjeldahl method

**Definition** Eine Kombination aus Aufschluss- und Säure-Base-Titrationsverfahren zur quantitativen Bestimmung des Stickstoffgehaltes von biologischen Proben.

**Beschreibung** Der Aufschluss der Stickstoffverbindungen erfolgt gewöhnlich durch siedende Schwefelsäure (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und Zusatz von Katalysatorgemischen wie Titandioxid/Kupfersulfat. Bei der Oxidation mit Schwefelsäure wird aus Kohlenstoff und Wasserstoff der Probe Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>) und Wasser (H<sub>2</sub>O) gebildet. Amino- und Amidostickstoff wird als Ammoniak (NH<sub>3</sub>) durch Hydrolyse freigesetzt und liegt am Ende als Ammoniumsalze vor. Durch Zugabe eines Überschusses an konzentrierter Natronlauge (NaOH) wird daraus Ammoniak gasförmig ausgetrieben und unterstützt durch einen Wasserdampfstrom (Wasserdampfdestillation) in ein Titrationsgefäß überführt. In diesem liegt eine überschüssige, genau definierte Menge an Säure vor, die durch den eintretenden Ammoniak teilweise neutralisiert wird. Die verbleibende Säure wird mit Natronlauge in Gegenwart eines geeigneten Indikators titriert. Der Verbrauch an Natronlauge kann

abschließend in den Stickstoffgehalt der eingewogenen Probe umgerechnet werden. Eine Variante der Kjeldahl-Methode verwendet Natriumboratlösung als Vorlage im Titriergefäß. Hierbei wird durch den aus der Probe überführten Ammoniak Natronlauge entsprechend der Gleichung



freigesetzt. Diese wird anschließend mit Salzsäure titriert. Es existieren eine Vielzahl von Modifikationen der 1883 von Kjeldahl beschriebenen Methode hinsichtlich der Katalysatormischungen und der Säure-Base-Titration. Die Kjeldahl-Methode findet Anwendung im Rahmen von Stickstoffbilanzuntersuchungen nach der Gleichung

Stickstoffretention = Stickstoffaufnahme (Nahrung) – Stickstoffverlust (Stuhl, Urin, Haare)

sowie bei Stickstoffanalysen in der Lebens- und Futtermittelchemie (s. a. ► [Veraschung](#)).

## Literatur

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

## K-Ketten

► [Kappa-Ketten](#)

## KKS

► [Plasma-Kallikrein-Kinin-System](#)

## Klebereiweiß

► [Gluten](#)

## Klebsiella pneumoniae

W. Stöcker

**Englischer Begriff** *Klebsiella pneumoniae*

**Beschreibung des Erregers** Familie: *Enterobacteriaceae*; Gattung: *Klebsiella* (*K.*); Spezies: *K. oxytoca*, *K. planticola*,

*K. terrigena*, *K. ornithinolytica*, *K. granulomatis*, *K. pneumoniae* (Subspezies: *pneumoniae*, *ozaenae*, *rhinoscleromatis*).

Klebsiellen sind gramnegative, unbewegliche, kurze, plumpe und sporenlose Stäbchenbakterien. Sie bilden eine charakteristische Polysaccharid-haltige Kapsel und wachsen aerob bzw. fakultativ anaerob.

**Erkrankungen** Klebsiellen sind ubiquitär verbreitete, opportunistische Mikroorganismen. Sie kommen im Nasen-Rachen-Raum sowie im Darm von Mensch und Tier vor, ohne Symptome hervorzurufen. Bei Menschen mit geschwächter Immunität, etwa bei prädisponierenden Grunderkrankungen, insbesondere aber bei hospitalisierten Patienten kann *K. pneumoniae* schwerwiegende Erkrankungen verursachen, unter anderem Pneumonie (Friedländer-Pneumonie), Harnwegsinfekte, Gastroenterokolitis, Wundinfektionen und Septikämien. *K. pneumoniae* gehört inzwischen zu den 6 häufigsten Erregern nosokomialer Infektionen auf deutschen Intensiv- und Frühgeborenenstationen. Ihre Übertragung erfolgt hauptsächlich durch Kontakt mit Ausscheidungen (Stuhl, Urin, Wundsekret) hospitalisierter Patienten, überwiegend durch nicht ausreichend desinfizierte Hände des Personals oder kontaminierte Gegenstände.

Zu besonderen therapeutischen und klinikhygienischen Problemen kommt es bei Ausbrüchen mit multiresistenten Stämmen. *K. pneumoniae* ist ein  $\beta$ -Lactamase-Produzent und deshalb resistent gegen viele Breitbandantibiotika, die strukturell auf einem  $\beta$ -Lactamring basieren (z. B. Penicilline, Cephalosporine). Es gibt aber auch Stämme mit erweitertem Resistenzspektrum (ESBL: Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamasen). Ihr Anteil liegt, einer Studie aus dem Jahr 2001 zufolge, bei 8,2 %. Antibiotika zur Therapie von *Klebsiella*-Infektionen sollten daher immer auf der Grundlage eines Antibiogramms ausgewählt werden.

**Analytik** *Klebsiella pneumoniae* kann mittels ► [PCR \(Polymerase-Kettenreaktion\)](#) oder Kultur direkt im Blut nachgewiesen werden. Sie wachsen gut auf Laktose-haltigen, selektiven und nicht selektiven Nährmedien (Ausnahme: *K. granulomatis*). Klebsiellen können anhand ihrer Stoffwechselleistungen biochemisch differenziert werden. Die Polysaccharid-haltige Kapsel lässt sich im Tuschepräparat nachweisen und mit der Kapselquellungsreaktion in etwa 77 Kapselantigene differenzieren.

Die zunehmende Ausbreitung multiresistenter ESBL-Stämme erfordert vor allem für klinisch relevante Isolate die Durchführung von Empfindlichkeitsprüfungen. Geeignete Methoden sind der modifizierte Agardiffusionstest, der MHK-Differenztest und der Mikrobouillontest. Der differenzierte Nachweis des ESBL-Typs ist nur mit molekularbiologischen Methoden (PCR) möglich.

**Untersuchungsmaterial – Probenstabilität Direktnachweis und Kultur:** Probenmaterial wie Urin, Wundabstrich,

Eiter, Atemwegsekret, Punktat, Sputum, Blut, Liquor, Stuhl, Darmbiopsien oder Tupferproben ist in sterilen Röhrchen in einem geeigneten Transportmedium zu lagern und zu verschicken, gegebenenfalls unter Zugabe von etwas steriler Kochsalzlösung zum Schutz vor Austrocknung. Es sollte gekühlt transportiert und innerhalb von 4 Stunden bearbeitet werden.

**Serologie:** Serum oder Plasma für den Nachweis der Antikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Diagnostische Wertigkeit** Eine Infektion mit *Klebsiella pneumoniae* ist vor allem von anderen nosokomialen Infektionen abzugrenzen. Die meist typische Kolonie- und Kapsel-form gibt in extraintestinalen Proben erste Hinweise auf den Erreger. Direktnachweise (in Blut oder Liquor) sind vor allem in der Diagnostik einer Sepsis relevant. Die Untersuchung von Darm- und Stuhlproben ist weniger aufschlussreich, da Klebsiellen dort auch ohne Krankheitsrelevanz gefunden werden. Durch serologische und biochemische Differenzierung lässt sich die Diagnose absichern. Neben den etablierten Verfahren zur Resistenzprüfung kommt der Bestimmung von ESBL-Resistenztypen durch PCR immer größere Bedeutung zu. Der serologische Antikörpernachweis spielt in der Klebsiellen-Diagnostik nur eine untergeordnete Rolle (z. B. bei Mukoviszidose-Patienten).

## Literatur

- Burak S et al (2006) Nosokomiale Ausbrüche multiresistenter *Klebsiella-pneumoniae*-Stämme auf Intensivstationen. *Chemother J* 4:112–118
- Kresken M et al (2001) PEG-Resistenzstudie. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V
- Rodloff A (2009) In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (Hrsg) *Mikrobiologische Diagnostik*, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart/New York, S 280–286
- Tschäpe H, Reissbrodt R, Prager R (2009) In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (Hrsg) *Mikrobiologische Diagnostik*, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart/New York, S 441–442

## Kleesäure

- Oxalsäure

## Kleihauer-Betke-Test

H. Baum

**Synonym(e)** HbF-Zellen

**Englischer Begriff** Kleihauer-Betke staining

**Definition** Semiquantitative Bestimmung von ► **Hämoglobin F (HbF)** im Blutausstrich mit der Säureelutionsmethode.

**Beschreibung** Mit einer sauren Pufferlösung (z. B. Citratpuffer pH 3,3) kann das HbA aus auf einem Objektträger fixierten Erythrozyten herausgelöst werden. Nach Anfärbung mit einer Hämatoxylin-Eosin-Lösung können die ► **Erythrozyten** dann als farblose „Geisterzellen“ dargestellt werden. HbF ist dagegen säureresistenter, wird nicht aus den Erythrozyten herausgelöst und kann somit durch die Hämatoxylin-Eosin-Lösung rötlich angefärbt werden. Angegeben wird der Anteil HbF-haltiger Erythrozyten in Prozent bei Auszählung von 5 Feldern bei einer Vergrößerung von 1000×.

Der Kleihauer-Betke-Test findet seine Anwendung vor allem im Bereich der Geburtshilfe und Neonatologie, z. B. bei einer vaginalen Blutung der Mutter zur Differenzierung der Blutungsquelle maternal vs. fetal oder um fetales Blut im Kreislauf der Mutter nachzuweisen. Dabei können Blutübertragungen >1 mL nachgewiesen werden. Aber auch bei den verschiedensten Formen der Hämoglobinopathien mit einer erhöhten Expression des HbF kann dieser Test zur Differenzialdiagnostik eingesetzt werden.

## Literatur

- Kleihauer E, Braun H, Betke K (1957) Demonstration von fetalem Hämoglobin in den Erythrozyten eines Blutausstriches. *Klin Wochenschr* 35:637–638

## Kletten-Zellen

H. Baum

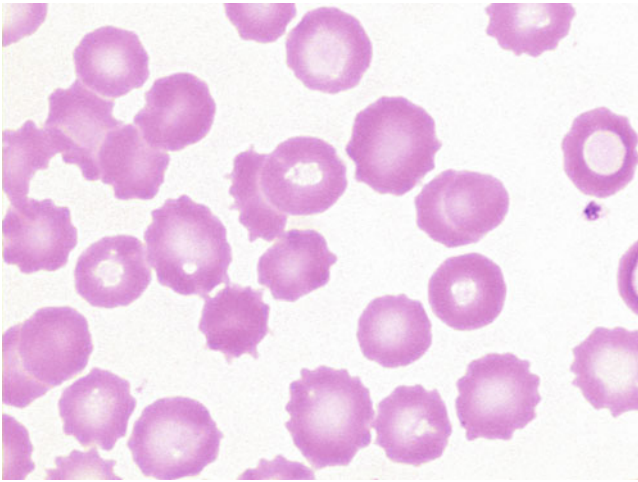
**Synonym(e)** Echinozyt

**Englischer Begriff** echinocyte; burry cell

**Definition** Erythrozyt mit zahn- bis stechapfelförmigem Zytoplasmrand.

**Beschreibung** Echinozyten oder Kletten-Zellen sind im Ausstrichpräparat nachweisbare ► **Erythrozyten**, die sich durch einen gezahnten Rand von anderen Erythrozyten unterscheiden lassen (s. Abbildung; 1000×, May-Grünwald-Giemsa-Färbung):





Sie sind meist ein Artefakt, das auf eine pH-Verschiebung der Färbelösung zurückzuführen ist, können aber auch ein Hinweis auf eine Urämie, ein Pyruvatkinasemangel (► [Pyruvatkinase, in Erythrozyten](#)) oder eine Hyponatriämie sein.

## Literatur

Koepfen KM, Heller S (1991) Differentialblutbild (panoptische Färbung). In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzellendiagnostik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 172

## Klinische Biochemie

► [Klinische Chemie](#)

## Klinische Chemie

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** [Klinische Biochemie](#); [Medizinische Chemie](#)

**Englischer Begriff** clinical chemistry

**Definition** Klinische Chemie umfasst die Erforschung chemischer Aspekte des menschlichen Lebens in Gesundheit und Krankheit und die Anwendung chemischer, physikalischer und molekularbiologischer analytischer Methoden zur Prädispositionserkennung, Diagnostik, Therapiekontrolle und Prävention von Krankheiten.

**Beschreibung** Der Begriff „Klinische Chemie“ wurde von Johann Joseph von Scherer (► [Scherer, Johann Joseph von](#))

um 1840 geprägt und eingeführt. Zu den Begründern der Klinischen Chemie gehören neben Scherer in Würzburg Johann Franz Simon (► [Simon, Johann Franz](#)), der als „chemischer Assistent“ das Labor der Klinik von Johann Lucas Schönlein (1793–1864) an der Charité in Berlin leitete, und Johann Florian Heller (► [Heller, Johann Florian](#)), der dem chemischen Laboratorium am Allgemeinen Krankenhaus in Wien vorstand.

Die Aufgabengebiete der Klinischen Chemie betreffen die Krankenversorgung, die klinisch-chemische (pathobiochemische) Forschung sowie die Lehre.

- **Krankenversorgung:** Dieses Aufgabenfeld umfasst den qualitativen Nachweis und die quantitative Bestimmung von klinisch-chemischen Kenngrößen, die den Zustand von Körpersubstanzen und deren Stoffwechsel am Gesunden wie am Kranken beschreiben. Eine klinisch-chemische Kenngröße (Parameter) als Resultat einer quantitativen Analyse gibt den normalen oder veränderten Gehalt eines Bestandteils einer Körperflüssigkeit oder eines Gewebes an. Ein besonderes Gewicht im Aufgabenfeld der Klinischen Chemie kommt der Erstellung des klinisch-chemischen Befundes zu. Er ist das Ergebnis einer auf den einzelnen Patienten bezogenen klinisch-chemischen Untersuchung und einer abwägenden wissenschaftlichen Wertung einer klinisch-chemischen Kenngröße. Letztere stützt sich auf die analytische und medizinische Beurteilung der Untersuchungsergebnisse.
- **Klinisch-chemische Forschung:** Durch die Stellung der Klinischen Chemie zwischen den theoretischen Fächern der Medizin einerseits und der Klinik andererseits ergeben sich im Forschungssektor vielfältige Überschneidungen und Berührungspunkte mit benachbarten Fachdisziplinen. Die Grundlagenforschung der Klinischen Chemie geht im Wesentlichen von der Frage nach den den Erkrankungen zugrunde liegenden pathobiochemischen Veränderungen aus, welche die Auswahl klinisch-chemischer Kenngrößen zur Krankheitserkennung ermöglichen. Diese pathobiochemisch orientierten Projekte sind neben Untersuchungen am Material kranker Menschen in besonderer Weise auf Modellversuche, vor allem auf Tierexperimente, angewiesen. Die pathobiochemische Fragestellung umfasst die ganze Breite der biologischen Funktionen und der sie tragenden Strukturen.
- **Lehre:** Sie umfasst die Aus-, Weiter- und Fortbildung in Ausbildung stehender und bereits ausgebildeter Ärzte und Naturwissenschaftler auf dem speziellen Gebiet der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin ebenso wie in benachbarten Fachdisziplinen. Darüber hinaus schließt die klinisch-chemische Lehre auch den Personenkreis Medizinisch-Technischer Laboratoriumsassistenten, Chemisch-Technischer Assistenten, Chemielaboranten und Chemo-techniker ein. Die Ausbildung der Medizinstudenten im



Fach Klinische Chemie erfolgt nach der jeweils gültigen Approbationsordnung studienbegleitend mit Vorlesungen, Seminaren und Praktika.

## Literatur

Büttner J (1985) Die Entwicklung der Klinischen Chemie im Spannungsfeld zwischen Medizin und Chemie. *J Clin Chem Clin Biochem* 23:797–804

## Klinische(r) Chemiker(in) (DGKL)

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** [Anerkannte\(r\) Klinische Chemiker\(in\) der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.](#)

**Englischer Begriff** clinical chemist

**Definition** Die sich über 5 Jahre erstreckende, strukturierte Weiterbildung der durch ein medizinisches oder geeignetes naturwissenschaftliches Eingangsstudium berechtigten Bewerber/Innen für das Fachgebiet Klinische Chemie ist eine satzungsgemäße Aufgabe der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL; ► [Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. \(DGKL\)](#)), die für den Weiterzubildenden nach erfolgreicher Abschlussprüfung mit der Anerkennung (Qualifikation) als Klinische(r) Chemiker(in) endet.

**Beschreibung** Mit Bildung der Sektion Klinische Chemie in der Gesellschaft für Physiologische Chemie im Jahr 1955 wurden Richtlinien zu Ausbildung und Funktionen der Leiter eines klinisch-chemischen Labors erarbeitet, die als Grundlage für die „Anerkennung als Klinischer Chemiker“ dienten. Mit Gründung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie e.V. (DGKC; ► [Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie e.V. \(DGKC\)](#)) im Jahr 1964 in Mosbach wurde die Weiterbildung zu einer zentralen, satzungsgemäßen Aufgabe der DGKC, die nach Fusion mit der Deutschen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin e.V. (DGLM; ► [Deutsche Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin e.V. \(DGLM\)](#)) zur DGKL e.V. am 08. Mai 2003 von dieser in die Satzung übernommen wurde. Richtlinien, Prüfungs- und Verfahrensordnungen zur Erteilung der Anerkennung als Klinischer Chemiker wurden wiederholt den wechselnden Gegebenheiten angepasst: Als abgeschlossene Eingangsstudiengänge zur Weiterbildung sind Humanmedizin (Staatsexamen) sowie Chemie,

Biochemie oder Biologie, jeweils als Diplom oder Master of Science, zugelassen. Von der Weiterbildungszeit mit insgesamt 5 Jahren sind mindestens 4 Jahre unter der Leitung eines/einer zur Weiterbildung durch die DGKL befugten Klinischen Chemikers/Klinischen Chemikerin in einem der Krankenversorgung dienenden klinisch-chemischen Laboratorium abzuleisten. Zu Beginn der Weiterbildung ist eine Anmeldung bei der Weiterbildungskommission erforderlich. Während der Weiterbildung wird eine wissenschaftliche Betätigung erwartet. Nach Durchsicht der erforderlichen Unterlagen erfolgt eine mündliche Abschlussprüfung, die bei Erfolg mit der Aushändigung der Urkunde endet. Für Details s. aktuelle Richtlinien in den Mitteilungen der Klinischen Chemie und auf der Homepage der DGKL ([www.dgkl.de](http://www.dgkl.de)).

## Literatur

Büttner J (2004) Kurze Chronologie der geschichtlichen Entwicklung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie e.V. bis zur Verschmelzung zur Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. *Klinische Chemie Mitteilungen* 35(5):89–95

## Klonalitätsanalyse

J. Arnemann

**Synonym(e)** [Test auf klonale Lymphozytenpopulationen](#)

**Englischer Begriff** clonal analysis

**Definition** Die Klonalitätsanalyse als wichtiger Bestandteil einer Lymphomdiagnostik vermag zwischen einem malignen Lymphom und einer benignen lymphoreaktiven Erkrankung zu differenzieren.

**Beschreibung** Die humanen B- (B-Zellen) und T- (T-Zellen) Lymphozyten bilden aufgrund der genetischen Rekombination des Immunglobulin-Schwerkettengens (IgVH) bzw. der VNJ-Region an ihren Zelloberflächen hochgradig variable B-Zellrezeptoren (BCR) oder T-Zellrezeptoren (TCR) aus. Während bei lymphoreaktiven Erkrankungen meist ein antigenbindender Rezeptor gegenüber der Normalverteilung angereichert ist, liegt bei einem malignen Lymphom i. d. R. ein Rezeptortyp monoklonal und spezifisch vor. Beim malignen Lymphom repräsentieren die klonal nachgewiesenen Oberflächenrezeptoren eine Lymphozytenpopulation, die auf eine mutierte, stark proliferative Progenitorzelle zurückgehen und im Zusammenhang mit weiteren klinischen und Laboruntersuchungen ein malignes Lymphom definieren. Ca. 90–95 % der

Fälle sind B-Zell-Lymphome, während 5–10 % T- und NK-Zell-Lymphome sind.

Die Klonalitätsanalyse kann aus Paraffinschnitten (FFPE) von Lymphknoten, Knochenmarkszellen oder peripherem Blut durchgeführt werden. Die isolierte DNA wird für B-Zell-Lymphome mit definierten Framework-Primern (FR1-3), für T-Zell-Lymphome mit Primern der Gamma-Kette des T-Zell-Rezeptors amplifiziert. Die Primer hierfür sind im BIOMED-Programm festgelegt worden. Grundsätzlich wird dabei ein Consensus-Primer mit verschiedenen variablen Primern amplifiziert. Die PCR-Produkte werden anschließend mittels der Kapillarelektrophorese auf ihre Fragmentlängen bzw. Verteilungsmuster hin analysiert und hinsichtlich einer Klonalität ausgewertet.

## Literatur

Van Dongen JJ (2003) Design and standardization of PCR primer and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 concerted action BMH4-CT98-3936. *Leukemia* 17:2257–2317

---

## Klubdrogen

- ▶ [Clubdrogen](#)

---

## KMV

- ▶ [2-Keto-3-Methylvaleriansäure](#)

---

## KN

- ▶ [Knops-Blutgruppensystem](#)

---

## KN5

- ▶ [York-Antigen](#)

---

## Knochen-Alkalische Phosphatase

- ▶ [Phosphatase, alkalische](#)

---

## Knochenmark

H. Baum

**Englischer Begriff** bone marrow

**Definition** Organ der Hämatopoese in den Knochencavities.

**Beschreibung** Das Knochenmark besteht aus den Zellen der Hämatopoese, die in einer Matrix aus Gefäßen, den Sinus, sowie einer zellulären und extrazellulären Matrix liegen. Die Hämatopoese selbst findet extrasinusoidal statt, wobei die unreifen hämatopoetischen Zellen über spezifische Rezeptoren an Peptide der extrazellulären Matrix immobilisiert sind. So bindet z. B. das ▶ [Fibronectin](#) spezifisch erythrozytäre Vorläuferzellen an das Stroma. Reife Zellen verlieren diese Rezeptoren und können so in die Sinus und das periphere Blut auswandern. Die zelluläre Matrix selbst besteht überwiegend aus Retikulum- und Fettzellen (▶ [Knochenmarksausstrich](#)).

## Literatur

Erstev AJ, Lichtman MA (1991) Structure and function of the bone marrow. In: Williams WJ, Beutler E, Ersler AJ et al (Hrsg) *Hematology*, 4. Aufl. International Edition. McGraw-Hill, New York, S 330

---

## Knochenmark als Probe

W. G. Guder

**Synonym(e)** [Knochenmarkbiopsie](#); [Knochenmarkaspiration](#)

**Englischer Begriff** bone marrow biopsy; bone marrow aspiration

**Definition** Knochenmarkinhalt als Probe für diagnostische Zwecke ist ein in vivo durch Punktion gewonnenes Material, das meist als Ausstrich auf Objektträgern zur Differenzierung ins hämatologische oder pathologische Labor versandt wird.

**Beschreibung** Die Untersuchung von Knochenmark ist indiziert, wenn eine hämatologische Erkrankung nicht durch Blutaussstrich nachzuweisen ist. Immer indiziert ist diese Untersuchung bei Verdacht auf Osteomyelose, Retikulose, Morbus Waldenström, Granulozytose, Plasmozytom, Polycythaemia vera und Panmyelophthase.

Als Ort der Gewinnung von Knochenmark wurde die Sternalpunktion früher bevorzugt, meist wird heute eine Beckenkammbiopsie vorgezogen. Die gewonnenen Knochenmarkpartikel werden auf Objektträgern ausgestrichen und frisch oder getrocknet zur Färbung und mikroskopischen Untersuchung gegeben.

## Literatur

- Begemann H (1982) Praktische Hämatologie, 8. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Rothe G (2009) Knochenmarkaspiration. In: Guder WG, Nolte J (Hrsg) Das Laborbuch für Klinik und Praxis. 2.Aufl. Elsevier/Urban und Fischer, München, S 864–865

## Knochenmarkaspiration

### ► Knochenmark als Probe

## Knochenmarkausstrich

H. Baum

**Synonym(e)** Bröckchenausstrich

**Englischer Begriff** bone marrow smear

**Definition** Ausstrichpräparat eines Knochenmarkpunktes.

**Physikalisch-chemisches Prinzip** Knochenmarkbröckchen werden nach Entnahme auf einen Objektträger gebracht und mit einem zweiten Objektträger mit mäßigem Druck planparallel verschoben und dadurch ausgestrichen. Nach mindestens 3 Stunden Lufttrocknung kann das Präparat dann gefärbt werden.

**Einsatzgebiet** Differenzierung der Zellen des Knochenmarks bei allen Erkrankungen mit Verdacht auf eine Veränderung der qualitativen und/oder quantitativen Zellzusammensetzung im Knochenmark.

**Untersuchungsmaterial** Bröckchen einer Knochenmarkpunktion.

### Fehlermöglichkeit

- Beimengung von peripherem Blut verfälscht die wahren Anteile der einzelnen Zellpopulationen.

- Zu hoher Druck führt zu vielen kaputten Zellen, die keiner Reihe mehr zugeordnet werden können.
- Zu niedriger Druck lässt die Zellen schrumpfen, weshalb sie schlechter zu differenzieren sind.
- Färbung des Präparats ist schlecht.

**Praktikabilität – Automatisierung – Kosten** Die Herstellung eines Knochenmarkausstriches erfordert viel Übung. Sie sollte unmittelbar nach Entnahme vorgenommen werden, um In-vitro-Artefakte zu vermeiden. Eine Automatisierung ist nicht möglich.

**Bewertung – Methodenhierarchie (allg.)** Der Knochenmarkausstrich wird zur Erkennung von qualitativen und quantitativen Veränderungen der Knochenmarkzellen herangezogen (Referenzwerte s. Tabelle). Dabei müssen für etwaige Spezialfärbungen mehrere Ausstriche hergestellt werden.

In der Tabelle sind die Referenzwerte der relativen Verteilung der Knochenmarkzellen bei Patienten ohne hämatologische Erkrankungen bei normaler Zelldichte zusammengestellt (nach Thöml et al. 2002):

| Zellart   | Mittelwerte (%)   | Streuung (%) | % der Reihe |
|---|---|--------------|-------------|
| Lymphozyten   | 7,5   | 2,5–15       |             |
| Plasmazellen  | 1   | 0,5–3        |             |
| <b>Myelomonozytäre Reihe</b>                        |   |              |             |
| Blasten (Myelo-, Mono-, Lymphoblasten)              | 1   | 0,5–5        | 2           |
| Promyelozyten                                       | 3   | 0–7,5        | 5           |
| Myelozyten  | 15  | 5–25         | 24          |
| Metamyelozyten                                      | 15  | 5–20         | 24          |
| Stabkernige Granulozyten                            | 15  | 5–25         | 24          |
| Segmentkernige Granulozyten                         | 7   | 0,5–15       | 11          |
| Eosinophile Granulozyten                            | 3   | 1–7          | 5           |
| Basophile Granulozyten                              | 0,5   | 0–1          | 1           |
| Monozyten   | 2   | 0,5–3        | 3           |
| <b>Erythrozytäre Reihe</b>                          |   |              |             |
| Proerythroblasten                                   | <1  |              | 5           |
| Basophile Erythroblasten                            | 3,5   | 0,5–7,5      | 15          |
| Polychromatische, oxyphile und reife Erythroblasten | 19  | 7–40         | 80          |
| Megakaryozyten und deren Vorstufen                  | Abhängig von der Zelldichte<br>Ca. 0,5–2 pro Blickfeld in der<br>Übersichtsvergrößerung |              |             |
| Makrophagen   | <1  |              |             |
| Gewebsmastzellen                                    | <1  |              |             |
| G/E-Index   | ca. 3,0   |              |             |

Unterschieden werden qualitative von quantitativen Veränderungen der Zellzusammensetzung.

Qualitativ:

- Vorherrschen einer Zellpopulation (z. B. bei akuten Leukämien, Lymphomen)
- Vorkommen einer normalerweise nicht im Knochenmark nachweisbaren Zellpopulation (z. B. Tumorzellen)

Quantitativ:

- Veränderungen der normalen Zelldichte (vermehrt, vermindert)
- Veränderung der Zusammensetzung normalerweise vorkommender Zellen (z. B. G/E-Index verschoben)

## Literatur

Boll I (1991) Knochenmark-Zytologie. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzellendiagnostik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 283–287

Thiel H, Diem H, Haferlach T (2002) Taschenatlas der Hämatologie, 5., vollst. u. bearb. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart, S 53

## Knochenmarkbiopsie

► [Knochenmark als Probe](#)

## Knochenmarkriesenzellen

► [Megakaryozyten](#)

## Knochenmarkzytologie

H. Baum

**Englischer Begriff** bone marrow cytology

**Definition** Zytomorphologische Beurteilung der zellulären Bestandteile eines Knochenmarkaspirats.

**Beschreibung** Die zytologische Untersuchung eines durch Aspiration gewonnenen Knochenmarkes ist die Basisuntersuchung in der Diagnostik hämatologischer Systemerkrankungen. Dabei wird ein nach Pappenheim gefärbtes Ausstrichpräparat des Knochenmarkaspirats untersucht, das im zentralen Bereich Knochenmarkbröckchen und in der Peripherie Knochenmarkblut enthält. Das Präparat wird zuerst mit einer schwachen Vergrößerung durchmustert, um die Zellula-

rität und das Verteilungsmuster zu beurteilen. Daran schließt sich eine Analyse von mindestens 200 Zellen aus 2 repräsentativen Arealen an. Neben der reinen Auszählung sind folgende Kriterien wichtig:

- Beurteilung der Zelldichte zur Erkennung einer Hypo- bzw. Hyperzellularität
- Beurteilung der Erythro- und Granulopoese, das normale Verhältnis beträgt 1:3–4
- Beurteilung des Speichereisens und der Sideroblasten in der Berlinerblau-Färbung

Beim Nachweis einer Blastenvermehrung werden zur Klassifizierung obligat weitere zytochemische Färbungen durchgeführt (► [Myeloperoxidase-Färbung](#), unspezifische Esterase-Färbung), ggf. auch eine PAS-Färbung.

## Knochen-Sialoprotein

H.-D. Haubeck

**Synonym(e)** BSP

**Englischer Begriff** bone sialoprotein (BSP)

**Definition** Knochen-Sialoprotein gehört zu den Nichtkollagenproteinen der extrazellulären Matrix von Knochen, Knorpel und Dentin.

**Beschreibung** Knochen-Sialoprotein (BSP) ist ein wichtiger Bestandteil der extrazellulären Matrix des Knochens und Dentins, deren organischer Anteil zu ca. 90 % aus Kollagen Typ I und zu ca. 10 % aus nicht kollagenen Proteinen besteht. Zu den Nichtkollagenproteinen gehören neben dem Knochen-Sialoprotein (Anteil ca. 15 %) weitere Zelladhäsionsmoleküle (► [Fibronectin](#), ► [Thrombospondine](#), ► [Vitronectin](#) und ► [Osteopontin](#)), Glykoproteine, ► [Proteoglykane](#) (► [Decorin](#), ► [Biglykan](#), ► [Heparansulfat-Proteoglykane](#) etc.) und Wachstumsfaktoren (TGF- $\beta$ , FGF, BMP). Im Knochen wird BSP hauptsächlich von Osteoblasten und in geringerem Umfang von Osteoklasten und Osteozyten gebildet. Außerhalb des Knochens wird es im Knorpel von Chondrozyten, in der Plazenta von Trophoblastzellen und von Thrombozyten exprimiert. Darüber hinaus wird es von bestimmten Karzinomen, die bevorzugt in den Knochen metastasieren, gebildet. Hierzu gehören u. a. das Mammakarzinom, das Prostatakarzinom und das multiple Myelom.

Die Funktion des BSP ist bisher nur teilweise aufgeklärt. BSP ist ein hoch glykosyliertes phosphoryliertes und sulfatiertes Glykoprotein mit einem großen Anteil an Sialinsäure-

resten (Name!). Das Core-Protein besitzt neben einer RGD-Domäne, über die eine Bindung an  $\alpha_v\beta_3$ -Integrin (► [Integrine](#)) möglich ist, eine Glutaminsäure-reiche Region, über die die hochaffine Bindung an Hydroxylapatit erfolgt. Diese Strukturen und die Tatsache, dass die höchste Konzentration von BSP in den Arealen des Knochens gefunden wird, in denen eine Knochenneusynthese oder ein Knochenumbau („remodelling“) erfolgt, sprechen für eine Rolle von BSP als Zelladhäsionsmolekül der Osteoblasten und darüber hinaus für die Beteiligung von BSP an der Mineralisierung des Knochens.

Klinisch hat BSP eine gewisse Bedeutung als Kenngröße des Knochenumbaus. Es korreliert trotz der bevorzugten Expression in Osteoblasten weniger mit der Knochenneubildung. Darüber hinaus kann BSP als prognostischer Marker einer Knochenmetastasierung (z. B. beim Mammakarzinom) eingesetzt werden. Die Bestimmung der Serumkonzentration von BSP erfolgt über einen ► [Radioimmunoassay](#).

## Literatur

Karmatschek M, Maier I, Seibel MJ et al (1997) Improved purification of human bone sialoprotein and development of a homologous radioimmunoassay. *Clin Chem* 43:2076–2082

## Knollenblätterpilz

► [Amanitine](#)

## Knollenblätterpilztoxine

► [Phalloidine](#)

## Knops( $An^a$ )-Antigen

► [Knops-Blutgruppensystem](#)

## Knops-Blutgruppensystem

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

**Synonym(e)** C3/C4b-Rezeptor; CD35; Complement receptor type 1 (CR1); ISBT Collection 205; KN

**Englischer Begriff** Knops blood group system

**Definition** Das Protein, das die Antigene des Knops-Blutgruppensystems trägt, ist der Komplementrezeptor 1 (CR1) und stellt ein erythrozytäres Blutgruppensystem (s. ► [Blutgruppensysteme](#)) dar.

**Beschreibung** Es handelt sich um ein Typ-1-Membranprotein („single-pass protein“), dessen extrazelluläre Domäne 29–32 CCP-(„complement control protein“-)Module mit jeweils 60 Aminosäuren trägt, die wiederum in 4 LHR („long homologous regions“) zu je 7 CCP organisiert sind. Bisher sind 4 Allotypen (A oder F, B oder S, C und D) im Menschen identifiziert worden, wobei die Anzahl der LHR und damit das Molekulargewicht zwischen 190 kDa (C-Allotyp), 220 kDa (A-Allotyp), 250 kDa (B-Allotyp) und 280 kDa (D-Allotyp) variieren.

Die Funktion des CR1-Proteins ist die Bindung und Eliminierung von zirkulierenden Immunkomplexen (Opsonierung über C4b/C3b). CR1 agiert als negativer Regulator der Komplementkaskade. Die Anzahl der CR1-Moleküle nimmt mit der Alterung der Erythrozyten ab und ist vermindert bei Erkrankungen wie systemischer Lupus erythematodes (SLE), HIV-Infektionen, einigen hämolytischen Anämien (► [Autoimmunhämolytische Anämie](#)). CR1 ist involviert bei der Infektion des Malariaerregers *Plasmodium falciparum* (Rezeptor PfEMP-1).

CR1 wird in Erythro- und Leukozyten, folliculären dendritischen Zellen, glomerulären Podozyten, peripheren Nervenfasern exprimiert.

Zum Knops-Blutgruppensystem gehören 5 Hauptantigene mit den Knops-, McCoy-, Swain-Langley- und York-Antigenen (Tab. 1).

Serologisch ist ein Null-Phänotyp (Helgeson-Phänotyp; s. ► [Null-Phänotyp im Blutgruppensystem](#)) bei reduzierten CR1-Kopienzahlen auf Erythrozyten (E-CR1) nachweisbar. Diesen findet man häufig in Malaria-Endemiegebieten (14 % Mali, 80 % Papua-Neuguinea), was mit einer erhöhten Resistenz gegen Plasmodium-Infektionen interpretiert wird (vgl. Null-Phänotyp im ► [Duffy-\(FY-\)Blutgruppensystem](#)).

Antikörper im Knops-Blutgruppensystem zeigen Charakteristika der ► [HTLA-Antikörper](#) (HTLA = „high-titer, low avidity“). Sie sind transfusionsmedizinisch von geringer Bedeutung, da sie zu keinen hämolytischen Transfusionsreaktionen oder Morbus haemolyticus neonatorum (MHN; s. ► [Morbus haemolyticus fetalis/neonatorum](#)) führen. Allerdings können sie bei der Differenzierung der Antikörperspezifität Probleme bereiten.

**Knops-Blutgruppensystem, Tab. 1** Eigenschaften der Hauptantigene des Kn-Blutgruppensystems

| Kn-Antigen  | ISBT-Symbol (Zahl) | Antigenfrequenz (%) <sup>*</sup> | In-vitro-Charakteristika von Alloantikörpern |                           |                   | Klinische Signifikanz von Alloantikörpern |               |
|---|--------------------|----------------------------------|--|---------------------------|-------------------|---|---------------|
|   |                    |                                  | Immunglobulinklasse                          | Optimale Nachweisttechnik | Komplementbindung | Transfusionsreaktion                      | MHN           |
| Kn <sup>a</sup> , Knops, COST4                            | KN1 (022.001)      | 98 (K)<br>99 (S)                 | IgG  | IAT                       | Nein              | Keine                                     | Keine         |
| Kn <sup>b</sup> , COST5                                   | KN2 (022.002)      | 4,5 (K)<br><0,01 (S)             | IgG  | IAT                       | Nein              | Nicht bekannt                             | Nicht bekannt |
| McC <sup>a</sup> , McCoy, COST6                           | KN3 (022.003)      | 98 (K)<br>94 (S)                 | IgG  | IAT                       | Nein              | Keine                                     | Keine         |
| Sl <sup>a</sup> , Swain-Langley, McC <sup>c</sup> , COST7 | KN4 (022.004)      | 98 (K)<br>60 (S)                 | IgG  | IAT                       | Nein              | Keine                                     | Keine         |
| Yk <sup>a</sup> , York, COST3                             | KN5 (022.005)      | 92 (K)<br>98 (S)                 | IgG  | IAT                       | Nein              | Keine                                     | Keine         |

<sup>\*</sup>In kaukasischer (K) und „schwarzer“ (S) Population; IAT, indirekter Agglutinationstest

## Literatur

- Blood Group Antigen Gene Mutation Database, NCBI, Bethesda, Maryland
- Moulds JM, Nickells MW, Moulds JJ, Brown MC, Atkinson JP (1991) The C3b/C4b receptor is recognized by the Knops, McCoy, Swain-langley, and York blood group antisera. *J Exp Med* 173:1159–1163
- Rao N, Ferguson DJ, Lee SF, Telen MJ (1991) Identification of human erythrocyte blood group antigens on the C3b/C4b receptor. *J Immunol* 146:3502–3507

## Knorpelspezifisches oligomeres Matrixprotein

► [COMP](#)

## Koagulationsvitamin

► [Vitamin K](#)

## Koagulometer

T. Stief

**Englischer Begriff** coagulometer

**Definition** Klassisches Gerät zur Messung der Gerinnungszeit (► [Gerinnungszeit, aktivierte](#)) in Sekunden. Das ist die Zeit, die das aktivierte Plasma benötigt, um ein Fibringerinnsel auszubilden. Bei Fibrinogenwerten >2 g/L ist die Gerinnungszeit ein grobes Maß für die Thrombinaktivität in der aktivierten Probe. Von der Gerinnungszeit wird dann auf die Konzentration an Gerinnungsfaktoren zurückgeschlossen.

**Beschreibung** Koagulometer detektieren die Fibrinbildung nach verschiedenen physikalischen Prinzipien:

- Die Methode nach Schnitger und Gross (eine Modifikation der manuellen Häkel-Methode nach Koller) erfasst die Fibrinbildung durch Änderung der elektrischen Leitfähigkeit.
- Bei der Kugelkoagulometrie werden Plasma und Reagenzien in eine rotierende Küvette gegeben, in der sich eine (gegebenenfalls durch einen Magneten fixierte) Stahlkugel befindet. Die Stahlkugel wird durch Fibrin eingeschlossen, wodurch die Stahlkugel in geronnenem Plasma stärker rotiert als in normalem Plasma.
- Photometrische (optische) Koagulometrie basiert auf turbidimetrischer Erfassung der Fibrinbildung (Anstieg der Plasmaabsorption um mehr als 0,1 A).

Leider sind Thrombinaktivitätsmessungen in Gerinnungsekunden sehr grob. Es gibt viele Patienten mit schweren Gerinnungsstörungen (z. B. bei Sepsis), die mit den klassischen Koagulometertests nicht richtig diagnostiziert werden. Innovativ ist, die Thrombinaktivität nicht mehr in Sekunden, sondern (wie in der Biochemie üblich) in internationalen



Enzymeinheiten (IE/L) zu messen. Damit werden die Gerinnungsteste 1000–100.000-fach empfindlicher, und es ist kein Problem mehr, selbst geringe Hämostasestörungen zu diagnostizieren. Diese Messungen erfordern auch keine speziellen Maschinen mehr, ein normales Mikrotiterplatten-Photometer genügt.

## Literatur

- Stief T (2008) Innovative tests of plasmatic hemostasis. Lab Med 39:225–230  
 Stief T (2010) Drug – induced thrombin generation : the breakthrough. Hemost Lab 3:3–6  
 Stief T (2013) A new aera in hemostasis diagnostic begins. Hemost Lab 6:135–139

## Kobalt

D. Meißner und T. Arndt

**Synonym(e)** Cobalt

**Englischer Begriff** cobalt

**Definition** Kobalt (chemisches Symbol: Co) gehört zu den ► **Übergangsmetallen** mit der Ordnungszahl 27. Es ist ein essenzielles Spurenelement.

**Struktur** Co ist im menschlichen Körper hauptsächlich als Bestandteil des ► **Vitamin B12** von Bedeutung (Cobalamin). Im Vitamin-B<sub>12</sub>-Molekül ist es Teil der ► **Prosthetische Gruppe** des Corrinrings und als zentrales Atom mit den N-Atomen von 4 Pyrrolringen verbunden (s. ► **Vitamin B12**). Es ist Kofaktor mehrerer Metallionen-aktivierbarer Enzyme (► **Metallionen-aktivierbare Enzyme**) (Cytochromoxidase, Superoxiddismutase, Urikase). Als Ion kommt Co in der Oxidationsstufe +2 vor.

**Molmasse** Relative Atommasse: 58,9332.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination.** Die Aufnahme von Co erfolgt durch Inhalation (Luft) sowie über Nahrungsmittel und Getränke oder aus der Umwelt. Der Hauptweg ist die gastrointestinale Resorption von Vitamin B<sub>12</sub> in Gegenwart des im Magen gebildeten Intrinsic-Faktors (► **Vitamin B12**). Bei der Resorption ist ► **Interaktion** mit Eisen und Mangan bekannt. Die Kobaltkonzentration in Blut, Urin und den Organen ist gering, 85 % sind in den Cobalaminen enthalten. Es gibt keine speziellen Speicherorgane; die höchsten Gehalte finden sich in Leber und Nieren. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend über die Nieren.

Circa 86 % des Nahrungskobalts werden im Urin, ca. 14 % im Stuhl ausgeschieden. Im Mittel 18 % einer oralen Dosis radioaktiv-markierten Kobalts wurden im 24-Stunden-Urin ausgeschieden (Baselt 2014).

Körperbestand: 1,1 mg Co. Bedarf: 1 µg Vitamin B<sub>12</sub>/Tag. Empfohlene Zufuhr: 2 µg Vitamin B<sub>12</sub>/Tag (Kinder 0,5–1,0 µg/Tag, Schwangere, Stillende 2,5 µg/Tag, nach Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) 5 µg/Tag). Kobaltreich sind Leber, Nieren, Milch, Käse, Hering.

**Halbwertszeit** Zwei Phasen: 1. Phase mit einer Elimination von 80–90 % wenige Tage, 2. Phase 2–15 Jahre.

**Funktion – Pathophysiologie** Kobaltmangel ist beim Menschen nicht bekannt. Ein Mangel an Vitamin B<sub>12</sub>, hervorgerufen durch Intrinsic-Faktormangel, führt zur megaloblastischen perniziösen Anämie, die jedoch keine Kobaltmangelkrankheit ist und auch nicht durch Kobaltzufuhr therapiert werden kann. Die Toxizität von Kobalt ist gering. Belastungen oder Vergiftungen sind in der Arbeitsmedizin (Legierungen, Katalysatoren, Glasindustrie) sowie durch Farben, Futtermittel oder Arzneimittel möglich. Früher wurden Kobaltsalze zur Stabilisierung des Bierschaums eingesetzt, was zu Kardiomyopathien bis zu tödlichem Herzversagen geführt hat („Canadian beer drinkers disease“). Kobalt gehört zu den krebserzeugenden Elementen.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Vollblut, Serum, Urin.

**Probenstabilität** Blut und Serum: 20 °C 7 Tage, 4–8 °C 12 Tage, –20 °C 1 Jahr. Urin: 20 °C, 5 °C und –5 °C 65 Tage (Baselt 2014).

**Präanalytik** Hohe Kontaminationsgefahr durch Geräte, Gefäße und Reagenzien (auch Heparin) beachten. Spurenelementfreie Abnehmeröhrchen mit stahlfreien oder beschichteten Kanülen und besonders gereinigte Aufbewahrungsgefäße verwenden. Spektrale Interferenzen durch Untergrundkompensation und Matrixinterferenzen durch Matrixmodifier korrigieren.

**Analytik** Elektrothermische Atomabsorptionsspektrometrie, Inversvoltammetrie, Neutronenaktivierungsanalyse.

**Konventionelle Einheit** µg/L, µg/d.

**Internationale Einheit** nmol/L, nmol/d.

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit** nmol/L (d) = 16,968 × µg/L (d), µg/L (d) = 0,058933 × nmol/L (d).

**Referenzbereich – Erwachsene** Vollblut: 0,5–3,9 µg/L (8,5–66 nmol/L) (Rükgauer 2005). Serum: <0,5 µg/L (<8,5 nmol/L). Urin: <1,0 µg/L (<17 nmol/L) (Brätter und Wissenschaftlicher Beirat 1992).

**Referenzbereich – Kinder** s. Erwachsene.

**Indikation** Patienten mit unklaren toxikologischen Beschwerden, Verdacht auf Metallabrieb bei Metall-Metall-Paarungen als Hüftgelenkersatz, Verdacht auf Vergiftung mit Kobalt.

**Interpretation** Die Bewertung der Befunde ist wegen der geringen Konzentrationen schwierig und setzt eine hohe Richtigkeit des Analyseverfahrens voraus. Patienten mit Metall-Metall-Paarungen als Hüftgelenkersatz haben erhöhte Kobaltkonzentrationen in Blut, Serum und Urin, wobei die Konzentrationen untereinander und auch mit denen in der Synovialflüssigkeit gut korrelieren. Empfohlen wird die Untersuchung in Vollblut. Werte unter 2 µg/L werden als unkritisch und Werte über 7 µg/L als sicher schädlich angesehen. Zusätzliche Informationen sind durch die Bestimmung des Vitamin B<sub>12</sub> zu erhalten.

**Diagnostische Wertigkeit** Erkennung einer übermäßigen Aufnahme, Belastung oder Vergiftung mit Kobalt.

## Literatur

- Baselt RC (2014) Disposition of toxic drugs and chemicals in man, 10. Aufl. Biomedical Publications, Seal Beach, California
- Brätter P, Wissenschaftlicher Beirat (1992) Mineralstoffe und Spurenelemente. Leitfaden für die Ärztliche Praxis. Bertelsmann-Stiftung, Gütersloh
- Rükgauer M (2005) Cobalt (Co). In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 489

## Kobaltbindungsassay, Albumin

K. J. Lackner und D. Peetz

**Synonym(e)** Ischämie-modifiziertes Albumin; IMA

**Englischer Begriff** albumin cobalt binding assay; ischemia modified albumin

**Definition** Test zur Bestimmung der Kobalt-(II)-Bindungskapazität des Ischämie-modifizierten Albumins, eine als biochemische Kenngröße der myokardialen Ischämie empfohlene strukturelle Modifikation des N-Terminus von

► **Albumin**, die sich durch eine verminderte Bindung von  
► **Kobalt** und Nickel charakterisieren lässt.

**Physikalisch-chemisches Prinzip** Durch Einwirkung freier Radikale, die in ischämischem Gewebe gebildet werden, wird im Blut sog. Ischämie-modifiziertes Albumin (IMA) gebildet. Dieses weist im Gegensatz zu nativem Albumin eine reduzierte Bindungskapazität der N-terminalen Aminosäuresequenz für Übergangsmetalle auf. Die Messung der IMA-Konzentration beruht auf der Zugabe einer definierten Menge Kobalt (II) zu einer Patientenprobe. Bei nichtischämischen Patienten bindet natives Albumin einen Großteil des zugegebenen Kobalts. Im Serum von Patienten mit einem ischämischen Ereignis wird dagegen weniger Kobalt vom Ischämie-modifizierten Albumin gebunden. Mit zugegebenem Dithiothreitol reagiert dann ungebundenes Kobalt (II) zu einem Farbkomplex, der fotometrisch bei 500 nm quantifiziert werden kann.

**Einsatzgebiet** Bisher kein etabliertes Indikationsgebiet. In Studien wird der Test zur Frühdiagnose einer Ischämie beim akuten Koronarsyndrom eingesetzt. Konzentrationsanstiege sind in humanen, experimentellen Modellen innerhalb von Minuten nachweisbar, Maxima werden nach 2–4 Stunden, der Normbereich nach 6 Stunden wieder erreicht. Andere Erkrankungen, die mit Gewebsischämie oder oxidativem Stress einhergehen.

**Untersuchungsmaterial** Serum.

**Probenstabilität** 2 Stunden bei 20 °C und 4 °C, mind. 18 Tage bei –20 °C.

**Instrumentierung** An verschiedenen klinisch-chemischen Analysatoren adaptierter, voll automatisierter Test.

**Referenzbereich – Erwachsene** Die obere Referenzbereichsgrenze liegt bei 80 U/L (95 %-Perzentil eines Referenzkontrollkollektivs).

**Spezifität** 69 % (ermittelt an einem Kollektiv von 224 Patienten mit Verdacht auf akutes Koronarsyndrom innerhalb der ersten 3 Stunden nach Symptombeginn). Negativer prädiktiver Wert: 96 %.

**Sensitivität** 80 % (Metaanalyse von 1612 Patienten mit akuter Symptomatik zur Abklärung eines akuten Koronarsyndroms in der Notaufnahme; negativ prädiktiver Wert 91 %); bei nicht diagnostischem EKG und negativem Troponin: 94,4 % Sensitivität, negativ-prädiktiver Wert 97,1 %.

**Fehlermöglichkeit** Albuminkonzentrationen von <20 oder >55 g/L.

**Praktikabilität – Automatisierung – Kosten** Einfach und schnell durchzuführender Test.

**Bewertung – Methodenhierarchie (allg.)** Gering verbreiteter Ischämietest, dessen praktische Relevanz z. B. in der Herzinfarkt Diagnostik im Vergleich zu spezifischen Markern bisher nicht belegt werden konnte.

## Literatur

- Collinson PO, Gaze DC (2008) Ischemia-modified albumin: clinical utility and pitfalls in measurement. *J Clin Pathol* 61:1025–1028
- Peacock F, Morris DL, Anwaruddin S et al (2006) Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in emergency department. *Am Heart J* 152:253–262

## Koch, Robert

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Lebensdaten** Deutscher Arzt, geboren am 11. Dezember 1843 in Clausthal (Harz), gestorben am 27. Mai 1910 in Baden-Baden.

**Verdienste** Nach dem Medizinstudium in Göttingen folgten praktische ärztliche Tätigkeiten in verschiedenen Orten, zuletzt als Kreisarzt in Wollstein (Provinz Posen). Hier gelang ihm nach mühsamen Experimenten erstmalig, den Erreger des Milzbrandes (*Bacillus anthracis*) im Jahr 1876 zu identifizieren. Koch perfektionierte die Mikroskopie, optimierte die Isolierung und Kultivierung von Bakterien auf Nährböden (z. B. Agar-Plattenkultur) und fertigte erste Mikroskopphotographien von Mikroorganismen an. Im Jahr 1880 Berufung an das Kaiserliche Gesundheitsamt nach Berlin und 1882 Identifizierung des Tuberkelbakteriums (*Mycobacterium tuberculosis*) als Erreger der damals weit verbreiteten, tödlichen Tuberkulose. Damit gelingt der endgültige Beweis der Existenz bakterieller Krankheitserreger, der neuartige Therapiemöglichkeiten eröffnete und zu Maßnahmen der Asepsis und Antisepsis führte. 1883 Nachweis des Pest-, 1884 des Choleraerregers (*Vibrio cholerae*). Es folgten auf tropenmedizinischen Forschungsreisen die Nachweise der Erreger der Malaria (*Plasmodien*) und der Schlafkrankheit (*Trypanosoma brucei*). Zu den Berliner Mitarbeitern Kochs gehörten u. a. Emil von Behring (► [Behring, Emil Adolf von](#)), Paul Ehrlich (► [Ehrlich, Paul](#)), Friedrich Löffler (1852–1915) und Georg Gaffky (1850–1918). 1905 erhält R. Koch für seine Untersuchungen den Nobelpreis für Medizin, 1910 stirbt er in Baden-Baden. Seine Urne wurde im Westflügel des Robert Koch-Institutes (► [Robert Koch-Institut](#)) für Infektionskrankheiten beigesetzt.

## Literatur

- Bochalli R (1982) Robert Koch. Der Schöpfer der modernen Bakteriologie. In: Große Naturforscher, Bd 15, 2. Aufl. Wiss. Verlagsges, Stuttgart
- Brock TD (1988) Robert Koch. A life in medicine and bacteriology. (scientific revolutionaries). Science Tech Publishers, Madison  
[http://www.rki.de/DE/Content/Institut/Geschichte/robert\\_koch\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Content/Institut/Geschichte/robert_koch_node.html)

## Kochprobe

S. Holdenrieder, P. Stieber und W. G. Guder

**Synonym(e)** [Bence-Jones-Kochprobe](#); [Essigsäure-Kochprobe](#); [Sandkühler-Ringprobe](#);

**Definition** Heute obsoleter Nachweis des Bence-Jones-Paraproteins im Urin durch Erhitzen: Das Protein fällt bei etwa 60 °C aus und führt zu einer ► [Trübung](#), die bei weiterem Erwärmen wieder verschwindet.

Die Essigsäure-Kochprobe wurde zum Nachweis von Eiweiß (Albumin) verwendet.

**Beschreibung** Der Nachweis des Bence-Jones-Paraproteins (► [Bence-Jones-Protein](#)) beruht auf seiner Eigenschaft, in Abhängigkeit vom pH-Wert und der Salzkonzentration des Urins beim Erwärmen auf etwa 60 °C auszufallen und – im Unterschied zu anderen Proteinen – bei weiterem Erhitzen auf etwa 100 °C wieder in Lösung zu gehen. Anstelle der heute obsoleten Kochprobe wird die Bestimmung einer Bence-Jones-Paraproteinurie mittels immunoelektrophoretischer und immunnephelometrischer (► [Immunglobulin-κ-Leichtketten](#), ► [Immunglobulin-λ-Leichtketten](#)) Untersuchungen durchgeführt (► [Immundefixation](#)). Die Proteinbestimmung erfolgt durch die ► [Biuretmethode](#), die Quantifizierung des Bence-Jones-Proteins (κ- und λ-Ketten selektiv) durch ► [Immunnephelometrie](#).

## Kochsalz-Belastungstest

W. Hubl

**Synonym(e)** [Aldosteron-Suppressionstest](#); [Carter-Robbins-Test](#); [Hickey-Hare-Test](#); [Kochsalz-Infusionstest](#); [Natrium-Belastungstest](#)

**Englischer Begriff** salt loading test; intravenous saline loading test

**Definition** Beim Kochsalz-Belastungstest wird das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen vergrößert, wodurch bei Gesunden die Reninfreisetzung und sekundär die Aldosteronsekretion vermindert wird.

Bei Patienten mit einem Aldosteron-produzierenden Adenom bleibt dieser Aldosteronabfall aus.

Eine Modifikation dieses Tests stellt der Hickey-Hare-Test (Carter-Robbins-Test) dar. Hierbei wird eine hypertone (2,5 %ige) Kochsalzlösung infundiert und die Urinosmolarität bestimmt. Beim Diabetes insipidus centralis und renalis kommt es hierbei im Gegensatz zu Gesunden nicht zu einem Anstieg der Urinosmolarität und einer Verminderung der Harnmenge. Ein Anstieg der Urinosmolarität mit einer Verminderung der Diurese auf eine zusätzliche ADH-Injektion zeigt einen Diabetes insipidus centralis an, während Patienten mit einem Diabetes insipidus renalis keine Reaktion zeigen. Dieser aufwendige Test erfordert jedoch einen Blasenkatheter und zeigt gehäuft falsch positive und falsch negative Ergebnisse, weshalb er nur noch selten zur Anwendung kommt.

### Durchführung

- 7–9 Uhr: erste Blutentnahme zur Bestimmung von Aldosteron, Blutdruck- und Pulsfrequenzmessungen stündlich
- Anschließend Infusion von 500 mL isotonischer (0,9 %iger) Kochsalzlösung pro Stunde über 4 Stunden
- Danach zweite Blutentnahme zur Bestimmung von Aldosteron

**Funktion – Pathophysiologie** Eine Kochsalzgabe führt zur Vergrößerung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens, das vom Renin kontrolliert wird. In der Folge kommt es zur Senkung der Reninsekretion mit der Zielstellung, über einen Aldosteronabfall das Extrazellulärvolumen zu vermindern.

Bei Patienten mit einem Aldosteron-produzierenden Adenom gelingt dies nicht. Es bleibt bei der Konstellation basal erhöhtes Aldosteron und kein nennenswerter Aldosteronabfall nach Kochsalzapplikation.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** ▶ Aldosteron.

**Präanalytik** Einflüsse auf die Aldosteronkonzentration:

- Erhöhungen bei: Orthostase (aufrechter Körperhaltung), Einnahme von Diuretika, Spironolactone, Natriumentzug, natriumarme Kost, Gravidität
- Erniedrigungen bei: Natriumzufuhr, natriumreicher Kost.

**Analytik** ▶ Immunoassay für ▶ Aldosteron.

**Referenzbereich – Erwachsene** Natriumarme Diät: Aldosteron  $\leq 220$  pmol/L; normale Natriumaufnahme: Aldosteron  $< 140$  pmol/L.

### Indikation

- Differenzialdiagnostik des primären Hyperaldosteronismus (Bestätigungstest)
- Nachweis eines Aldosteron-produzierenden Adenoms

**Kontraindikation(en)** Kaliummangel, Hybernatriämie (über 150 mmol/L), Hypervolämie, schwere Hypertonie, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Dehydratation.

**Nebenwirkung(en)** Kopfschmerzen, Benommenheit, Hypervolämie, arterieller Hypertonus, Dekompensation einer Herzinsuffizienz.

**Interpretation** Kein oder geringer Abfall von Aldosteron auf  $> 277$  pmol/L: Aldosteron-produzierendes Adenom; Abfall des basal erhöhten Aldosterons auf  $< 140$  pmol/L: idiopathischer Hyperaldosteronismus.

### Literatur

- Hubl W, Thomas L (2005) Renin-angiotensin-aldosteron-system. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 6TH-Books, Frankfurt am Main, S 1406–1424
- Mönig H, Harbeck B, Domm C et al (2014) Dynamische Funktionstests in der Endokrinologie und Diabetologie. Kochsalz-Infusionstest bei Verdacht auf Primären Hyperaldosteronismus. In: Lehnert H (Hrsg) Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Thieme-Verlag, Stuttgart, S 669–670
- Schäffler A (Hrsg) (2015) Funktionsdiagnostik in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Indikation, Testvorbereitung und -durchführung, Interpretation. Springer, Berlin/Heidelberg

---

## Kochsalz-Infusionstest

- ▶ Kochsalz-Belastungstest

---

## KOD

- ▶ Kolloidosmotischer Druck

---

## κ-Koeffizient

- ▶ Kappa-Koeffizient

## Koelution

- ▶ Photodioden-Array-Detektor

## Koffein

- ▶ Coffein

## Koffeinbelastungstest

- ▶ Caffein-Eliminationstest

## Kohlendioxidpartialdruck

O. Müller-Plathe

**Englischer Begriff** partial pressure of carbon dioxide; carbon dioxide tension

**Definition** ▶ [Partialdruck](#).

**Molmasse** CO<sub>2</sub> 44,01 g.

**Funktion – Pathophysiologie** ▶ [Säure-Basen-Stoffwechsel](#).

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Heparinisiertes arterielles Blut, ▶ [Blutgasanalyse](#).

**Präanalytik** ▶ [Blutgasanalyse](#).

**Analytik** Die Messung erfolgt im Rahmen der ▶ [Blutgasanalyse](#) bevorzugt durch ▶ [Potenziometrie](#) mit einer membranbezogenen pH-sensitiven Glaselektrode (Severinghaus-Elektrode). Sie misst den pH einer bicarbonathaltigen NaCl-Lösung, die durch eine für Gase durchlässige, für Ionen aber undurchlässige Teflon- oder Siliconmembran vom Blut getrennt ist. Deren pH-Wert ist abhängig vom eindringenden CO<sub>2</sub> und damit von *p*CO<sub>2</sub> des Bluts. Die theoretische Funktion der Elektrode lautet:

$$-\frac{\Delta\text{pH}}{\Delta\lg p\text{CO}_2} = 1$$

*p*CO<sub>2</sub> wird automatisch berechnet. Die Kalibration erfolgt in der Regel mit zwei zertifizierten Gasgemischen von bekanntem CO<sub>2</sub>-Gehalt, meistens etwa 5 und 10 Vol %. Linearität: 10–250 mmHg (1,3–33 kPa).

In Blutgasgeräten auf optischer Basis, wie sie teilweise in der ▶ [patientennahe Sofortdiagnostik](#) eingesetzt werden, wird *p*CO<sub>2</sub> entweder durch Messung der Infrarotabsorption bei mehreren Wellenlängen gemessen oder mit einer ähnlich der Severinghaus-Elektrode mit einer Membran überzogenen pH-Optode bestimmt, die auf der pH-abhängigen Änderung der ▶ [Lumineszenz](#) eines immobilisierten Farbstoffs beruht.

**Konventionelle Einheit** mmHg.

**Internationale Einheit** kPa.

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit** mmHg × 0,1333 = kPa; kPa × 7,5 = mmHg.

**Referenzbereich – Frauen** 32–43 mmHg; 4,3–5,7 kPa.

**Referenzbereich – Männer** 35–46 mmHg; 4,7–6,1 kPa.

**Referenzbereich – Kinder** 27–41 mmHg; 3,6–5,5 kPa; Neugeborene: 27–40 mmHg; 3,6–5,3 kPa.

**Indikation** Untersuchungen zum ▶ [Säure-Basen-Stoffwechsel](#), Prüfung der Lungenfunktion, Kontrolle der Beatmung.

**Interpretation** Befundinterpretation:

| Kohlendioxidpartialdruck | Symptome                   | Interpretation  |
|--------------------------|----------------------------|---|
| ↑ (Hyperkapnie)          | Alveoläre Hypoventilation  | Primär bei respiratorischer Acidose (▶ <a href="#">Acidose, respiratorische</a> )<br>Kompensatorisch bei metabolischer Alkalose (▶ <a href="#">Alkalose, metabolische</a> ) |
| ↓ (Hypokapnie)           | Alveoläre Hyperventilation | Primär bei respiratorischer Alkalose (▶ <a href="#">Alkalose, respiratorische</a> )<br>Kompensatorisch bei metabolischer Acidose (▶ <a href="#">Acidose, metabolische</a> ) |

**Diagnostische Wertigkeit** Primäre Abweichungen: Leichte Abweichungen innerhalb 30–50 mmHg bedürfen lediglich der Klärung. Akute respiratorische Acidosen oder Alkalosen mit *p*CO<sub>2</sub>-Werten <25 und >60 mmHg sind lebensgefährlich. Bei chronischen Hyperkapnien, die sich in Wochen oder Monaten entwickelt haben und die renal gut kompensiert sind, werden Werte ≥80 mmHg oft relativ gut vertragen.



Kompensatorische Abweichungen: Bei metabolischer Alkalose geht  $p\text{CO}_2$  selten  $>50$  mmHg hinaus. Bei schwerer metabolischer Acidose werden  $p\text{CO}_2$ -Werte von 10–15 mmHg erreicht (Kußmaulsche Atmung!).

## Literatur

Severinghaus JW, Bradley AF (1958) Electrodes for  $p\text{O}_2$  and  $p\text{CO}_2$  determinations. *J Appl Physiol* 13:515–520

## Kohlenhydrat-defizientes Transferrin

► [Carbohydrate-deficient transferrin](#)

## Kohlenmonoxid

► [Kohlenmonoxidhämoglobin](#)

## Kohlenmonoxidhämoglobin

O. Müller-Plathe

**Synonym(e)** COHb; Carboxyhämoglobin

**Englischer Begriff** carboxyhemoglobin

**Definition** Hämoglobinderivat von kirschroter Farbe, bei dem CO an Stelle von  $\text{O}_2$  reversibel an das  $\text{Fe}^{2+}$  des Häms gebunden ist.

**Molmasse** 16,114 kDa (Monomer).

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Das mit der Einatemluft aufgenommene CO blockiert den ► [Sauerstofftransport](#) durch seine feste Bindung an das Hämeisen, die mit etwa 260-mal höherer Affinität als zum Sauerstoff erfolgt (Roughton 1970). Das bedeutet, dass bereits ein Anteil von 0,08 Vol % CO bei genügend langer Einatmung ein  $f\text{COHb}$  von 0,5 und damit eine schwere Vergiftung herbeiführen kann. Da zusätzlich die  $\text{O}_2$ -Affinität des nicht vergifteten Hb beträchtlich erhöht ist (Linksverschiebung der ODK mit Halbsättigungsdruck von etwa 12 mmHg), resultiert bei einem  $f\text{COHb}$  von 0,5 ein weitaus schwereres Krankheitsbild als bei einer entsprechenden Anämie ( $f$  = Fraktion).

MAK-Wert: 30 ppm.

Vergiftungen vor allem durch fehlerhafte Öfen, Feuerungsanlagen und Kamine, durch Leuchtgas alter Zusammensetzung und durch Autoabgase.

Symptome:

- $f\text{COHb}$  0,20 Luftnot, Kopfschmerzen, Herzklopfen
- $f\text{COHb}$  0,30 Schwindel, Bewusstseins Einschränkung, Gliederschlaflaffheit
- $f\text{COHb}$  0,40–0,60 Kreislaufkollaps, Bewusstlosigkeit, Lähmung
- $f\text{COHb}$  0,60–0,70 Tod

Spätfolgen: Myokardnekrosen und neurologische Störungen.

Therapie: Zufuhr von reinem Sauerstoff oder Carbogen (95 %  $\text{O}_2$  und 5 %  $\text{CO}_2$ ).

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Heparin- oder EDT-Blut.

**Probenstabilität** Bei Aufbewahrung im Kühlschrank mehrere Monate.

**Präanalytik** Probengefäß möglichst vollständig füllen und luftdicht verschließen.

**Analytik** COHb kann mit der Mehrwellenlängen-Oximetrie (► [Oximetrie](#)) zuverlässig und mit geringstem Zeitaufwand bestimmt werden.

Ältere spektrophotometrische Bestimmungen beruhen auf Quotientenbildung aus den Extinktionen bei zwei Wellenlängen, entweder direkt im Hämolyolat oder, wegen der Ähnlichkeit der Spektren von COHb und  $\text{O}_2\text{Hb}$  (s. Abbildung im Stichwort ► [Oximetrie](#)), nach Vorbehandlung mit Natriumdititionit.  $\text{O}_2\text{Hb}$  wird dadurch deoxygeniert, COHb bleibt unverändert. Ablesung von  $f\text{COHb}$  aus Tabellen oder Eichkurven.

Als Referenzmethode kann das Verfahren von Dijkhuizen et al. (1977) angesehen werden.

**Konventionelle Einheit** Prozent (von Gesamt-Hb).

**Internationale Einheit** Dimensionslos (Fraktion von Gesamt-Hb).

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit** 0,01.

**Referenzbereich – Erwachsene** 0,5–1,5 %; als Fraktion ( $f$ ) 0,005–0,015; Raucher: 4–9 %.

**Referenzbereich – Kinder** 0,5–1,5 %; als Fraktion ( $f$ ) 0,005–0,015.

**Indikation** CO-Vergiftung und CO-Exposition im gewerblichen und privaten Bereich.

**Interpretation** s. Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination. Raucher haben 4–9 % COHb.



## Literatur

- Dijkhuizen P, Buursma A, Gerding AM, van Kampen EJ, Zijlstra WG (1977) Carboxyhaemoglobin, spectrophotometric determination tested and calibrated using a new reference method for measuring carbon monoxide in blood. *Clin Chim Acta* 80:95–104
- Roughton FJW (1970) The equilibrium of carbon monoxide with human hemoglobin in whole blood. *Ann N Y Acad Sci* 174:Art.1,177

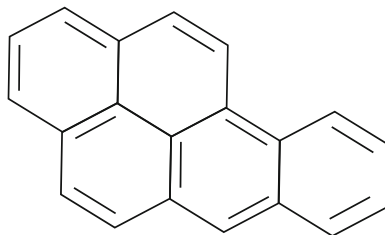
## Kohlenwasserstoffe, aromatische polyzyklische

T. Arndt

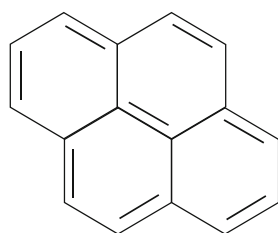
**Synonym(e)** PAK; PAH

**Englischer Begriff** polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH)

**Definition** Gruppe von Kohlenwasserstoffen, die aus mindestens zwei miteinander verbundenen, in einer Ebene liegenden, aromatischen Ringsystemen bestehen. Strukturformeln für 2 wichtige Vertreter, das Benzo(a)pyren und das Pyren:



Benzo(a)pyren



Pyren

**Beschreibung** PAK sind ein natürlicher Bestandteil von Kohle und Erdöl. Hauptquelle der aktuellen PAK-Umweltbelastung ist die unvollständige Verbrennung von organischem Material (Kohle, Öle, Kraftstoffe). Für die PAK-Belastung des Menschen sind auch die bei der Tabakverbrennung entstehenden PAK bedeutsam, wobei nicht nur Raucher, sondern auch Passivraucher gegenüber Nichtrauchern eine erhöhte PAK-

Belastung aufweisen. PAK entstehen, z. T. in bedeutenden Mengen, auch bei der Zubereitung von Nahrungsmitteln über offenem Feuer und beim Räuchern.

PAK werden, an Staubpartikel gebunden, mit der Atemluft aufgenommen, bei direktem Kontakt aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften durch die Haut resorbiert und gastrointestinal nach oraler Aufnahme mit der Nahrung resorbiert. Für Benzo(a)pyren liegen die meisten toxikologischen Informationen vor, während die Informationen zu vielen anderen PAK noch sehr lückenhaft sind. Benzo(a)pyren gilt deshalb als Modellsubstanz für die PAK-Forschung. Nur etwa 10 % der aufgenommenen Benzo(a)pyren-Menge werden gastrointestinal resorbiert, während der größte Teil den Magen-Darm-Trakt ohne Resorption passiert.

PAK werden im Rahmen des Phase-I-Metabolismus zu Arenoxiden (Epoxiden) metabolisiert, die ultimativ als kanzerogen gelten. Epoxidhydrolasen wandeln diese in Dihydrodiole bzw. Dihydrodioleperoxide um. Schließlich werden diese im Phase-II-Metabolismus in Phenole, Diole oder Tetrole umgewandelt, glukuronidiert oder sulfatiert und in Form von Mercaptursäuren, Sulfaten und Glukuroniden vor allem renal ausgeschieden.

Die meisten Erfahrungen über das Ausscheidungsverhalten der PAK im Harn des Menschen sind für Pyren verfügbar.

PAK liegen gewöhnlich als Gemische mit bis zu 100 Einzelsubstanzen vor, deren individuelle Bestimmung aus ökonomischen und analytischen Gründen kaum möglich ist. Zudem werden PAK mit zunehmender Molmasse (und damit Lipophilie) bevorzugt über den Stuhl ausgeschieden und sind damit für eine Urinanalyse kaum zugänglich. Für umwelt- und arbeitsmedizinische Untersuchungen wählt man deshalb einzelne, charakteristische PAK aus, z. B. das Benzo(a)pyren. Eine Liste der von der US-Umweltbehörde zum Monitoring empfohlenen 16 PAK findet sich beim Umweltbundesamt. Häufig beschränkt man sich jedoch noch auf die Bestimmung von ► [1-Hydroxypyren](#) als Pyrenmetabolit.

## Literatur

- Bekanntmachung des Umweltbundesamtes (2005) 1-Hydroxypyren im Urin als Indikator einer inneren Belastung mit polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) – Referenzwert für 1-Hydroxypyren im Urin. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 48:1194–1206

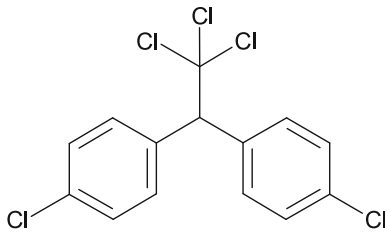
## Kohlenwasserstoffe, chlorierte Insektizide

C. Vidal und W.-R. Külpmann

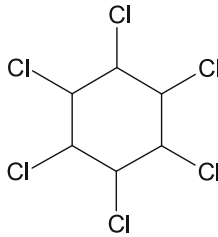
**Englischer Begriff** chlorinated hydrocarbon insecticides

**Definition** Gruppe der Organo-Chlor-Insektizide.

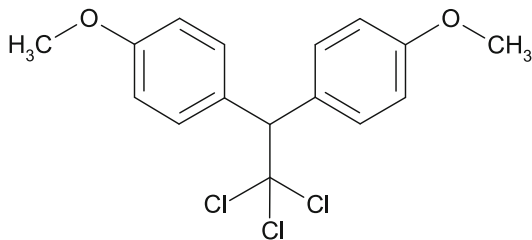
Strukturformel DDT (Dichlordiphenyltrichlorethan):



Strukturformel Hexachlorcyclohexan ( $\gamma$ HCH: Lindan):



Strukturformel Methoxychlor:



**Molmasse** DDT: 354,49 g; HCH 290,8 g; Methoxychlor 345,7 g.

**Funktion – Pathophysiologie** Die Insektizide wirken beim Menschen als Nervengifte. Sie werden bei Exposition aufgenommen. Lindan ( $\gamma$ HCH, Hexachlorcyclohexan) war auch in einem Präparat zur externen Scabiesbehandlung (Jacutin) enthalten, wird aber aufgrund möglicher Toxizität nicht mehr als pharmazeutischer Wirkstoff eingesetzt.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Plasma, Serum, Urin.

**Analytik** GC-MS, LC-MS/MS.

**Interpretation** Neben dem Nachweis einer akuten Exposition oder Vergiftung besitzt die Analytik der Organo-Chlor-Insektizide vor allem im Rahmen des Biomonitorings und aus umweltmedizinischer Sicht Bedeutung. Im Falle von Hexachlorcyclohexan wird üblicherweise  $\beta$ -HCH, von dem die größte Umweltbelastung der HCH-Isomere ausgeht, als Marker herangezogen. Bei DDT (Dichlordiphenyltrichlorethan) dient der Hauptmetabolit DDE (Dichlordiphenyldichlorethan) dem Nachweis einer Belastung. Die Kommission Human-

Biomonitoring des Umweltbundesamtes hat entsprechende Referenzwerte (im Sinne einer statistischen Bewertungsbasis für die nicht beruflich belastete Allgemeinbevölkerung) abgeleitet. Die Organo-Chlor-Insektizide reichern sich nach Aufnahme im Organismus an, daher sind die Referenzwerte für diese Stoffe altersabhängig gestaffelt (detaillierte Angaben s. Schulz und Kolossa-Gehring 2010).

**Diagnostische Wertigkeit** Nachweis einer Exposition oder Vergiftung.

## Literatur

- Geldmacher-von Mallinckrodt M, Degel F, Daldrup T et al (2002) Pestizide. In: Külpmann WR (Hrsg) Klinisch-toxikologische Analytik. Wiley-VCH, Weinheim, S 467–471
- Schulz C, Kolossa-Gehring M (2010) Orientierungswerte – Human-Biomonitoring. In: Wichmann HE et al (Hrsg) Handbuch Umweltmedizin. 44. Erg. Lfg. 12/10, ecomed, Landsberg, S 1–12

## Köhler, Georges Jean Franz

W. Hubl

**Lebensdaten** Deutscher Biologe, geboren am 17. März 1946 in München, gestorben am 1. März 1995 in Freiburg im Breisgau. Nach dem Abitur in Kehl studierte Köhler ab 1965 an der Universität Freiburg Biologie und beendete das Studium mit dem Diplom für Biologie im Jahr 1971. Danach ging er an das Institut für Immunologie der Firma Roche in Basel. Er arbeitete bei Fritz Melchers an der Enzymologie des Immunsystems und erhielt 1974 den Dr. rer. nat. für seine Arbeiten zu den immunologischen Studien bei der  $\beta$ -Galaktosidase. Richtungsweisend war seine Tätigkeit als Postdoc im Labor für Molekulare Biologie am Medical Research Council Laboratory in Cambridge (UK) bei Cesar Milstein.

**Verdienste** Gemeinsam mit ihm entdeckte er die Möglichkeit zur Bildung monoklonaler Antikörper durch Zellfusion von Lymphozyten mit Krebszellen. Köhler und Milstein hatten die geniale Idee, eine Tumorzelle (Myelomzelle) der Maus mit einer genetisch gleichartigen Zelle zu verschmelzen, die einen spezifischen Antikörper produziert. Die daraus resultierenden Hybridzellen verfügten nun über die Eigenschaft des unbegrenzten Wachstums und gleichzeitig einer spezifischen Antikörperproduktion. Diese Entdeckung gehört zu den größten wissenschaftlichen Erfolgen auf dem Gebiet der Immunologie. 1976 kehrte Köhler zurück nach Basel. Im Jahr 1984 wurde er zum Direktor des Max-Planck-Instituts für Immunologie in Freiburg berufen. Im selben Jahr erhielt er

eine Professur an der Universität in Freiburg. 1984 erhielt Köhler gemeinsam mit Cesar Milstein und Niels Kaj Jerne den Nobelpreis für Medizin: „Theorien zur Spezifität in der Entwicklung und Kontrolle des Immunsystems und die Entdeckung des Prinzips für die Produktion von monoklonalen Antikörpern.“ Köhler erhielt weitere Auszeichnungen: 1981 den Gairdner Foundation International Award, 1984 den Albert Lasker Award for Basic Medical Research und 1985 wurde Köhler zum Mitglied der Leopoldina berufen.

## Literatur

Eichmann K (2005) Köhler's invention. Birkhäuser Verlag, Basel  
 Köhler G, Milstein C (1975) Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 256:495–497  
 Margulies DH (2005) Monoclonal antibodies: producing magic bullets by somatic cell hybridization. *J Immunol* 174:2451–2452

## Kokain

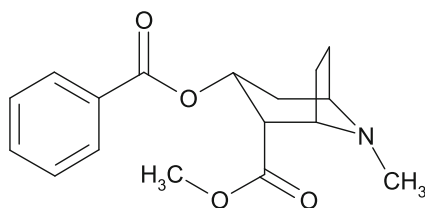
C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Synonym(e)** Cocain

**Englischer Begriff** cocaine

**Definition** Das zentral erregende Sympathomimetikum und Lokalanästhetikum Kokain unterliegt als verkehrsfähige und verschreibungsfähige Substanz dem [▶ Betäubungsmittelgesetz](#), wird jedoch praktisch ausschließlich illegal verwendet (s. a. [▶ Kokastrauch](#)).

Strukturformel:



**Molmasse** 303,36 g.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Kokain wird geschnupft, aber auch durch Rauchen oder intravenös zugeführt. Es wird rasch zu Benzoyllecgonin metabolisiert, aber auch zu Norkokain, Ecgoninmethylester und Ecgonin. Die Metabolite werden überwiegend in den ersten 24 Stunden nach Applikation renal eliminiert, Kokain selbst erscheint nur in geringen Mengen im Urin.

**Halbwertszeit** 0,5–1 Stunden (Plasma).

**Funktion – Pathophysiologie** Kokain führt zunächst zu Euphorie, gesteigerter körperlicher Leistungsfähigkeit und Unterdrückung von Müdigkeit. Später treten Störung der Wahrnehmung und Halluzinationen auf. Bei Abfall der Kokainkonzentration bildet sich ein depressives Stadium aus mit dringendem Verlangen nach erneuter Kokainaufnahme („craving“). Das Suchtpotenzial von Kokain ist besonders hoch. Bei schweren Vergiftungen kommt es zu Krampfanfällen, Bewusstlosigkeit und Tod.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Urin, Plasma (P), Serum (S), NaF-Blutröhrchen.

**Analytik** GC-MS, LC-MS/MS.

**Indikation** Drogenscreening.

**Interpretation** Therapeutischer Bereich (S, P): 0,1–0,3 mg/L; toxisch: >0,3 mg/L; komatös/letal: >1 mg/L.

## Literatur

Käferstein H, Sticht G (2009) Cocaine. In: Külpmann WR (Hrsg) *Clinical toxicological analysis*. Wiley-VCH, Weinheim, S 480–488

## Kokainismus

▶ [Kokakauen vs. Kokainkonsum](#)

## Kokaismus

▶ [Kokakauen vs. Kokainkonsum](#)

## Kokakauen vs. Kokainkonsum

T. Arndt

**Synonym(e)** Coqueo; Kokaismus

**Englischer Begriff** coca leaf chewing; coqueo

**Definition** Koka(blatt)kauen ist eine in den Andenländern traditionelle und z. B. in Argentinien und Bolivien legale

Konsumform von Teilen des Kokastrauchs (*Erythroxylum coca* Lam.; ► [Kokastrauch](#)).

**Beschreibung** Im Unterschied hierzu ist Kokainkonsum auch in diesen Regionen und Ländern sanktioniert. Beide Konsumformen führen u. a. zur Ausscheidung von Kokain und seinen Metaboliten Benzoyllecgonin und Methylecgonin im Urin. Diese „klassischen“ Kenngrößen eines Kokainmissbrauchs sind deshalb nicht zur Differenzierung der legalen von illegalen Konsumformen geeignet.

Dies soll anhand von Nebenalkaloiden des Kokablatts, wie Hygrin und Cuscohygrin, gelingen. So enthielten z. B. alle Urine von Kokablattkäuern Hygrin und Cuscohygrin, während diese Alkaloide im Urin von Kokainkonsumenten nicht nachweisbar waren (Rubio et al. 2014). Vermutlich gehen diese Nebenalkaloide während der Kokainherstellung verloren.

Cuscohygrin ist instabil und wandelt sich schnell in Hygrin um. Urine sollten entsprechend konserviert (Fluorid, saurer pH), bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  aufbewahrt und zeitnah analysiert werden (GC-MS, LC-MS). In Deutschland unterliegen Kokain und *Erythroxylum*-Pflanzen und Pflanzenteile dem Betäubungsmittelgesetz, d. h. Kokainkonsum und Kokablattkauen sind verboten.

Anmerkung: Mitunter bezeichnet man das (suchtmäßige) Kokablattkauen als Kokaismus und die Kokainabhängigkeit dagegen als Kokainismus.

## Literatur

Rubio NC, Strano-Rossi S, Tabernero MJ, Gonzalez JL et al (2014) Application of hygrine and cuscohygrine as possible markers to distinguish coca chewing from cocaine abuse on WDT and forensic cases. *Forensic Sci Int* 243:30–34

## Kokardenzelle

► [Target-Zelle](#)

## Kokastrauch

T. Arndt

**Synonym(e)** *Erythroxylon coca*; *Erythroxylum coca*

**Englischer Begriff** coca plant

**Definition** Zur Pflanzengattung *Erythroxylum* gehörende, 2–3 m hohe, strauch- bis baumartige Pflanze der feuchtwarmen, auf 500–2000 m Höhe gelegenen Gebiete Süd- und

Mittelamerikas, die außer in den Samen in allen Pflanzenteilen bis zu 18 Alkaloide enthält, darunter das Hauptalkaloid Kokain.

**Beschreibung** Im Hager (Blaschek et al. 2007) werden 4 kokainhaltige Arten genannt: *E. coca*, *E. novogranatense*, *E. recurrens*, *E. steyermarkii*, von denen die beiden erstgenannten kultiviert werden, besonders in den östlichen Anden von Ecuador bis Bolivien, aber auch in Südostasien.

*Erythroxylum coca* LAM. (syn. *Erythroxylon coca* LAM.) (Köhler 1887; Reproduktion mit freundlicher Genehmigung von [www.biolib.de](http://www.biolib.de)):



Droge sind die getrockneten Blätter, die zwischen 0,1–0,7 % (bis 1,8 %) ► [Alkaloide](#) enthalten. Aus 100 kg Blättern wird nach basischer Extraktion ca. 1 kg Kokapaste mit 40–91 % Kokain gewonnen. Die Paste wird oft mit Laktose (Milchpulver), Mannitose, Talk, auch Tabak oder Marihuana verschnitten und als Zigarette präpariert. Reines Kokain wird aus den Blättern durch Extraktion, Hydrolyse- und Rückveresterung gewonnen. Das weiße Kokainpulver („Schnee“) wird gewöhnlich in sog. „Linien“ geschmupft oder i.v. injiziert. Mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat (auch Backpulver) zu kleinen Klümpchen verbackenes Kokain wird als „Crack“ bezeichnet, weil es mit einem knackenden Geräusch verbrennt, z. B. beim Rauchen.



Bei dem traditionellen Kauen eines Kokabissens (Kokapfriems) wird die bukkale Alkaloidresorption durch Zusatz von alkalischen Substanzen wie Pflanzenasche, gebrannter Kalk, Muschelschalen, auch Backpulver unterstützt. Rätsch (2009) zitiert einen schweizerischen Naturforscher des 19. Jahrhunderts wie folgt: „Wenigstens dreimal, in der Regel aber viermal des Tages ruhen die Indianer von der Arbeit aus, um ihre Coca zu kauen. Zu diesem Zweck nehmen sie die einzelnen Blätter sorgfältig aus dem Huallqui (Beutel), lösen die Rippen heraus, stecken das geteilte Blatt in den Mund und zerbeißen es, womit sie solange fortfahren, bis sich unter den Mahlzähnen eine ordentliche Kugel geballt hat, dann stecken sie ein dünnes befeuchtetes Hölzchen in gebrannten Kalk und stechen es mit dem daran klebenden Pulver in den Cocaballen im Munde; dies wiederholen sie ein paar Mal, bis er die richtige Würze hat; den reichlich sich entwickelnden Speichel, der sich mit dem grünen Saft der Blätter mischt, spucken sie nur teilweise aus, der meiste wird verschluckt.“ Die alkalischen Zusätze verbessern die Kokainfreisetzung aus dem Pflanzenmaterial und die Resorption der Alkaloide über die Schleimhäute und führen damit zu einer effektiveren und schnelleren Anflutung von Kokain (oder Ecgonin?, Eich 1997) als bei rein gastrointestinaler Resorption.

Mit einem Kokabissen treten schon nach wenigen Minuten die leistungsstimulierenden, hunger- und schlafbedürfnisdämpfenden bis euphorisierenden Wirkungen sowie eine lokale Betäubung der Schleimhäute ein. Rauchen führt zu vergleichbaren Effekten, wobei die schnellere Kokainanflutung im Gehirn bei höheren Dosen und längerer Anwendung ein höheres Intoxikationsrisiko birgt. Akute Kokainvergiftungen äußern sich in einer starken zentralen Erregung mit Gefahr der Atemlähmung, Nierenschädigung und Herzinfarkt, chronischer Missbrauch in einem allgemeinen körperlichen und sozialen Abbau, wobei Kokainismus (Missbrauch von Kokain) ein höheres Gesundheitsrisiko als Kokaismus (Anwendung von Kokablättern) hat (Eich 1997).

Der Kokastrauch galt den Indios lange vor Ankunft der Spanier als göttliche Pflanze. Kokablätter werden seit mehr als 5000 Jahren als genuss- und leistungssteigerndes, vor Hunger und Kälte schützendes Mittel genutzt. Kokablätter wirken blutzuckerstabilisierend, Kokablätter (und Kokain) lokalanästhetisch. In der Ethnopharmazie werden Kokapräparate vielfältig eingesetzt u. a. bei Zahnschmerzen, Augenreizungen, Gastrointestinalbeschwerden und Rheumatismus, man spricht vom „Aspirin der Anden“.

Kokablätter sind in Deutschland eine obsoleete Droge, Kokain und Ecgonin unterliegen dem deutschen Betäubungsmittelgesetz. Zu Metabolismus und Analytik von ► [Kokain](#) s. dort.

## Literatur

Blaschek W, Ebel S, Hackenthal E, Holzgrabe U, Keller K, Reichling J, Schulz V (Hrsg) (2007) Hagers Enzyklopädie der Arzneistoffe und

Drogen, Dih-Eti, Bd 6, 6. Aufl. Wiss Verlagsges/Springer, Stuttgart/Heidelberg, S 827–838

Eich E (1997) Alkaloide. In: Rimpler H (Hrsg) Biogene Arzneistoffe – Pharmazeutische Biologie II, 1. Aufl. Nachdruck. Gustav Fischer Jena, S 344–347

Köhler FE (1887) Köhler's Medizinal-Pflanzen in naturgetreuen Abbildungen mit kurz erläuterndem Texte, Bd 1. [http://caliban.mpipz.mpg.de/koeehler1/high/DSC\\_2769.html](http://caliban.mpipz.mpg.de/koeehler1/high/DSC_2769.html). Zugegriffen am 15.06.2017

Rätsch C (2009) Enzyklopädie der psychoaktiven Pflanzen, 9. Aufl. AT-Verlag, Aarau

## Koks

T. Arndt

**Definition** Straßename/Deckname für Kokain (► [Straßennamen von Drogen](#): Kokain).

## Kolbenhubpipette

► [Messvorrichtungen, volumetrische](#)

## Kollagen-Antikörper

► [Autoantikörper gegen Kollagen](#)

## Kollagenase-2

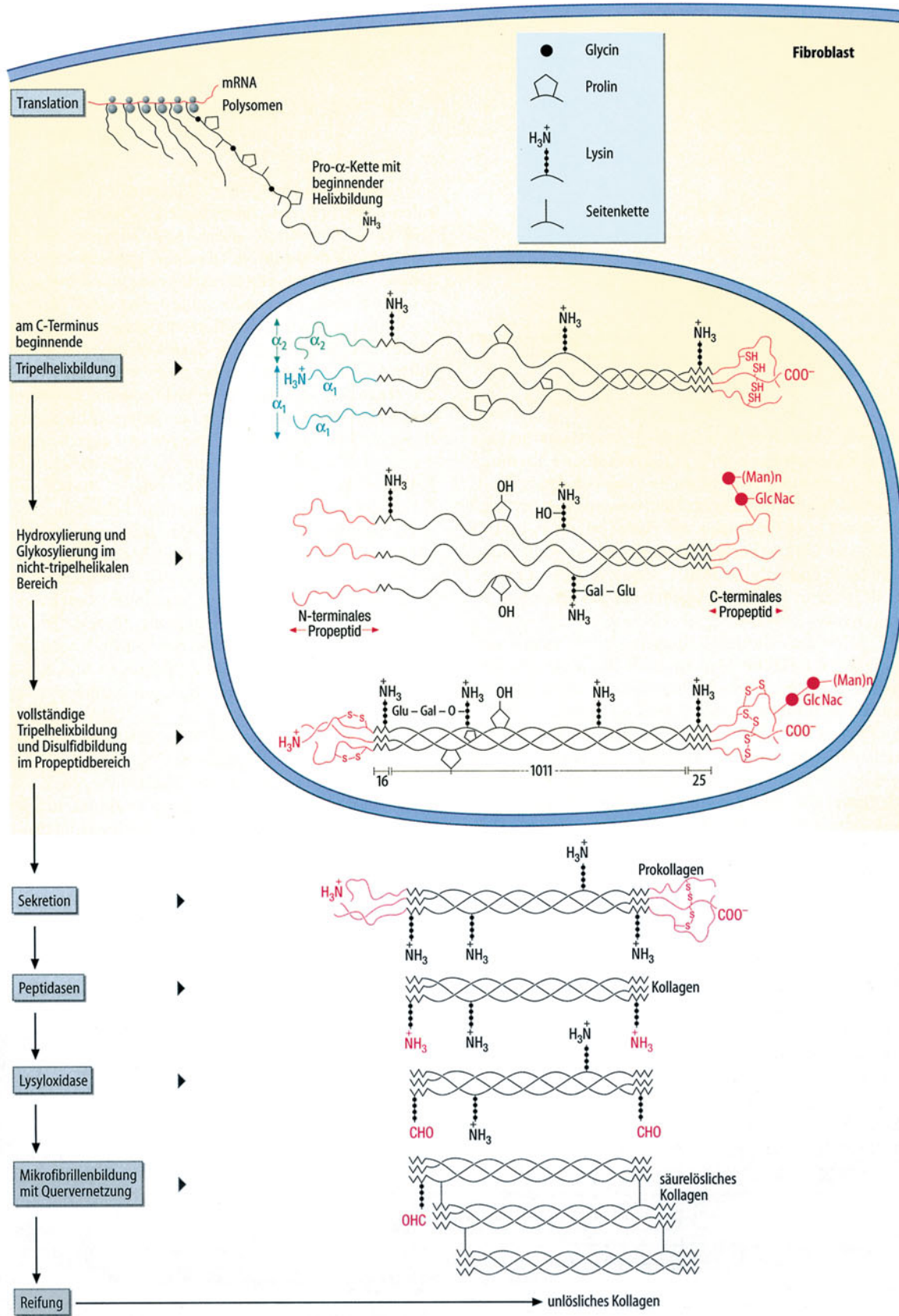
► [Matrix-Metalloproteinase 8](#)

## Kollagene

H.-D. Haubeck

**Englischer Begriff** collagens

**Definition** Quantitativ die wichtigste Proteinfamilie des Körpers. Sie bilden nicht nur den Hauptbestandteil der Binde- und Stützgewebe, sondern sind auch für die mechanische Stabilität und Integrität der meisten Organe von entscheidender Bedeutung.



Kollagene, Abb. 1 Kollagenbiosynthese



**Beschreibung** Die Extrazellulär-Matrix aller Gewebe und Organe wird im Wesentlichen von Proteinen aus drei Großfamilien gebildet. Neben der Kollagenfamilie gehören hierzu die Familie der ► **Proteoglykane** und eine heterogene Gruppe von Strukturglykoproteinen. Die Familie der Kollagene umfasst aktuell 27 Mitglieder, die von mindestens 41 Genen kodiert werden. Die Kollagene lassen sich anhand ihrer Struktur und der von ihnen gebildeten supramolekularen Strukturen in verschiedene Unterfamilien einteilen. Neben den Fibrillen-bildenden Kollagenen (z. B. Kollagen Typ I) gibt es eine Familie von Fibrillen-assoziierten Kollagenen („fibril-associated collagens with interrupted triple helices“, FACIT; z. B. Kollagen Typ IX) und die heterogene Gruppe der nicht fibrillären Kollagene (z. B. Kollagen Typ IV). Charakteristisches Merkmal aller Kollagene ist, dass zumindest ein Teil des Moleküls aus einer Tripelhelix besteht, die aus 3 (identischen oder nicht identischen) Polypeptidketten gebildet wird. Die Polypeptidketten der tripelhelikalen Bereiche bestehen aus der charakteristischen, sich wiederholenden Tripeptidsequenz Gly-X-Y, wobei X und Y häufig die Aminosäuren ► **Prolin** und ► **Hydroxyprolin** bilden. Der hohe Anteil von Glycin, aber auch von Prolin und Hydroxyprolin, der die Ausbildung der engen Helix und über zahlreiche Wechselwirkungen die Stabilität der Helix ermöglicht, unterscheidet die Kollagene von fast allen anderen Proteinen.

Zur Familie der Fibrillen-bildenden Kollagene gehören die Kollagene Typ I, II, III, V und XI. Kollagen Typ I ist der wichtigste Bestandteil des Knochens (ca. 90 % der organischen Matrix), der Haut, Sehnen und Bändern, während Kollagen Typ II das Hauptkollagen des Knorpels bildet. Die Kollagenfasern des Kollagen Typ I, die z. B. den Sehnen ihre extreme Zugfestigkeit verleihen, werden aus zahlreichen parallelen Fibrillen und diese wiederum aus Mikrofibrillen aufgebaut. Die Mikrofibrillen werden durch eine versetzte Anordnung der Tropokollagenmoleküle gebildet und durch intra- und intermolekulare Quervernetzungen (Cross-Links) stabilisiert.

Zu den Fibrillen-assoziierten Kollagenen (FACIT) gehören Kollagen Typ IX, XII, XIV, XVI, XIX, XX und XXI. Die Funktion der FACIT ist bisher erst teilweise bekannt. Die bisher vorliegenden Daten sprechen für eine wichtige Funktion der FACIT bei der Bildung der Kollagenfibrillen und bei zahlreichen Interaktionen mit weiteren Komponenten der Extrazellulärmatrix.

Zu den nicht fibrillären Kollagenen gehören u. a. Kollagen Typ IV, von dem zahlreiche Isoformen existieren, die in den verschiedenen Basalmembranen des Körpers zweidimensionale Netzwerke bilden und damit den Basalmembranen u. a. die mechanische Stabilität verleihen. Sie sind darüber hinaus, gemeinsam mit den Heparansulfat-Proteoglykanen, u. a. auch an der Kontrolle der Zellmigration, z. B. von Entzündungs- und Tumorzellen, und in der Niere an der

Kontrolle der ladungs- und größenabhängigen glomerulären Filtration beteiligt. Kollagen Typ VII ist ein weiteres nicht fibrilläres Kollagen, das an der Grenze von Dermis und Epidermis die Basalmembran in dem darunterliegenden Gewebe verankert.

Zu den Transmembrankollagenen („membrane-associated collagens with interrupted triple helices“, MACIT) gehören u. a. Kollagene vom Typ XIII, XVII, XXIII und XXV.

Die Biosynthese (Abb. 1) von Kollagen Typ I erfolgt zunächst als Präprokollagen, aus dem nach Abspaltung des Signalpeptids Prokollagen entsteht. Während der Synthese bildet sich die helikale Struktur aus, wobei zunächst ein Teil der Prolin- und Lysinreste durch Prolin- und Lysin-Hydroxylasen hydroxyliert werden müssen. Die Hydroxylierung von Prolin ist nicht nur Voraussetzung der Helixbildung, sondern auch für die Sekretion des Prokollagens. Nach der Sekretion werden vom Prokollagen durch spezifische Enzyme, die Prokollagen-Peptidasen, die amino- und carboxyterminalen Propeptide abgespalten. Nur hierdurch ist, analog zur Polymerisierung des Fibrins während der Gerinnung, eine Zusammenlagerung der Prokollagen-Tripelhelices zu Mikrofibrillen möglich. Die Stabilisierung der Mikrofibrillen erfolgt durch intra- und intermolekulare Quervernetzung zwischen Lysinresten in den Telozeptiden, d. h. den nicht helikalen Bereichen der Kollagenmoleküle, und Lysinresten im tripelhelikalen Bereich des Kollagens. Hierbei werden die (Hydroxylysyl-)Pyridinolin-(PYD-) und (Lysyl-)Desoxy-pyridinolin-(PYR-)Quervernetzungen (s. a. ► **Desoxypyridinolin**) bzw. Crosslinks gebildet.

Kollagene besitzen in der Regel sehr lange Halbwertszeiten (Monate bis Jahre) und werden im Rahmen des normalen Turnover, aber auch bei zahlreichen Krankheitsprozessen durch verschiedene Enzyme aus der Familie der ► **Metalloproteinasen** (MMP) abgebaut. Neben Hydroxyprolin (frei und peptidgebunden) werden hierbei die amino- und carboxyterminalen Telopeptide, ► **Aminoterminales Typ-I-Kollagen-Telozeptid**, ► **Carboxyterminales Typ-I-Kollagen-Telozeptid** Pyridinolin und ► **Desoxypyridinolin** und das helikale Peptid freigesetzt und können als Marker des Kollagenstoffwechsels in den verschiedenen Organen eingesetzt werden.

## Literatur

- Bateman JF, Lamande SR, Ramshaw JAM (1996) Collagen superfamily. In: Comper WD (Hrsg) Extracellular matrix, vol 2. Molecular compounds and interactions. Harwood Publishers, Amsterdam
- Koch M, Schulze J, Hansen U, Ashwodt T, Keene DR, Brunken WJ, Burgeson RE, Bruckner P, Bruckner-Tuderman L (2004) A novel marker of tissue junctions, collagen XXII. *J Biol Chem* 279:22.514–22.521
- Tuckwell D (2002) Identification and analysis of collagen alpha 1 (XXI), a novel member of the FACIT collagen family. *Matrix Biol* 21:63–66

## Kollagenpeptidase

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** KP

**Englischer Begriff** collagen peptidase

**Definition** Kollagenpeptidase (KP) ist eine in verschiedenen Geweben (nicht nur Leber) vorkommende, wahrscheinlich lysosomale Proteinase, deren Aktivität im Serum bei chronisch aktiven, fibrosierenden Lebererkrankungen erhöht ist und für dieses Erkrankungsspektrum diagnostisch eingesetzt wurde.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Für die KP ist ein physiologisches Substrat noch nicht bekannt. Natives Kollagen wird nicht abgebaut, weshalb seine Bedeutung für die Kollagenolyse unklar bleibt.

**Funktion – Pathophysiologie** Deutliche Aktivitätserhöhungen dieser Proteinase finden sich in der Leber und im Serum bei chronisch aktiven Hepatitiden und manifesten Zirrhosen.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Serum.

**Probenstabilität** Bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  ist die Enzymaktivität über mehrere Wochen stabil.

**Analytik** Die Messung der katalytischen Aktivität erfolgt über die Abspaltung des chromophoren PZ-Pro-Leu-Fragments aus einem analog zum apolaren Bereich der Kollagenkette synthetisierten PZ-Peptid (*p*-Phenylazobenzoyloxycarbonyl-Pro-Leu-Gly-Pro-D-Arg). Das chromophore Fragment wird bei 334 nm photometrisch gemessen.

Die KP-Aktivität wird in CU (Kollagenpeptidase-Units:  $\mu\text{M}$  bei pH 7,2 gespaltenes Substrat/L Serum/h) angegeben.

**Referenzbereich – Erwachsene**  $55 \pm 10$  CU (sehr stark methodenabhängig).

**Indikation** Diagnose und Verlaufskontrolle fibroproliferativer Lebererkrankungen (chronisch aktive Hepatitiden, Leberzirrhose).

**Interpretation** Deutliche Aktivitätserhöhungen finden sich in Leber und Serum bei chronisch aktiven Hepatitiden und manifesten Zirrhosen, wohingegen Normalwerte bei Verschlussikterus, chronisch persistierenden und akuten Hepatitiden zu beobachten sind. Die KP-Bestimmung soll in über 90 % der Fälle eine diagnostische Abgrenzung der chronisch

aktiven Hepatitis und Zirrhose von allen übrigen Lebererkrankungen ermöglichen.

**Diagnostische Wertigkeit** Da die KP kein leberspezifisches Enzym ist, muss mit deren Erhöhung im Serum auch bei nicht hepatischen, z. B. einigen dermatologischen Erkrankungen gerechnet werden. Die Enzymaktivitätsbestimmung wird heute nicht mehr diagnostisch eingesetzt.

## Literatur

Gressner AM (1979) Klinisch-biochemische Parameter der hepatischen Fibrogenese. Lab Med 3:201–208

## Koller-Test

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** Vitamin-K-Belastungstest

**Englischer Begriff** Koller's test

**Definition** Es handelt sich um einen 1961 durch den Schweizer Hämatologen Fritz Koller entwickelten Funktionstest, der bei Erniedrigung der ▶ **Thromboplastinzeit** (TPZ, Quicktest) auf  $\leq 60\%$  zur Differenzierung zwischen Leberparenchymschaden (Syntheseinsuffizienz für hepato gene Gerinnungsfaktoren) und Vitamin-K-Mangel (▶ **Vitamin K**, z. B. durch Resorptionsstörung) eingesetzt wird, da parenterale Vitamin-K-Substitution nur bei normaler Leberfunktion zu einer Normalisierung innerhalb von 24 Stunden führt.

**Durchführung** Voraussetzung für die Durchführbarkeit des im Jahr 1961 durch F. Koller eingeführten Tests ist die Verminderung der Thromboplastinzeit auf 60 % oder niedriger. Es werden 10 mg Vitamin K intravenös appliziert und 24 Stunden später die Thromboplastinzeit erneut bestimmt. Die Testdurchführung ist einfach, ohne Nebeneffekte und preiswert.

**Funktion – Pathophysiologie** Im gesunden Leberparenchym kommt es nach Vitamin-K-Gabe innerhalb von 24 Stunden zu einer Normalisierung der Thromboplastinzeit ( $> 75\%$ ), was auf eine Resorptionsstörung des fettlöslichen Vitamin K, z. B. bei mechanischer Cholestase aufgrund verminderter Gallensäuren und damit der Fettresorption zurückzuführen ist. Ein fehlender Anstieg der TPZ zeigt eine Leberzellinsuffizienz als Ursache der Thromboplastinzeiterniedrigung an, da die ▶ **Gerinnungsfaktoren** II, VII, IX und X Vitamin-K-abhängig synthetisiert werden.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Citratplasma.

**Analytik** Thromboplastinzeitbestimmung.

**Referenzbereich – Erwachsene** Normalisierung der Thromboplastinzeit (>75 %) innerhalb von 24 Stunden nach Vitamin-K-Applikation.

**Referenzbereich – Kinder** S. Erwachsene.

**Indikation** Differenzierung einer Thromboplastinzeiter-niedrigung durch Leberzellinsuffizienz von der durch Vitamin-K-Mangel.

**Interpretation** Bei fehlender Normalisierung (auch nach mehrmaliger Gabe von Vitamin K) liegt eine schwere Leberparenchymschädigung mit Syntheseinsuffizienz der Vitamin-K-unabhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X vor. Eine Normalisierung innerhalb von 24 Stunden weist auf eine Resorptionsstörung, z. B. bei Verschlussikterus oder ausgeprägtem Vitamin-K-Mangel, hin.

**Diagnostische Wertigkeit** Der Koller-Test wird nahezu nicht mehr eingesetzt, da es valide Alternativkenngrößen der anabolen Kapazität der Leber gibt und Vitamin-K-Bestimmungen mit HPLC routinemäßig durchgeführt werden können.

## Literatur

Koller F, Loelinger A, Duckert F (1951) Experiments on a new clotting factor (factor VII). Acta Hematol 6:1–18

## Kolligative Eigenschaften

T. Arndt

**Synonym(e)** [Additive Eigenschaften](#)

**Englischer Begriff** colligative properties

**Definition** Bezeichnung für solche Stoffeigenschaften, die nur von der Zahl (z. B. Menge oder Konzentration), nicht aber von der chemischen Natur der Teilchen abhängen (z. B. Gasvolumen, Dampfdruck).

**Beschreibung** Ein typisches Beispiel für eine kolligative Eigenschaft mit Bedeutung im klinisch-chemischen Labor ist die [Gefrierpunktserniedrigung](#).

## Literatur

Falbe J, Regitz M (Hrsg) (1996) Römpp Chemie Lexikon, 10. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York

## Kolloiddisperses System

► [Kolloide](#)

## Kolloide

H. Fiedler

**Synonym(e)** [Kolloiddisperses System](#)

**Englischer Begriff** colloids; colloidal system

**Definition** Homogener Verteilungszustand von Teilchen (Moleküle, Aggregate) von 1–1000 nm (innere disperse Phase, Dispersum) in einem Dispersionsmittel (Dispersens). Die Teilchen werden durch elektrostatische und Van-der-Waals-Kräfte, entropische Wechselwirkungen und sterische Stabilisierung (Gelnetzwerk) zusammengehalten.

**Beschreibung** Kolloiddisperse Systeme trennen molekular-disperse von grobdispersen Systemen. Die Kolloide werden unterschieden nach

- Gestalt als Sphäro- bzw. Linearkolloide und
- Beziehungen zum Dispersens als lyophile (hydrophile) oder lyophobe (hydrophobe) Kolloide.

Hydrophobe Kolloide bilden instabile Systeme, die durch hydrophile Schutzkolloide oder grenzflächenaktive Substanzen stabilisiert werden können. Das flüssige System des Hydrosols (Alkosol etc.) wird abgegrenzt von dem formbeständig-elastischen System des Gels (s. [Gel](#)), in dem infolge hoher Viskosität das Dispersum nicht mehr freibeweglich ist. In Abhängigkeit vom Wassergehalt werden Lyogele (Gallerte) von Xerogelen (Agar-Agar, Gelatine) unterschieden. Die Trennung von Kolloiden, besonders der monodispersen Proteine, erfolgt durch [Dialyse](#). Beobachtung mit Konfokal- oder Elektronenmikroskop. Die Teilchen unterliegen der Brownschen-Molekularbewegung.

Kolloide sind messbar mit:

- [Tyndall-Phänomen](#), [Immunnephelometrie](#), [Immunturbidimetrie](#)

- Polarisationsmessungen (Asymmetriegrad)
- Sedimentation
- ► [Kolloidosmotischer Druck](#)

Anwendung von Kolloiden:

- Serologische (obsolete) Kolloidreaktionen zur Erfassung des Proteingehalts und/oder einer Albumin-Globulin-Veränderung: Goldsol-, Normomastixreaktion besonders im Liquor, ► [Serumprotein-Labilitätsreaktionen](#) und ► [Liquorprotein-Labilitätsreaktionen](#).
- Volumenersatz mit kolloidalen Lösungen: Dextrane 6 % haben den gleichen kolloidosmotischen Druck wie Blutplasma. Hydroxyethylstärke darf als Plasmaexpander nur noch bei akuter, nicht anders zu behandelnder Blutung gemeinsam mit Elektrolytlösung angewendet werden.

---

## Kolloidosmotischer Druck

O. Müller-Plathe

**Synonym(e)** [KOD](#); [Onkotischer Druck](#)

**Englischer Begriff** colloid osmotic pressure

**Definition** Der kolloidosmotische Druck (KOD) ist der Anteil des osmotischen Drucks, der von den kolloidal gelösten, nicht diffusiblen Makromolekülen des Plasmas, vorzugsweise ► [Albumin](#), verursacht wird.

**Beschreibung** Die Proteine bewirken den kolloidosmotischen Druck von etwa 25 mmHg (3,3 kPa) zum einen als Solute mit einer Konzentration von ca. 1 mmol/L, zum anderen über eine Donnan-Verschiebung von Ionen (► [Donnan-Gleichgewicht](#)). Der KOD ist im Kapillarbereich als Gegenspieler des dort herrschenden hydrostatischen Drucks maßgeblich an der Regulierung des Wasseraustauschs mit dem Interstitium beteiligt. Ein zu geringer KOD begünstigt bei unverändertem oder erhöhtem hydrostatischen Druck den Wasseraustritt in den extravasalen Raum (Gewebsödeme, Lungenödem). Die Messung des KOD wird zur Kontrolle der postoperativen Flüssigkeitstherapie genutzt. Sie ist darin, weil sie neben den Proteinen auch die Wirkung großmolekularer Plasmaexpander für die Erhaltung des intravasalen Volumens erfasst, der Messung von Gesamtprotein oder Albumin überlegen.

Methode: Das Onkometer besteht aus zwei durch eine semipermeable Membran getrennte Kammern, deren eine die Plasmprobe aufnimmt, während die andere als Referenzzelle physiologische Kochsalzlösung enthält und mit einem

Drucksensor ausgestattet ist. Dieser erfasst die durch die Kolloide ausgelöste Flüssigkeitsverschiebung als Druckabfall in der Referenzzelle.

**Referenzbereich – Erwachsene** 20–35 mmHg; 2,7 4,7 kPa.

## Literatur

Kaminski MV, Haase TJ (1992) Albumin and colloid osmotic pressure. Implications for fluid resuscitation. Crit Care Clin 8:311–321

---

## Kolonepithel-Antikörper

- [Autoantikörper gegen Enterozyten](#)

---

## Kolonien-bildende Einheiten Granulozyt/Makrophage

- [CFU-C](#)

---

## Kolonie-stimulierender Faktor Granulozyt/Monozyt

- [GM-CSF](#)

---

## Kolorimeter

T. Arndt

**Synonym(e)** [Farbintensitätsmessgerät](#)

**Englischer Begriff** colorimeter

**Definition** Gerät zur Messung von Farbintensitäten einer Probe auf der Basis des Vergleichs mit Standardfarben oder -farblösungen.

**Beschreibung** Durch eine geeignete optische Anordnung wird das Gesichtsfeld des Kolorimeters in zwei Hälften geteilt, wobei eine Hälfte die Färbung der Probe und die andere Hälfte die Färbung der Standardlösung(en) zeigt. Nach Abgleichen der beiden Farbfelder kann über eine geeignete Kalibrationsfunktion die Farbintensität der Probe gemes-

sen und die Analytkonzentration in der Probe bestimmt werden.

Ein anderer Kolorimetertyp basiert(e) auf der Tatsache, dass mit steigender Schichtdicke einer Lösung deren von oben betrachtete Farbintensität zunimmt. Hier wurde durch unterschiedliches Auffüllen der Küvette mit der Standardlösung ein Farbabgleich mit der Probenlösung erreicht. Über eine geeignete Kalibrationsfunktion konnte aus dem Füllstand in der Vergleichsküvette die Farbintensität und damit die Konzentration der Probe ermittelt werden.

Kolorimeter und ► [Kolorimetrie](#) kommen im klinisch-chemischen Labor praktisch nicht mehr zum Einsatz. Sie wurden durch selektivere, empfindlichere und präzisere spektrometrische Methoden und Verfahren abgelöst (► [Spektrometrie/Spektroskopie](#)).

## Literatur

Kortüm G (1962) Kolorimetrie. Photometrie und Spektrometrie. Eine Anleitung zur Ausführung von Absorptions-, Emissions-, Fluoreszenz-, Streuungs-, Trübungs- und Reflexionsmessungen. Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg

---

## Kolorimetrie

T. Arndt

**Synonym(e)** [Farbintensitätsmessung](#)

**Englischer Begriff** colorimetry

**Definition** Methode zur Messung von Farbintensitäten einer Probe auf der Basis des visuellen Vergleichs mit jener von Standardfarben oder -farblösungen.

**Beschreibung** Die Kolorimetrie ist eine Sonderform der ► [Spektroskopie](#). Der Farbvergleich kann mit dem unbewaffneten Auge, z. B. bei dem Vergleich der Färbung eines Teststreifens mit einer Farbskala oder mit einem ► [Kolorimeter](#), erfolgen. Im klinisch-chemischen Labor werden kolorimetrische Verfahren, mit Ausnahme der visuellen Auswertung von Teststreifen, kaum noch angewandt.

## Literatur

Kortüm G (1962) Kolorimetrie. Photometrie und Spektrometrie. Eine Anleitung zur Ausführung von Absorptions-, Emissions-, Fluoreszenz-, Streuungs-, Trübungs- und Reflexionsmessungen. Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg

---

## Kolostrum

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** [Erstmilch](#); [Vormilch](#)

**Englischer Begriff** colostrum

**Definition** Vor und in den ersten Tagen nach der Geburt abgesondertes Sekret der weiblichen Brustdrüse (von lat. colostrum = „Biestmilch“).

**Beschreibung** Aufgrund seines hohen Kohlenhydrat- und Proteingehalts sowie niedrigem Lipidgehalts ist das Kolostrum viskös (► [Viskosimetrie](#)) und von gelblicher Farbe. Es wird dem Neugeborenen direkt nach der Geburt zur Verfügung gestellt und ändert beim Menschen innerhalb der nächsten 18–36 Stunden seine Zusammensetzung, bis nach etwa 5 Tagen die eigentliche „Muttermilch“ sezerniert wird. Die Kolostralmilch ist sehr reich an Immunglobulinen aller Klassen und Wachstumsfaktoren (z. B. IGF).

## Literatur

Korhonen H, Marnilaa P, Gill HS (2000) Milk immunoglobulins and complement factors. *Brit J Nutr* 84:75–80

---

## KO-Mittel

► [KO-Tropfen](#)

---

## Kommentar

► [Befundkommentierung](#)

---

## Kommentare und Hinweise

O. Colhoun

**Englischer Begriff** comments and hints

**Definition** Kurze Erläuterungen zu den Messwerten (s. ► [Messwert](#)) im Befund der ► [Labor-EDV](#).



**Beschreibung** Sie sind Teil des Messwerts, da sie zur medizinischen Bewertung desselben herangezogen werden müssen (Hinweis auf Hämolyse, v. a. Patientenverwechslung etc.). Kommentare sollen daher stets eindeutig dem Messwert (► [Messwertprotokoll](#)) zugeordnet werden und auf demselben Befundblatt wie dieser abgedruckt sein. Die Charakterisierung bestimmter Parameterkonstellationen markiert den Grenzübergang zum ► [Befund](#), hinterlegte Regelwerke und Berechnungen für die automatische Generierung von Kommentaren aufgrund von Messwerten den Übergang zu wissensbasierten Expertensystemen (s. ► [Expertensystem](#)).

---

## Kommission zur Festlegung der Nomenklatur in der Enzymologie

G. Schumann

**Englischer Begriff** Enzyme Commission

**Beschreibung** Die Kommission wurde im Jahr 1956 gegründet und befasst sich seitdem mit der systematischen und beschreibenden Nomenklatur der Enzyme. Der systematische Name eines erfassten Enzyms beginnt mit EC. Daran schließt sich die Ziffer für eine der 6 Hauptklassen zur Beschreibung des katalysierenden Reaktionstyps an (z. B. Transferase), gefolgt von der Unterklasse (z. B. Phosphotransferase). Dahinter folgt die Ziffer für die Sub-Unterklasse und zuletzt die Enzymnummer innerhalb der Sub-Unterklasse. Beispiel: ATP: Creatin-Phosphotransferase = EC 2.7.3.2. Der Katalog der Kommission wird regelmäßig überarbeitet und ergänzt.

### Literatur

<http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/jcfn/>. Zugegriffen am 20.04.2018

---

## Kommunikationsstatus

O. Colhoun

**Synonym(e)** [Onlinestatus](#)

**Englischer Begriff** communication status

**Definition** Funktion der ► [Labor-EDV](#) zur Übersicht über Funktion und Status der Online-Anschlüsse.

**Beschreibung** Nach Aufruf der Funktion zeigt eine Übersicht alle aktuell vorhandenen online angebotenen Analy-

sengeräte und weitere Peripheriegeräte (z. B. Belegkarten-Scanner) und deren aktuellen Kommunikationsstatus: in Betrieb, Datentransfer ohne Fehler, im Wartestatus, keine Antwort.

---

## Kommutabilität eines Referenzmaterials

► [Referenzmaterials, Austauschbarkeit eines](#)

---

## Kompartiment eines Pharmakons

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** compartment

**Definition** Hypothetischer Raum im Organismus, der durch ein Volumen charakterisiert ist.

**Beschreibung** Ein Kompartiment ist Teil eines pharmakokinetischen Modells, das benutzt wird, um mathematisch die Änderungen der Plasmakonzentration eines Pharmakons in Abhängigkeit von der Zeit zu erfassen. Es gibt Ein-, Zwei- und Mehr-Kompartiment-Modelle. Beim Ein-Kompartiment-Modell wird angenommen, dass sich die Substanz augenblicklich gleichmäßig auf alle Körpergewebe verteilt. Das Zwei-Kompartiment-Modell geht von zwei (hypothetischen) Räumen aus, einem zentralen Kompartiment und einem peripheren. Bei Applikation verteilt sich der Arzneistoff rasch im zentralen Kompartiment, während sich mit dem peripheren Kompartiment sehr viel langsamer ein Gleichgewicht einstellt. „Tiefe“ Kompartimente sind Räume, in die das Pharmakon noch viel langsamer eindringt, die es aber auch viel langsamer verlässt, z. B. Liquor, Pleuraflüssigkeit, Aszites.

### Literatur

Taylor WJ, Diers Caviness MH (1986) A textbook for the clinical application of therapeutic drug monitoring. Abbott, Irving

---

## Kompatibilität

O. Colhoun

**Englischer Begriff** compatibility



**Definition** Eigenschaft von Software oder Hardware, trotz unterschiedlicher Herkunft oder Struktur zusammenarbeiten zu können.

**Beschreibung** Normen und internationale Standards sollen für eine einheitliche Grundlage für die Kommunikation von Software aus unterschiedlichen Welten sorgen, etwa die Datenkommunikation zwischen ► [Labor-EDV](#) und ► [KIS](#). Nach Erweiterung bestimmter Normen sorgt die Abwärtskompatibilität für die problemlose weitere Bearbeitung der Daten der vorigen Normdefinition.

## Kompetitiver Immunoassay

► [Immunoassay, kompetitiver](#)

## Komplement

W. Stöcker

**Englischer Begriff** complement

**Definition** Multifunktionelles System aus vielen chemisch und immunologisch unterscheidbaren Serumproteinfaktoren, die durch Antigen-Antikörper-Reaktionen, aber auch durch unspezifische Faktoren in einer streng festgelegten Reihenfolge (Komplementkaskade) aktiviert werden können.

**Struktur** Die Komplementfaktoren werden mit C1, C2 etc. bis C9 bezeichnet. Sie finden sich als inaktive Vorläufer im Blut und werden im Verlauf einer Abwehrreaktion aktiviert. Man unterscheidet bei der Komplementaktivierung den klassischen (► [Komplementsystem, klassische Aktivierung](#)), den alternativen (► [Komplementsystem, alternative Aktivierung](#)) sowie den Mannose-Lektin-Weg (► [Komplementsystem, Mannoseweg](#)).

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Frisches oder bei  $-70\text{ °C}$  (kurzfristig bei  $-20\text{ °C}$ ) tiefgefrorenes Serum und EDTA-Plasma. Probenmaterial gekühlt transportieren oder spätestens nach 1 Stunde tiefgefrieren und auf Trockeneis versenden.

**Analytik** Als Eingangsuntersuchung zur Komplementdiagnostik werden 2 Globalteste durchgeführt, die bei normalem Ergebnis eine weitere differenzierte Komplementdiagnostik

erübrigen, und zwar zur Kontrolle des klassischen Weges der CH50-Test und zur Überprüfung des Alternativweges der AH50-Test. Dazu wird noch die Konzentration des Komplement-Aktivierungsproduktes C3d bestimmt.

CH50: Titration der gesamthämolytischen Aktivität des Komplementsystems. Das Testprinzip beruht auf der Komplement-vermittelten Lyse sensibilisierter (Antikörper-beladener) Zielzellen.

AH50: Titration der gesamthämolytischen Aktivität des alternativen Weges. Das Testprinzip beruht auf der Antikörper-unabhängigen lytischen Wirkung von Komplement auf geeignete Zielzellen.

C3d: Bestimmung in EDTA-Plasma durch Immunpräzipitation in einem Agarosegel. C3d stellt einen Parameter für die Aktivierung sowohl des klassischen als auch des alternativen Weges der C-Aktivierung dar.

**Referenzbereich – Erwachsene** Komplementdiagnostik:

CH50 – hämolytischer Test: 65–135 %

APH50 – hämolytischer Test: 80–120 %

C3-Protein – nephelometrisch: 0,75–1,40 mg/mL

C4-Protein – nephelometrisch: 0,10–0,34 mg/mL

C1q-Protein – RID: 5–25 mg/dL

C1-Inhibitor-Protein – nephelometrisch: 0,21–0,39 mg/mL

C1-Inhibitor-Protein – einfache Immundiffusion: 0,05–0,25 mg/dL

C1-Inhibitor-Protein – funktionell: 15–28 E/mL

C3d im Plasma – RIE: <40 mU/L

C3d im Serum – RIE: <55 mU/L

C3-Nephritis-Faktor – funktionell: negativ/positiv

Properdin – ELISA: 9–18 µg/mL

Faktor I – RIE/ELISA: 20–46 µg/mL

Faktor H – RIE/ELISA: 284–528 µg/mL

Faktor B – RID: 0,19–0,39 µg/mL

C4A – ELISA: 70–200 µg/mL

C4B – ELISA: 200–400 µg/mL

MBL – ELISA: <50 ng/mL

C1–C9-Einzeltitration – funktionell

RID = Radiale Immundiffusion (► [Immundiffusion, doppelte radiale](#)); RIE = Rocket-Immunelektrophorese; ELISA = ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#).

**Diagnostische Wertigkeit** Die moderne Komplementdiagnostik erlaubt eine sichere Identifizierung primärer (fehlende oder zu geringe Bildung oder Bildung defekter Moleküle) und sekundärer (zu starker Verbrauch) Defekte. Am Beginn jeder Diagnostik sollte die (einfache) orientierende Bestimmung der Gesamtaktivität (CH50, AH50 und C3d) stehen (Komplementstatus). Normale Werte dieser Parameter schließen einen relevanten Komplementdefekt weitgehend aus. Eine fehlende oder stark reduzierte hämolytische Aktivität kann durch einen Komplementdefekt, aber auch durch einen massiven Verbrauch infolge einer überschießenden Aktivierung

bedingt sein. Die Analyse von Spaltprodukten (z. B. C3d, C3a, S5b-9) und der Nachweis aktivierungsspezifischer Proteinkomplexe helfen bei der Differenzierung. Weisen die Befunde auf einen Defekt hin, so kann dieser mittels funktionseller Titration von Einzelkomponenten identifiziert werden. Bei Verdacht auf Quincke-Ödem sind immer der Proteinspiegel und die Funktion des C1-Inhibitors zu messen. Bei Nephritis, insbesondere bei Verdacht auf membranproliferative Glomerulonephritis (MPGN) ist die Untersuchung des C3-Nephritisfaktors (► [Autoantikörper gegen C3-Konvertase](#)) angezeigt. In Fällen des atypischen hämolytisch-uräemischen Syndroms (HUS) ist die Untersuchung auf einen möglichen Defekt des Regulators Faktor H zu empfehlen. Bei Meningitis im fortgeschrittenen Kindesalter und bei Erwachsenen sollten neben den Komponenten der terminalen Komplementsequenz (C5–C9) auch die Faktoren Properdin und Mannose-bindendes Lektin (MBL) untersucht werden.

Indikation: Komplementverbrauch bei:

- Nephritis
- Vaskulitis
- Meningitis
- Kryoglobulinämie
- SLE
- Immunkomplexkrankheiten
- Transfusionszwischenfällen
- Verdacht auf Immundefekt bei rezidivierenden Infektionen (Verlauf wichtiger als Einzelbefund!)

## Literatur

- Thomas L (2000) Komplement-System. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose, 5. Aufl. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt am Main, S 812–819
- Tudoran R, Kirschfink M (2012) Moderne Komplementanalytik. Indikation-Methodik-Perspektiven. J Lab Med 36(3):125–134

---

## Komplementbeladung

- [C3D-Beladung](#)

---

## Komplementfaktoren

- [Komplement](#)
- [Komplementsystem, alternative Aktivierung](#)
- [Komplementsystem, klassische Aktivierung](#)
- [Komplementsystem, Mannoseweg](#)

---

## Komplement-Spaltprodukte

H. Renz und B. Gierten

**Englischer Begriff** complement split products; C3a; C3e; C4a; C5a

**Definition** Kleine biologisch aktive Bruchstücke, die nach enzymatischer Spaltung der inaktiven Komplementfaktoren C3, C4 und C5 entstehen.

**Struktur** Einzelne Polypeptidketten von 77 (C3a, C4a) bzw. 74 (C5a) Aminosäuren entstehend aus den N-terminalen Enden der  $\alpha$ -Ketten ihrer entsprechenden Komplementfaktoren.

**Molmasse** C3a 9 kDa, C3e 10 kDa, C4a 9 kDa, C5a 11 kDa.

**Funktion – Pathophysiologie** Komplement-Spaltprodukte wirken als Anaphylatoxine und erhöhen die Gefäßpermeabilität. Weitere spezielle Funktionen sind:

- C3a: Degranulation und Histaminfreisetzung von Mastzellen und Basophilen und Suppression der Antikörperproduktion
- C3e: Mobilisation von Leukozyten aus dem Knochenmark
- C4a: ähnlich C3a und C5a
- C5a: Chemotaxis von Neutrophilen, Eosinophilen und Monozyten, Histaminfreisetzung aus Mastzellen und IL-1-Freisetzung aus Monozyten

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** ► [Komplementsystem, alternative Aktivierung](#)

**Präanalytik** Lagerung von Serum- oder Plasmaproben bei Raumtemperatur führt durch spontane Komplementaktivierung zu erhöhten Konzentrationen der Komplement-Spaltprodukte.

**Analytik** Immunchemischer Nachweis mit RIA, ELISA.

## Literatur

- Klein J, Horejsi V (1997) Immunology, 2. Aufl. Blackwell Sciences, Oxford, S 358–364
- Thomas L (Hrsg) (2005) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 1136

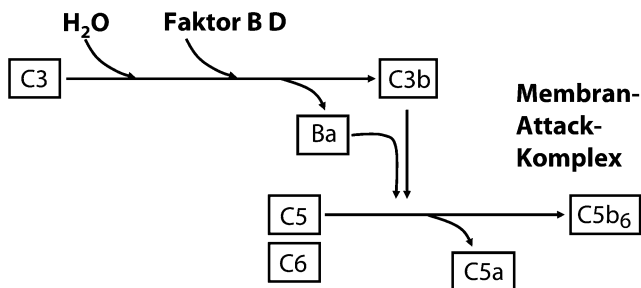
## Komplementsystem, alternative Aktivierung

H. Renz und B. Gierten

**Englischer Begriff** complement system, alternative pathway

**Durchführung** Einzelfaktorbestimmungen: Durch Einsatz spezifischer monoklonaler Antikörper sind immunchemische Bestimmungen der Konzentrationen einzelner Komplementkomponenten möglich. Aktivitätsbestimmungen einzelner Komplementkomponenten sind durch Zusatz von Mangelplasma zum Patientenserum möglich. Funktionelle Tests: ► [Komplementsystem, Globalteste](#).

**Struktur** Das Komplementsystem besteht aus verschiedenen (Serin-)Proteasen und zellständigen Rezeptoren, die kaskadenartig aktiviert werden und mittels Bildung eines terminalen lytischen Komplexes Zellmembranen durchtunneln. Sie lösen damit die osmotische Lyse der Zielzelle aus. Die Initiation des alternativen Weges ist in der folgenden Abbildung dargestellt:



**Molmasse** C3 185 kDa, Faktor B 95 kDa, Faktor D 24 kDa. Bestandteile des Membran-Attack-Komplexes: C5 190 kDa, C6 120 kDa, C7 110 kDa, C8 155 kDa, C9 79 kDa.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Die am alternativen Aktivierungsweg des Komplementsystems beteiligten Komponenten C3 (► [C3-Komplement](#)), Faktor B, Faktor D und C5–9 werden in Hepatozyten konstitutiv synthetisiert. Im Rahmen einer Akute-Phase-Reaktion steigen die Syntheseraten signifikant an. Der Abbau der Faktoren erfolgt über Zerfall und/oder raschen proteolytischen Abbau.

**Funktion – Pathophysiologie** Der alternative Weg des Komplementsystems wird in erster Linie durch eine Vielzahl von Proteinen aktiviert, zu denen auch Oberflächenmoleküle auf Bakterien gehören. Weitere untergeordnete Aktivatoren sind aggregierte Immunglobuline, Pilze, Viren u. a. Auch Selbstinitiierung ist möglich, da im Plasma dauernd geringe Mengen C3b entstehen und wieder abgebaut werden.

Zur Aktivierung des alternativen Weges sind keine präformierten spezifischen Antikörper nötig, daher stellt er einen Teil der angeborenen Immunität dar.

Erster Schritt ist die Spaltung kleiner Mengen von C3 im Plasma zu C3b. Dieses bindet Faktor B und D. Entstehende Bruchstücke, die sich aneinanderlagern bilden eine Verstärkerkonvertase. Andere Bruchstücke bilden die Oberflächenkonvertase, die durch Properdin stabilisiert wird. Liegen genügende Mengen der Oberflächenkonvertase in der Umgebung von C3b vor, so ändert sich deren Konformation so, dass sie C5 aktivieren kann. C5 lagert sich mit C6 und C7 zum terminalen lytischen Komplex zusammen. Hydrophobe Komponenten an C7 erleichtern die Anlagerung an die Zellwand der Zielzelle und Bindung von C8 und C9. Der Komplex aus C5–9 durchtunnelt die Zellmembran und führt so zur osmotischen Zellyse.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Blutproben sollten unter strenger Vermeidung einer Komplementaktivierung entnommen werden. Dazu eignen sich am besten (Glas-)Röhrchen ohne Gel oder andere Gerinnungsaktivatoren. EDTA-Plasma für AH50 und weitere funktionelle Tests. Serum für immunchemische Einzelfaktorbestimmung.

**Präanalytik** Da die Komplementkomponenten sehr instabil sind, sollten Serum und Plasma bis zur Gerinnung und Zentrifugation bei 4 °C gelagert werden. Nach der Zentrifugation sollte der Überstand zügig entnommen und bei –70 °C bis zur Analyse gelagert werden. Wiederholtes Auftauen und Einfrieren der Proben sollte vermieden werden.

**Analytik** Funktionelle Tests: ► [Komplementsystem, Globalteste](#). Immunchemische Tests: s. Durchführung.

**Konventionelle Einheit** mg/dL.

**Referenzbereich – Erwachsene** C3 < 1300 mg/dL, Faktor B < 20 mg/dL, Faktor D < 1 mg/dL. Bestandteile des Membran-Attack-Komplexes: C5 < 160 mg/dL, C6 < 65 mg/dL, C7 < 55 mg/dL, C8 < 55 mg/dL, C9 < 200 mg/dL.

**Referenzbereich – Kinder** s. Erwachsene.

**Indikation** Rezidivierende Infektionen mit Eitererregern durch Mangelzustände im Komplementsystem. Nachweis der Aktivierung des alternativen Weges z. B. bei

- disseminierter intravasaler Gerinnung,
- bakterieller Endokarditis,
- paroxysmaler nächtlicher Hämaturie und
- Sichelzellenanämie.

**Interpretation** Bei den funktionellen Tests (bes. AH50/AH100) muss bedacht werden, dass die hämolytische Akti-

vität erst bei Erniedrigung eines Einzelfaktors unter 70 % pathologisch ausfällt. Die Tests sind also relativ unempfindlich, stellen jedoch bei guten präanalytischen Bedingungen ein gutes Screeningverfahren dar.

Immunchemische Bestimmungen von Einzelfaktoren bringen erst dann pathologische Ergebnisse, wenn die Zerfallsrate die Syntheserate der Faktoren übersteigt. Im Falle der Akute-Phase-Reaktion wird jedoch die Syntheserate der Komplementkomponenten stark gesteigert.

Erniedrigte Konzentrationen an Faktor B, dem C3-Aktivatoren, werden nur bei Aktivierung des alternativen Komplementweges gefunden. Sie zeigen die Aktivierung dieses Weges an.

**Diagnostische Wertigkeit** Patienten mit Mangelzuständen an C3 oder Teilen des lytischen Komplexes erkranken häufig an Eitererregern oder intrazellulären Erregern, wie Neisserien. Erniedrigte C3-Spiegel können bei SLE oder bestimmten Formen der membranproliferativen Glomerulonephritis nachgewiesen werden.

## Literatur

- Klein J, Horejsi V (1997) Immunology, 2. Aufl. Blackwell Sciences, Oxford  
 Thomas L (Hrsg) (2007) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main

## Komplementsystem, Globalteste

H. Renz und B. Gierten

**Synonym(e)** AH 50; AH 100; CH 50; CH 100

**Englischer Begriff** total complement activity

**Definition** Bestimmung der gesamthämolytischen Aktivität des Komplementsystems als Eingangsuntersuchung der Komplementdiagnostik.

**Durchführung** Es werden unterschieden:

### Alternativer Weg

- AH 50: Mit Antikörpern beladene Kaninchenerythrozyten werden mit verschiedenen Verdünnungen von Patientenserum vermischt. Calciumentzug verhindert die Aktivierung der C3-Konvertase auf dem klassischen Weg. Die Erythrozyten werden über den calciumunabhängigen alternativen Komplementweg lysiert. Im Überstand der An-

sätze werden die Hämoglobinkonzentrationen bestimmt und auf semilogarithmischem Papier als x-Koordinate gegen die reziproken Werte der Serumverdünnungen als y-Koordinate aufgetragen. Testergebnis ist die Verdünnung des Patientenserums, bei der 50 % der eingesetzten Erythrozyten hämolysiert sind.

- AH 100: Durchführung in Zellsuspensionen analog AH 50 möglich. Alternativ können die Erythrozyten zur einfacheren Handhabung auch in Kalziumfreiem Agar vorliegen. In eine zentrale Vertiefung wird eine definierte Menge Serum gegeben. Nach Inkubation wird der Durchmesser des Hämolyseareals ermittelt. Dieser ist proportional zur hämolytischen Aktivität des alternativen Komplementweges.

### Klassischer Weg

- CH 50: Mit Antikörpern beladene Schaferythrozyten werden mit verschiedenen Verdünnungen des Patientenserums inkubiert. In Anwesenheit von Kalziumionen werden die Zellen über die klassische Aktivierung des Komplementsystems lysiert. Im Überstand wird die Hämoglobinkonzentration bestimmt und auf semilogarithmischem Papier als x-Koordinate gegen den reziproken Wert der Serumverdünnung als y-Koordinate aufgetragen. Ergebnis des Tests ist die Verdünnung des Patientenserums, bei der 50 % der Erythrozyten lysiert wurden.

Alternativ zu Kaninchenerythrozyten können in automatisierten Analysesystemen Liposomen eingesetzt werden, an die Antikörper gebunden sind. Durch die entstandenen Antigen-Antikörper-Komplexe werden die Komplementkomponenten in der Probe aktiviert. Diese brechen die Membran der Liposomen auf und setzen das Enzym G6PDH frei, das nun mit dem NAD und dem Glukose-6-Phosphat (G6P) des Reagenzes reagiert. Bei dieser enzymatischen Reaktion wird NAD zu NADH reduziert, was zu einem Absorptionsanstieg bei 340 nm führt. Dieser Absorptionsanstieg ist proportional zur Komplementaktivität in der Probe.

- CH 100: analog AH 100.

Die Bestimmung der gesamthämolytischen Aktivität ist ein funktioneller Screeningtest, der einen groben Überblick über die beiden Aktivierungswege gibt. Pathologische Testergebnisse sind erst bei einer Verminderung der Komplementfaktoren auf <30 % der Norm zu erwarten. Die funktionellen Tests geben keine Information über die Konzentrationen der verschiedenen Komplementkomponenten.

**Untersuchungsmaterial–Entnahmebedingungen** ▶ [Komplementsystem, alternative Aktivierung](#)

**Probenstabilität** ▶ [Komplementsystem, alternative Aktivierung](#)

**Präanalytik** ▶ [Komplementsystem, alternative Aktivierung](#)

**Analytik** s. Durchführung.

**Indikation** ▶ [Komplementsystem, alternative Aktivierung](#);  
▶ [Komplementsystem, klassische Aktivierung](#)

**Diagnostische Wertigkeit** ▶ [Komplementsystem, alternative Aktivierung](#); ▶ [Komplementsystem, klassische Aktivierung](#)

## Literatur

Klein J, Horejsi V (1997) Immunology, 2. Aufl. Blackwell Sciences, Oxford

Thomas L (Hrsg) (2007) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main

## Komplementsystem, klassische Aktivierung

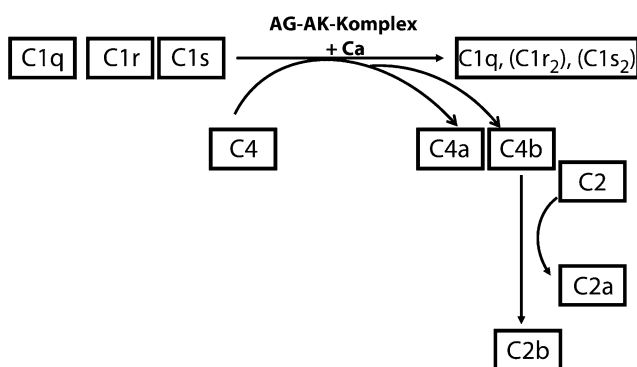
H. Renz und B. Gierten

**Englischer Begriff** complement system, classical pathway

### Durchführung

- Immunchemisch: ▶ [Komplementsystem, alternative Aktivierung](#)
- Funktioneller Globaltest: ▶ [Komplementsystem, Globalteste](#)

**Struktur** Das Komplementsystem besteht aus zahlreichen Proteinasen (meist Serinproteinasen), die kaskadenartig aktiviert werden. Endprodukt ist der terminale lytische Komplex, auch Membran-Attack-Komplex genannt, der durch Tunnelung der Membran einer Zielzelle zu deren osmotischer Lyse führt. Nachfolgend ist die C5-Konvertase des klassischen Komplementsystems dargestellt.



**Molmasse** Beteiligte Komponenten: C1q 400 kDa, C1r 190 kDa, C1s 85 kDa, C4 205 kDa, C2 117 kDa, Membran-Attack-Komplex ▶ [Komplementsystem, alternative Aktivierung](#).

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** ▶ [Komplementsystem, alternative Aktivierung](#)

**Funktion – Pathophysiologie** Die klassische Aktivierung des Komplementsystems erfolgt über Antigen-Antikörperkomplexe. Sie setzt also die vorherige Bildung von spezifischen Immunglobulinen voraus und ist somit eher bei akuten Schüben chronischer Erkrankungen zu finden. Als weitere Aktivatoren können proteolytische Enzyme, Viren und Heparin wirken.

Der Komplementfaktor C1 besteht aus den Komponenten q, r, und s. Zur Zusammenlagerung der Untereinheiten werden Calciumionen benötigt. Der Faktor lagert sich mit der q-Komponente an die Fc-Teile von Immunglobulinen an. Dadurch aktiviertes C1s spaltet C4 und C2. Aus Bruchstücken beider Moleküle entstehen eine C3-Konvertase und schließlich die C5-Konvertase, die die Bildung des terminalen lytischen Komplexes zur Zellyse einleitet.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Entnahmebedingungen ▶ [Komplementsystem, alternative Aktivierung](#). EDTA-Plasma für funktionelle Tests. Serum für Einzelfaktorbestimmungen.

**Präanalytik** ▶ [Komplementsystem, alternative Aktivierung](#)

**Analytik** Funktionelle Tests: ▶ [Komplementsystem, Globalteste](#). Einzelfaktorbestimmung: ▶ [Komplementsystem, alternative Aktivierung](#).

**Konventionelle Einheit** mg/dL.

**Referenzbereich – Erwachsene** C1q <70 mg/dL, C1r <35 mg/dL, C1s <30 mg/dL, C4 < 600 mg/dL, C2 < 25 mg/dL.

**Referenzbereich – Kinder** s. Erwachsene.

### Indikation

- Verlaufskontrollen bei Erkrankungen, die mit präformierten Antikörpern oder Immunkomplexen einhergehen, wie z. B. Lupus erythematoses
- Verstärkte Aktivierung und damit erhöhter Verbrauch an Komplementfaktoren des klassischen Weges, wie z. B. bei hereditärem Mangel an C1-Esterase-Inaktivator
- Angeborene oder erworbene Mangelzustände der Komplementfaktoren



**Interpretation** ► [Komplementsystem, alternative Aktivierung](#)

**Diagnostische Wertigkeit** Mangelzustände von Faktoren, die an der klassischen Aktivierung des Komplementsystems beteiligt sind (C1, C2, C4), sind besonders mit rheumatischen Erkrankungen wie Lupus erythematodes, Vaskulitis oder Dermatomyositis assoziiert.

## Literatur

- Klein J, Horejsi V (1997) Immunology, 2. Aufl. Blackwell Sciences, Oxford, S 358–364  
 Thomas L (Hrsg) (2005) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 1134

---

## Komplementsystem, Mannoseweg

H. Renz und B. Gierten

**Synonym(e)** [Mannose-Lektin-Weg](#); [Lektinweg](#)

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Mannose-bindendes Protein (MBP) wird als Akute-Phase-Protein in Hepatozyten synthetisiert.

**Funktion – Pathophysiologie** Mannose-bindendes-Protein (MBP) bindet an Mannose, einen Zucker, der auf Bakterienzellen im Gegensatz zu humanen Zellen in hohen Konzentrationen nachweisbar ist. Ultrastrukturelle Untersuchungen dieses Proteins zeigen Homologien zu C1q.

Die assoziierte Serinproteinase (MASP) zeigt Homologien zu C1r und C1s. MBP und MASP triggern nach Bindung an die Zelloberfläche über Spaltung der Komplementkomponenten C4 und C2 die Komplementkaskade. Sie münden darüber in den klassischen Weg der Komplementaktivierung ein.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** ► [Komplementsystem, alternative Aktivierung](#)

**Präanalytik** ► [Komplementsystem, alternative Aktivierung](#)

**Analytik** MBP: Immunchemischer Nachweis mit ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#).  
 Screeningtest: CH50/100.

## Literatur

- Klein J, Horejsi V (1997) Immunology, 2. Aufl. Blackwell Sciences, Oxford, S 357  
 Thomas L (Hrsg) (2005) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 1134

---

## Komplette Antikörper

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

**Synonym(e)** [IgM-Antikörper](#)

**Englischer Begriff** IgM antibodies

**Definition** Bezeichnung in der Transfusionsmedizin für Antikörper der IgM-Klasse, die im Kochsalzmilieu Erythrozyten, die die entsprechenden Antigene tragen, agglutinieren.

**Beschreibung** In Transfusionsmedizin und Immunhämatologie unterscheidet man historisch angesichts ihres Verhaltens bei Nachweismethoden im Labor komplette und ► [inkomplette Antikörper](#). Komplette Antikörper sind stets Antikörper der IgM-Klasse und können beim Antikörnernachweis im Labor im Kochsalzmilieu Erythrozyten, die die korrespondierenden Antigene auf der Zelloberfläche tragen, direkt agglutinieren, während inkomplette Antikörper, die immer der IgG-Klasse angehören, erst nach Zusatz von Antihumanglobulin als sekundärem Antikörper Erythrozyten agglutinieren können. Diese unterschiedlichen Eigenschaften von Antikörpern, deren Einteilung in komplette und inkomplette Antikörper lediglich aufgrund ihres labortechnischen Verhaltens erfolgte, beruht auf den Größenunterschieden von IgM- und IgG-Antikörpern und dem Zetapotenzial der Erythrozyten. Das ► [Zetapotenzial](#) ist eine erythrozytenspezifische Eigenschaft, die dazu führt, dass sich Erythrozyten gegenseitig abstoßen und in physiologischem Milieu einen Abstand zueinander von bis zu 300 Å einhalten. Dieser Abstand kann direkt nur von Antikörpern der IgM-Klasse, die ein Molekulargewicht von ca. 900 kDa aufweisen, überbrückt und somit eine Agglutination der Erythrozyten im Reagenzglas herbeigeführt werden. IgG-Antikörper sind aufgrund ihres geringeren Molekulargewichts von ca. 160 kDa nicht in der Lage, direkt den Abstand von 2 Erythrozyten zu überbrücken und somit ohne Zusatz eines vernetzenden Sekundärantikörpers (Anti-Humanglobulin) eine Agglutination zu induzieren. Die lediglich ihres Verhaltens bei Nachweismethoden geschuldete Unterscheidung von kompletten und inkompletten Antikörpern ist für die In-vivo-Antikörperwirkung und die Hämolyse



lyse der Erythrozyten irrelevant. Diese wird nur über die Antigen-Antikörper-Wechselwirkung bestimmt und nicht durch das Zetapotenzial der Erythrozyten.

## Literatur

Eckstein R (2005) Immunhämatologie und Transfusionsmedizin. Urban & Fischer, München

## Komplette Kälteautoantikörper

- ▶ Kälteautoantikörper

## Komplex, lytischer

- ▶ Membran-Attack-Komplex

## Komplex aus: CD3 $\delta$ , CD3 $\gamma$ , CD3 $\epsilon$

- ▶ CD3

## Komplexiertes prostataspezifisches Antigen (cPSA)

- ▶ Prostataspezifisches Antigen, komplexiertes

## Kompleximetrie

- ▶ Komplexometrie

## Komplexometrie

T. Arndt

**Synonym(e)** Chelatometrie; Kompleximetrie; Titration, komplexometrische

**Englischer Begriff** complexometry; chelatometry

**Definition** Wichtige maßanalytische Methode zur Bestimmung von Ionen, wobei diese mithilfe von Komplexbildnern (Liganden) in wasserlösliche, stabile Chelate überführt werden.

**Beschreibung** Im weiteren Sinne bezeichnet Komplexometrie die Titration mit oder von einer Substanz (Komplexon) unter Bildung eines schwach dissoziierten löslichen Komplexes. Während Komplexbildungsreaktionen im klinisch-chemischen Labor u. a zur Bestimmung von ▶ **Calcium** (Calcium-Kresolphthalein-Komplex-Methode), ▶ **Eisen** (Bathophenanthrolin-Methode), ▶ **Magnesium** (Calmagit-Methode) und Protein (▶ **Biuret**methode) zum Einsatz kommen, haben komplexometrische Titrations eine eher untergeordnete Bedeutung. Eine mögliche Anwendung ist die Bestimmung der Wasserhärte im Rahmen der Qualitätssicherung.

## Literatur

Latscha HP, Linti GW, Klein HA (2004) Analytische Chemie. Chemie – Basiswissen III. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

## Komplexone

- ▶ Chelate

## Kondensierte Chromatinfaser

- ▶ Chromosom

## Konfidenzintervall

R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

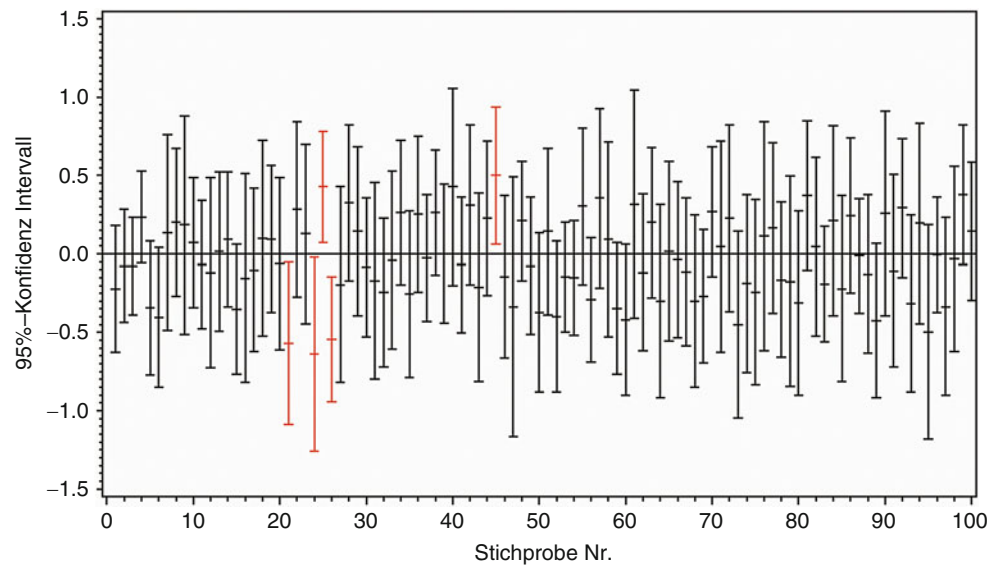
**Synonym(e)** Vertrauensintervall

**Englischer Begriff** confidence interval

**Definition** Ein Konfidenzintervall bezeichnet ein geschätztes Intervall, das mit einer vorgegebenen Wahrscheinlichkeit den wahren Wert eines unbekanntes Parameters (s. ▶ **Parameter**) überdeckt. Üblicherweise wird die Überdeckungswahrscheinlichkeit in der Bezeichnung mitgeführt (Abb. 1).

**Konfidenzintervall, Abb. 1**

Simulierte Konfidenzintervalle für die Differenz zweier erwarteter Werte zur Veranschaulichung des Konfidenzniveaus



**Beschreibung** Ein Konfidenzintervall wird aus den Daten einer ► **Stichprobe** zu einer gegebenen ► **Irrtumswahrscheinlichkeit**  $\alpha$  berechnet. Das Konfidenzintervall wird dabei so bestimmt, dass es den unbekannt Parameter mit einem ► **Konfidenzniveau** von  $(1-\alpha) \times 100$  % überdeckt. Ein  $(1-\alpha) \times 100$  %-Konfidenzintervall, das in je  $\alpha/2 \times 100$  % der Stichproben zur Gänze oberhalb bzw. unterhalb des wahren Parameters liegt, heißt zweiseitig. Als Irrtumswahrscheinlichkeit wählt man üblicherweise  $\alpha = 0,05$  oder auch  $\alpha = 0,01$ , man spricht dann vom 95 %- bzw. 99 %-Konfidenzintervall.

Die Intervallgrenzen des Konfidenzintervalls sind abhängig von der jeweiligen Stichprobe, somit sind die Intervallgrenzen zufällige Größen. Dagegen ist der zu überdeckende Parameter eine unbekannt, aber feste Größe. Ein asymptotisches zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall lässt sich unter der Annahme eines normalverteilten Schätzers (► **Normalverteilung**, ► **Schätzer**) berechnen aus:

[Schätzer  $- 2 \times$  Standardfehler, Schätzer  $+ 2 \times$  Standardfehler].

Ein Konfidenzintervall lässt Rückschlüsse auf die Entscheidung eines entsprechenden statistischen Tests (► **Test, statistischer**) zu. Enthält z. B. ein 95 %-Konfidenzintervall für die mittlere Differenz der Blutdruckwerte vor und nach Therapie den Wert Null nicht, so bedeutet dies, dass der entsprechende statistische Test die ► **Nullhypothese** „Die beobachteten Unterschiede weichen nur zufällig von Null ab“ zur Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ablehnt. Entsprechend ist der ► **p-Wert** des Tests kleiner als 0,05. Darüber hinaus liefert das Konfidenzintervall klinisch interpretierbare Informationen über die Größenordnung der beobachteten Differenz und ist daher gegenüber der Angabe von binären Entscheidungen statistischer Tests zu bevorzugen.

**Literatur**

Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

**Konfidenzniveau**

R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

**Synonym(e)** **Konfidenzwahrscheinlichkeit**

**Englischer Begriff** confidence level; confidence probability

**Definition** Das Konfidenzniveau bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, mit der ein ► **Konfidenzintervall** den wahren Wert des Parameters (s. ► **Parameter**) überdeckt.

**Beschreibung** Das Konfidenzniveau eines  $(1-\alpha) \times 100$  %-Konfidenzintervalls, bzw. eines statistischen Tests (► **Test, statistischer**) zum Niveau  $\alpha$ , beträgt  $(1-\alpha)$ , wobei  $\alpha$  die ► **Irrtumswahrscheinlichkeit**  $\alpha$  des statistischen Tests bezeichnet. Üblicherweise beträgt das Konfidenzniveau 95 oder 99 %.

**Literatur**

Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

**Konfidenzwahrscheinlichkeit**

► **Konfidenzniveau**

## Konformation

H. Fiedler

**Englischer Begriff** conformation

**Definition** Unter Konformation eines Moleküls im weiteren Sinne versteht man die räumlichen Strukturen, die sich nur durch die Drehung um die Achse einer Einfachbindung unterscheiden und nicht untereinander zur Deckung gebracht werden können. Nur einige oder eine der möglichen Konformationen sind energetisch begünstigt und stabil.

**Beschreibung** Der Begriff Konformation (Kettenkonformation) wird am häufigsten für die Raumstruktur von mono- und oligomeren Proteinen verwendet (► [Proteinstruktur](#)). Die freie Drehbarkeit um die Peptidbindung ist wesentlich eingeschränkt, da die 4 Atome der mesomeren Peptidbindung (partielle Doppelbindung) in einer Ebene liegen und in *trans*-Stellung angeordnet sind.

Die Aufklärung der Konformation eines Proteins ist durch Röntgenkristallstrukturanalyse, Zirkulardichroismus, Fluoreszenzpolarisation oder ► [NMR-Spektrometrie](#) möglich. Die 3D-Proteinstrukturen (ca. 9000) sind in der Brookhaven-Datenbank gespeichert. Die Kristallisation von Membranproteinen ist schwierig, hier bieten die Spinmarkierung mit Nitroxidradikalen und die Analyse des Elektronenspinresonanzspektrums einen Ausweg.

Bei der Proteinfaltung und Konformationsbildung kommen nichtsequenzielle Aminosäuren nebeneinander zu liegen, die durch ihre Kooperation bestimmte Funktionen, wie aktive Zentren von Enzymen oder Konformationsepitope, ausfüllen können und bei Denaturierung verschwinden.

Proteine aus mehreren Untereinheiten (s. ► [Untereinheit](#)), wie Enzyme oder Hämoglobin, können bei Konformationsänderungen kooperative Effekte in Form einer sigmoidalen Wirkungskurve aufweisen. Die Untereinheiten können in 2 Zustandsformen vorliegen (Monod-Wyman-Changeux-Modell):

- T-Form (tensed) mit niedrigerer Affinität
- R-Form (relaxed) mit höherer Affinität für Modulatoren (Änderung von pH, Ionengehalt, Temperatur, Chaperone und Liganden)

Nach Monod liegen alle Untereinheiten bei Änderungen in derselben (konzertiertes Modell) oder nach D. Koshland in unterschiedlicher Form vor (sequenzielles Modell). Liganden für spezifische Bindungsstellen außerhalb des aktiven Zentrums verschieben das Gleichgewicht zwischen R- und T-Form und wirken als allosterische Regulatoren.

Sir Derek Barton (1918–1998) und Odd Hassel (1897–1981) erhielten 1969 den Nobelpreis für die Aufklärung der Konformation der Cyclohexane mittels Röntgenbeugung. Die C-Atome von Cyclohexanringen liegen nicht in einer Ebene, da die Bindungswinkel der Ringkonformation gegenüber einer C-Kette geändert sind. Die Sesselform ist energetisch günstiger als die Wann- und Twist-Form. Bei den Steroiden befinden sich die Substituenten an der Verbindung der Ringe A und B (C5) in *trans*( $\alpha$ )-Konfiguration bezogen auf die Referenzkonfiguration *cis*( $\beta$ ) am C10.

## Literatur

Löffler G, Petrides PE (1998) Biochemie und Pathobiochemie, 6. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 56–58

## Konformationsepitop

► [Epitop](#)

## Konformitätsbewertung

U. Zimmermann und A. Steinhorst

**Englischer Begriff** conformity assessment

**Definition** Tätigkeit, die den Nachweis erbringt, dass festgelegte Anforderungen bezogen auf ein Produkt, Prozess, System, Person oder Stelle erfüllt sind.

**Beschreibung** Der übergeordnete Begriff Konformitätsbewertung schließt Tätigkeiten wie Prüfen, Inspektion und ► [Zertifizierung](#) ebenso ein wie die ► [Akkreditierung](#) einer ► [Konformitätsbewertungsstelle](#).

Der in dieser Norm benutzte Ausdruck „Gegenstand der Konformitätsbewertung“, für den die jeweils festgelegten Anforderungen gelten, umfasst Werkstoff, Produkt, Anlage, Prozess, System, Person oder Stelle. Die Benennung „Dienstleistung“ ist durch die Definition Produkt erfasst.

## Literatur

DIN EN ISO/IEC 17000 (2005) Konformitätsbewertung – Begriffe und allgemeine Grundlagen

## Konformitätsbewertungsstelle

U. Zimmermann und A. Steinhorst

**Englischer Begriff** conformity assessment body

**Definition** Stelle, die Konformitätsbewertungen durchführt.

**Beschreibung** Beispiele: Laboratorium, Inspektionsstelle, Zertifizierungsstelle für Produkte, Zertifizierungsstelle für Managementsysteme und Zertifizierungsstelle für Personen, aber auch Akkreditierungsstellen.

### Literatur

DIN EN ISO/IEC 17000:2005-03 Konformitätsbewertung - Begriffe und allgemeine Grundlagen

## Konjugation (Pharmaka und Drogen)

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** conjugation

**Definition** Veresterung von Substanzen z. B. mit Glukuronsäure oder Sulfat im Rahmen des Metabolismus.

**Beschreibung** Beim Abbau von Pharmaka wird häufig in einem ersten Schritt eine Hydroxylgruppe eingeführt. Durch Veresterung mit Glukuronsäure oder Sulfat wird der Metabolit noch hydrophiler und kann leicht renal eliminiert werden.

## Konkordanz-Korrelationskoeffizient nach Lin

R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

**Synonym(e)** Index der Übereinstimmung

**Englischer Begriff** concordance coefficient; concordance correlation coefficient

**Definition** Lins Konkordanz-Korrelationskoeffizient ist ein statistisches Maß zur Beurteilung der Stärke der ▶ **Übereinstimmung** zweier Messmethoden, die kontinuierliche Messergebnisse auf derselben Messskala liefern.

**Beschreibung** Lins Konkordanz-Korrelationskoeffizient ( $\rho_c$ ) wird auch als Index der Übereinstimmung bezeichnet. Er liefert eine zusammenfassende Maßzahl aus der Abweichung der kontinuierlichen Messergebnisse der beiden Messmethoden sowie der Maßstabsabweichung (Lins Accuracy-Maß) multipliziert mit der Präzision  $r$  (▶ **Korrelationskoeffizient nach Pearson**):

$$\rho_c = \frac{2rs_1s_2}{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)^2 + s_1^2 + s_2^2}$$

Dabei repräsentieren  $\bar{x}_1$  und  $\bar{x}_2$  die Mittelwerte (▶ **Mittelwert, arithmetischer**) der Messergebnisse unter den beiden unterschiedlichen Messmethoden sowie  $s_1$  und  $s_2$  die zugehörigen empirischen Standardabweichungen (▶ **Standardabweichung**).

Die Accuracy beschreibt sowohl den Location-Shift (Abweichung zwischen den mittleren Messergebnissen):

$$\frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{2s_1s_2}}$$

als auch den Scale-Shift (Maßstabsshift):

$$\frac{s_1 - s_2}{\sqrt{2s_1s_2}}$$

Die Accuracy ( $\rho_c/r$ ) nimmt Werte zwischen 0 und 1 an. Sie beträgt 1, wenn sowohl Location- als auch Scale-Shift = 0 sind. Lins Konkordanz-Korrelationskoeffizient  $\rho_c$  bewertet den Grad, zu dem Paare von Messergebnissen mit der „Linie der vollständigen Übereinstimmung“ zusammenfallen. Dabei ist der Wert  $\rho_c$  auf den Bereich zwischen  $-1$  und  $+1$  normiert.  $\rho_c = 0$ , wenn der Korrelationskoeffizient nach Pearson = 0 (falls  $r = 0$ ) ist. Stimmen hingegen die mittleren Messwerte sowie die empirischen Standardabweichungen der beiden Messmethoden überein ( $\bar{x}_1 = \bar{x}_2$ ,  $s_1 = s_2$ ), so wären sowohl Location- als auch Scale-Shift = 0 und es gilt  $\rho_c = r$ . Bei vollständiger Übereinstimmung beider Messmethoden wären sowohl Location- als auch Scale-Shift = 0 und die Präzision (Korrelation)  $r = 1$ , also  $\rho_c = 1$ .

### Literatur

Lin LIK (1989) A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics* 45:255–268  
Shoukri MM (2004) Measures of Interobserver Agreement. Chapman & Hall, Boca Raton

---

## Konkrementanalyse

- ▶ [Steinanalyse](#)

---

## Konsensuswert

- ▶ [Consensus Value](#)

---

## Konsistenz

- ▶ [Reproduzierbarkeit](#)

---

## Konsolidierung interner Laborstrukturen

H. Jomaa

**Synonym(e)** [Laborkonsolidierung](#)

**Englischer Begriff** consolidation

**Definition** Konsolidierung bezeichnet zumeist das Zusammenfassen von Einzelkomponenten zu einer Gesamtgröße mit dem Ziel der Gesamtkostenreduktion, Personallastung und Verbesserung der Arbeitsleistung. Einzelkomponenten können Verfahren, Anlagen oder Organisationsstrukturen sein. Ein Beispiel für die Konsolidierung ist der Einsatz modularer Systeme und Analysestraßen, die präanalytische Arbeitsschritte, analytische Technologien, Analyte und postanalytische Arbeitsschritte in einem System zusammenfassen.

---

## Konstitutionelle Mutation

- ▶ [Keimbahnmutation](#)

---

## Kontingenztafel

- ▶ [Vierfeldertafel](#)

---

## Kontinuierliches Verfahren

- ▶ [Enzymaktivität](#)

---

## Kontrollgrenze

G. Schumann

**Synonym(e)** [Aktionsgrenze](#); [Bewertungsgrenze](#)

**Englischer Begriff** control limit

**Definition** Die Grenzen eines Intervalls, innerhalb dessen die Untersuchungsergebnisse von Kontrollproben (s. ▶ [Kontrollprobe](#)) schwanken dürfen.

**Beschreibung** Die Kontrollgrenzen werden in einer Kontrollperiode (z. B. von 20 Tagen) ermittelt und aus dem Mittelwert  $\pm$  der dreifachen ▶ [Standardabweichung](#) berechnet.

---

## Literatur

Begriffe der Qualitätssicherheit und Statistik (1993) DIN 55 350 Teil 33, 3.2

---

## Kontrollgruppe

- ▶ [Referenzstichprobe](#)

---

## Kontrollkarte

- ▶ [Shewhart-Kontrollkarte](#)

---

## Kontrollkarte nach Levey und Jennings

G. Schumann

**Englischer Begriff** control chart

**Definition** Graphische Darstellung zur Beurteilung der ▶ [Unpräzision](#) der Ergebnisse von Kontrollprobenuntersuchungen.

**Beschreibung** Auf der Abszisse einer Kontrollkarte (Einführung im Jahr 1950 durch S. Levey und E.R. Jennings) werden üblicherweise das Datum, bzw. die fortlaufende Seri-



ennummer, auf der Ordinate Mittelwert oder Zielwert  $\pm$  2s-Grenzen ( $\pm 2 \times$  Standardabweichung = **▶ Warngrenze**), bzw. die 3s-Grenzen (= **▶ Kontrollgrenze**) aufgetragen. Es wird eine Mittellinie, eine obere und eine untere Grenzlinie parallel zur Abszisse gezogen. Früher wurden Kontrollkarten als manuelle Hilfsmittel der sog. statistischen Qualitätskontrolle geführt, heute sind sie im Allgemeinen in die **▶ Labor-EDV** integriert. Spätestens bei Überschreiten der Kontrollgrenzen wird das Verfahren als „außer Kontrolle“ bewertet (Aktionsgrenzen).

Die Kontrollkarte kann auch zur Überwachung systemischer Messabweichungen eingesetzt werden, wenn der Quotient aus Kontrollprobenergebnis durch den Zielwert in die Karte eingetragen wird. Auf der Ordinate steht an der Mittellinie 1,0, an der oberen Grenzlinie 1,1 bzw. 1,2 und an der unteren Grenzlinie 0,8 bzw. 0,9, je nachdem, ob eine Abweichung von 10 % oder 20 % vom Zielwert zulässig ist.

## Literatur

Begriffe der Qualitätssicherheit und Statistik; Begriffe der statistischen Prozesslenkung (SPC) (1993-9) DIN 55350 Teil 33, 3.2

## Kontrollmaterial

G. Schumann

**Englischer Begriff** control material; calibration material

**Definition** Ein **▶ Referenzmaterial**, das zur Feststellung von Messabweichungen von Analyseergebnissen dient.

**Beschreibung** Referenzmaterial sollte in Bezug auf seine **▶ Matrix** möglichst probenähnlich sein („Kontrollprobe“). Es besteht eine Konfusion zwischen den Begriffen Eichen im Sinne von Feststellen der Messabweichung (oft auch als Kalibration bezeichnet) und gegebenenfalls Adjustierung der Messsystems gegenüber einer Überprüfung von Untersuchungsverfahren im Sinne von Qualitätssicherung. Kontrollmaterial im hier genannten Sinn dient der Überprüfung eines Messverfahrens und nicht dem Eichen bzw. Kalibrieren eines Messsystems.

## Literatur

Management in der Laboratoriumsmedizin (2000) Teil 1: Grundbegriffe. DIN 58936-1, 3.2.4.3. Beuth-Verlag, Berlin

## Kontrollperiode

**▶ Kontrollzyklus**

## Kontrollplasmid

J. Arnemann

**Synonym(e)** Referenzmarker

**Englischer Begriff** control plasmid

**Definition** Als Kontrollplasmide bezeichnet man rekombinante Plasmide, die definierte DNA-Zielsequenzen integriert haben und als Referenzproben eingesetzt werden.

**Beschreibung** In qualitativen und quantitativen PCR-Analysen wird gemäß RiliBÄK der Einsatz eines obligaten Referenzgens bzw. einer Positivkontrolle gefordert. Aus Mangel an nativen positiven Referenzproben werden für die Zielsequenz rekombinante Plasmide erstellt und eingesetzt. Kontrollplasmide werden bei kommerziellen Kits meist standardmäßig mitgeliefert, können aber auch bei In-house-Testen unter Beachtung der Vorschriften, u. a. Gentechnik-Gesetz (GTG), selbst konstruiert werden.

## Literatur

Taverniers et al (2004) Cloned plasmid DNA fragments as calibrators for controlling GMOs: different real-time duplex quantitative PCR methods. Anal Bioanal Chem 378:1198

## Kontrollprobe

R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

**Englischer Begriff** control sample

**Definition** Kontrollproben sind Laborproben, die sowohl bei der **▶ Präzisionskontrolle** als auch bei der **▶ Richtigkeitskontrolle** zum Einsatz kommen.

**Beschreibung** Die Zusammensetzung der Kontrollproben soll den Patientenproben so ähnlich wie möglich sein. Damit dienen die Proben der Kontrolle aller Fehlerquellen, die bei der Analyse von Patientenproben auftreten können.

## Literatur

Qualitätskontrolle im Medizinischen Laboratorium von A bis Z – Ein Leitfaden in Schlagworten, 2. Aufl. Behring Diagnostika

## Kontrollzyklus

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Synonym(e)** [Kontrollperiode](#)

**Definition** Zeitraum, in dem im Rahmen der Qualitätssicherung Messwerte für ein [Kontrollmaterial](#) zur Berechnung von Parametern (s. [Parameter](#)) der Impräzision und Unrichtigkeit erhoben werden.

**Beschreibung** Ein Kontrollzyklus umfasst in der Regel den Zeitraum eines Kalendermonats. Wenn weniger als 15 Ergebnisse von Kontrollprobeneinzelmessungen je Kontrollgruppe eines Messverfahrens, die zur Freigabe der Messung geführt haben, je Kontrollzyklus vorliegen, verlängert sich der Zeitraum um jeweils einen Monat, bis mindestens 15 derartige Ergebnisse vorliegen. Der Gesamtzeitraum darf jedoch 3 Monate nicht überschreiten.

## Literatur

Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (2014) Dt Ärztebl 111: A1583–A1618

## Konzentration, katalytische Aktivität

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** catalytic-activity concentration; catalytic concentration

**Definition** Die katalytische Aktivität eines Bestandteils dividiert durch das Volumen des Ausgangssystems.

**Beschreibung** Die abgeleitete kohärente SI-Einheit ist „Katal je Kubikmeter“ oder „Mol je Sekunde und je Kubikmeter“ ( $\text{kat} \times \text{m}^{-3} = \text{mol} \times \text{s}^{-1} \times \text{m}^{-3}$ ). In der Laboratoriumsmedizin kann als Volumeneinheit die Einheit „Liter“ (L) gewählt werden.

In dieser Norm ist der „Bestandteil“ ein Enzym und das „Ausgangssystem“ kann z. B. das Plasma einer Blutprobe sein.

## Literatur

ISO 18153 (2003) In-vitro-Diagnostika - Messung von Größen in Proben biologischen Ursprungs - Metrologische Rückführbarkeit von Werten der katalytischen Konzentration von Enzymen, die Kalibratoren und Kontrollmaterialien zugeordnet sind (ISO 18153:2003); Deutsche Fassung EN ISO 18153:2003. Beuth-Verlag, Berlin

## Konzentrationsversuch nach Volhard

► [Volhard-Konzentrationsversuch](#)

## Kooperation für Transparenz und Qualität im Gesundheitswesen

U. Zimmermann und A. Steinhorst

**Synonym(e)** [KTQ](#)

**Englischer Begriff** Cooperation for Transparency and Quality in Hospitals

**Beschreibung** Die KTQ-Zertifizierung ist ein krankenhausspezifisches Zertifizierungsverfahren, das getragen wird von der [Bundesärztekammer](#) (BÄK), der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG), dem Deutschen Pflegerat (DPR) und von Verbänden der Kranken- und Pflegekassen auf Bundesebene.

Mit dem Zertifizierungsverfahren (► [Zertifizierung](#)) bietet die KTQ den Krankenhäusern ein Instrument an, mit dem sie die Qualität ihrer Leistungen durch die Zertifizierung und den zu veröffentlichenden KTQ-Qualitätsbericht nach außen transparent darstellen können. Das KTQ-Zertifizierungsverfahren basiert auf Selbst- und Fremdbewertung nach spezifischen Kriterien, die sich auf die Patientenorientierung, die Mitarbeiterorientierung, die Sicherheit im Krankenhaus, das Informations- und Kommunikationswesen, die Krankenhausführung und das Qualitätsmanagement beziehen.

## Literatur

<http://www.ktq.de/>

---

## Kopienzahlerhöhung

### ► Gen-Amplifikation

---

## Kopplungsanalyse

J. Arnemann

**Synonym(e)** Segregationsanalyse

**Englischer Begriff** linkage analysis

**Definition** Kopplungsanalyse ist eine statistische Methode, die versucht, phänotypische Merkmale, wie z. B. Erkrankungen, mit Genen oder genetischen Markern zu koppeln und auf diese Weise chromosomal zu lokalisieren.

**Beschreibung** Die Methode der Kopplungsanalyse wurde vom amerikanischen Wissenschaftler Thomas Hunt Morgan (1866–1945) am Beispiel von Kreuzungsexperimenten mit der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* etabliert. Aus dem gemeinsamen Auftreten von Merkmalen konnte er die Reihenfolge der postulierten zugehörigen Gene ermitteln und einem gemeinsamen Chromosom zuordnen bzw. ausschließen. Dies ist nur aufgrund von großen Zahlenreihen, bzw. Meiosen oder Nachfahren, möglich, wobei als genetische Distanz das Auftreten von Trennungen einer zuvor beobachteten mehrheitlichen Zusammengehörigkeit von Merkmalen als Maßstab definiert wurde. So wird das Auftreten eines Bruchs in der Reihenfolge der Gene oder Marker bei insgesamt 100 Meiosen als 1 centiMorgan (cM) definiert. Diese Trennung beruht auf Rekombinationsereignissen während der Meiose. Grundsätzlich gilt, dass je näher Gene bzw. Marker zueinander liegen, desto seltener findet ein ► **Crossing over**, d. h. Austausch genetischen Materials, zwischen ihnen während der Meiose statt. Während der Meiose kommt es pro Chromosomenpaar zu mindestens 2–3 Crossing-over-Ereignissen, was die genetische Diversität erhöht.

Ein weiterer Fortschritt war der Einsatz von Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismen (RFLPs) zu definierten DNA-Abschnitten oder Genen in der Kopplungsanalyse. Dies führte dazu, dass ohne Kenntnis des Krankheitsgens in betroffenen Familien oftmals eine sog. indirekte pränatale Diagnostik durchgeführt werden konnte. Hierbei nutzte man die Informativität (heterozygot bzw. homozygot) der in der Nachbarschaft des Krankheitslokus kartierten polymorphen Marker für eine Segregations- bzw. Kopplungsanalyse. Aufgrund der intrafamiliär spezifischen Segregation des Krankheitslokus mit einer bestimmten Phase des RFLP-Markers

konnte meist eine Aussage zur Wahrscheinlichkeit der Vererbung des Krankheitsgens gemacht werden. Als Beispiel sei hier die Muskeldystrophie Typ Duchenne genannt. Die Kopplungsanalysen führten sukzessive zur Beschreibung der Krankheitsgene auf DNA-Ebene und letztendlich zur Sequenzierung des humanen Genoms.

Mit der Entwicklung der Kapillarsequenzierung und der Beschreibung von hoch informativen Mikrosatelliten und Single-Nucleotide-Polymorphisms (SNPs) wurde die Kopplungsanalyse weitgehend automatisiert und als eine Hochdurchsatztechnologie etabliert, bei der auch die statistische, bioinformatische Auswertung durch entsprechende Computerprogramme erfolgt. Aktuell werden genomweite Assoziationsstudien (GWAS, „genome-wide association studies“) mit zehntausenden von SNPs durchgeführt, um beispielsweise bei multifaktoriell vererbten und medizinisch äußerst relevanten Erkrankungen, wie Alzheimer, Schizophrenie oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen gekoppelte Gene zu identifizieren.

## Literatur

Hearne C et al (1992) Microsatellites for linkage analysis of genetic traits. *Trends Genet* 8:288–294

---

## Koproporphyrin

### ► Porphyrine

---

## Koproporphyrinogenoxidase

T. Stauch

**Synonym(e)** Coproporphyrinogen:oxygen oxidoreduktase; CPX; CPOX

**Englischer Begriff** coproporphyrinogen oxidase

**Definition** Enzym des 6. Hauptschritts der Hämsynthesekette.

**Beschreibung** Dabei werden 2 der 4 Carboxyethylseitenketten des Substrates Koproporphyrinogen III oxidativ decarboxyliert und in Vinylgruppen umgewandelt. Es entsteht das Protoporphyrinogen.

Die Folgen von genetischen Veränderungen im korrespondierenden CPX-Gen und daraus resultierende Dysfunktionen und Mangelzustände sind ausgesprochen vielfältig und komplex. Sie reichen von sog. atypischen porphyrinogenen Reak-

tionen (APR mit Nachweis von Präkoproporphyrin u. a.) über die Ausprägung eines akuten hepatischen Porphyriesyndroms z. T. mit kutaner Symptomatik bei der hereditären Koproporphyrinurie bis hin zu erythropoetischen Porphyriefformen vom Typ der Harderoporphyrie.

Die Diagnosestellung eines möglichen Defektes der Koproporphyrinogenoxidase erfolgt anhand der renalen und biliären Exkretionsprofile. Die Aktivitätsbestimmung des Enzyms ist aufwendig und kann nur in vitalen Lymphozyten erfolgen. Dies erfordert auch eine umfangreiche Probenvorbereitung und relevante Einschränkungen, was die Verweil- und Transportzeiten anbelangt. Das Verfahren ist daher wenig routinetauglich und im Wesentlichen wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten.

Alternativ bietet sich die molekulargenetische Analyse des Koproporphyrinogenoxidase-(CPX-)Gens zur Diagnosebestätigung bzw. Identifizierung von möglichen, familiären Merkmalsträgern an (s. a. ▶ [Porphyrie](#)).

---

## Koproporphyrinogenoxidase-Aktivität

▶ [Porphyrie](#)

---

## Korksäure

▶ [Suberinsäure](#)

---

## Körperflüssigkeiten, extravasale

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** [Extravasate](#)

**Englischer Begriff** non-vascular body fluids; extra-vascular body fluids

**Definition** Außerhalb des Blutgefäßsystems befindliche physiologische oder pathologische Flüssigkeitsansammlungen spezifischer chemischer und/oder morphologischer Zusammensetzung und (patho-)physiologischer Funktionen.

**Beschreibung** Pathologische Flüssigkeitsansammlungen in präformierten Körperhöhlen (Aszites, Perikarderguss, Pleuraerguss, Zystenflüssigkeit) sind ein wichtiges labormedizinisches Untersuchungsgut für die ätiologische (differenzialdiagnostische) Abklärung mit folgenden Kriterien:

- Nicht entzündlich-entzündlich mit Bestimmung von Gesamtprotein (▶ [Protein, gesamt im Urin](#); ▶ [Protein, gesamt im Serum \(Plasma\)](#)) und Leukozyten
- Benigne-maligne mit Bestimmung von Tumormarkern (▶ [Tumormarker](#)) und ggf. Tumorzellen
- Nicht infektiös-infektiös mit Erregeridentifizierung
- Ggf. Beimengungen von Blut, Gallenflüssigkeit, Liquor cerebrospinalis und anderen Körperflüssigkeiten

Physiologische extravasale Flüssigkeiten sind ▶ [Urin](#), ▶ [Liquor cerebrospinalis](#), Gallenflüssigkeit (▶ [Galle](#)), ▶ [Magen-saft](#), Duodenal- und Pankreassaft, Fruchtwasser, Nasensekret, Schweiß (▶ [Schweißanalytik](#)), Speichel (▶ [Speichelgewinnung](#)), ▶ [Seminalflüssigkeit](#) (Sperma) und Synovialflüssigkeit (▶ [Synovia-Analyse](#)).

Eine Identifizierung extravasaler Körperflüssigkeiten kann mit einigen typischen Kenngrößen vorgenommen werden: Fruchtwasser (Fetoprotein), Duodenal- und Pankreassaft (hohe Amylase-, Lipase-, Chymotrypsinaktivitäten), Magensaft (pH = 1–2), Urin (hohe Kreatininkonzentration), Speichel (hohe Speichelamylaseaktivität, Kalium ca. 20 mmol/L, Natrium ca. 30 mmol/L), Schweiß (Chlorid ca. 30 mmol/L), Sperma (hohe saure Phosphataseaktivität, mikroskopischer Spermienachweis), Liquor (β-2-Transferrin), Synovialflüssigkeit (hohe Viskosität, Hyaluronan, ggf. Kristalle). Bei allen genannten Analytbestimmungen in den extravasalen Körperflüssigkeiten ist eine Parallelbestimmung im Serum erforderlich, um typische Analytgradienten festzustellen.

## Literatur

- Greiling H, Gressner AM (1995) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3. Aufl. Schattauer-Verlag, Stuttgart  
 Thomas L (2005) Labor und Diagnose, 6. Aufl. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt am Main

---

## Körperlage als Einflussgröße

▶ [Einflussgrößen](#)

---

## Körperliche Tätigkeit als Einflussgrößen

▶ [Einflussgrößen](#)

---

## Körpermassenindex

▶ [Body-Mass-Index](#)

---

## Körperoberfläche

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** body surface area

**Definition** Die Körperoberfläche (KO) wird näherungsweise berechnet:

$$KO = M^{0,425} \times L^{0,725} \times 71,84$$

oder

$$KO = 167,2 \times M^{0,5} \times L^{0,5}$$

M: Körpermasse (kg); L: Körperlänge (cm); KO: Körperoberfläche (cm<sup>2</sup>).

Die Kenntnis der Körperoberfläche ist bedeutsam z. B. zur Beurteilung der Kreatinin-Clearance. Ihr Referenzintervall geht bei einer erwachsenen Normalperson von einer Körperoberfläche von 1,73 m<sup>2</sup> aus. Viele Medikamente werden anhand der individuellen Körperoberfläche dosiert.

---

## Körperwasser, gesamtes

► [Wasserhaushalt](#)

---

## Korrekturlesefunktion

► [Proof reading](#)

---

## Korrekturlesen bei DNA-Replikation

► [Proof reading](#)

---

## Korrelation, Interklass-

R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

**Synonym(e)** [Zwischen-Klassen-Korrelation](#)

**Englischer Begriff** interclass correlation

**Definition** Die Interklass-Korrelation bezeichnet den Zusammenhang zwischen den beobachteten Ausprägungen zweier Merkmale (s. ► [Merkmal](#)) aus gepaarten Stichproben (► [Stichprobe](#)).

**Beschreibung** Die Bezeichnung Interklass-Korrelation ist abzugrenzen vom Begriff Intraklass-Korrelation (► [Korrelationskoeffizient, Intraklass-](#)), der sich auf die Korrelation (► [Korrelation, statistische](#)) innerhalb der beobachteten Ausprägungen eines Merkmals bezieht.

## Literatur

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

---

## Korrelation, statistische

R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

**Englischer Begriff** correlation

**Definition** Mit (statistischer) Korrelation bezeichnet man den statistischen Zusammenhang zwischen Merkmalen.

**Beschreibung** Eine Korrelation zwischen 2 Merkmalen liegt vor, wenn sich die Ausprägungen des einen Merkmals in Abhängigkeit von den Ausprägungen des anderen Merkmals ändern.

## Literatur

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

---

## Korrelationskoeffizient

R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

**Englischer Begriff** correlation coefficient

**Definition** Der Korrelationskoeffizient ist ein Maß für die Stärke des Zusammenhangs zwischen Merkmalen.

**Beschreibung** Die bekanntesten Korrelationskoeffizienten sind der Pearson-Korrelationskoeffizient (► [Korrelationskoeffizient nach Pearson](#)) und der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient (► [Korrelationskoeffizient nach Spearman](#)).

## Literatur

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



## Korrelationskoeffizient, Intraklass-

R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

**Synonym(e)** ICC; Intraklass-Korrelation

**Englischer Begriff** intraclass correlation coefficient (ICC)

**Definition** Der Intraklass-Korrelationskoeffizient (ICC) beurteilt die Stärke und Richtung der Korrelation (Zusammenhang) zwischen den wiederholten Messungen eines Merkmals am selben Individuum.

**Beschreibung** Der ICC wird häufig als ein Maß für die Reliabilität einer Messreihe angegeben. Zu dessen Berechnung benötigt man zu verschiedenen Zeitpunkten an verschiedenen Individuen erhobene Daten einer Messmethode. Der ICC ist definiert als Quotient der **▶ Varianz** zwischen den Individuen und der Summe der Varianzen zwischen und innerhalb der Individuen. Werden an  $k$  Individuen  $n$  zufällige Messungen verglichen, so ist zur Beschreibung der Daten ein einfaktorielles varianzanalytisches Modell (**▶ Varianzanalyse**) mit einem Zufallseffekt angemessen. Dann wird der ICC geschätzt durch die Differenz der mittleren Quadratsumme zwischen den Individuen und der mittleren Quadratsumme innerhalb der Individuen dividiert durch die Summe der mittleren Quadratsumme zwischen den Individuen und  $(n-1)$  mal der mittleren Quadratsumme innerhalb der Individuen. Eine analoge Formulierung ergibt sich für zweifaktorielle varianzanalytische Modelle.

Der ICC berechnet sich aus den geschätzten Varianzkomponenten. Im einfaktoriellen varianzanalytischen Modell erlaubt der ICC die Bewertung der absoluten Übereinstimmung der wiederholten Messungen. Im zweifaktoriellen Modell erlaubt der ICC die Bewertung der Konsistenz bzw. der absoluten Übereinstimmung – nach Einführung eines Korrekturterms im Nenner des Quotienten – zwischen den Messmethoden (**▶ Übereinstimmung zweier Messmethoden**).

### Literatur

Hartung J, Elpelt B, Klösener KH (1995) Statistik – Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik. Oldenbourg Verlag, München  
Shoukri MM (2004) Measures of interobserver agreement. Chapman & Hall, Boca Raton

## Korrelationskoeffizient nach Bravais-Pearson

**▶ Korrelationskoeffizient nach Pearson**

## Korrelationskoeffizient nach Pearson

R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

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

**Englischer Begriff** Pearson's correlation coefficient

**Definition** Der Korrelationskoeffizient nach Pearson (Pearson-Korrelationskoeffizient) ist ein quantitatives Maß zur Beurteilung der Stärke der Beziehung zwischen 2 stetigen Merkmalen (s. **▶ Merkmal**). Er beschreibt die lineare Komponente des Zusammenhangs zwischen den beiden Merkmalen.

**Beschreibung** Der Pearson-Korrelationskoeffizient ist eine normierte Maßzahl 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  $-1$  im Falle eines exakt negativ linearen Zusammenhangs auftritt.

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-Korrelationskoeffizient einen Wert nahe Null an. Der Pearson-Korrelationskoeffizient zwischen 2 Merkmalen  $X$  und  $Y$  steht in engem Zusammenhang zum Regressionskoeffizienten (**▶ Regressionskoeffizient**) einer linearen Regression (**▶ Regression, lineare**):

Dividiert man das Produkt aus Pearson-Korrelationskoeffizienten und **▶ Varianz** der  $y$ -Werte durch die Varianz der  $x$ -Werte so ergibt sich ein **▶ Schätzer** für den Regressionskoeffizienten. Damit lässt sich aus dem Pearson-Korrelationskoeffizienten der Regressionskoeffizient schätzen und umgekehrt. Als Maß für die Güte der Anpassung, die eine Regression erzielt, dient das sog. Bestimmtheitsmaß, das sich als Verhältnis der Varianz der geschätzten Werte zur Varianz der beobachteten Werte ergibt. Speziell bei der einfachen linearen Regression ist das Bestimmtheitsmaß identisch mit dem Quadrat des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten.

### Literatur

Hartung J, Elpelt B, Klösener KH (1995) Statistik – Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik. Oldenbourg Verlag, München

## Korrelationskoeffizient nach Spearman

R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

**Synonym(e)** Spearman-Rangkorrelationskoeffizient; Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman; Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient

**Englischer Begriff** Spearman's rank correlation coefficient

**Definition** Der Korrelationskoeffizient nach Spearman (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient) ist ein quantitatives Maß zur Beurteilung der Stärke der Beziehung zwischen 2 stetigen oder quantitativ diskreten Merkmalen (► [Merkmal](#)). Er beschreibt die monotone Komponente des Zusammenhangs zwischen den beiden Merkmalen.

**Beschreibung** Der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient berechnet sich analog zum Pearson-Korrelationskoeffizienten (► [Korrelationskoeffizient nach Pearson](#)), wobei anstelle der tatsächlichen Messwerte die Ränge (► [Rang](#)) der Messwerte verwendet werden. Ein Wert von +1 deutet einen streng monoton steigenden Zusammenhang zwischen den Ausprägungen der beiden Merkmale an, während ein Wert von -1 auf einen streng monoton fallenden Zusammenhang hinweist. Je stärker der monoton steigende bzw. fallende Zusammenhang zwischen den Ausprägungen der beiden Merkmale ist, umso stärker nähert der Wert sich +1 bzw. -1. Ist kein monotoner Zusammenhang zwischen den Ausprägungen der beiden Merkmale nachzuweisen, nimmt der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient einen Wert nahe Null an.

### Literatur

Hartung J, Elpelt B, Klösener KH (1995) Statistik – Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik. Oldenbourg Verlag, München

## Kortexolone

► [11-Desoxykortisol](#)

## Kortexon

► [11-Desoxykortikosteron](#)

## Kortikoide

► [Kortikosteroide](#)

## Kortikoliberin

► [Kortikotropin-Releasing-Hormon](#)

## Kortikosteroide

W. Hubl

**Synonym(e)** Corticosteroide; Cortine; Kortikoide; Nebennierenrinden-Hormone

**Englischer Begriff** corticosteroids

**Definition** Als Kortikosteroide werden alle ► [Steroidhormone](#) der Nebennierenrinde bezeichnet.

Nach ihrer vorwiegenden biologischen Aktivität werden die Kortikosteroide in 3 Gruppen eingeteilt:

- Glukokortikoide
- Mineralokortikoide
- Nebennierenrindenandrogene

**Struktur** Die Nebennierenrindenhormone gehören hinsichtlich ihrer Struktur zu den Steroidhormonen. Steroide enthalten als Grundstruktur einen Cyclopentano-Perhydrophenanthren-Kern, der aus 3 Hexanringen und einem Pentanring besteht. Insgesamt enthalten die Nebennierenrindensteroid 19 oder 21 Kohlenstoffatome. Die C19-Steroide gehören zu den Nebennierenrindenandrogenen und die C21-Steroide zu den Gluko- oder Mineralokortikosteroiden.

**Molmasse** Kortisol 362,5 g, Aldosteron 360,5 g, Testosteron 288,4 g, DHEAS 367,5 g, 17-Hydroxyprogesteron 330,5 g, 18-Hydroxykortikosteron 362,5 g, 11-Desoxykortisol 346,5 g, 11-Desoxykortikosteron 330,5 g.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** *Biosynthese der Kortikosteroide* (s. auch die Abbildung im Eintrag ► [Steroidhormone](#)):

| Mineralokortikoide               | Glukokortikoide                     | Androgene                        |
|----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
|                                  | Cholesterin                         |                                  |
|                                  | CYP11A1 (P450 <sub>SCC</sub> ) ↓    |                                  |
|                                  | Pregnenolon                         |                                  |
| 3β-HSD ↓                         | CYP17 (P450 <sub>C17alpha</sub> ) ↓ |                                  |
| Progesteron                      | 17-alpha-Hydroxy-Pregnenolon        | Dehydroepi-Androsteron           |
| CYP21A2 (P450 <sub>C21</sub> ) ↓ | 3-HSD ↓                             | 3β-HSD ↓                         |
| 11-Desoxykortikosteron           | 17-alpha-Hydroxyprogesteron         | Androstendion                    |
| CYP11B (P450 <sub>C11</sub> ) ↓  | CYP21A2 (P450 <sub>C21</sub> ) ↓    |                                  |
| Kortikosteron                    | 11-Desoxykortisol                   |                                  |
| CYP11B2 (P450 <sub>AS</sub> ) ↓  | CYP11B1 (P450 <sub>I1</sub> ) ↓     | CYP11B1 (P450 <sub>C11</sub> ) ↓ |
| Aldosteron                       | Kortisol                            | 11-Hydroxy-Androstendion         |

Die Biosynthese der Steroidhormone erfolgt mit folgenden hochspezifischen Enzymen (CYP = ► **Cytochrom P450**):

- CYP11A1–P450<sub>SCC</sub> („side chain cleavage“; SCC): Cholesterinseitenketten-abspaltendes Enzym
- CYP17–P450<sub>C17alpha</sub>: C17-Hydroxylase
- CYP21A2–P450<sub>C21</sub>: C21-Hydroxylase
- CYP11B1–P450<sub>C11</sub>: C11β-Hydroxylase
- CYP11B2–P450<sub>AS</sub>: Aldosteronsynthetase
- 3β-HSD: 3β-Hydroxysteroiddehydrogenase

**Transport:** Die Steroidhormone werden im Blut mit unterschiedlicher Kapazität bzw. Affinität an Transportproteine, wie z. B. an Transkortin (kortisolbindendes Globulin; CBG), Albumin etc., gebunden.

**Abbau:** Die Steroidinaktivierung erfolgt in der Leber mit einer Reduktion des A-Rings und einer Konjugation mit Glukuronsäure in Position 3. Die gebildeten wasserlöslichen Produkte werden über die Niere ausgeschieden.

**Halbwertszeit** Die Halbwertszeit liegt bei den lebensnotwendigen Kortikosteroiden zwischen 30 (► **Aldosteron**) und 60 Minuten (► **Kortisol**) und beläuft sich bei den anderen Steroidhormonen bis auf 9 Stunden.

**Pathophysiologie** Die Pathophysiologie der Kortikosteroide gliedert sich in die 3 Hauptgruppen:

- Glukokortikoide: ► **Kortisol**
- Mineralokortikosteroide: ► **Aldosteron**
- Androgene: ► **Dehydroepiandrosteronsulfat**

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma, Urin.

**Analytik** ► **Radioimmunoassay**, ► **Enzymimmunoassay**, Lumineszenz-Immunoassay, Flüssigkeits-Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS).

**Referenzbereich** ► **Kortisol**, ► **Aldosteron**, Dehydroepiandrosteron (► **Dehydroepiandrosteronsulfat**), ► **11-Desoxykortisol**, ► **11-Desoxykortikosteron**, ► **Aldosteron-18-Glukuronid**, ► **18-Hydroxykortikosteron**, ► **17-Hydroxyprogesteron**, ► **Tetrahydro-Aldosteron**.

**Bewertung** Die Kortikosteroide gehören zu den lebensnotwendigen Hormonen und besitzen eine hohe diagnostische Relevanz bei Erkrankungen der Nebennierenrinde, die bei den einzelnen Steroidhormonen beschrieben sind (Kortisol, Aldosteron, Dehydroepiandrosteron etc.)

## Literatur

- Allolio B, Arlt W, Bornstein SR et al (2014) Nebennierenrinde und Glucocorticoide. In: Nawroth PP, Ziegler R (Hrsg) Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 51–102
- Bornstein SR, Lehnert H (2014) Nebenniere. In: Lehnert H (Hrsg) Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 233–287
- Gaudl A, Kratzsch J, Ju Bae Y et al (2016) Liquid chromatography quadrupole linear ion trap mass spectrometry for quantitative steroid hormone analysis in plasma, urine, saliva and hair. J Chromatogr A 1464:64–71
- Waldhäusl W, Siegenthaler W (2003) Endokrinium und Stoffwechsel. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

## Kortikotropin

- **Adrenokortikotropes Hormon**

## Kortikotropin-Releasing-Hormon

W. Hubl

**Synonym(e)** CRH; **Corticotropin-freisetzendes Hormon**; **Corticotropin-Releasing Factor (CRF)**; **Kortikoliberin**

**Englischer Begriff** corticotropin-releasing hormone; CRH; corticotropin-releasing factor; CRF

**Definition** CRH bewirkt an den kortikotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens die Synthese und Freisetzung von adrenokortikotropem Hormon (ACTH; ► **Adrenokortikotropes Hormon**). Die Stimulation und Steuerung der CRH-Sekretion erfolgt durch Neurotransmitter (Noradrenalin, Acetylcholin, Serotonin). Andererseits unterliegt die CRH-Sekretion einem negativen Feedbackmechanismus des Kortisols.

**Beschreibung** CRH ist der wichtigste Regulator der ACTH-Sekretion. Seine Polypeptidkette besteht aus 41 Aminosäuren.

Die CRH-Synthese erfolgt vorwiegend im Hypothalamus sowie in Pankreas, Darm und Nebennierenrinde. CRH stimuliert die Synthese von zyklischem AMP und reguliert den intrazellulären Calciumgehalt.

Durch physische und psychische Belastungen, Stress und Operationen wird die CRH-Freisetzung stimuliert, wodurch sekundär vermehrt ACTH und ► [Kortisol](#) ausgeschüttet werden.

## Literatur

- Ilias I, Mastorakos G (2003) The emerging role of peripheral corticotropin-releasing hormone (CRH). *J Endocrinol Invest* 26: 364–371
- Kloet ER (2003) Hormones, brain and stress. *Endocr Regul* 37:51–68
- Vajravelu ME, Tobolski J, Burrows E et al (2015) Peak cortisol response to corticotropin-releasing hormone is associated with age and body size in children referred for clinical testing: a retrospective review. *Int J Pediatr Endocrinol* 2015:22–34

## Kortisol

W. Hubl

**Synonym(e)** 17-Hydroxykortikosteron; Hydrokortison; Kendall's compound F; Reichsteins Substanz M

**Englischer Begriff** cortisol

**Definition** Nebennierenrindenhormon mit Glukokortikoidwirkung.

**Struktur** Preg-4-en-3,20-Dion, C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>.

**Molmasse** 362,5 g.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** *Synthese:* Kortisol wird in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde aus dem Cholesterin gebildet. Hierbei sind verschiedene spezifische Enzyme beteiligt: das Cholesterinseitenketten-abbauende Enzym CYP11A1 (P450SCC) führt zum Pregnenolon, die C-17-Hydroxylase CYP17 (P450C17 $\alpha$ ) bildet das 17- $\alpha$ -Hydroxypregnenolon, die 3 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase 3 $\beta$ -HSD bildet das 17- $\alpha$ -Hydroxyprogesteron, mithilfe der C-21-Hydroxylase CYP21A2 (P450C21) wird 11-Desoxykortisol gebildet und die C-11-Hydroxylase CYP11B1 (P450C11 $\beta$ ) synthetisiert schließlich das Endprodukt Kortisol (s. Syntheschema unter ► [Steroidhormone](#)).

*Transport:* Im Blut ist Kortisol zu 90 % an das hochaffine Transkortin (kortisolbindendes Globulin; CBG) jedoch mit niedriger Kapazität gebunden, und andererseits ist es zu 7 %

an Albumin mit geringer Affinität, aber hoher Kapazität gebunden. Lediglich ca. 3 % des Kortisols liegen in freier, biologisch aktiver Form vor.

*Abbau:* In der Leber erfolgt die enzymatische Reduktion am A-Ring sowie an der Ketogruppe zum Tetrahydrokortisol, das zum wasserlöslichen Glukuronid oder Sulfat verestert und somit im Urin ausgeschieden wird.

**Halbwertszeit** 60 Minuten.

**Funktion – Pathophysiologie** Hyperkortisolismus (Cushing-Syndrom): Als häufige Ursache kommt die bilaterale NNR-Hyperplasie in Betracht als Folge einer ACTH-Überproduktion der Hypophyse (Adenome) oder einer ektopen ACTH-Produktion durch nicht endokrine Tumoren. Als weitere Ursache des Cushing-Syndroms werden Nebennierentumoren (Adenom oder Karzinom) beobachtet. Am häufigsten kommt das Cushing-Syndrom nach iatrogenen Verabreichung von Glukokortikoiden vor.

Unterfunktion der NNR: primäre NNR-Insuffizienz (Morbus Addison) als Folge einer Zerstörung der NNR über 90 %. Als Ursache kommen eine idiopathische Atrophie mit einer Autoimmunerkrankung bzw. eine Tuberkulose in Betracht. Sekundäre NNR-Insuffizienz infolge eines ACTH-Mangels, der selektiv oder mit dem Mangel weiterer Hypophysenhormone auftreten kann.

Adrenogenitales Syndrom: Der 21-Hydroxylase- bzw. in selteneren Fällen der 11 $\beta$ -Hydroxylase-Defekt führen zum Abfall der Kortisolsynthese mit einem Stau der Vorläufer der Biosynthese vor dem jeweiligen Enzymblock (► [17-Hydroxyprogesteron](#) bzw. ► [11-Desoxykortisol](#)).

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Serum, Plasma, Urin.

Speichel: Sammlung mithilfe eines Wattetupfers oder Zellstoffröllchen (5 Minuten Verweildauer im Mund), Zentrifugation, Einfrieren, nochmalige Zentrifugation.

**Probenstabilität** Blut, Serum, Plasma: 20–25 °C und 4–8 °C 7 Tage; Serum, Plasma: –20 °C 3 Monate.

**Präanalytik** Ausgeprägte Tagesrhythmik mit 2- bis 3-fach höheren Werten am Morgen im Vergleich zum Abend bzw. nachts.

Einflussfaktoren: erhöhte Werte bei Stress, in der Gravidität, Estrogenapplikation, Einnahme von Ovulationshemmern, Glukokortikoid-(Prednisolon-)Therapie.

## Analytik

- **Immunoassay:** Chemilumineszenz-Immunoassay, ELISA, RIA

- Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) und Spektrometrie bzw. Fluorometrie, Flüssigkeitschromatographie-Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS)

Referenzmethode: ► [Isotopenverdünnung](#), ► [Gaschromatographie](#), ► [Massenspektrometrie](#).

**Konventionelle Einheit** µg/dL.

**Internationale Einheit** nmol/L.

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit** nmol/L × 0,036 = µg/dL.

**Referenzbereich – Erwachsene** Kortisol in Plasma, Serum, Speichel:

| Entnahmezeitraum | Kortisolkonzentration (nmol/L) |          |
|------------------|--------------------------------|----------|
|                  | Serum, Plasma                  | Speichel |
| 6–10 Uhr         | 140–600                        | 2,0–26,7 |
| 15–18 Uhr        | 70–280                         | 0,4–5,5  |
| 20–24 Uhr        | 20–170                         | 0,2–3,0  |

Kortisol im 24-Stunden-Sammelurin: 50–250 nmol/24 Stunden

**Referenzbereich – Kinder** S. auch Erwachsene.

Kortisolreferenzbereich in Plasma und Serum von Kindern:

| Analyt                                  | Alter            | Kortisolkonzentration (nmol/L) |
|---|------------------|--------------------------------|
| Serum, Plasma<br>(Entnahmezeit 6–9 Uhr) | 1.–7. Tag        | 204–927                        |
|   | 8. Tag–12 Monate | 66–630                         |
|   | 2–15 Jahre       | 69–630                         |
|   | 16–18 Jahre      | 66–800                         |

Kortisolreferenzbereich im Speichel von Kindern:

| Alter       | Kortisolkonzentration im Speichel (nmol/L) |                     |                     |
|-------------|--|---------------------|---------------------|
|             | Entnahmezeit 7 Uhr                         | Entnahmezeit 13 Uhr | Entnahmezeit 19 Uhr |
| 1–4 Wochen  | 20,4–48,3                                  | 11,3–44,1           | 3,3–43,3            |
| 1–12 Monate | 11,3–50,8                                  | 3,3–30,9            | 0,6–9,4             |
| 1–2 Jahre   | 5,8–42,2                                   | 2,2–9,7             | 0,3–3,0             |
| 2–15 Jahre  | 3,0–54,9                                   | 1,1–20,7            | 0,2–8,7             |

**Indikation** Nebennierenrinden-Erkrankungen:

- Hyperkortisolismus: M. Cushing, NNR-Adenom/-Karzinom, ektope ACTH-Produktion
- Hypokortisolismus: M. Addison, sekundäre (hypophysäre, hypothalamische) NNR-Insuffizienz, adrenogenitales Syndrom

**Interpretation** Nebennierenrinden-Erkrankungen:

- Erhöht: M. Cushing, NNR-Adenom/-Karzinom, ektope ACTH-Produktion
- Erniedrigt: M. Addison, sekundäre (hypophysäre, hypothalamische) NNR-Insuffizienz
- Ergänzende Untersuchungen: Dexamethason-Hemmtest bei Verdacht auf M. Cushing, ACTH-Test bei Verdacht auf eine NNR-Unterfunktion, Kortisol im Urin

**Diagnostische Wertigkeit** Basisdiagnostik des Hyper- bzw. Hypokortisolismus.

Weiterführende Differenzialdiagnostik mit ► [ACTH-Test](#) bzw. Funktionstesten.

## Literatur

- Gaudl A, Kratzsch J, Ju Bae Y et al (2016) Liquid chromatography quadrupole linear ion trap mass spectrometry for quantitative steroid hormone analysis in plasma, urine, saliva and hair. *J Chromatogr A* 1464:64–71
- Gröschl M, Rauh M, Dörr HG (2003) Circadian rhythm of salivary cortisol, 17alpha-hydroxyprogesterone, and progesterone in healthy children. *Clin Chem* 49:1688–1691
- Kern W, Fehm HL (2012) Diagnostik von Störungen der kortikotropen Achse. In Thomas L (Hrsg) *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*, 8 TH-Books, Frankfurt am Main S 1786–1802
- Shields GS, Sazma MA, Yonelinas AP (2016) The effects of acute stress on core executive functions: a meta-analysis and comparison with cortisol. *Neurosci Biobehav Rev* 68:651–668

## Kortisol/Kortison-Quotient

W. Hubl

**Synonym(e)** [Urin-Kortisol/Kortison-Quotient](#)

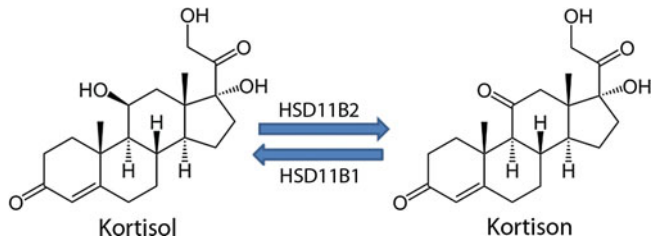
**Englischer Begriff** cortisol/cortisone ratio

**Definition** Der Kortisol/Kortison-Quotient präsentiert das Ausmaß der Inaktivierung des Kortisols zum Kortison in der Nebennierenrinde. Er wird insbesondere zur Bewertung des Trainingszustands von Leistungssportlern angewendet.



**Beschreibung** ▶ **Kortisol** wird in der Nebennierenrinde mithilfe der HSD11B2 (11 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase 2, EC 1.1.1.146) in Kortison (11-Dehydro-17-Hydroxykortikosteron) umgewandelt und damit inaktiviert (vgl. Abbildung), wodurch eine unerwünschte Aktivierung insbesondere des Aldosteronrezeptors verhindert wird. Bei Inaktivierung dieses Enzyms HSD11B2 bildet sich das Krankheitsbild des Pseudohyperaldosteronismus aus.

Umwandlung von Kortisol in Kortison:



Umgekehrt kann Kortison mithilfe der HSD11B1 (11 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase 1) in Kortisol umgewandelt werden (vgl. Abbildung), wodurch der Glukokortikoidrezeptor aktiviert wird. Sportler mit Ausdauertraining (beispielsweise Triathleten) zeigten deutlich niedrigere Kortisol/Kortison-Quotienten mit höheren Inaktivierungsraten des Kortisols in Kortison als untrainierte Personen. Im Gegensatz hierzu konnten bei Athleten mit einem Übertrainingssyndrom ansteigende Kortisol/Kortison-Quotienten beobachtet werden.

Eine seltene genetische Störung der Synthese der 11 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ 1 führt zum Kortisonreduktasemangel. Dadurch wird über einen Kortisolabfall die ACTH-Stimulation der Nebennierenrinde angeregt, wodurch es zum Anstieg der adrenalen Androgene kommt. Hierdurch kann es zur Ausbildung der Krankheitsbilder einer Pseudopubertät, einer Hyperandrogenämie sowie polyzystischer Ovarien kommen. Die Diagnose kann mithilfe eines Abfalls des Kortisol/Kortison-Quotienten erkannt werden.

Im Gegensatz hierzu liegt bei der vererbten oder erworbenen Form des apparenten Mineralokortikoid-Exzess-Syndroms (AME-Syndrom) ein HSD11B2-Mangel vor, wodurch es zur manifesten Hypertonie mit Hypokaliämie kommt. Der Nachweis der verminderten Inaktivierung von Kortisol gelingt mit der Bestimmung des Kortisol/Kortison-Quotienten. Es kommt zum Anstieg dieses Quotienten.

## Literatur

- Quinkler M (2014) Mineralokortikoidhypertonie. In: Lehnert H (Hrsg) Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Thieme-Verlag, Stuttgart, S 236
- Riepe FG (2010) Nebenniere. In: Hiort O, Danne T, Wabitsch M (Hrsg) Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 365–391
- Rouveix M, Duclos M, Gouarne C et al (2006) The 24 h urinary cortisol/cortisone ratio and epinephrine/norepinephrine ratio for monitoring training in young female tennis players. *Int J Sports Med* 27:856–863

## Kortisol-Stimulation

▶ **ACTH-Test**

## Kortisol-Suppression

▶ **Dexamethason-Test**

## Kortisol-Tagesprofil

W. Hubl

**Synonym(e)** **Cortisol-Tagesprofil**

**Englischer Begriff** cortisol diurnal profile; circadian rhythm of cortisol

**Definition** Testung der Tagesschwankungen der Kortisolkonzentration im Blut, die bei gesunden Personen am Morgen am höchsten liegt und am Abend auf etwa 50 % und nachts auf ca. 20 % des Morgenwertes abfällt. Bei Patienten mit Cushing-Syndrom ist diese Tagesrhythmik des Kortisols aufgehoben.

**Durchführung** Blutentnahmen zur Kortisolbestimmung (▶ **Kortisol**) zwischen 6–10, 15–18 und 20–24 Uhr.

Speichel: Sammlung mithilfe eines Wattetupfers oder Zellstoffröllchen (5 Minuten Verweildauer im Mund), Zentrifugation, Einfrieren, nochmalige Zentrifugation.

**Struktur** ▶ **Kortisol**.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** ▶ **Kortisol**.

**Halbwertszeit** ▶ **Kortisol**.

**Referenzbereich – Erwachsene** S. Tabelle unter „Referenzbereich – Kinder“.

**Referenzbereich – Kinder** 1.–7. Lebensjahr: Kortisol im Serum 204–927 nmol/L.

Kinder ab 8. Lebensjahr: Kortisol im Serum wie Erwachsene (s. Tabelle).

Referenzbereich:

| Entnahmezeitraum | Kortisolkonzentration (nmol/L) |          |
|------------------|--------------------------------|----------|
|                  | Serum, Plasma                  | Speichel |
| 6–10 Uhr         | 140–600                        | 2,0–26,7 |
| 15–18 Uhr        | 70–280                         | 0,4–5,5  |
| 20–24 Uhr        | 20–170                         | 0,2–3,0  |

**Indikation** Diagnose des Cushing-Syndroms.

**Kontraindikation(en)** Keine.

**Nebenwirkung(en)** Keine.

**Diagnostische Wertigkeit** Der Kortisol-Tagesrhythmus kann durch psychische und physische Stressereignisse verfälscht werden. Schwere Allgemeinerkrankungen können ebenfalls zur Aufhebung der zirkadianen Tagesrhythmik führen. Aus diesen Gründen besitzt das Kortisol-Tagesprofil nur eine sehr eingeschränkte diagnostische Relevanz.

## Literatur

- Miller R, Stalder T, Jarczok M (2016) The CIRCORT database: reference ranges and seasonal changes in diurnal salivary cortisol derived from a meta-dataset comprised of 15 field studies. *Psychoneuroendocrinology* 73:16–23
- Orth DN (1995) Medical progress – Cushing’s syndrome. *N Engl J Med* 332:791–803

## Kortison

- ▶ [Kortisol](#)
- ▶ [Kortisol/Kortison-Quotient](#)

## Kossel, Albrecht

H. Fiedler

**Lebensdaten** Albrecht Kossel (auch Ludwig Karl Martin Leonhard Albrecht Kossel) war deutscher Mediziner und Physiologe, geboren 1853 in Rostock, gestorben 1927 in Heidelberg. Im Medizinstudium in Straßburg wurde er besonders beeinflusst von ▶ [Hoppe-Seyler, Felix](#). Nach seiner Promotion 1878 wurde er dessen Assistent. 1883 wurde er von

E. Du Bois-Reymond zum Direktor der Chemischen Abteilung des Instituts für Physiologie in Berlin berufen. Ab 1895 war er Ordinarius des Lehrstuhls für Physiologie in Marburg und nach 1901 in Heidelberg. Nach seiner Emeritierung hat er bis zu seinem Tod das Institut für Proteinforschung in Heidelberg geleitet.

**Verdienste** In seiner wissenschaftlichen Arbeit konzentrierte sich Kossel auf die Chemie von Geweben und Zellen und besonders auf den Zellkern. Bereits 1869 hatte Friedrich Miescher das „Nuclein“ in Eiterzellen entdeckt. Kossel spaltete diese Substanz in Proteine und Nichtproteine. In den Histonen und Protaminen entdeckte und quantifizierte er die Hexonbasen Arginin, Lysin und Histidin (sowie Agmatin in Fischsperma) und nutzte dazu das Kossel-Kutscher- oder Silber-Baryt-Verfahren (später durch die Flavianat-Methode ergänzt). Er untersuchte und charakterisierte die Arginase. In der Nukleinsäurefraktion isolierte er mit zahlreichen Mitarbeitern die 5 Purin- und Pyrimidinbasen sowie Xanthin und Hypoxanthin und synthetisierte Theophyllin. Er legte damit die Grundlagen für die Doppelhelixstruktur der DNA.

Kossel war ein hervorragender Lehrer und hat viele deutsche und ausländische Wissenschaftler ausgebildet. Seine Emeritierung 1918 wurde von den enttäuschten Studenten verhindert, er durfte noch bis 1927 die Vorlesung „Physiologische Chemie“ halten. Kossel erhielt 1910 den Nobelpreis in Physiologie und Medizin für seine Forschungen in Zellbiologie und die chemische Zusammensetzung des Zellkerns und der Nukleinsäuren.

## Literatur

- Jones ME (1953) Albrecht Kossel. A biographical sketch. *Yale J Biol Med* 26:80–97
- Kossel A (1910) Nobel lecture. The chemical composition of the cell nucleus
- Kossel A (1921) Leitfaden für Medizinisch-chemische Kurse, 8. Aufl. Fischer’s Medizinische Buchhandlung H. Kornfeld, Berlin

## Kosten

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Definition** Kosten, die der einzelnen Analyse direkt zugeordnet werden können, heißen direkte, jene, die aus dem Analysenumfeld resultieren, heißen indirekte Kosten.

**Beschreibung** Die direkten Kosten einer Analyse umfassen die Kosten für die unmittelbar beteiligten Personen, Reagenzien, Verbrauchsmaterialien und Geräte entsprechend ihrem

Einsatz bei der Untersuchung. Zu den indirekten Kosten gehören z. B. die Kosten für Arbeitsraum, Strom, Wasser, Reinigung, Datenverarbeitung. Direkte und indirekte Kosten ergeben zusammen die Vollkosten.

## Literatur

Gibitz HJ, Ashly P, Barclay J et al (1993) Guidelines for cost analysis of analysers in clinical laboratories. In: Haeckel R (Hrsg) Evaluation methods in laboratory medicine. VCH, Weinheim, S 277–294

---

## Kostenstellenstatistik

O. Colhoun

**Synonym(e)** Leistungsstatistik nach Kostenstellen

**Englischer Begriff** cost centre statistics

**Definition** Datenaufbereitung für einen definierten Zeitraum in der ► **Labor-EDV** mit dem obersten Sortierkriterium „Kostenstelle“.

**Beschreibung** In den Stammdaten der Labor-EDV wurde für jeden Einsender eine Kostenstelle hinterlegt. In der statistischen Aufbereitung vergangener Zeiträume können mit dem obersten Sortierkriterium der Kostenstelle dann beliebig weiter untergliederte Statistiken (Unterteilung nach Einsendern, nach ► **Parameter**, nach Tarifziffern) vorgenommen werden.

---

## KO-Tropfen

T. Arndt

**Synonym(e)** Date-rape-Drogen; KO-Mittel; Vergewaltigungsdrogen(-tropfen)

**Englischer Begriff** knockout drops; date-rape-drugs

**Definition** Mittel zur unbemerkten Verabreichung von Drogen- und/oder Betäubungsmitteln mit dem Ziel, das Opfer zeitweilig in einen willen- und wehrlosen Zustand zu versetzen und das Erinnerungsvermögen auszuschalten. Von besonderer Bedeutung sind heute ► **γ-Hydroxybuttersäure (GHB)** und Butyrolakton (GBL).

**Beschreibung** KO-Mittel werden gewöhnlich im Zusammenhang mit Raub- und Sexualdelikten eingesetzt. Durch die Beimengung zu alkoholischen Getränken wird eine additive oder potenzierte Wirkung angestrebt.

Im Vordergrund stehen folgende Wirkstoffe:

- Antihistaminika (► **Diphenhydramin** und Doxylamin)
- ► **Benzodiazepine** (grundsätzlich alle, insbesondere jedoch: Flunitrazepam, Triazolam, Alprazolam, Lorazepam, Lormetazepam, Midazolam)
- ► **γ-Hydroxybuttersäure** („liquid ecstasy“, GHB, γ-Butyrolacton, GBL)
- Neuroleptika (Haloperidol [► **Butyrophenone**], Clozapin)
- Kurzzeitnarkotika (► **Ketamin**)

Der Nachweis der Substanzen in Blut und Urin erfolgt z. T. mit immunologischen Verfahren bzw. mit Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS; ► **Gaschromatographie**) oder Flüssigkeitschromatographie-(Tandem)-Massenspektrometrie (LC-MS, LC-MS/MS; ► **Massenspektrometrie**). Die Untersuchungen sollten stets in einem forensisch-toxikologischen Labor durchgeführt werden.

## Literatur

Schütz H (1999) Screening von Drogen und Arzneimitteln mit Immunoassays. Wissenschaftliche Verlagsabteilung Abbott GmbH, Wiesbaden

---

## Kovarianz

R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

**Englischer Begriff** covariance

**Definition** Die Kovarianz ist ein Maß für die gemeinsame Variabilität und lineare Abhängigkeit zwischen 2 Merkmalen:

$$s_{xy} = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}) \times (y_i - \bar{y})$$

## Literatur

Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

---

## KP

- ▶ Kollagenpeptidase

---

## Kp<sup>a</sup>-Antigen

- ▶ Kell-Blutgruppensystem

---

## Kp<sup>b</sup>-Antigen

- ▶ Kell-Blutgruppensystem

---

## Krallenfrosch

- ▶ Schwangerschaftstest nach Aschheim und Zondek

---

## Krankenhaus-Informationssystem

- ▶ KIS

---

## Krankheitserkennung

- ▶ Diagnose, medizinische

---

## Kratom

T. Arndt

**Synonym(e)** *Mitragyna speciosa*

**Englischer Begriff** kratom

**Definition** Thailändischer Name für den Kratombaum *Mitragyna speciosa* Korth., dessen Blätter vielfältige Alkaloide mit z. T. opiat- und kokainähnlichen Wirkungen enthalten.

**Beschreibung** von Konsum, Wirkstoffen, Pharmakologie, Metabolismus/Ausscheidung und Analytik:

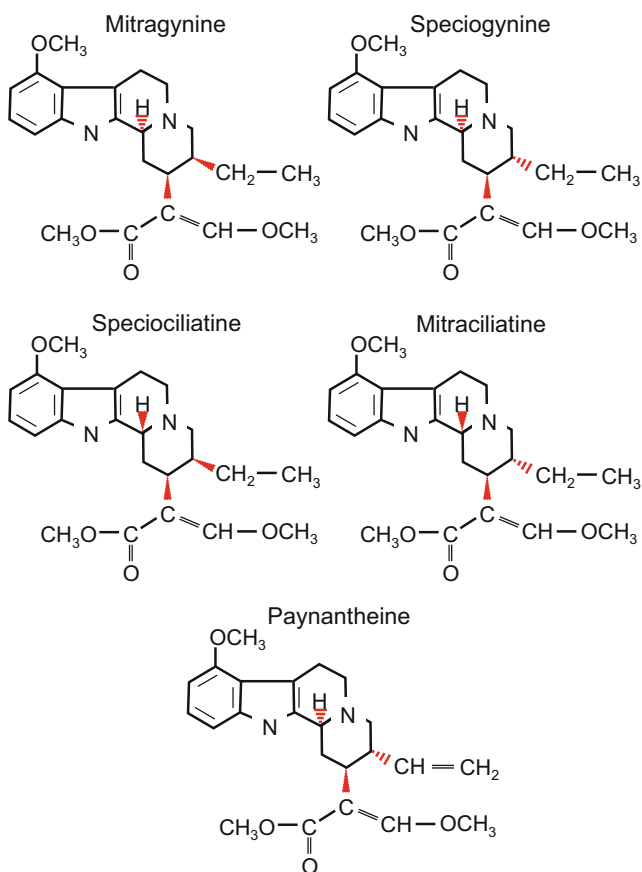
**Konsum** Der Konsum von Kratombaumblättern zur Vermeidung von Ermüdungserscheinungen bei schwerer Arbeit oder auch zur Behandlung von Opiatabhängigen ist in den südostasiatischen Ländern gut dokumentiert. Aufgrund der narkotisierenden Wirkungen ist Kratom in Thailand seit 1943, in Australien seit 2005 sowie in einigen weiteren Ländern, nicht jedoch in Deutschland, verboten. Kratom wird in Form getrockneter Blätter oder daraus hergestellter Pulver sowie in Kräutermischungen angewandt, zumeist geräuchert, geraucht oder als Teeaufguss getrunken, in den Ursprungsländern auch wie ▶ **Kath** gekaut.

**Wirkstoffe** Kratom enthält ca. 25 Alkaloide. Ihr prozentualer Anteil in den Blättern ist stark vom Standort der Pflanze abhängig. So enthalten Blätter des thailändischen Kratombaums ca. 66 % Mitragynin, jene der malaysischen Unterart dagegen nur ca. 12 %. Weitere Alkaloide sind z. B. Paynanthein (8,6 %), Speciogynin (6,6 %), Speciociliatin (0,8 %) sowie Spuren von Hydroxymitragynin. Die nachfolgende Abbildung zeigt die Strukturformeln einiger *Mitragyna speciosa* Korth.-Alkaloide mit dem relativen Anteil in thailändischen Pflanzen: Mitragynin (66%), seine Diastereomere Speciogynin (6,6 %) und Speciociliatin (0,8 %) sowie Paynanthein, das quantitativ zweitwichtigste Alkaloid (8,6 %). Eine Orientierung der Molekülgruppe in die Ebene hinein wird durch ein gestricheltes Dreieck, eine Orientierung aus der Ebene heraus durch ein ausgefülltes Dreieck angezeigt.

**Pharmakologie** Diese Variabilität erschwert die Aufklärung der Pharmakologie von Kratomprodukten. Mitragynin und Hydroxymitragynin (zwei  $\mu$ -Opioidrezeptor-Agonisten) gelten als wesentlich für Kratomeffekte, die durch den Rezeptorantagonisten Naloxon unterdrückt werden können. Daneben sollen 5-HT<sub>2a</sub>- und postsynaptische  $\alpha_2$ -adrenerge Rezeptoren an der Wirkung von Mitragynin beteiligt sein. Schon wenige Gramm Kratomblätter wirken innerhalb weniger Minuten und bis zu 1–1,5 Stunden stimulierend. Nach oraler Gabe von 50 mg Mitragynin traten Schwindel, Koordinationsstörungen und Muskelzittern ein. Regulärer Kratomkonsum kann zu Abhängigkeit, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Verstopfung und Hyperpigmentierung führen.

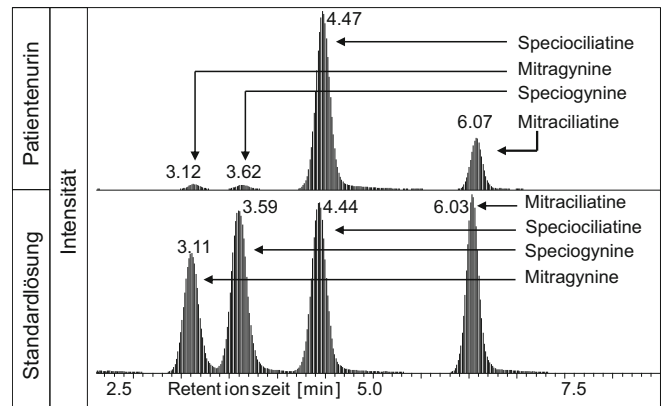
**Metabolismus/Ausscheidung** Die Kratomalkaloide unterliegen einem ausgeprägten Phase-1- und Phase-2-Metabolismus mit Esterspaltung, O-Desmethylierung und Konjugationsreaktionen. Im Urin werden eine Vielzahl an Metaboliten ausgeschieden, aber auch die jeweiligen Muttersubstanzen.

**Analytik** Der Nachweis von Kratomalkaloiden in Blut, Haaren oder hauptsächlich Urin erfolgt zumeist mit GC-MS oder LC-MS/MS (Immunoassays/Teststreifen sind derzeit nicht verfügbar). Die Alkaloide Mitragynin, Speciogynin, Speciociliatin und Mitraciliatin sind Stereoisomere bzw. Diastereomere, d. h., sie haben die gleiche Strukturformel (Konstitution) und Summenformel ( $C_{23}H_{30}N_2O_4$ , Molmasse 398,50 g) und unterscheiden sich nur durch die räumliche Anordnung (Konfiguration) der Atome. Die vier Diastereomere Mitragynin, Speciogynin, Speciociliatin und Mitraciliatin bilden in massenspektrometrischen Analysenverfahren identische Fragmente (GC-MS, LC-MS) und auch Massenübergänge (LC-MS/MS). Eine richtige Zuordnung der Signale zu dem jeweiligen Alkaloid ist deshalb nur bei ausreichender chromatographischer Trennung möglich.



Die nachfolgende Abbildung zeigt die chromatographische Trennung und den Nachweis von Kratomalkaloiden in einem Patientenurin (modifiziert aus Arndt et al. 2011). Hier dominiert Speciociliatin (und nicht Mitragynin) das Ausscheidungsspektrum.

Da Kratomprodukte mitunter mit weiteren Wirkstoffen wie z. B. O-Desmethyltramadol versetzt werden, kann ein breiter angelegtes Drogenscreening im jeweils konkreten Fall erforderlich sein.



## Literatur

- Arndt T, Claussen U, Güssregen B, Schröfel S, Stürzer B, Werle A, Wolf G (2011) Kratom alkaloids and O-desmethyltramadol in urine of a „Krypton“ herbal mixture consumer. *Forensic Sci Int* 208:47–52
- EMCDDA (ohne Datumsangabe) Kratom (Mitragyna speciosa) drug profile. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/kratom>. Zugegriffen am 07.07.2017
- Takayama H (2004) Chemistry and pharmacology of analgesic indole alkaloids from the Rubiaceae plant, Mitragyna speciosa. *Chem Pharm Bull* 52:916–928

## Kreatin

T. Arndt

**Synonym(e)** Creatin

**Englischer Begriff** creatine

**Definition** Organische Säure, die in Form des Kreatinphosphats ein Energiespeicher des Muskels ist.

**Struktur** Summenformel  $C_4H_9N_3O_2$ .

**Molmasse** 131,13 g.

**Beschreibung** Kreatin (von griech. kreas = Fleisch) wurde im Jahr 1834 von Eugène Chevreul als Bestandteil der Fleischbrühe entdeckt.

Kontraktion und Relaxation des Muskels sind ATP-abhängige Prozesse, d. h. von der bei der Hydrolyse von ATP zu ADP und Phosphat freigesetzten Bindungsenergie abhängig. Dabei ist der ATP-Vorrat des Muskels begrenzt. Er muss durch Mobilisierung der Energiereserven im Glykogen (Muskel und Leber) und in den Triglyzeriden (Fettgewebe) regeneriert werden. Diese Stoffwechselwege sind angesichts ihrer Komplexität jedoch relativ zeitaufwendig und deshalb

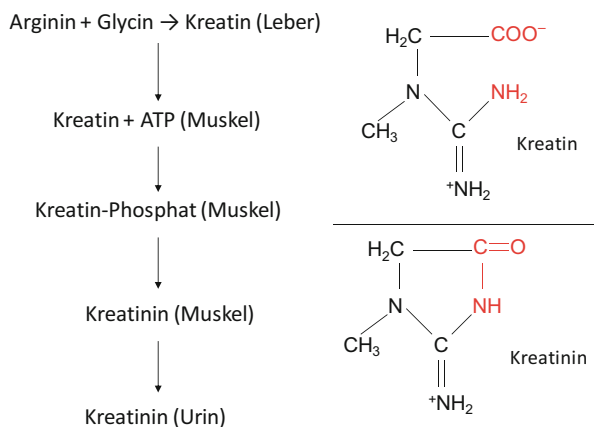


für eine schnelle Anpassung der Energiebereitstellung im Muskel an einen erhöhten Energiebedarf zu langsam.

Zur schnellen Energie-(ATP-)Bereitstellung dient das u. a. in Leber und Nieren aus L-Arginin und S-Adenosylmethionin gebildete Kreatin. Die Muskelzellen sind aufgrund des Fehlens des hierzu ebenfalls erforderlichen Enzyms Transmethylase nicht in der Lage, Kreatin zu synthetisieren. Dieses wird aus dem Blut aufgenommen und unter Verbrauch von (in der Erholungs- oder Ruhephase ausreichend vorliegendem) ATP zu Kreatinphosphat phosphoryliert. Bei erhöhtem Energiebedarf wird unter Wirkung des Enzyms ▶ [Kreatinkinase](#) Kreatinphosphat in Kreatin und Phosphat gespalten. Die dabei freigesetzte Bindungsenergie steht schnell für die Muskelarbeit zur Verfügung, während Phosphat und ADP unter Wirkung desselben Enzyms in der Ruhephase ATP rückbilden.

95 % des Körperkreatins befinden sich im Skelettmuskel. Eine nicht unerhebliche Menge des täglichen Kreatinbedarfs stammt aus der Nahrung (Fleisch, Fisch). Im Kraftsport wird Kreatin nicht selten zur Verbesserung der Energieversorgung und damit des Wachstums des Skelettmuskels eingenommen. Ob dies sinnvoll und gesundheitlich unbedenklich ist, bleibt umstritten.

Endo- und exogenes Kreatin werden zu ▶ [Kreatinin](#) abgebaut. (s. Abbildung)



Unter Kreatineinnahme ist die Urin-Kreatininausscheidung deshalb kein Maß der Muskelmasse und kann nicht für die Erkennung einer Urinverdünnung herangezogen werden. Tatsächlich können unter diesen Bedingungen trotz reduzierter Muskelmasse oder trotz erheblicher In-vivo-Urinverdünnung normale Urin-Kreatininkonzentrationen oder -tagesausscheidungen vorliegen.

Da die Quelle des Urin-Kreatinins nachträglich analytisch nicht feststellbar ist, kann hierdurch eine Urinmanipulation in Form einer In-vivo-Verdünnung zur Umgehung eines positiven Drogennachweises nicht erkannt und stattdessen ein normal konzentrierter (und damit unauffälliger) Urin vorge-täuscht werden. Eine wässrige Urinfarbe kann ein Hinweis auf eine Urinverdünnung sein.

Angeborene Defekte der Kreatinsynthese können durch den Nachweis von Guanidinoessigsäure in Körperflüssigkeiten diagnostiziert werden.

## Literatur

Heinrich PC, Müller M, Graeve L (Hrsg) (2014) Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie, 9. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg, S 796–798

## Kreatinin

W. G. Guder

### Englischer Begriff creatinine

**Definition** Kreatinin entsteht als Abbauprodukt des Kreatins im Muskel. Es entsteht durch katalysierte Dehydratation während der Abgabe von Kreatinphosphat aus dem Muskel an den Extrazellulärraum.

**Struktur** Cyclisches Anhydrid des Kreatins (Methylguanidinoessigsäure),  $C_4N_3OH_8$  (s. Abb. im Stichwort ▶ [Kreatin](#)).

**Molmasse** 113,12 g.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Kreatin wird in Leber und Niere synthetisiert und in Skelett- und Herzmuskel transferiert, wo es als Kreatinphosphat und freies Kreatin vorliegt. Ca. 1–2 % des Kreatins wird in Form des Dehydrats Kreatinin täglich abgebaut bzw. ausgeschieden. Durch seine niedrige Molmasse ist Kreatinin frei filtrierbar und wird daher nahezu vollständig renal eliminiert. Daneben kann es zu einem kleinen Teil renal sezerniert werden. Nur bei Niereninsuffizienz stellt neben der renalen Ausscheidung die Ausscheidung über das Kolon und die Galle einen zunehmenden Anteil.

**Halbwertszeit** Im Blut: 2–3 Minuten.

**Funktion – Pathophysiologie** Kreatinin im Plasma hat keine bekannte physiologische Funktion. Seine Konzentration ist linear abhängig von der Muskelmasse. Darüber hinaus wird es bei gekochtem Fleisch über die Nahrung aufgenommen. Die physiologische Quelle des Kreatinins ist eine dehydrierende Reaktion beim Austritt eines Teils des Kreatins über die Muskelzellmembran in den Extrazellulärraum. Da man Kreatin in Kreatinin durch Erhitzen umwandeln kann, ging man bisher von einer nicht enzymatischen Umwandlung in vivo aus. ▶ [Kreatin](#) ist jedoch im Blut bei

Körpertemperatur stabil. Darüber hinaus wurde in Membranen des Muskels eine katalytische Dehydrierung durch ein membrangebundenes Enzym nachgewiesen.

Die Elimination von Kreatinin aus dem Kreislauf geschieht nahezu ausschließlich durch glomeruläre Filtration und zu ca. 10–25 % durch tubuläre Sekretion. Bei Verminderung der glomerulären Clearance kommt es zu einem logarithmischen Anstieg des Kreatinins im Plasma. Ab einer Konzentration von 3 mg/dL (265 µmol/L) ist der Anteil der tubulären Sekretion auf über 60 % der Elimination angestiegen, weshalb eine Berechnung der Clearance aus dem Plasmakonzentration wesentlich zu hohe Ergebnisse liefert.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Kreatinin kann aus Serum und Plasma (Heparin-, EDTA-, Citrat-; unter Berücksichtigung der Verdünnung) gemessen werden. Urin (24- oder 6-Stunden-Sammelurin) dient als Material zur Berechnung der renalen (glomerulären) Clearance. Sonstige Exsudate und andere Körperflüssigkeiten werden auf Kreatinin nur untersucht, um die Abwesenheit von Urin zu prüfen.

**Probenstabilität** Kreatinin ist im Vollblut über 2–3 Tage stabil und steigt danach an (teilweise Pseudokreatinin). Im Plasma/Serum ist Kreatinin 7 Tage bei Raum- und Kühlschranktemperatur, 3 Monate im gefrorenen Zustand stabil. Im Urin wurden Stabilitäten von 2 Tagen bei Raumtemperatur, 6 Tagen bei 2–8 °C und 6 Monaten bei –20 °C gemessen.

**Präanalytik** ► **Einflussgrößen:** Die Abhängigkeit des Kreatinins von der Muskelmasse bedingt, dass erhöhte Muskelmasse, z. B. bei Boxern, Bodybuildern und anderen Sportlern auch ohne Verminderung der glomerulären Clearance erhöht sein kann. Dies ist auch der Grund für die Alters- und Geschlechtsunterschiede der Normalbereiche. Der Verzehr großer Mengen gekochten Fleisches erhöht ebenfalls vorübergehend die Konzentration von Kreatinin.

**Störgrößen:** Bei Anwendung der Jaffe-Methode (► **Jaffe-Reaktion**) ist seit Langem bekannt, dass Ketonkörper und damit Hungerzustände und diabetische Stoffwechsellage zur Erhöhung des Messergebnisses führen. Manche Medikamente reagieren ebenfalls mit der Jaffe-Reaktion positiv (Cephalosporinderivate, Nitrofurantoin). Bei der enzymatischen Methode wurde eine Erhöhung bei Ikterus beobachtet durch Interferenz mit Bilirubin. Auch Hämolyse über 500 mg/L und Lipämie >20 g/L wirken steigernd auf die Bestimmung von Kreatinin. Demgegenüber kann eine hohe Dosis von Ascorbinsäure (Vitamin C) senkend auf die enzymatische Methode wirken. Dies ist vor allem bei Messungen im Urin relevant.

**Analytik** Seit der Entdeckung des Kreatinins durch Justus von Liebig wurden chemische Methoden zur Messung dieses Metaboliten angewandt. Von diesen hat sich die von Jaffe

beschriebene Reaktion mit Pikrinsäure als Routinemethode bis heute gehalten. Sie wird meist in der Modifikation der kinetischen Reaktion angeboten.

Von den seit den 1970er-Jahren entwickelten enzymatischen Methoden hat sich die enzymatische Methode mit Kreatininase und Detektion mit der ► **Trinder-Reaktion** (PAP) durchgesetzt.

Als Referenzmethode auch bei der externen Qualitätskontrolle dient die ► **Massenspektrometrie** mit ► **Isotopenverdünnung**. Ein Vergleich der derzeit gebräuchlichen Methoden mit der Referenzmethode ergaben bis zu 0,3 mg/dL niedrigere Werte für die der Referenzmethode ähnlichen Ergebnisse im Vergleich mit der kinetischen Jaffe-Methode. Dies wird teilweise mit einer sog. kompensierten Kalibration versucht auszugleichen.

**Konventionelle Einheit** mg/dL im Plasma/Serum, g oder mg/L im Urin.

**Internationale Einheit** µmol/L im Plasma/Serum und anderen Körperflüssigkeiten.

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit** konv. (mg/dL) × 88,4 = SI-Einheit (µmol/L)(Plasma/Serum), konv. (g/L) × 8840 = µmol/L (Urin).

**Referenzbereich – Frauen** <84 µmol/L (<0,95 mg/dL enzymatisch).

Morgenurin: 260–2170 mg/L.

**Referenzbereich – Männer** <104 µmol/L (<1,17 mg/dL enzymatisch).

Morgenurin: 390–2590 mg/L.

**Referenzbereich – Kinder** Enzymatisch bestimmt mit Kreatinin plus (Roche):

| Alter       | Kreatininkonzentration |        |
|-------------|------------------------|--------|
|             | mg/dL                  | µmol/L |
| 1–14 Tage   | <0,88                  | <77    |
| 2–12 Monate | <0,39                  | <34    |
| 1–3 Jahre   | <0,35                  | <31    |
| 4–7 Jahre   | <0,47                  | <42    |
| 8–13 Jahre  | <0,53–0,77             | <47–68 |

**Indikation** Kreatinin wird bei Erwachsenen im Rahmen der Basisuntersuchung zum Ausschluss einer Verminderung der glomerulären Clearance angefordert.

Zur Messung der glomerulären Clearance (► **Clearance, glomeruläre**) aus dem Serum/Plasma-Wert mithilfe der ► **Cockcroft-Gault-Formel** oder daraus abgeleiteter Formeln. Messung der Clearance aus der Ausscheidungsrate im Sammelurin.

Im Urin bei manchen Messungen als Maß für die Urinkonzentration (z. B. bei Urinproteinen).

**Interpretation** Jede Erhöhung der Kreatininkonzentration ist als Hinweis auf eine reduzierte glomeruläre Filtrationsrate zu deuten. Mithilfe verschiedener Rechenformeln (► [Kreatinin-Clearance](#); MDRD-Formel) kann aus der Plasma/Serumkonzentration auf die Clearance geschlossen werden. Vorher müssen andere Einflussgrößen und Störgrößen, die eine erhöhte Kreatininkonzentration verursachen oder vortäuschen, ausgeschlossen werden (s. Präanalytik).

**Diagnostische Wertigkeit** Seit ihrer Einführung als Messgröße zur Erfassung einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate hat die Bestimmung des Plasma/Serum-Kreatinins eine feste Rolle im Rahmen der internistischen Untersuchung gehabt. Zum Ausschluss und zur Früherkennung einer reduzierten Nierenfunktion war es in allen Empfehlungen zur Erfassung der Nierenfunktion eingebunden. Erst die Entwicklung spezifischer Messverfahren und der Referenzmethode haben die lange bekannten Limitierungen der Bestimmung bewusst gemacht. Diese umfassen:

- Kreatinin wird neben der Filtration auch tubulär sezerniert.
- Bei niedriger Muskelmasse wird eine Reduktion der glomerulären Clearance erst unterhalb 50 mL/min angezeigt. Dies trifft vor allem für ältere Patienten wie z. B. Diabetiker über 60 Jahre zu.
- Erhöhte Muskelmasse, vermehrte Fleischzufuhr und systemische Erkrankungen mit Abbau von Muskelmasse erhöhen die Konzentration von Kreatinin, ohne dass die glomeruläre Clearance reduziert ist.

Da diese Nachteile auch durch noch so differenzierte Rechenformeln, die den Körperumfang, das Geschlecht und das Alter berücksichtigen, nicht kompensiert werden, ist nach besseren Markern gesucht worden. Nachdem exogene Marker (Inulin, Iohexol) wegen der aufwendigen Durchführung keinen breiten Eingang in die Klinik gefunden haben und nuklearmedizinische Verfahren nur gezielt eingesetzt werden, ist derzeit ► [Cystatin C](#) als beste Alternative nach Standardisierung und klinischer Evaluation soweit, dass man eine Reduktion der Bedeutung der Kreatininbestimmung voraussetzen kann.

## Literatur

- Arndt T (2007) Urin-Kreatinin-Konzentration: Kenngröße zur Prüfung auf Probenverwertbarkeit? Kritische Überlegungen aus ca. 25.000 Urin-Kreatininbestimmungen in einem klinisch-chemischen Labor. *Toxichem Krimtech* 74(2):94–99
- Panteghini M (2008) Enzymatic assays for creatinine: time for action. *Scand J Clin Lab Invest* 68(Suppl 241):84–88

## Kreatinin bei Kindern

- [Schwartz-Formel](#)

## Kreatininbestimmung, chemische

- [Jaffe-Reaktion](#)

## Kreatinin-Clearance

W. G. Guder

**Synonym(e)** [Endogene Kreatinin-Clearance](#)

**Englischer Begriff** creatinine clearance

**Definition** Die Kreatinin-Clearance beschreibt die Rate der renalen Clearance (glomerulären Filtration und tubuläre Sekretion) des endogenen Moleküls ► [Kreatinin](#). Sie umfasst bei richtiger Messung zu ca. 80 % die glomeruläre Filtration und zu 20 % die tubuläre Sekretion.

**Funktion – Pathophysiologie** ► [Clearance, glomeruläre](#).

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Je nach angewandter Methode Plasma/Serum allein mit Berechnung der Clearance oder zeitlich definierter Sammelurin mit einer Plasma-/Serumprobe am Ende der Sammelperiode. Die höchste Sicherheit gibt der 24-Stunden-Sammelurin.

**Probenstabilität** ► [Kreatinin](#).

**Präanalytik** ► [Kreatinin](#).

**Analytik** ► [Kreatinin](#).

Aus den Messwerten im Plasma/Serum und Sammelurin wird die Clearance berechnet nach der Formel:

$$\text{Clearance [mL/min]} = \frac{C_U \times V_U}{C_P \times SZ_{\min}}$$

Dabei ist  $C_U$  die Konzentration,  $V_U$  das Volumen des Sammelurins (mL),  $C_P$  die Konzentration im Plasma/Serum und  $SZ_{\min}$  die Sammelzeit (min).

Von Cockroft und Gault (► [Cockroft-Gault-Formel](#)) wurde die Gleichung eingeführt, welche die Abschätzung der Clearance allein aus dem Serum-/Plasmapwert ( $C_p$ ) erlaubt und dabei neben Geschlechtsunterschieden die Muskelmasse über das Körpergewicht (KG) berücksichtigt:

$$\text{Clearance [mL/min]} = \frac{(140 - \text{Alter [Jahre]}) \times \text{KG [kg]}}{C_p \times 72}$$

Bei Frauen wird das Ergebnis mit 0,85 multipliziert unter der Annahme der geringeren Muskelmasse am Körpergewicht.

Bei Kindern wurde von Schwartz die Körperoberfläche und die Länge als Maß für die Muskelmasse eingeführt und damit die Clearance auf eine Normaloberfläche eines Erwachsenen bezogen (1,73 m<sup>2</sup>):

$$\text{Clearance [mL/min/1,73 m}^2] = \frac{0,55 \times \text{Körperlänge [cm]}}{C_p}$$

Bei Neugeborenen und Säuglingen im ersten Lebensjahr wird der Faktor 0,43 statt 0,55 eingesetzt.

Im Jahr 2000 wurde von der MDRD („modification of diet in renal disease“) Study Group eine Formel erarbeitet, die ähnlich neben dem Alter Geschlechtsunterschiede berücksichtigt. Nach Anwendung einer referenzmethodenbasierten Kreatininbestimmung wurde die Formel ab 2006 korrigiert und der Faktor für Männer auf 175, für Frauen auf 130 reduziert. Für Menschen mit schwarzer Hautfarbe wurde der größeren Muskelmasse wegen ein höherer Faktor (212) empfohlen.

$$\text{Clearance [mL/min]} = \left( \begin{array}{l} \text{Mann : 175} \\ \text{Frau : 130} \end{array} \right) \times C_p^{-1,154} \times (\text{Alter [Jahre]})^{-0,203}$$

**Konventionelle Einheit** mL/min und bei Kindern normalisiert auf 1,73 m<sup>2</sup>.

**Referenzbereich – Erwachsene** ► [Clearance, glomeruläre](#).

**Referenzbereich – Kinder** ► [Clearance, glomeruläre](#).

**Diagnostische Wertigkeit** ► [Kreatinin](#).

Ein Expertenkreis der europäischen Nephrologen hat die MDRD-Formel für den täglichen Gebrauch empfohlen. Dabei waren die Fehlerquellen beim Urinsammeln und weitere Limitierungen durch Sekretion des Kreatinins und bei fehlender Muskelmasse sowie bei Kindern bewusst. Auch die bei Kindern angewendeten Formeln sind unter Berücksichtigung der Referenzmethode für Kreatinin kaum noch anwendbar (► [Schwartz-Formel](#)). Wegen der geringen Altersabhängigkeit wird für Kinder ► [Cystatin C](#) empfohlen. Auch für Erwachsene wird eine Kombination mit Cystatin C empfohlen.

## Literatur

- Coresh J, Auguste P (2008) Reliability of GFR formulas based on serum creatinine, with special reference to the MDRD study equation. *Scand J Clin Lab Invest* 68(Suppl 241):30–38
- Delange JR (2008) How to establish glomerular filtration rate in children. *Scand J Clin Lab Invest* 68(Suppl 241):46–51
- Grubb A, Nyman U, Björk J (2012) Improved estimation of glomerular filtration rate (GFR) by comparison of eGFRcystatinC and eGFRcreatinine. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 72:73–7.
- Levey AS, Coresh J, Greene T et al (2007) Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 53:766–772
- Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth ST (2009) New equation to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 20:629–37

## Kreatinin-Clearance aus Serumkreatinin

► [Cockroft-Gault-Formel](#)

## Kreatinkinase

K. J. Lackner und D. Peetz

**Synonym(e)** [Creatinphosphokinase](#); [Creatinkinase](#); [CK](#)

**Englischer Begriff** creatine kinase

**Definition** Kreatinkinase (CK) ist ein intrazelluläres Enzym des Energiestoffwechsels, das reversibel Phosphatgruppen zwischen ADP und ATP überträgt.

**Struktur** Kreatinkinase ist ein dimeres Molekül bestehend aus Kombinationen der Monomere M (Muskulatur), B (Gehirn, „brain“) und Mi (Mitochondrien). Die Monomere sind aus jeweils ca. 360 Aminosäuren aufgebaut und enthalten Thiolgruppen. In humanen Geweben finden sich die 3 zytoplasmatischen Isoenzyme CK-MM, CK-MB und CK-BB sowie in den Mitochondrien CK-MiMi. Durch post-synthetische Modifikationen entstehen zusätzlich die Isoformen CK-MM<sub>3</sub>, CK-MM<sub>2</sub> und CK-MM<sub>1</sub> sowie CK-MB<sub>2</sub> und CK-MB<sub>1</sub> (► [Kreatinkinase-Isoformen](#)). In Form von Makro-CK (► [Makrokreatinkinase](#)) tritt CK-BB an Immunglobulin G oder A gebunden auf (Makro-CK Typ 1). CK-MiMi kann bei Freisetzung ins Blut als Oligomer auftreten (Makro-CK Typ 2).

**Molmasse** Jedes CK-Monomer weist eine Molmasse von ca. 40 kDa auf, die Dimere von ca. 80 kDa. Die Molmasse von Makro-CK-Formen beträgt >200 kDa.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Die Genorte für die CK-Synthese liegen für die B-Untereinheit auf dem langen Arm des Chromosoms 14 (14q32), für die M-Untereinheit auf dem langen Arm des Chromosoms 19 (19q13). In der Herz- und Skelettmuskulatur wird vornehmlich CK-MM synthetisiert („Skelettmuskelform“). CK-MM ist für ca. 97 % der Gesamt-CK-Aktivität im Blut verantwortlich. Daneben wird in beiden Geweben CK-MB gebildet. Da der relative Anteil von CK-MB in der (geschädigten) Herzmuskulatur höher als in der Skelettmuskulatur ist, wird CK-MB auch als „Myokardform“ bezeichnet. Das ursprünglich im Gehirn gefundene Isoenzym CK-BB wird auch in der glatten Muskulatur von Blase, Darm, Prostata, Uterus in den Gefäßwänden synthetisiert. In Mitochondrien werden 2 Formen von CK-MiMi synthetisiert, eine Muskelsarkomer-spezifische und eine ubiquitär vorkommende Form.

CK unterliegt im Blut postsynthetischen Modifikationen, die zu CK-Varianten (Isoformen) führen. So werden von der Gewebeform der CK-MM (CK-MM<sub>3</sub>) sukzessive die C-terminalen Lysinreste der M-Ketten abgespalten, sodass die Varianten CK-MM<sub>2</sub> und CK-MM<sub>1</sub> entstehen. Von der M-Untereinheit der Gewebeform der CK-MB (CK-MB<sub>2</sub>) wird ebenfalls ein Lysinrest abgespalten, es entsteht CKMB<sub>1</sub>. CK ist relativ instabil und wird im Blut durch Oxidation und Bildung interner Disulfidbrücken zwischen Thiolgruppen inaktiviert. Die Metabolisierung des Enzyms erfolgt hauptsächlich über Lebermakrophagen.

**Halbwertszeit** 18 Stunden (CK-MM), 12 Stunden (CK-MB), 5 Stunden (CK-BB), 4 Stunden (CK-MiMi).

**Funktion – Pathophysiologie** Die Muskulatur benötigt zur schnellen Überbrückung der Energieversorgung eine ATP-Reserve, die in Form von Kreatinphosphat zur Verfügung steht. In der Kreatinkinasereaktion wird aus Kreatinphosphat ATP generiert:



Das Gleichgewicht der Reaktion liegt im leicht sauren Milieu des Muskelzytosols auf der Seite der ATP-Bildung, sodass ein konstanter ATP-Pool gewährleistet werden kann. Die Regeneration des ► [Kreatin](#) zu Kreatinphosphat erfolgt in Ruhephasen der Muskulatur im Mitochondrium mittels CK-MiMi. Über die Energiebereitstellung in der Muskulatur hinaus hat die CK auch eine allgemeinere Funktion im Transfer von energiereichen Phosphatgruppen von den Mitochondrien zu Orten der Nutzung im Zytoplasma. So findet man CK

auch in Geweben mit hohem Energiebedarf, wie z. B. den distalen Nierentubuli.

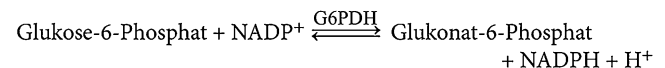
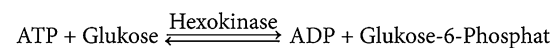
Nach akuter Schädigung der Herz- oder Skelettmuskulatur kommt es zu einem Anstieg der CK-Aktivität im Blut, die bei 50 % der Patienten nach 4–6 Stunden pathologische Werte erreicht. Bei ausreichend großer Gewebsschädigung zeigen alle Patienten nach 8–24 Stunden pathologische Werte. Das Konzentrationsmaximum wird nach 12–24 Stunden erreicht. Nach 48–72 Stunden fallen die Werte wieder in den Referenzbereich ab.

Makro-CK Typ 1 wird häufig bei älteren Menschen (bis zu 10 % der älteren Frauen) beobachtet und besitzt keinen Krankheitswert. Makro-CK Typ 2 wird dagegen bei schwerer Gewebsschädigung (Tumoren, Leberzirrhose, Lyell-Syndrom, schweren kardiovaskulären Erkrankungen) aus den Mitochondrien frei gesetzt.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Serum, Plasma.

**Präanalytik** Moderne Testmethoden weisen eine hohe analytische Stabilität gegenüber Hämolyse, Hyperbilirubinämie und Lipämie auf. Entsprechende Grenzwerte sind den Herstellerangaben zu entnehmen.

**Analytik** Kinetische Bestimmung bei 37 °C nach Empfehlung der International Federation of Clinical Chemistry:



CK = Kreatinkinase, G6PDH = Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase

Durch Zugabe von *N*-Acetylcystein wird die CK vor Oxidation geschützt und inaktivierte CK während der Inkubationsphase reaktiviert (Reaktivierungszeit). Der Abbau von ATP durch Adenylatkinase aus Erythrozyten, Leber, Muskulatur oder Thrombozyten wird durch Inhibition des Enzyms durch Zugabe von AMP und Diadenosinpentaphosphat verhindert. Eine mögliche Interferenz durch Calciumionen wird durch Zugabe von EDTA inhibiert.

**Konventionelle Einheit** U/L.

**Internationale Einheit** µkat/L.

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit** U/L × 0,0167 = µkat/L.

**Referenzbereich – Frauen** <167 U/L.



**Referenzbereich – Männer** <190 U/L.

**Referenzbereich – Kinder** 1 Tag: <712 U/L; 2–5 Tage: <652 U/L; 6 Tage – 6 Monate: <295 U/L; 7–12 Monate: <203 U/L; 1–3 Jahre: <228 U/L; 4–6 Jahre: <149 U/L; 7–12 Jahre: weibl. <154 U/L, männl. <247 U/L; 13–17 Jahre: weibl. <123 U/L, männl. <270 U/L.

**Indikation** Diagnose und Verlaufsbeobachtung von Herz- und Skelettmuskelerkrankungen, Therapiekontrolle bestimmter Tumorformen.

**Interpretation** Beim akuten Myokardinfarkt werden maximale CK-Aktivitätskonzentrationen von 7500 U/L beobachtet. Darüber hinausgehende Werte weisen auf eine zusätzliche Skelettmuskelbeteiligung hin (z. B. Reanimation). Bei akuten Schädigungen der Skelettmuskulatur können CK-Aktivitäten weit über 5000 U/L beobachtet werden, bei Myositiden und Rhabdomyolyse Werte von weit über 20.000 U/L.

Chronische Schädigungen der Skelettmuskulatur weisen eine konstante CK-Erhöhung auf und dynamische Veränderungen innerhalb einiger Stunden sind selten. Die höchsten CK-Aktivitäten werden dabei bei der Duchenne-Muskeldystrophie beobachtet (>25.000 U/L).

Bei Proben mit Makro-CK kann die gemessene CK-Aktivität sowohl im Referenzbereich liegen (insbesondere Makro-CK Typ 1) als auch eine konstant erhöhte Aktivität aufweisen. Diagnostisch wegweisend ist in diesen Fällen der zeitliche Verlauf ohne Dynamik der Messwerte und ein (über 25 %) erhöhter CK-MB-Anteil.

**Diagnostische Wertigkeit** Die ursprünglichen Hauptindikationen der CK beim akuten Koronarsyndrom (AKS) haben durch die zunehmende Verbreitung von Troponin- und CK-MB-Konzentrationsbestimmung erheblich an Wertigkeit verloren. Aktuelle Empfehlungen der internationalen Gesellschaften für Kardiologie sehen daher die Bestimmung von CK beim AKS nicht mehr vor (► [Troponin](#)). Zur Diagnose und Verlaufsbeurteilung von Skelettmuskelerkrankungen ist die CK jedoch weiterhin der Marker der Wahl.

## Literatur

- Brancaccio P, Lippi G, Maffulli N (2010) Biochemical markers of muscular damage. *Clin Chem Lab Med* 48:757–767
- Schumann G, Bonora R, Ceriotti F et al (2002) IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37°C. Part 2. Reference procedure for the measurement of catalytic activity concentration of creatine kinase wATP: creatine N-phosphotransferase (CK), EC 2.7.3.2x. *Clin Chem Lab Med* 40:635–642
- Thomas L (Hrsg) (2012) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 8. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main

## Kreatinkinase-Isoenzyme

► [Kreatinkinase](#)

## Kreatinkinase-Isoformen

K. J. Lackner und D. Peetz

**Synonym(e)** [Kreatinkinase-Varianten](#)

**Englischer Begriff** creatine kinase isoforms

**Definition** Durch postsynthetische Abspaltung C-terminaler Lysinreste aus CK-MM und CK-MB entstehende CK-Isoformen.

**Beschreibung** CK unterliegt im Blut postsynthetischen Modifikationen, die zu CK-Varianten (Isoformen) führen. So werden von der Gewebeform der CK-MM (CK-MM<sub>3</sub>) sukzessive die C-terminalen Lysinreste der M-Ketten abgespalten, wodurch die Varianten CK-MM<sub>2</sub> und CK-MM<sub>1</sub> entstehen. Von der M-Untereinheit der Gewebeform der CK-MB (CK-MB<sub>2</sub>) wird ebenfalls ein Lysinrest abgespalten, es entsteht CKMB<sub>1</sub>. Eine Quantifizierung der Isoformen ist durch hochspannungselektrophoretische Auftrennung möglich.

**Analytik** Die Kreatinkinase-Isoenzyme können auf Celluloseacetatfolie oder Agarosegel elektrophoretisch aufgetrennt werden. Anschließend kann eine fluorimetrische Visualisierung der Banden mit dem CK-Aktivitätsreagenz erfolgen, da das in dieser Reaktion gebildete NADPH<sub>2</sub> Fluoreszenzeigenschaften aufweist. Insgesamt lassen sich mit dieser Methode die Isoenzyme und Varianten (► [Kreatinkinase](#)) CK-MM<sub>3</sub>, CK-MM<sub>2</sub> und CK-MM<sub>1</sub>, CK-MB<sub>2</sub> und CK-MB<sub>1</sub> sowie CK-BB unterscheiden. Wenn im Serum Makro-CK vorliegt, ist eine Unterscheidung in Makro-CK Typ 1 und 2 möglich, wenn die Proben mit inhibierenden Anti-CK-MB-Antikörpern vorbehandelt wird.

**Bewertung** Die Bestimmung der CK-MB-Isoformen ist theoretisch von gewisser praktischer Bedeutung für die Diagnose des akuten Myokardinfarkts. Im normalen Plasma liegen die beiden Varianten CKMB<sub>2</sub> (Gewebsform) und CK-MB<sub>1</sub> (postsynthetische Variante im Blut) im Verhältnis 1:1 vor. Bei Freisetzung von CKMB<sub>2</sub> aus geschädigten Myokardgewebe verschiebt sich das CKMB<sub>2</sub>:CKMB<sub>1</sub>-Verhältnis von 1:1 zu 2:1 innerhalb von 2–4 Stunden nach dem myokardialen Ereignis. Diese Verschiebung ist auch dann bereits schon nachweisbar, wenn sich die CK-MB-Plasmakonzentra-

tion noch im Referenzbereich befindet. Das CKMB<sub>2</sub>:CKMB<sub>1</sub>-Verhältnis ist somit ein Frühmarker der myokardialen Schädigung. Eine Ratio von >1,5:1 gilt als diagnostisches Kriterium. Wenn 6 Stunden nach dem Ereignis eine Ratio von 1:1 ermittelt wird, kann ein Myokardinfarkt sicher ausgeschlossen werden. Da sich das CKMB<sub>2</sub>:CKMB<sub>1</sub>-Verhältnis innerhalb von 18–30 Stunden wieder normalisiert, ist die Bestimmung theoretisch als Reinfarktmarker einsetzbar. Die hohen technischen und zeitlichen Anforderungen der Analytik sowie die Verfügbarkeit anderer Methoden (v. a. der Troponine) verhindern jedoch eine Anwendung dieses Verfahrens in der Routinediagnostik. Daneben führen auch Skelettmuskelschädigungen zu einem Anstieg des CKMB<sub>2</sub>:CKMB<sub>1</sub>-Verhältnisses.

## Literatur

Roberts R (1998) Early diagnosis of myocardial infarction with MB CK isoforms. *Clin Chim Acta* 272(1):33–45

## Kreatinkinase-MB

K. J. Lackner und D. Peetz

**Synonym(e)** Creatinphosphokinase Isoenzym MB; Creatinkinase-MB; CK-MB

**Englischer Begriff** creatine kinase MB

**Definition** Kreatinkinase-MB (CK-MB) ist ein intrazelluläres Isoenzym der Kreatinkinase (► [Kreatinkinase](#)).

**Struktur** ► [Kreatinkinase](#).

**Molmasse** Ca. 80 kDa.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** ► [Kreatinkinase](#).

**Halbwertszeit** 12 Stunden.

**Funktion – Pathophysiologie** Beim Gesunden liegt der Anteil von CK-MB an der Gesamt-CK in allen Organen bei <5 %. In der vorgeschädigten Herzmuskulatur kommt es zu einem Anstieg des CK-MB-Anteils auf 25–50 %. Dieses hat man sich früher für die Diagnostik des Myokardinfarktes zunutze gemacht.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Serum, Plasma.

**Präanalytik** Die Testmethoden weisen eine hohe analytische Stabilität gegenüber Hämolyse, Hyperbilirubinämie und Lipämie auf. Entsprechende Grenzwerte sind den Herstellerangaben zu entnehmen.

**Analytik** CK-MB-Aktivität: Immunionhibitionstest; CK-MB-Konzentration (Masse): Immunoassay.

**Konventionelle Einheit** U/L (Aktivität), µg/L (Konzentration).

**Internationale Einheit** µkat/L (Aktivität).

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit** U/L × 0,0167 = µkat/L.

**Referenzbereich** CK-MB-Aktivität: <6 % der CK-Gesamtaktivität (Aktivität); CK-MB-Konzentration (Masse): herstellerabhängig.

**Indikation** Mit der Etablierung der (hochsensitiven) Troponine für die Diagnose und Verlaufsbeobachtung von Herzerkrankungen (► [Troponin](#)) besteht keine Indikation mehr für die Messung von CK-MB bei kardialen Erkrankungen. Auch Skelettmuskelerkrankungen können über die gleichzeitige Bestimmung von Gesamt-CK und Troponin ausreichend differenziert werden, sodass die CK-MB-Bestimmung nur noch Ausnahmeindikationen vorbehalten ist.

**Diagnostische Wertigkeit** Aktuelle Empfehlungen der internationalen Gesellschaften für Kardiologie sehen die Bestimmung von CK-MB beim akuten Koronarsyndrom nicht mehr vor (► [Troponin](#)).

## Literatur

Saenger AK, Jaffe AS (2008) Requiem for a heavyweight: the demise of creatine kinase-MB. *Circulation* 118:2200–2206

## Kreatinkinase-Varianten

► [Kreatinkinase-Isoformen](#)

## Krebserzeugende Arbeitsstoffe (Kategorien 1–3)

► [EKA-Wert](#)

## Krebsgene, aktivierte

### ► Onkogen

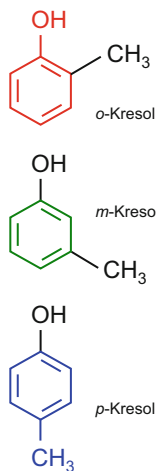
## Kresol(isomere)

T. Arndt

**Synonym(e)** Cresol(isomere); Hydroxytoluol(isomere); Methylphenol(isomere)

**Englischer Begriff** cresols

**Definition** Kresole sind am Benzolring methylierte Stellungsisomere des Phenols (s. Abbildung).



**Beschreibung** Unter dem Begriff Kresole werden *ortho*-Kresol (*o*-Kresol, kristallin-flüssig, Schmelztemperatur (ST) 30 °C), *meta*-Kresol (*m*-Kresol, flüssig, ST 11–12 °C) und *para*-Kresol (*p*-Kresol, kristallin, ST 35,5 °C) zusammengefasst. Die Summenformel ist jeweils C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O, die Molmasse 108,14 g. Sie finden als Desinfektionsmittel, Lösungsmittel und Industriechemikalien breite Anwendung.

Die Abbildung zeigt *o*-Kresol, *m*-Kresol und *p*-Kresol als methylierte Stellungsisomere des Phenols (rote Grundstruktur), hydroxylierte Stellungsisomere des Toluols (blaue Grundstruktur) sowie methylierte und hydroxylierte Stellungsisomere des Benzols (grüne Grundstruktur).

Kresole wirken ätzend und toxisch. Akute Intoxikationen können Muskelschwäche, Gastrointestinalbeschwerden, Kopfschmerzen, Kreislaufkollaps und Tod bewirken, eine chronische Exposition Verdauungsstörungen, Haut-, Leber- und Nierenschädigungen. Kresole gelten als krebserzeugende bzw. vermutlich krebserzeugende Stoffe (MAK-BAT-Werte-Liste 2017 [DFG 2017], Kategorie 3A).

Kresole werden inhalativ und transdermal resorbiert, in der Leber glukuronidiert oder sulfatiert und überwiegend als Konjugate (ca. 95 %) mit dem Harn ausgeschieden. Unter physiologischen Bedingungen fanden sich im Urin 20–200 mg/L *p*-Kresol, das aus der bakteriellen Besiedlung des Darms stammen soll. *m*- und *o*-Kresol sind unter Normalbedingungen im Urin nicht nachweisbar.

Erhöhter Kresolmengen im zeitnah oder nach dem Schichtende aufgefangenen Spontanurin gelten als Beleg für eine Kresolexposition. Als Anhalt für einzuleitende Schutzmaßnahmen gilt ein ► **Biologischer Leitwert** (BLW) von 200 mg/L (Summe der Kresolisomere nach Hydrolyse). Eine erhöhte Kresolausscheidung kann auch nach einer Toluolexposition vorliegen, da geringe Mengen Toluol (blaue Struktur in der Abbildung) zu Kresolen abgebaut werden.

Die Analyse der Kresole erfolgt mit HPLC oder GC-MS nach enzymatischer Spaltung der Kresolglukuronide. *p*-Kresol war im Urin 4 Tage bei Raumtemperatur und 3 Monate bei –4 °C stabil, alle 3 Isomere 7 Monate bei –20 °C (Baselt 2014).

Suizidal Kresolintoxikierte zeigten ca. 2–3 Stunden nach Ingestion Kresol-Plasmakonzentrationen von ca. 10–150 mg/L, in anderen Fällen bis zu 11.000 mg/L Kresol im Urin (Baselt 2014). Als toxische Plasmakonzentration werden für „Cresol“ (vermutlich alle Isomere) ab ca. 50 mg/L, als komatös-letal ab 120 mg/L angegeben (Schulz et al. 2012).

## Literatur

- Baselt RC (2014) Disposition of toxic drugs and chemicals in man, 10. Aufl. Biomedical Publications, Seal Beach, S 530–532
- DFG (2017) MAK- und BAT-Werte-Liste 2017. Mitteilung 53 der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Wiley-VCH, Weinheim
- O’Neil MJ, Heckelman PE, Koch CB, Roman KJ (Hrsg) (2006) The MERCK index, 14. Aufl. Merck, New York
- Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A (2012) Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1000 drugs and other xenobiotics. Crit Care 16:R136

## Kresolphthalein-Komplex-Methode

### ► Calcium

## Kreuzimmunelektrophorese

### ► Immunelektrophorese, zweidimensionale nach Clarke und Freeman

---

## Kreuzprobe

- ▶ Serologische Verträglichkeitsprobe

---

## Kreuzprodukt

- ▶ Odds Ratio

---

## Kreuzreaktivität

H. Fiedler

**Englischer Begriff** cross reactivity

**Definition** Kreuzreaktivität ist die Bindung eines Antikörpers an 2 unterschiedliche Antigene, die über ein identisches oder sehr ähnliches Bindungsepitop verfügen. In der Immunologie spricht man von Kreuzimmunität. Bei Enzymen wird die Mitreaktion von mit dem Substrat verwandten Molekülen als analytische ▶ **Unspezifität** bezeichnet.

**Beschreibung** Substanzen mit gleichen oder ähnlichen Epitopen (Determinanten) zeigen Interferenzen bei Antikörperreaktionen. Bei Immunoassays (ELISA, RIA) werden die Interferenzen als prozentuale Kreuzreaktivität bezeichnet und als Massenverhältnis von Analyt zu interferierender Substanz bei einer 50 %igen Verdrängung des markierten Antigens berechnet. Sandwich-Assays haben meist eine geringere Kreuzreaktivität, besonders für Polypeptide. Störende Substanzen sind endogene Moleküle („digitoxin-like substances“), Metabolite des Analyten (Triiodessigsäure für T3-Bestimmung) oder Zufuhr von Medikamenten (Prednisolon kann Kortisolwert um ca. 30 % erhöhen). Sandwich-Assays mit monoklonalen Antikörpern für Fänger und Markierung kann zu Hyperspezifität führen, indem diagnostisch wichtige Varianten nicht erfasst werden, wie die Bestimmung von HCG bei Gravidität oder Hodentumoren oder die von PTH bei Niereninsuffizienz.

Störend sind Kreuzreaktionen besonders auch bei serologischen Tests, wie zwischen *Borrelia burgdorferi* und *Treponema pallidum*. Andererseits sollen die in der ersten Stufe eingesetzten Tests gegen Borrelien die Antigenheterogenitäten zwischen *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* und *B. afzelii* erfassen. Innerhalb einer Erregerspezies können durch die Kreuzreaktivität gegenüber einem bestimmten Antikörper (Immuns Serum) sog. Serotypen unterschieden werden. Die Kreuzreaktivitäten von monoklonalen Antikörpern

sind bei guter Auswahl wesentlich niedriger als die von polyklonalen Antikörpern.

Die Auslösung einer Autoimmunreaktion kann durch eine Kreuzreaktion zwischen Epitopen eines Erregers und Substanzen des Wirts erfolgen (molekulare Mimikry, Immunkomplexkrankheiten, Serumkrankheit):

- Hohe Sequenzhomologie zwischen Erreger und Wirt (Heat-shock-Proteine).
- Zufällige Epitopengemeinsamkeit unterschiedlicher Proteine (M-Protein von *Streptococcus pyogenes* mit Epitopen auf menschlichem Herzmuskel oder *Helicobacter pylori* mit CD15). Oft beruht die Kreuzreaktivität auf identischen Kohlenhydratstrukturen („cross-reactive carbohydrate determinants“, CCDs).

Kreuzreaktivität erschwert auch die Allergiediagnostik.

## Literatur

- Ingrand J, Naudin C (1993) Special aspects in immunoanalysis. In: Haeckel R (Hrsg) Evaluation methods in laboratory medicine. VCH, Weinheim, S 117–139
- Selby C (1999) Interference in immunoassay. Ann Clin Biochem 36:704–721

---

## Kreuztabelle

- ▶ Vierfeldertafel

---

## Kreuzweise Überlagerung

- ▶ Crossing over

---

## Krim-Kongo-Fieber-Viren

W. Stöcker

**Synonym(e)** Hämorrhagisches-Krim-Kongo-Fieber-Viren

**Englischer Begriff** Crimean Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV)

**Beschreibung des Erregers** Familie: *Bunyaviridae*; Gattung: *Nairovirus*; Spezies: Hämorrhagisches-Krim-Kongo-Fieber-Virus. Einzelsträngiges Minusstrang-RNA-Genom, dreisegmentig, behüllt, Durchmesser 80–120 nm.

**Erkrankungen** Hämorrhagisches Krim-Kongo-Fieber.

Verbreitung: Ost- und Südosteuropa, Zentralasien, indischer Subkontinent, Afrika, mittlerer Osten.

Vektor: Zecken, vor allem *Hyalomma*-Arten.

Ansteckung: Auch durch Kontakt mit infektiöser Körperflüssigkeit und Gewebe oder durch Bluttransfusion und Organtransplantation möglich.

Wirt: Nutz- und Wildtiere (Wiederkäuer, Hasen), Mensch.

Risikogruppen: In der Landwirtschaft oder in Schlachthöfen tätige Personen, Camper, medizinisches Personal.

Klinik: plötzlich auftretendes hohes Fieber und grippeähnliche Symptomatik, Abdominalgie, Petechien, Hämorrhagien, Hepatitis mit Lebersversagen, neuropsychiatrische und kardiovaskuläre Veränderungen, Enzephalitis. Letalität zwischen 2–50 %.

Therapie und Prophylaxe: nur symptomatische Behandlung möglich, in Einzelfällen wirkt die orale oder intravenöse Einnahme von Ribavirin. Bisher gibt es keinen Impfstoff.

Prävention: Schutz vor Zeckenbiss, Bekämpfung der Vektoren, Vermeidung des Kontakts mit infizierten Individuen, strikte Isolation der Patienten.

**Analytik** Das Arbeiten mit dem Erreger erfordert ein Laboratorium der biologischen Sicherheitsklasse 4.

**Direktnachweis:** Virusnachweis aus dem Blut mittels RT-PCR (► [PCR \(Polymerase-Kettenreaktion\)](#)) oder Virusanzucht in Zellkultur.

**Serologie:** Bestimmung spezifischer Antikörper (IgG, IgM) im Serum: indirekter Immunfluoreszenztest (IIFT, ► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)), ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay \(ELISA\)](#), Hämagglutinationshemmtest. In einem neuentwickelten IIFT werden rekombinante Antigene zur Detektion von Antikörpern gegen das CCHFV-Glykoprotein (GPC) und das CCHFV-Nukleoprotein (N) der Virusmembran eingesetzt.

**Untersuchungsmaterial – Probenstabilität** Untersucht werden Blut oder Blutbestandteile, Liquor oder Biopsiematerial. Die Proben sollten bei +4 °C bis +8 °C aufbewahrt und transportiert werden. **Direktnachweis:** innerhalb von 24 Stunden durchführen. **Kulturen:** innerhalb von 6 Stunden anlegen.

**Serologie:** Serum oder Plasma sind für den Nachweis der Antikörper bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Diagnostische Wertigkeit** Zur vollständigen Diagnostik gehört der Nachweis sowohl von Virusbestandteilen als auch spezifischer Antikörper – in bestimmten Krankheitsphasen lässt sich nur mit einem der beiden diagnostischen Prinzipien das Vorliegen einer spezifischen Infektion beweisen. Die Ver-

mehrung in der Zellkultur und die sich anschließende positive spezifische Immunreaktion ebenso wie eine reaktive PCR beweisen die Anwesenheit der Viren. Im negativen Fall kann die Infektion aber nicht ausgeschlossen werden, insbesondere da der Organismus bereits innerhalb weniger Tage spezifische Antikörper bildet, die das Virus neutralisieren.

**Direktnachweis:** Während der ersten 5 Krankheitstage möglich. Die Virusanzucht benötigt 4–7 Tage, ist wenig sensitiv und nur in Laboratorien der höchsten Sicherheitsstufe erlaubt.

**Serologie:** Spezifische Antikörper erscheinen im Serum ab dem 6. Krankheitstag. Die Serumdiagnostik hat auch epidemiologische Bedeutung. Spezifische IgM-Antikörper können 4 Monate lang und spezifische IgG-Antikörper noch 5 Jahre nach Infektion nachweisbar sein. Der Einsatz rekombinanter Proteine als Zielantigene steigert die diagnostische Kompetenz für die Erkennung CCHFV-spezifischer Antikörper.

Differenzialdiagnostik: andere virusbedingte hämorrhagische Fiebererkrankungen (Rift-Valley-Fieber [► [Rift-Valley-Fieber-Viren](#)], Dengue-Fieber [► [Dengue-Viren](#)], Lassa-Fieber, Ebola- und Marburg-Fieber), sonstige Infektionen, die mit Hämorrhagie einhergehen können (Rickettsiosen, Leptospirosen, Läuserückfallfieber, Malaria, Meningokokken-Infektionen).

Durch die Verordnung zur Anpassung der Meldepflichten nach dem Infektionsschutzgesetz an die epidemische Lage (IfSG-Meldepflicht-Anpassungsverordnung), die am 01.05.2016 in Kraft getreten ist, wurde die Meldepflicht für Labore nach § 7 Abs. 1 Satz 1 Infektionsschutzgesetz (IfSG) auf den direkten oder indirekten Nachweis von ► [Chikungunya-Viren](#), ► [Dengue-Viren](#), ► [West-Nil-Fieberviren](#), ► [Zika-Viren](#) und sonstige Arboviren ausgedehnt, soweit der Nachweis eine akute Infektion anzeigt. Darüber hinaus können allgemeine nicht erreger- oder krankheitsspezifische Meldepflichten bestehen.

**Literatur**

- Bente DA, Forrester NL, Watts DM, McAuley AJ, Whitehouse CA, Bray M (2013) Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. *Antiviral Res* 100:159–189
- Flick R, Whitehouse CA (2005) Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Curr Mol Med* 5(8):753–760
- Mardani M, Keshtkar-Jahromi M (2007) Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Arch Iran Med* 10(2):204–214
- Papa A, Sidira P, Larichev V, Gavrilova L, Kuzmina K, Mousavi-Jazi M, Mirazimi A, Ströher U, Nichol S (2014) Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Greece. *Emerg Infect Dis* 20(2):288–290
- Vanhomwegen J, Alves MJ, Županc TA, Bino S, Chinikar S, Karlberg H, Korukluoğlu G, Korva M, Mardani M, Mirazimi A, Mousavi M, Papa A, Saksida A, Sharifi-Mood B, Sidira P, Tsergouli K, Wölfel R, Zeller H, Dubois P (2012) Diagnostic assays for Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Emerg Infect Dis* 18(12):1958–1965
- Vorou R, Pierroutsakos IN, Maltezou HC (2007) Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Curr Opin Infect Dis* 20(5):495–500



## Kristalle im Urin

► Harnsediment

## Kritische Differenz

► Differenz, kritische

## Kryofibrinogen

T. Stief

**Englischer Begriff** cryofibrinogens

**Definition** Kryofibrinogene sind in der Kälte präzipitierende Proteinkomplexe aus ► [Fibrinogen](#)/► [Fibrin](#).

**Beschreibung** Im Gegensatz zu ► [Kryoglobuline](#) findet sich Kryofibrinogen nicht im Serum. Fibrinogen-Kryopräzipitate (nicht aber Fibrinthrombi) lösen sich bei Erwärmung wieder auf und werden durch ► [Thrombin](#) zur Gerinnung gebracht. Kryofibrinogenämien finden sich insbesondere bei Tumoren, Nekrosen, akuten oder chronischen Entzündungen, bei lymphoproliferativen Erkrankungen und bei Autoimmunerkrankungen. Kryofibrinogene können zu Nekrosen in den Akren führen. Für die Diagnostik sollten Serum und Citratplasma gewonnen und bei einer Temperatur von 37 °C gehalten werden. Aliquote werden für 24 h bei 1 °C gehalten, ein sich bildendes Präzipitat wird erwärmt und erneut abgekühlt, um nachzuweisen, dass sich die Präzipitate reversibel bilden können. Wenn sich reversible Präzipitate nur im Plasma bilden, spricht dies für ein Kryofibrinogen. Kryoglobuline sind Immunglobuline, die bei Temperaturen unterhalb der Körpertemperatur unlöslich sind.

## Literatur

Klein AD, Kerdel FA (1991) Purpura and recurrent ulcers on the lower extremities. Essential cryofibrinogenemia. Arch Dermatol 127:113–118

## Kryoglobuline

H. Renz und B. Gierten

**Englischer Begriff** cryoglobulins; cryoglobulinemia

**Definition** Kryoglobuline sind ► [Immunglobuline](#), die spontan und reversibel bei Temperaturen unterhalb der Körpertemperatur präzipitieren.

**Struktur** Immunglobuline oder -ketten aller Immunglobulinklassen.

**Funktion – Pathophysiologie** Nachgewiesen sind 3 Formen der Kryoglobuline:

- Typ 1: monoklonale Immunglobuline, häufig Typ IgM/κ:
  - Ca. 25 % der Fälle
  - Häufig assoziiert mit multiplem Myelom, Morbus Waldenström u. a. immunoproliferativen Erkrankungen mit IgM-Komponenten, idiopathisch
  - Vollblut kann bereits bei Abnahme gelieren, da große Mengen Kryoglobuline (>5 mg/dL Serum) nachweisbar sind
  - Schwere Symptomatik (z. B. Raynaud-Symptomatik, Gangrän ohne Nachweis anderer Ursachen)
- Typ 2: gemischte Kryoglobulinämie: monoklonale Immunglobuline mit Anteilen mindestens einer polyklonalen Immunglobulinklasse (meist IgM/IgG), immer Nachweis von Rheumafaktor (RF)
  - Ca. 25 % der Fälle
  - Assoziiert mit lymphoproliferativen und Autoimmunerkrankungen, chronischer Hepatitis-C-Infektion, Sjögren-Syndrom, Immunkomplexnephritis
  - RF in hoher Konzentration ohne rheumatische Symptomatik
  - Komplementkomponente C4 erniedrigt
- Typ 3: gemischte polyklonale Kryoglobulinämie (meist IgM/IgG)
  - Ca. 50 % der Fälle
  - Nachweisbar in geringen Mengen (<1 mg/dL Serum) in Gesunden
  - Assoziiert mit lymphoproliferativen Erkrankungen, Bindegewebserkrankungen (SLE), Vaskulitis und/oder Nephritis im Rahmen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, Hepatitis, persistierende Infektionen (bakterielle Endokarditis, Hepatitis-C-Infektion, Pilze, Parasiten)

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Serum.

**Präanalytik** Interpretationsschwierigkeiten bei Antikoagulantientherapie (bes. Heparin i.v.) und vorangegangener Plasmapherese. Entnahme und Gerinnung der Proben bei 37 °C. Nach Zentrifugation wird das Serum dekantiert und erneut zentrifugiert.

**Analytik** Das nach Zentrifugation gewonnene Serum wird für 1 Woche bei 4 °C gelagert und täglich auf Präzipitate

untersucht. Treten innerhalb dieser Woche keine Präzipitate auf, wird die Kryoglobulinämie ausgeschlossen. Bei Auftreten von Präzipitaten werden diese in 0,9 % NaCl gelöst und z. B. mittels Immunfixation aufgetrennt. Durch Inkubation mit Antiseren gegen Ig-κ-, Ig-λ-, Ig-α-, Ig-γ- oder Ig-μ-Kette kann der Kryoglobulintyp charakterisiert werden.

Andere Trennmethode:

- Immunblot nach Agarose-Polyacrylamid-Gelelektrophorese
- Zweidimensionale Gelelektrophorese (► [Elektrophorese, zweidimensionale](#))
- Kapillarezonenelektrophorese (► [Kapillarelektrophorese](#))

**Konventionelle Einheit** mg/dL.

**Internationale Einheit** mg/dL.

**Referenzbereich – Erwachsene** Kein Nachweis von Kryoglobulinen.

**Referenzbereich – Kinder** Kein Nachweis von Kryoglobulinen.

#### Indikation

- Purpura
- Meltzer-Triade aus Purpura, Arthralgie, Schwäche
- Unspezifische neuronale und/oder renale Symptome
- Raynaud-Phänomen
- Sicca-Symptomatik
- Arthritis

**Interpretation** s. Funktion – Pathophysiologie.

**Diagnostische Wertigkeit** Durch Identifikation des Kryoglobulintyps mittels Immunfixation können bei unklarer klinischer Symptomatik Rückschlüsse auf die Grunderkrankung gezogen werden.

#### Literatur

- Kallemuchikkal U, Gorevic PD (1999) Evaluation of cryoglobulins. Arch Pathol Lab Med 123:119–125
- Monti G et al (1995) Cryoglobulinaemias: a multi-center study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. Q J Med 88:115

---

## Kryoskopie

- [Gefrierpunkterniedrigung](#)
- [Osmometrie](#)

---

## Kryptantigen

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

**Englischer Begriff** crypt antigen

**Definition** Durch einen erworbenen Synthesedefekt generiertes, erythrozytäres Antigen, das zur Tn-Polyagglutinabilität mit AB0-Blutgruppen-kompatiblen Seren führt.

**Beschreibung** Kryptantigene sind immunogene Strukturen auf Zelloberflächen, die normalerweise nicht auf Zelloberflächen vorhanden sind und erst durch Modifikation bestehender Zelloberflächenstrukturen oder durch einen Ausfall der Synthese dieser Strukturen entstehen. Die Bildung der Kryptantigene, die sog. Aktivierung, kann auf vielfältige Weise erfolgen, u. a. durch somatische Mutationen von Stammzellen, durch onkogene Veränderungen des zellulären Genexpressionsmusters oder durch virale oder bakterielle Enzyme. Bekannteste Beispiele für Kryptantigene sind die T- (► [T-Antigen](#)) und Tn-Antigene (► [Tn-Antigen](#)), die zur T- bzw. Tn-Polyagglutinabilität führen.

#### Literatur

- Eckstein R (2005) Immunhämatologie und Transfusionsmedizin. Urban & Fischer, München
- Metaxas-Bühler M (1993) Blutgruppen und Transfusionsmedizin. Verlag Hans Huber, Bern/Göttingen/Toronto/Seattle
- Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (Hrsg) (2004) Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik, 3. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

---

## Kryptantigen T

- [T-Antigen](#)

---

## Kryptantigen Tn

- [Tn-Antigen](#)

---

## Krypton

T. Arndt

**Englischer Begriff** Krypton

**Definition** Handelsname für eine Mischung von ▶ **Kratom**-Blättern mit weiteren vorgeblich seltenen Kräutern, die mit O-Desmethyltramadol, dem 2- bis 4-fach stärker wirksamen, hepatogenen Metaboliten des Opioids ▶ **Tramadol** dotiert wurde. Dies war einer der ersten Belege dafür, dass sog. Kräutermischungen nicht nur mit Wirkstoffen als solchen, sondern auch mit pharmakologisch aktiven Metaboliten der Wirkstoffe dotiert werden, um dem Nachweis in immunologischen Drogenscreenings im Urin zu entgehen. „Krypton“ wurde abgeräuchert oder als Teeaufguss konsumiert. Die so bezeichnete Kräutermischung ist zwischenzeitlich vom Drogenmarkt verschwunden.

## Literatur

Arndt T, Claussen U, Güssregen B, Schröfel S, Stürzer B, Werle A, Wolf G (2010) „Krypton“-Konsum als Ursache eines positiven O-Desmethyltramadol-Nachweises im Urin einer Opiatabhängigen in der Entwöhnungstherapie. *Toxichem Krimtech* 77:23–28

## Kryptopyrrol

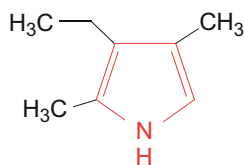
T. Arndt

**Synonym(e)** **Mauve-Faktor; Malvenfaktor; Pyrrol, verborgenes**

**Englischer Begriff** cryptopyrrol; Mauve factor

**Definition** Sammelbezeichnung für strukturell nicht eindeutig definierte Pyrrole, deren Ausscheidung im Urin in der Orthomolekularen- oder Umweltmedizin (▶ **Medizin, orthomolekulare**) als Kenngröße einer sog. Pyrrolurie propagiert wird.

Struktur 4-Dimethyl-3-Ethyl-Pyrrol (Kryptopyrrol) (*rot* Pyrrol-Struktur, nach Przyrembel und Schwenk 2007):



**Beschreibung** Nach Przyrembel und Schwenk (2007) sind weder die Identität der Pyrrole, noch deren Herkunft und Bezug zu einem Krankheitsbild wissenschaftlich gesichert. Angeblich soll der vermehrte Anfall von (Krypto-)Pyrrol aus einer gestörten Hämoglobinsynthese oder einem abnormalen Hämoglobinabbau resultieren. Diese Pyrrole sollen mit Pyridoxal-5-Phosphat (ein ▶ **Vitamin B6**-Derivat) und ▶ **Zink** unter Bildung eines (Krypto-)Pyrrol-Pyridoxal-5-Phos-

phat-Zink-Komplexes reagieren. Da dieser über die Niere ausgeschieden wird, soll ein signifikanter Verlust an Vitamin B6 und Zink eintreten.

Die Symptommatiken einer (Krypto-)Pyrrolurie (Malvarie) werden im Internet und der einschlägigen Literatur als so vielfältig beschrieben, dass sie für beinahe jeden Menschen zutreffen. Die Autoren kommen zu folgender Bewertung: „Die in der Literatur geäußerten Hypothesen über einen Zusammenhang zwischen Pyrrolen im Urin und verschiedenen Erkrankungen wurden nicht bestätigt. (...) Eine darauf aufbauende Diagnose oder gar Therapieform entbehrt beim heutigen Kenntnisstand der wissenschaftlichen Grundlage. Die Pyrrolurie ist ein Befund, der nach wissenschaftlichen Kriterien keiner Krankheit zugeordnet werden kann. (...) Untersuchungen zur Diagnose der Pyrrolurie können demnach (...) nicht empfohlen werden.“

## Literatur

Przyrembel H, Schwenk M (Federführung) (2007) Die (Krypto-)Pyrrolurie in der Umweltmedizin: eine valide Diagnose? Mitteilung der Kommission Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 50:1324–1330

## KS-Antikörper

▶ **Autoantikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-Synthetase**

## KTQ

▶ **Kooperation für Transparenz und Qualität im Gesundheitswesen**

## Kt/V-Wert

T. Arndt

**Synonym(e)** **Dialyseeffizienz-Wert; Daugirdas-Formel**

**Englischer Begriff** Kt/V-value

**Definition** Kenngröße der Dialyseeffizienz.

**Beschreibung** Nach der „Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse“ Anlage 3 (s. Literatur) wird der Kt/V-Wert über die Daugirdas-Formel berechnet:

$$Kt/V = -\ln(R - 0,008 \times T) + (4 - 3,5 \times R) \times UF/KG.$$

Hierbei sind: R = postdialytische Harnstoffkonzentration/prädialytische Harnstoffkonzentration; T = effektive Dialyседauer (h); UF (Ultrafiltration) = Körpermasse vor Dialyse – Trockengewicht KG (kg); KG = Trockengewicht (kg)

Die einzelnen Variablen sind in den Anlagen 1–4 folgend definiert:

T = Zeitintervall zwischen Beginn und Ende = Pumpenlaufzeit = alternativ: Zeit zwischen An- und Abhängen.

Prädialytischer Harnstoff: Blutabnahme unmittelbar vor Beginn aus arterieller Kanüle, vor Kochsalz- oder Heparingabe. Bei Verwendung eines Zentralvenenkatheters erste 10 mL Blut verwerfen.

Postdialytischer Harnstoff: Blutentnahme 15–30 s nach Dialyseende. Prä- und postdialytischer Harnstoff sind in derselben Sitzung und mit demselben Laborgerät zu ermitteln.

Trockengewicht = Körpermasse unmittelbar nach Dialysebehandlung.

Ein Kt/V-Wert von >1,2 gilt als Zeichen einer effektiven Dialysebehandlung.

## Literatur

Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (2006) Richtlinie zur Sicherung der Qualität von Dialyse-Behandlungen nach den 136, 136a (SGB V) (Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse). Fassung vom 18.04.2006. [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de). Zugegriffen am 19.07.2007

## Ku-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Ku

## Kubelka-Munk-Funktion

- ▶ Reflexion

## Kugelkoagulometer

- ▶ Koagulometer

## Kugelzelle

- ▶ Sphärozyt

## Kühlkontaktflüssigkeit

R. Westermeier

**Englischer Begriff** cooling contact liquid

**Definition** Die Kühlkontaktflüssigkeit wird bei Horizontal-elektrophoresen zwischen der Kühlplatte und dem Gelträger (Glasplatte oder Trägerfolie) verwendet, um eine effiziente Ableitung der Joule'schen Wärme aus dem Gel zu erreichen.

**Beschreibung** Wenn sich Luft zwischen Kühlplatte und Gelträger befindet, ist die Abführung der bei der ▶ **Elektrophorese** entstehenden Joule'schen Wärme ungenügend, sodass sich das Gel ungleichmäßig erwärmt. Die Folgen sind eine Verkrümmung der Lauffront und damit auch der Banden, Austrocknen des Gels. Der Temperaturtransfer wird durch eine Kühlkontaktflüssigkeit entscheidend verbessert. Früher wurde hauptsächlich Kerosin verwendet. Aus mehrfachen Gründen wurde dies inzwischen weitgehend durch ein Gemisch aus Glycerin, Sorbit und einem zwitterionischen Detergenz ersetzt.

## Literatur

Westermeier R (2016) Elektrophorese leicht gemacht. VCH, Weinheim

## Kühlschranktest

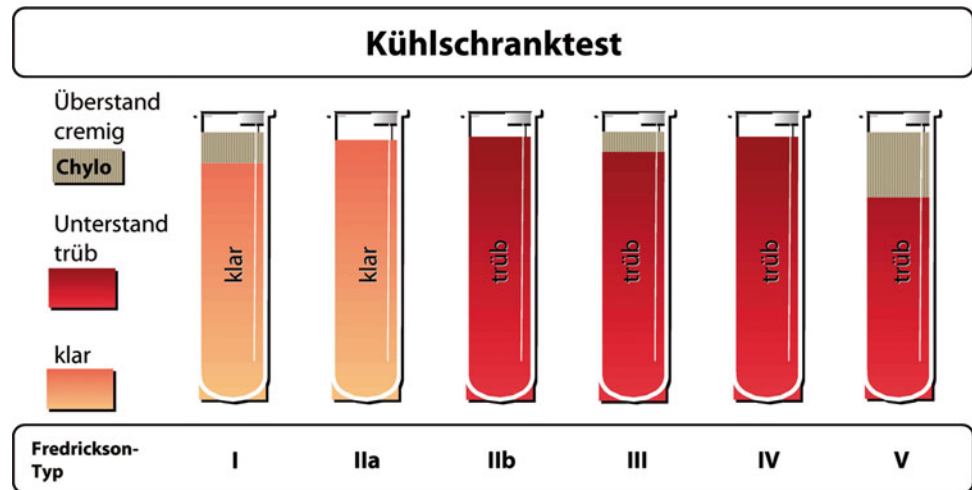
A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** Dyslipoproteinämie-Suchtest; Dyslipoproteinämie-Screeningtest

**Englischer Begriff** refrigerator test

**Definition** Visuelle Inspektion des in transparenten Röhrchen über Nacht bei Kühlschranktemperaturen (4–8 °C) aufbewahrten Nüchternserums (-plasmas) zur Erkennung von Trübungen (▶ **Trübung**) und Aufrahmungen zum Zwecke der phänotypischen Dyslipoproteinämiediagnostik.

**Beschreibung** Der Kühlschranktest geht von nach mindestens 12-stündiger Nahrungs- und Alkoholkarenz gewonnenem Serum oder Plasma aus, das in transparente Röhrchen gefüllt und über Nacht im Kühlschrank (4–8 °C) aufbewahrt wird. Die visuelle Beurteilung von Aufrahmungen und Trübungen erfolgt am Morgen (Abb. 1):

**Kühlschranktest,****Abb. 1** Kühlschranktest

- Klare Seren: normale Triglyzeridkonzentration (► [Triglyzeride](#)), normale oder erhöhte Cholesterinkonzentrationen (► [Cholesterin](#))
- Trübe Seren: erhöhte Triglyzerid- bzw. VLDL-Konzentration (► [Very low density lipoprotein](#))
- Aufgerahmte Seren: Vorhandensein von Chylomikronen

Extreme monoklonale Gammopathien (► [Gammopathie, monoklonale](#)), besonders der IgM-Fraktion, können zu ähnlichen Trübungen von Serum/Plasma führen.

Die orientierende ► [Fredrickson-Klassifikation](#) ist nach folgenden Kriterien möglich:

- Normal: klar, keine Aufrahmung
- Typ I: milchig-trüb, Aufrahmung, Unterstand klar
- Typ IIa: klar
- Typ IIb: klar oder trüb
- Typ III: trüb
- Typ IV: trüb/milchig
- Typ V: milchig, Aufrahmung, Unterstand trüb

Ein wiederholt pathologisches Ergebnis verlangt eine differenzierte Analytik des Lipidstoffwechsels (z. B. Ultraschalltrifugation).

**Literatur**

Assmann G (1982) Lipidstoffwechsel und Atherosklerose. Schattauer-Verlag, Stuttgart

**Kühlung der Proben**

W. G. Guder

**Englischer Begriff** cooling of samples; refrigeration of samples

**Definition** Eine Kühlung der Probe liegt dann vor, wenn sie nach Gewinnung auf Temperaturen unterhalb der Raumtemperatur gehalten wird. Man unterscheidet dabei Kühlschranktemperaturen (2–8 °C) von gefrorenem (unter –5 bis –6 °C) und tiefgefrorenem Zustand (unter –20 °C).

**Beschreibung** Eine Kühlung der Probe (Untersuchungsmaterial Blut, Urin, Liquor etc.) ist dann nach Gewinnung empfohlen, wenn die Aufbewahrung der Probe zur erhöhten Stabilität des zu messenden Analyten beiträgt. Dabei sind je nach gewünschter Untersuchung verschiedene Regeln einzuhalten:

Vollblut sollte nicht gekühlt werden, weil dieser Vorgang die metabolischen Prozesse der Zellen hemmt und dadurch den Austausch der Elektrolyte zwischen Zellen und Plasma eher beschleunigt (► [Kalium](#), ► [Chlorid](#), ionisiertes ► [Calcium](#)). Andererseits ist eine Stabilisierung des Stoffwechsels Grundvoraussetzung zur Erhaltung der Blutgase, des pH und der ► [Glukose](#), wenn die Zeit über 15 Minuten hinausgeht. Angaben zur Stabilität aller Analyten finden sich in der angegebenen Literatur.

Einige Analyten vertragen aus verschiedenen Gründen keine Kühlung unter Kühlschranktemperatur: Lipoproteine, hämatologische Proben, Urin-IgG, ► [Harnsediment](#) und ► [Harnsäure](#) im Urin.

Beim Auftauen ist zu berücksichtigen, dass sich während der Kühlung eine Inhomogenität der Analyten einstellt. Diese muss beim Auftauen durch vorsichtiges Mischen vor Abnahme der analytischen Probe wieder aufgelöst werden. Bei auskristallisierten Bestandteilen ist eine vorsichtige Erwärmung zur Wiederlösung des Analyten zu empfehlen.

**Literatur**

Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B (2009) Diagnostic samples: from the patient to the laboratory, 4. Aufl. Wiley-Blackwell, Weinheim  
Guder WG, da Fonseca-Wollheim F, Heil W et al (2012) Die Qualität diagnostischer Proben, 7. Aufl. BD Diagnostics, Heidelberg



## Kulturflasche

- ▶ Blutkulturflasche

## Kulturgefäß für Bakterien

- ▶ Petrischale

## Kumulation

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** accumulation

**Definition** Vorgang, bei dem die Zufuhr einer Substanz ihre Elimination übersteigt.

**Beschreibung** Kumulation tritt regelmäßig auf zu Beginn einer Arzneimitteltherapie bei Verwendung eines festen Dosierungsschemas, bis das ▶ **Fließgleichgewicht** erreicht ist. Bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist bei vielen Pharmaka die Elimination reduziert, sodass beim üblichen Dosierungsschema die Gefahr der Intoxikation durch Kumulation besteht.

### Literatur

Wellhöner HH (1997) Pharmakologie und Toxikologie, 6. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

## Kumulativbefund

- ▶ Befund

## Kunststoffgranulat, gerinnungsförderndes

- ▶ Trennhilfen

## Kupfer

D. Meißner und T. Arndt

**Englischer Begriff** copper

**Definition** Kupfer (chemisches Symbol: Cu) gehört zu den ▶ **Übergangsmetallen** mit der Ordnungszahl 29. Es ist ein für den lebenden Organismus sehr wichtiges essenzielles Spurenelement.

**Struktur** Kupfer kommt hauptsächlich in der Oxidationsstufe +2 vor, Verbindungen mit ein- und dreiwertigem Kupfer sind selten. Im Blutplasma liegt Cu zu 90 % an ▶ **Coeruloplasmin**, in den Organen an verschiedene Proteine (▶ **Cerebrocuprein**, ▶ **Metallothionein**) gebunden vor. Es ist Bestandteil einer großen Zahl von Enzymen. In ungebundener Form ist es potenziell toxisch.

**Molmasse** Relative Atommasse: 63,546.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Kupfer ist nach Eisen und Zink das dritthäufigste Spurenelement im Organismus. Zugeführt wird es über die Nahrung und Getränke. Es wird im proximalen Dünndarm resorbiert. Vom Plasma wird es, an Transportproteine (Transcuprein, Histidin, Albumin) gebunden, zur Leber transportiert, wo es in Coeruloplasmin und andere Cu-Enzyme eingebaut wird. Hauptspeicherorte sind Leber und Gehirn. Die Ausscheidung erfolgt über die Galle mit dem Stuhl, in geringen Mengen auch über die Nieren. Im Vollblut verteilt sich Kupfer zu 61 % auf Plasma, 31 % auf Erythrozyten und 8 % auf Thrombo- und Leukozyten. ▶ **Interaktion** ist mit ▶ **Eisen** und ▶ **Zink** bekannt. Kupfer unterliegt einer ausgeprägten homöostatischen Regulierung.

Körperbestand: 80–150 mg. Bedarf: Männer 0,80 mg/Tag, Frauen 0,70 mg/Tag. Empfohlene Zufuhr: nach EU-Daten 1,1 mg/Tag, nach der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) für Säuglinge 0,2–0,7 mg/Tag, für Kinder bis 7 Jahre 0,5–1,0 mg/Tag, für ältere Kinder und Erwachsene 1,0–1,5 mg/Tag, in der Schwangerschaft und Stillzeit 1,5–3,0 mg/Tag. Tolerierbare Aufnahme pro Tag: 175 µg/kg KG. Kupferreich sind Leber, Nieren, Schellfisch, Nüsse, Hülsenfrüchte, Vollkorn.

**Funktion – Pathophysiologie** Kupfer übt seine Hauptfunktionen als Bestandteil zahlreicher Enzyme aus und ist somit an vielen Stoffwechselprozessen beteiligt. Wichtige Cu-Enzyme sind: Ferrioxidase I (= ▶ **Coeruloplasmin**, Oxidation von Fe<sup>2+</sup> zu Fe<sup>3+</sup>), Cytochromoxidase (oxidative Phosphorylierung), Superoxiddismutase (Schutz vor Radikalen), ▶ **Lysyloxidase**

(Vernetzung von Elastin und Kollagen), Tyrosinase (Pigmentierung), Butyryl-CoA-Dehydrogenase (Fettsäureoxidation), Cholesterolhydrolasen (Cholesterolabbau) und Dopamin- $\beta$ -hydroxylase (Adrenalin-/Noradrenalinsynthese, ► **Katecholamine**).

Die bekannteste Kupferstoffwechselstörung ist der Morbus Wilson (hepatolentikuläre Degeneration), eine autosomal vererbte Erkrankung (Defekt im ATPase-Gen ATP-7B, auch Wilson-Gen genannt) mit einer Inzidenz von 1 : 30.000 bei Lebendgeborenen, die durch Transport- und Ausscheidungsstörungen des Kupfers gekennzeichnet ist. Im Serum ist Kupfer sehr stark vermindert, Coeruloplasmin in der Regel ebenfalls, dagegen ist der Kupfergehalt des Urins und bestimmter Organe, hauptsächlich der Leber, des Gehirns und der Hornhaut (Kayser-Fleischer-Ring) sehr stark erhöht. Klinisch werden, abhängig vom Grad der Kupfereinlagerung, eine chronische Lebererkrankung (Steatose bis akutes Leberversagen) sowie neurologische und psychiatrische Symptome, Nierenschäden, kardiologische Störungen und Beeinträchtigungen des Skeletts (Osteoporose, Arthrose) beobachtet. Die Behandlung erfolgt mit D-Penicillamin (► **Penicillamin**), BAL (Dimercaprol, British Anti-Lewisite) oder Thiomolybdat mit dem Ziel, das Kupfer auszuschleusen. Auch eine Therapie mit ► **Zink** (Senkung der Kupferresorption infolge der ► **Interaktion**) ist möglich.

Kupfermangel, erkennbar an erniedrigten Kupferwerten im Serum und im Urin und in der Leber, ist selten und meist die Folge unzureichender Zufuhr, erhöhten Bedarfs, von Kupferverlusten, gestörter Absorption oder der Interaktion, z. B. mit Zink, Eisen oder Chelatbildnern, sowie dem Vorliegen von genetischen Defekten. Typische Mangelerscheinungen sind hypochrome Anämie bei Kindern (gestörte Erythropoese), Störungen in der Cholesterin- sowie in der Elastin- und Kollagensynthese (Gefäßschäden, Osteoporose) oder Pigmentstörungen (Menkes-Syndrom, „kinky hair disease“, Albinismus).

Erhöhte Kupferwerte im Serum, die meist unspezifisch und diagnostisch nur begrenzt verwertbar sind, findet man bei akuten und chronischen Infektionen, verschiedenen Tumoren, schweren Leber- und Pankreasschädigungen und Galleabflussstörungen, bei Herz-Kreislauf-Krankheiten und Herzinfarkt sowie bei Stress oder im Schock und bei erhöhter Zufuhr. Serumkupfer ist auch in der Schwangerschaft und bei Therapie mit Estrogenen oder hormonellen Kontrazeptiva etwa zweifach erhöht.

Die Toxizität des Kupfers ist zwar gering, doch sind Vergiftungen durch erhöhte Zufuhr aus der Arbeitsumwelt, über Cu-haltige Gefäße und Wasserleitungen oder leicht lösliche Kupferverbindungen sowie in suizidaler Absicht möglich. Akute Vergiftungen äußern sich in Erbrechen, Übelkeit und Durchfall, in schweren Fällen sind Ikterus und Hämolyse, auch Koma und Tod möglich. Chronische Vergiftungen durch Trinkwasser, das aus Brunnen über Cu-haltige Leitungen oder Boiler transportiert wird, kommen auch heute noch vor.

Typisch sind ein Anstieg des Kupfers im Serum, die Speicherung in der Leber mit schwerster Leberschädigung, die besonders bei Kleinstkindern unter dem Krankheitsbild der „Indian Childhood Cirrhosis“ zum Tod führen kann.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Serum, Heparinplasma, Urin, Organgewebe.

**Probenstabilität** Vollblut: 20 °C 7 Tage. Serum/Plasma: 20 °C 14 Tage, 4–8 °C 14 Tage, –20 °C 1 Jahr. Urin: 20 °C 3 Tage, 4–8 °C 7 Tage, –20 °C 1 Jahr. Organgewebe: –20 °C 1 Jahr.

**Präanalytik** Spurenelementfreie Abnahme- und Aufbewahrungsgefäße und Reagenzien verwenden. Starke Stauung vermeiden.

**Analytik** Serum/Plasma: Flammenatomabsorptionsspektrometrie, Photometrie. Urin, Gewebe: elektrothermische Atomabsorptionsspektrometrie, potenziometrische Strippinganalyse.

**Konventionelle Einheit**  $\mu\text{g/dL}$ ,  $\mu\text{g/d}$ ,  $\mu\text{g/g}$ .

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

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit**  $\mu\text{mol/L} = 0,1574 \times \mu\text{g/dL}$ ,  $\mu\text{g/dL} = 6,3546 \times \mu\text{mol/L}$ .

$\mu\text{mol/d (g)} = 0,01574 \times \mu\text{g/d (g)}$ ,  $\mu\text{g/d (g)} = 63,546 \times \mu\text{mol/d (g)}$

**Referenzbereich – Frauen** Serum: 13–24  $\mu\text{mol/L}$  (85–155  $\mu\text{g/dL}$ ). Urin: 0,1–0,8  $\mu\text{mol/L}$  (5–50  $\mu\text{g/L}$ ) (Brätter und Wissenschaftlicher Beirat 1992). Leber: 15–50  $\mu\text{g/g TG}$  (Maier-Dobersberger 1999).

**Referenzbereich – Männer** Serum: 11–22  $\mu\text{mol/L}$  (70–140  $\mu\text{g/dL}$ ) (Brätter und Wissenschaftlicher Beirat 1992). Urin, Leber: s. Frauen.

**Referenzbereich – Kinder** Serum: Neugeborene 1,8–8,0  $\mu\text{mol/L}$  (10–50  $\mu\text{g/dL}$ ), Kleinkinder im 1. Lebensjahr ansteigend von 2,7 bis 20,5  $\mu\text{mol/L}$  (17–130  $\mu\text{g/dL}$ ), ab 2. Lebensjahr wie Männer. Urin: wie Frauen, Leber bei Neugeborenen etwa 8–10-mal höher als bei Erwachsenen, danach abfallend auf Erwachsenenwerte.

**Indikation** Verdacht auf Störungen des Kupferstoffwechsels, die als Kupferverteilungsstörungen, Kupfermangel oder Kupferüberschuss vorliegen und sowohl Auslöser als auch Folge von Krankheiten sein können. Verdacht auf Morbus Wilson, Überwachung einer Zinktherapie. Verdacht auf Kupferintoxikation.

**Interpretation** Infolge der homöostatischen Regulation werden geringe Änderungen der Kupferkonzentration im Organismus ausgeglichen, was die Beurteilung des Kupferstatus, der am besten durch Cu im Serum und ► [Coeruloplasmin](#) beschrieben wird, erschwert. Schwere Störungen im Kupferstoffwechsel sind durch die Bestimmung in Serum, Urin (entscheidend bei Morbus Wilson) oder Organgewebe zu erkennen. Geschlechts- und Altersunterschiede sowie Einflüsse durch Hormone und das Rauchen sind zu beachten, die ergänzende Bestimmung von Enzymaktivitäten ist zu empfehlen.

Grenzwert im Trinkwasser: 2,0 mg Cu/L (Trinkwasser-VO 2016).

**Diagnostische Wertigkeit** Erkennung von Störungen des Kupferstoffwechsels sowie von Kupfermangel oder übermäßiger Aufnahme, Belastung oder Vergiftung durch Kupfer.

## Literatur

- Brätter P, Wissenschaftlicher Beirat (1992) Mineralstoffe und Spurenelemente, Leitfaden für die ärztliche Praxis. Bertelsmann Stiftung, Gütersloh
- Lopez de Romana D, Olivares M, Uauy R, Solomons M (2014) Risiken und Nutzen von Kupfer im Licht neuer Erkenntnisse zur Kupferhomöostase, *Perspektives in Medicine Bd 2 „Spurenelemente im Überblick“*. Elsevier, München, S 40–55
- Maier-Dobersberger T (1999) Morbus Wilson. *Dtsch Med Wochenschr* 124:493–496
- Rückgauer M, Kruse-Jarres JD (2002) Normalwerte für Mengen- und Spurenelemente. In: Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K (Hrsg) *Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York, S 701–707
- Schümann K (2002) Kupfer. In: Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K (Hrsg) *Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York, S 147–151
- Trinkwasser-VO (2016) Trinkwasserverordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 10.03.2016. [https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/trinkvw\\_2001/gesamt.pdf](https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/trinkvw_2001/gesamt.pdf). Zugegriffen am 22.08.2017

## Kurvennomogramm

- [Siggaard-Andersen-Nomogramm](#)

## Kurzbegriffe

- [Akronyme in Klinischer Chemie und Laboratoriumsmedizin](#)

## Kurzzeitarchiv

O. Colhoun

**Synonym(e)** [Befundarchiv](#)

**Englischer Begriff** short term archives

**Definition** Das im aktuellen Benutzerzugriff stehende Datenmaterial der ► [Labor-EDV](#).

**Beschreibung** Abhängig von Speicherplatz und Performance des Labor-EDV-Servers werden die Messwerte der letzten Wochen bis Jahre auf dem Server zum sofortigen Zugriff zur Verfügung gehalten, um den Nachdruck von Befunden und Schlussberichten zu ermöglichen sowie eine sofortige Auskunft über die erhobenen Werte geben zu können. Ältere Befunddaten sind archiviert und stehen im Archivzugriff (nach Einspielen der Werte vom Archivdatenträger in den aktuellen Serverdatenbestand) zur Einsicht.

## Küvette

T. Arndt

**Synonym(e)** [Messküvette](#); [NaCl-Küvetten](#); [Quarz-Küvetten](#)

**Englischer Begriff** cuvette

**Definition** Küvetten sind zumeist kleine, durchsichtige Behälter aus Glas, Quarz, anorganischen Salzen oder Kunststoff mit genau definierter Geometrie.

**Beschreibung** Eine Küvette muss im Bereich der Messwellenlänge optisch durchlässig sein. Für Messungen im UV-Bereich werden deshalb Quarzküvetten, für Messungen im Infrarot-(IR-)Bereich NaCl-Küvetten eingesetzt.

Formen und Volumen von Küvetten schwanken in Abhängigkeit vom Einsatzgebiet stark, müssen aber innerhalb einer Anwendung klar definiert und mit hoher Genauigkeit ausgeführt sein. Übliche Formate sind Küvetten mit quadratischer oder rechteckiger Grundfläche. Bei sog. Mikroküvetten verjüngt sich das Volumen von oben nach unten. Hiermit wird eine Minimierung des Küvetten- und damit des erforderlichen Proben- und Reagenzienvolumens erreicht. Eine zunehmend häufiger eingesetzte Sonderform der Küvette sind die in Mikrotiterplatten (► [Mikrotiterplatte](#)) eingelassenen Kavitäten.

Unabhängig vom Küvettentyp muss der für den Strahlengang wirksame Durchmesser der Küvette (Schichtdicke) exakt ausgeführt und konstant sein, da dieser direkt in das

zur quantitativen Auswertung der (spektrometrischen) Analyse anzuwendende ► [Lambert-Beer-Gesetz](#) eingeht.

Durch parallelen Einsatz von Mess- und Referenzküvette kann der Einfluss von Blindwerten durch unspezifische Absorption (Probenmatrix) und Eigenabsorption der Küvette unmittelbar kompensiert werden.

Im klinisch-chemischen Labor werden Einzelküvetten für Analysen mit geringen Serienlängen eingesetzt. Analysenautomaten arbeiten dagegen häufig mit Ringen aus bis zu mehreren Hundert Küvetten, die aufgrund einer effizienten Spülung mehrfach verwandt werden können. In der ► [Chromatographie](#) kommen gewöhnlich Durchflussküvetten zum Einsatz, die eine kontinuierliche Aufzeichnung (► [Chromatogramm](#)) des Absorptions- oder Emissionsvermögens einer Lösung innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls gestatten.

## Küvettenrotorverfahren

► [Zentrifugalanalysator](#)

## Kx-Blutgruppensystem

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

**Synonym(e)** [ISBT 006.015](#); [Kell blood group precursor](#); [K15](#); [XK](#)

**Englischer Begriff** Kx blood group system

**Beschreibung** Das Kx-Protein ist als Multi-pass-Membranprotein mit 444 Aminosäuren kovalent an das Kell-Protein gebunden (► [Kell-Blutgruppensystem](#)). Das Fehlen des Kx-Proteins ist assoziiert mit dem McLeod-Syndrom (► [Null-Phänotyp im Blutgruppensystem](#)), das sich in chorea-tiformer Bewegungsstörung, selten Dystonien und zerebralen Anfällen, axonale Polyneuropathie, Myopathie, Kardiomyopathie, Hämolyse und Akanthozytose darstellt. Das Kx-Gen ist auf dem X-Chromosom lokalisiert (Xp21.1) und besteht aus 3 Exons. Das Kx-Protein, auch XK-Protein genannt, ist ein Membrantransportprotein unbekannter Funktion.

## Literatur

Ho MF, Monaco AP, Blonden LA, van Ommen GJ, Affara NA, Ferguson-Smith MA, Lehrach H (1992) Fine mapping of the McLeod locus (XK) to a 150-380-kb region in Xp21. *Am J Hum Genet* 50:317–330  
Jung HH, Russo D, Redman C, Brandner S (2001) Kell and XK immunohistochemistry in McLeod myopathy. *Muscle Nerve* 24:1346–1351

Malandrini A, Fabrizi GM, Truschi F, Di Pietro G, Moschini F, Bartalucci P, Berti G, Salvadori C, Bucalossi A, Guazzi G (1994) Atypical McLeod syndrome manifested as X-linked chorea-acanthocytosis, neuromyopathy and dilated cardiomyopathy: report of a family. *J Neurol Sci* 124:89–94

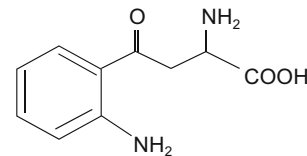
Reid ME, Lomas-Francis C (2004) *The blood group antigen facts book*, 2. Aufl. Elsevier, New York

## Kynurenin

A. C Sewell

**Englischer Begriff** kynurenine

**Definition** Kynurenin ist der Hauptmetabolit von ► [Tryptophan](#) und Ausgangspunkt im Kynureninabbauweg. Strukturformel:



**Beschreibung** Kynurenin entsteht nach der Umwandlung von Tryptophan zu Formylkynurenin und wird weiter zu Anthranilinsäure, Kynureninsäure, 3-Hydroxykynurenin, Xanthureninsäure und 3-Hydroxyanthranilinsäure abgebaut.

Im Bereich der angeborenen Stoffwechselerkrankungen wurden bisher nur zwei Defekte im Abbauweg des Kynurenins postuliert: die Tryptophanurie (Kynureninformylasemangel) und die Hydroxykynureninurie (Kynureninasemangel). Bis heute wurden ca. 6 Patienten weltweit beschrieben.

Freies Kynurenin kommt in Plasma bzw. Serum nicht vor. Kynurenin, 3-Hydroxykynurenin, Kynureninsäure und Xanthureninsäure können allerdings im Urin nachgewiesen werden. Bei Verdacht auf eine Störung im Kynureninabbau wird zur Bestätigung eine orale Tryptophan-Belastung empfohlen.

In den letzten 20 Jahren weckten Kynurenin und seine Metabolite im Bereich der neuroaktiven Peptide großes Interesse. Kynureninmetabolite sind an Glutamatrezeptoren aktiv. Ob sie neurotoxisch oder neuroprotektiv wirken, ist aktuell noch nicht bekannt. Vermutet wird allerdings, dass die bei Glutarazidurie Typ 1 bekannten neurologischen Schäden durch die vermehrte Bildung von Quinolinsäure – ein weiterer Metabolit im Kynureninabbau – verursacht werden.

## Literatur

Bender DA (1983) Biochemistry of tryptophan in health and disease. *Mol Aspects Med* 6:101–197  
Varadkar S, Surtees RJ (2004) Glutaric aciduria type 1 and kynurenine pathway metabolites: a modified hypothesis. *J Inher Metab Dis* 27:835–842