

# L

---

## Labeling-Index

S. Holdenrieder und P. Stieber

**Synonym(e)** Plasmazell-Labeling-Index

**Englischer Begriff** labeling index

**Definition** Der Plasmazell-Labeling-Index ist der prozentuale Anteil monoklonaler Plasmazellen in der S-Phase. Er erlaubt die Differenzialdiagnose zwischen einem progredient verlaufenden multiplen Myelom und einem Smouldering Multiplen Myelom (SMM) bzw. einer monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS). Er ist ein aussagekräftiger prognostischer Parameter.

**Funktion – Pathophysiologie** Bei progredient verlaufenden multiplen Myelomen (MM) ist der Anteil monoklonaler Plasmazellen in der S-Phase erhöht und zeigt eine gesteigerte Proliferation an.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Knochenmarkaspirat.

**Analytik** Immunfluoreszenz unter Verwendung von Bromdesoxyuridin (BrdU) und Antikörper gegen BrdU; autoradiographische Methode des (<sup>3</sup>H)-Thymidineinbaus.

**Konventionelle Einheit** %.

**Referenzbereich – Erwachsene** <0,8 SMM oder MGUS; >0,8 aktives MM.

### Indikation

- Differenzialdiagnose zwischen einem progredient verlaufenden MM und einem SMM bzw. einer MGUS
- Prognose eines MM

**Interpretation** Ein Plasmazell-Labeling-Index >0,8 % weist auf ein aktives MM hin. Ein Plasmazell-Labeling-Index <0,8 % hingegen spricht für ein SMM oder eine MGUS. Allerdings liegt auch bei etwa einem Drittel der Patienten mit aktivem MM ein normaler PCLI vor. Ebenso erniedrigt ist der Index bei behandelten Patienten, während er bei Rezidivierung >2 % beträgt.

Hinsichtlich der Prognose wurde bei Patienten mit einem PCLI >0,8 % eine mediane Überlebenszeit von 17 Monaten beobachtet, gegenüber 42 Monaten bei Patienten mit einem niedrigen Proliferationsindex.

### Diagnostische Wertigkeit

- Differenzialdiagnose zwischen einem progredient verlaufenden MM und einem SMM bzw. einer MGUS
- Prognose eines MM

### Literatur

Thomas L (2007) Monoklonale Immunglobuline. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main

---

## Labilitätsreaktionen der Serumproteine

- ▶ [Serumprotein-Labilitätsreaktionen](#)

---

## Labilitätsreaktionen des Serums

- ▶ [Serumprotein-Labilitätsreaktionen](#)

---

## Laboratoriumsdiagnostik, patientennahe

### ► Patientennahe Sofortdiagnostik

---

## Laboratoriumsdiagnostik, personalisierte

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** Individualisierte Labormedizin; Patientenspezifische Labormedizin

**Englischer Begriff** personalised laboratory diagnostics

**Definition** Personalisierte Labordiagnostik als Teil der personalisierten Medizin umfasst die Analyse von ausgewählten Bereichen des individuellen Patientengenoms (-metaboloms, -proteoms) zur Erkennung krankheitsrelevanter genetischer Varianten als Voraussetzung einer personalisierten (individualisierten) medikamentösen Therapie. Sie ist Bestandteil der „Theranostik“, die eine Therapie auf der Grundlage eines personenspezifischen Medikamenten-bezogenen genetischen Profils erlaubt.

**Beschreibung** Ausgehend von der frühen Beobachtung Schnell- und Langsam-(Medikamenten-)Metabolisierer (auf Basis des CYP2D6-Genotyps; ► [Cytochrom P450](#)) wurden und werden weitere individualspezifische, genetisch determinierte Bedingungen (z. B. Mutationen) erkennbar, die für Auswahl und Dosierung einer medikamentösen Tumorthherapie bestimmend sind: z. B. HER-2-Genamplifikation, CYP2D6-Genotyp für das Mammakarzinom, K-ras-Wildtyp für das Kolonkarzinom, EGFR(-Rezeptor)-Mutation für ein nicht kleinzelliges Lungenkarzinom, Bcr-Abl-Fusionsgen (► [Philadelphia-Chromosom](#)) bei chronisch myeloischer Leukämie (CML). Die Optionen einer personalisierten Medizin in Prädiktion, Diagnostik, Therapie und Prävention erweitern sich ständig mit Detektion neuer genetischer (zukünftig eventuell auch epigenetischer) Varianten, der methodischen und instrumentellen Analytik und dem Einsatz der modernen Informationstechnologie.

### Literatur

Niederlag W, Lemke HU, Rienhoff O (Hrsg) (2010) Personalisierte Medizin und Informationstechnologie, Bd 15. Health Academy, Frankfurt

Samani N, Tomaszewski M, Schunkert H (2010) The personal genome – the future of personalised medicine? *Lancet* 375:1497–1489

---

## Laboratoriumsmedizin

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Englischer Begriff** laboratory medicine

**Definition** Das Gebiet der Laboratoriumsmedizin umfasst die Beratung und Unterstützung der in der Vorsorge und Krankenbehandlung Tätigen bei der Vorbeugung (Prävention), Erkennung (Diagnostik) und Risikoabschätzung (Prognose) von Krankheiten und ihren Ursachen, bei der Überwachung des Krankheitsverlaufes sowie bei der Bewertung therapeutischer Maßnahmen. Dieses erfolgt durch die Anwendung morphologischer, chemischer, physikalischer, immunologischer, biochemischer, immunchemischer, molekularbiologischer und mikrobiologischer Untersuchungsverfahren von Körpersäften, ihrer morphologischen Bestandteile sowie Ausscheidungs- und Sekretionsprodukten, einschließlich der dazu erforderlichen Funktionsprüfungen sowie der Erstellung des daraus resultierenden ärztlichen Befundes.

**Beschreibung** Die Weiterbildungszeit zum Arzt für Laboratoriumsmedizin beträgt 5 Jahre an einer ermächtigten Weiterbildungsstätte. Sie umfasst Innere Medizin, Medizinische Mikrobiologie, Medizinische Immunologie, Klinische Chemie und ein weiteres Gebiet der Laboratoriumsmedizin. Inhalt und Ziel der Weiterbildung sind Vermittlung, Erwerb und Nachweis eingehender Kenntnisse, Erfahrungen und Fertigkeiten in den theoretischen, medizinischen, physikalischen und chemischen Grundlagen des Gebiets (► [Laboratoriumsmedizin, Fachärztin/Facharzt für](#)).

### Literatur

Weiterbildungsordnung (<http://www.aekno.de>)

---

## Laboratoriumsmedizin, Fachärztin/ Facharzt für

O. A. Gressner und A. M. Gressner

**Synonym(e)** Ärztin/Arzt für Labor(atoriums)medizin

**Englischer Begriff** specialist of laboratory medicine

**Definition** Nach Abschluss des Studiums der Humanmedizin und Erlangung der Approbation führt die Ableistung der in der Weiterbildungsordnung der Landesärztekammer vorgeschriebenen Weiterbildungszeiten und -inhalte über 5 Jahre zur Facharztkompetenz, die durch eine erfolgreich abgelegte Prüfung vor der zuständigen Landesärztekammer zu bestätigen ist.

**Beschreibung** Im Jahr 1956 beschloss der 59. Deutsche Ärztetag, die ► [Laboratoriumsmedizin](#) als eigenständiges Fachgebiet anzuerkennen. Schon zu dieser Zeit waren die Komplexität und die rasante Entwicklung dieses Fachgebiets in Diagnostik, Verlaufs- und Therapiekontrolle, Präventivmedizin und (genetischen) Krankheitsprädisposition sowie in der instrumentellen Analytik und ordnungsgemäßen Präanalytik (► [Präanalytische Phase](#)) erkennbar, was sich in der Folgezeit durch Erweiterung der Molekulardiagnostik, Einsatz der modernen ► [Massenspektrometrie](#) auf der Grundlage eines standardisierten Qualitätskontrollsystems (► [Qualitätsmanagement](#)) bestätigte. Die Weiterbildungszeit von insgesamt 60 Monaten (5 Jahre) ist für 12 Monate in der stationären Patientenversorgung in Innere Medizin und Allgemeinmedizin und/oder Kinder- und Jugendmedizin sowie an einem von der Landesärztekammer hierfür teil- oder vollermächtigten (befugten) Institut/Laborarztpraxis in folgenden Teilgebieten abzuleisten:

- 6 Monate Mikrobiologie
- 6 Monate Infektionsserologie
- 6 Monate Immunhämatologie

Es können bis zu 12 Monate in Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie sowie bis zu 6 Monate Transfusionsmedizin angerechnet werden. Drei Jahre dürfen bei einem niedergelassenen, befugten Laborarzt abgeleistet werden. Die zu erwerbenden Weiterbildungsinhalte, Untersuchungs- und Behandlungsverfahren sind in den Richtlinien der Landesärztekammern im Einzelnen festgelegt und dort in der jeweils aktuellen Form nachzulesen. Am Ende der dokumentierten Weiterbildung erfolgt eine Prüfung der erworbenen Kenntnisse bei der zuständigen Landesärztekammer. Mit Stand von Dezember 2007 gab es in Deutschland 945 Laboratoriumsmediziner/innen, überwiegend im ambulanten Bereich.

## Literatur

Richtlinien (Weiterbildungsordnungen) der für die/den Weiterzubildende(n) zuständigen regionalen Landesärztekammer in der jeweils aktuellen Fassung

---

## Laborauftrag

O. Colhoun

**Synonym(e)** [Anforderung](#); [Auftrag](#)

**Englischer Begriff** laboratory order

**Definition** Anforderung der Messung bezeichneter Messgrößen im medizinischen Laboratorium durch einen Einsender.

**Beschreibung** Derzeit am häufigsten als elektronische papierlose Anforderung oder beleghaft in Form eines Anforderungsbelegs mit Markierung der gewünschten Parameter ausgeführt. Auch die händische Beschriftung eines Überweisungsscheins kann als Laborauftrag gelten.

---

## Laborauskunft

► [Befundauskunft](#)

---

## Laborbefund

► [Einzelbefund](#)

---

## Laborbericht

► [Einzelbefund](#)

---

## Labordiagnostische Kriterien des Multiplen Myeloms

► [CRAB-Kriterien](#)

---

## Labor-EDV

O. Colhoun

**Synonym(e)** [Elektronische Labordatenverarbeitung](#); [Laborinformationssystem](#); [LIS](#)

**Englischer Begriff** laboratory information system; laboratory data processing

**Definition** Spezialisierte Softwareprogramme für die Unterstützung aller Arbeitsabläufe im medizinischen Laboratorium.

**Beschreibung** Sehr umfassende und komplexe Programme für alle Aspekte der Arbeit des medizinischen Laboratoriums: Auftragserfassung, Datenübernahme von Fremdsystemen, Probenverteilung, Analytik, Qualitätskontrolle, technische und medizinische Validation, Notfallanalytik, Befunderstellung, Statistik, Abrechnung, aber auch Anforderung durch den Einsender und Befundauskunft, Kommunikation mit Analysegeräten zur Auftrags- und Messwertübermittlung, Sicherstellung der Qualitätskontrolle, statistische Aufbereitung der Messwerte und Abrechnung mit den Kostenträgern.

---

## Laborergebnis-Begutachtung

- ▶ [Tele-Laboratoriumsmedizin](#)

---

## Laborergebnis-Ferninterpretation

- ▶ [Tele-Laboratoriumsmedizin](#)

---

## Laborgemeinschaft

T. Arndt

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

**Definition** Eine Form der ▶ [Praxisgemeinschaft](#), die wiederum eine Form der ärztlichen Gruppenpraxis ist.

**Beschreibung** Es handelt sich um einen Zusammenschluss von Ärzten gleicher oder verschiedener Fachrichtungen zur gemeinsamen Nutzung von Laboreinrichtungen und Personal innerhalb oder außerhalb der eigenen Praxisräume zwecks Erbringung der in den eigenen Praxen anfallenden Laboruntersuchungen.

Die in Laborgemeinschaften erbrachten Leistungen werden nicht von der Laborgemeinschaft als Institution, sondern von den dort zusammengeschlossenen Ärzten als ärztliche Leistungen erbracht und gegenüber den Patienten, der KV oder einem sonstigen Kostenträger abgerechnet. Dabei gelten

für Patienten der gesetzlichen Krankenversicherung der einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM; ▶ [Einheitlicher Bewertungsmaßstab](#)) und für privatversicherte Patienten („Privatpatienten“) die Gebührenordnung für Ärzte. Zu weiteren Rechtsgrundlagen s. Rieder 2002.

## Literatur

Rieder H-J (Hrsg) (2002) Lexikon des Arztrechts. Loseblattwerk, 2. Aufl. CF Müller, Heidelberg

---

## Laborinformationssystem

- ▶ [Labor-EDV](#)

---

## Laborkonsolidierung

- ▶ [Konsolidierung interner Laborstrukturen](#)

---

## Labormedizinische Befunderstellung

- ▶ [Befunderstellung, Teilschritte](#)

---

## Labormedizinische Indikationsstellungen

- ▶ [Indikation einer Laboruntersuchung](#)

---

## Labornummer

O. Colhoun

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

**Englischer Begriff** laboratory identification code

**Definition** Laborinterne Probennummer für die Optimierung der Arbeitsabläufe.

**Beschreibung** Zusätzlich zur eindeutigen Proben-Identifikationsnummer (alphanumerische Zahl, Auftragsnummer) wird bei

der Probeneingangsbestätigung oder -verteilung in der ► **Labor-EDV** eine laborinterne Probennummer generiert und auch auf den Arbeitslisten mit ausgedruckt. Meist handelt es sich um einen Buchstaben, der für den Arbeitsplatz codiert sowie eine angehängte fortlaufende Nummer der Probe des aktuellen Arbeitstages.

## Laborstatus

O. Colhoun

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

**Englischer Begriff** laboratory status

**Definition** Funktion der ► **Labor-EDV**, die jederzeit eine Übersicht über den Stand der Arbeiten verschafft, um gezielt Verzögerungen der Befunderstellung oder Schwachstellen im Prozeßablauf zu lokalisieren.

**Beschreibung** Angezeigt werden die Zahl der Aufträge, Materialien, Anforderungen und Ergebnisse aus verschiedenen Sichtweisen: Anzahl der Anforderungen pro Laborbereich oder/und Arbeitsplatz und Zeitintervall, Anteil der jeweils fertig bearbeiteten Aufträge, Anzahl der Aufträge pro Befundtyp zur Validation bzw. zum Druck anstehend.

## Labtestsonline

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Englischer Begriff** labtestsonline

**Definition** Öffentliches, mehrsprachiges Informationsportal zur medizinischen Labordiagnostik.

**Beschreibung** Labtestsonline.de ist als Teil eines Europäischen Kooperationsprojekts von Fachgesellschaften der Laboratoriumsmedizin und Klinischen Chemie entstanden. Derzeit sind die deutsche, englische, italienische, polnische, spanische und ungarische nationale Fachgesellschaft aktiv an der Entwicklung beteiligt. Ursprünglich wurde das Konzept für Labtestsonline von der American Association for Clinical Chemistry (AACC) entwickelt.

Suchkriterien sind Labortests, Screeningtests und Erkrankungen bzw. Syndrome.

## Literatur

Labtestsonline Deutschland. [www.labtestonline.de](http://www.labtestonline.de)  
Labtestsonline USA. [www.labtestonline.com](http://www.labtestonline.com)

## La-Crosse-Viren (LACV)

W. Stöcker

**Englischer Begriff** La Crosse virus

**Beschreibung des Erregers** Familie: *Bunyaviridae*; Gattung: *Bunyavirus*; Art: *La-Crosse-Virus*. Minusstrang-RNA-Genom, behüllt, 90–100 nm Durchmesser.

**Erkrankungen** Vorkommen: USA.

Vektoren: Stechmücken (*Ochlerotatus triseriatus*, *Culex* und *Aedes* sp.).

Wirt: Nager (Eichhörnchen, Streifenhörnchen) dienen als natürliches Virusreservoir, Menschen als Endwirt.

Klinik: La-Crosse-Enzephalitis (Synonyme: Kalifornische Meningitis, kalifornische Meningoenzephalitis); gilt in den USA als eine der häufigsten viralen Enzephalitiden bei Kindern; nur ein kleiner Anteil der Fälle zeigt Symptome (Fieber, Kopfschmerz, Übelkeit, Nackensteife, Lethargie, Enzephalitis, Epilepsie, Paresen), dann sind neurologische Langzeitfolgen möglich (Epilepsie, mentale Störungen, Verhaltensauffälligkeiten); die Letalitätsrate liegt unter 1 %.

**Analytik**

**Direktnachweis:** Nachweis viraler RNA durch RT-PCR (Polymerase-Kettenreaktion), Virusanzucht.

**Serologie:** Nachweis spezifischer Antikörper (IgM, IgG) im Serum durch indirekte Immunfluoreszenz (► **Immunfluoreszenz, indirekte**); ► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** (ELISA) oder ► **Neutralisationstest**.

**Probenmaterial**

**Direktnachweis:** Blut und Blutbestandteile, Gewebe oder Liquor. Das Material sollte bis zur Weiterverarbeitung bei +4 bis +8 °C aufbewahrt 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** Nur während der virämischen Phase, die beim Menschen als sehr kurz eingeschätzt wird (1–3 Tage), ist der direkte Virusnachweis möglich. Die Dia-

gnose basiert jedoch in der Regel auf dem Nachweis spezifischer IgM bzw. einem signifikanten IgG-Titeranstieg in einem Antikörpernachweissystem (indirekte Immunfluoreszenz, ELISA).

Differenzialdiagnose: Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis.

## Literatur

Bennett RS, Cress CM, Ward JM, Firestone CY, Murphy BR, Whitehead SS (2008) La Crosse virus infectivity, pathogenesis, and immunogenicity in mice and monkeys. *Virology* 5:25

Hollidge BS (2010) Arboviral encephalitis: transmission, emergence, and pathogenesis. *J NeuroImmune Pharmacol* 5(3):428–442

## Lactobacillus acidophilus, gasseri, jensenii, crispatus, fermentum, iners

► Döderlein'sche Stäbchen

## Laetril

► Vitaminoide

## Laevulose

► Fruktose

## Lagerung von Proben

W. G. Guder

**Synonym(e)** Probenaufbewahrung

**Englischer Begriff** storage of samples; storage of blood, urine and CSF

**Definition** Die Lagerung von diagnostischen Proben umfasst die Aufbewahrung vor und nach der Durchführung der Analyse.

**Beschreibung** Die Lagerung von diagnostischem Untersuchungsmaterial (Proben und Probenmaterial) dient verschiedenen ärztlichen und technischen Zwecken:

- Sicherung der Probe bis zur Durchführung der Untersuchung mit dem Ziel der Ermittlung der beim Patienten in vivo vorhandenen Zusammensetzung
- Sicherung der Probe nach Durchführung der Untersuchung zur Ermöglichung der Durchführung weiterer Untersuchungen, der Wiederholung der durchgeführten Untersuchung oder der Weitergabe für andere Zwecke
- Aufbewahrung zur Sicherung der Identität, als Beweismittel für darin enthaltene Fehler oder anderer ärztlicher und/oder juristischer Gründe

Zu diesen Zwecken ist die Art der Probe und Temperatur der Lagerung so zu wählen, dass eine Veränderung des Zustandes möglichst ausgeschlossen ist. Nach Definition der geplanten Lagerungszeit wird aus einer der vorliegenden Informationsquellen die für die durchgeführten und evtl. geplanten Untersuchungen kritischste Situation ausgewählt und nach ihr die Form der Probe (z. B. Plasma oder Vollblut nach Zentrifugation auf dem Trenngel) und die Lagertemperatur festgelegt. Dabei wird zwischen Raumtemperatur, Kühlschranktemperatur, gefroren und tiefgefroren unterschieden.

Gegebenenfalls werden der Probe noch Zusätze zur Stabilisierung hinzugefügt. Derzeit gelten zur Lagerung eingesandter Proben die in der folgenden Tabelle genannten allgemeinen Regeln:

Probenart	Untersuchungszweck	Empfohlene maximale Lagerungszeit
EDTA-Blut	Hämatologie	3 h Raumtemperatur
Zitrat-Blut	Gerinnungsuntersuchungen	4 h nach Zentrifugation bei Raumtemperatur, als Plasma tiefgefroren bis 3 Monate
Serum, Heparin-Plasma	Klinisch-chemische Untersuchungen	1 Woche über dem Trenngel bei Kühlschranktemperatur, bis 6 Monate eingefroren
Spontanurin	Teststreifen, Sediment	4 h bei Raumtemperatur
Liquor cerebrospinalis	Liquorzellen, Proteine, Glukose, Laktat	30 min (Laktat) bis 2 h (Glukose, Zellen) bei Raumtemperatur, 1–5 h im Kühlschrank; Proteine bis 7 Tage im Kühlschrank
Blut	Blutgruppenbestimmung	3 Tage (für Kreuzprobe) bis 1 Woche im Kühlschrank (aus zweiter Probe)
Proben	Zur Bestimmung toxikologischer Analyten	4–6 Wochen im Kühlschrank oder eingefroren, je nach Probe oder Analyt

Weitere Angabe zur Stabilität einzelner Analyten sind der Literatur zu entnehmen und bei den einzelnen Analyten aufgeführt.



## Literatur

Guder WG, Fiedler GM, da Fonseca-Wollheim F, Schmitt Y, Töpfer G, Wisser H, Zawta B (2015) Quality of diagnostic samples. Recommendations of the working group on extra analytical quality assurance of the german society for clinical chemistry and laboratory medicine. 4th completely revised ed. BD Diagnostics, Oxford

## Laktat

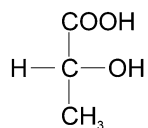
K. J. Lackner und D. Peetz

**Synonym(e)** Milchsäure

**Englischer Begriff** lactic acid

**Definition** Einfache Ketocarbonsäure mit 3 Kohlenstoffatomen. Endprodukt der anaeroben Glykolyse.

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



**Molmasse** 89,08 g (als Base); 90,08 g (als Säure).

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Laktat entsteht im Stoffwechsel ganz vorwiegend als Endprodukt der anaeroben Glykolyse. Es kann entweder im Citratzyklus vollständig abgebaut oder als Baustein für die Glukoneogenese wiederverwertet werden.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Plasma, Vollblut oder Liquor. Die Werte im arteriellen und Kapillarblut liegen ca. 20 % unter denen des venösen Bluts. Längere Stauung führt zu einem Anstieg der venösen Laktatkonzentration.

**Probenstabilität** Der Probe ist, wenn keine direkte Bestimmung möglich ist, ein Inhibitor der Glykolyse beizusetzen (► [Glukose](#)). Ansonsten werden falsch hohe Werte gemessen, da ex vivo in den Erythrozyten signifikant Laktat produziert wird.

Liquor wird in der Regel ohne Zusätze ins Labor transportiert. Im normalen Liquor kommt es dabei nicht zu relevanten Konzentrationsveränderungen. Leukozytose oder Bakterien können zu einer Erhöhung der Laktatkonzentration ex vivo führen.

**Präanalytik** Bei Verwendung von ► [Glykolyse-Inhibitoren](#) ist es nicht erforderlich, die Probe auf dem Transport zu kühlen.

**Analytik** Die Bestimmung erfolgt meist enzymatisch mithilfe der Laktatdehydrogenasereaktion. Die Bildung von NADH<sub>2</sub> wird fotometrisch verfolgt und ist proportional der Laktatkonzentration der Probe. Da die Laktatdehydrogenase die Reaktion von Laktat zu Pyruvat in beide Richtungen katalysiert, ist es erforderlich, das Reaktionsgleichgewicht zum Pyruvat zu verschieben. Dies erfolgt durch Einstellung eines alkalischen pH und die Umwandlung des neugebildeten Pyruvats durch Transaminierung zu L-Alanin. Neben der konventionellen enzymatischen Bestimmung kann Laktat auch amperometrisch (► [Amperometrie](#)) gemessen werden. Dabei wird durch Laktatoxidase H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generiert, das an einer entsprechenden ► [Elektrode](#) ein Potenzial erzeugt.

**Konventionelle Einheit** mg/dL.

**Internationale Einheit** mmol/L.

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit** mg/dL × 0,11 = mmol/L.

**Referenzbereich – Erwachsene** Venös: 0,5–2,2 mmol/L; arteriell: <1,8 mmol/L; Liquor: 1,2–2,1 mmol/L (► [Liquor-L-Laktat](#)).

**Referenzbereich – Kinder** Neugeborene (Kapillarblut): 0,3–2,2 mmol/L.

**Indikation** Anstiege der Laktatkonzentration sind Hinweise auf eine anaerobe Glykolyse. Deshalb wird sie zur Verlaufskontrolle bei Kreislaufversagen und Intoxikationen, zur Überwachung des Feten unter der Geburt oder zur Steuerung der Trainingsintensität bei Leistungssportlern genutzt. Außerdem ist Laktat für die Differenzialdiagnose von metabolischen Azidosen von Bedeutung.

**Interpretation** Eine erhöhte Laktatkonzentration ist meist Ausdruck einer gesteigerten Produktion von Laktat z. B. bei anaerober Glykolyse. Beim Diabetes kann auch im Rahmen verstärkter Fettsäureutilisation aufgrund der erhöhten Verfügbarkeit von NADH vermehrt Laktat produziert werden. Grundsätzlich kann zwischen Hyperlaktatämien mit Gewebshypoxie und ohne Gewebshypoxie unterschieden werden. Zu den letzteren werden Infektionen, verschiedene Intoxikationen, die diabetische Laktatazidose und hereditäre Formen der Laktatazidose gerechnet.

## Literatur

Thomas L (Hrsg) (2012) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 8. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main

## L-Laktat, im Liquor

► [Liquor-L-Laktat](#)

## Laktatdehydrogenase

K. J. Lackner und D. Peetz

**Synonym(e)** LDH

**Englischer Begriff** lactate dehydrogenase

**Definition** Laktatdehydrogenase (LDH) ist ein in allen Körperzellen vorkommendes Enzym, das die reversible Reduktion von ► [Pyruvat](#) zu ► [Laktat](#) katalysiert.

**Struktur** LDH ist ein zytoplasmatisches, tetrameres Enzym. Aus 2 verschiedenen Untereinheiten, H-Typ („Herz“; auf Chromosom 12) und M-Typ („Muskulatur“; auf Chromosom 3), werden insgesamt 5 verschiedene, gewebstypische Isoenzyme gebildet.

**Molmasse** Ca. 34 kDa je Untereinheit.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** In Herzmuskulatur, Erythrozyten und den Nieren werden die Isoenzyme LDH-1 (HHHH) und LDH-2 (HHHM) synthetisiert, in Granulozyten und der Lunge LDH-3 (HHMM) sowie in Leber, Skelettmuskulatur, Milz und Lunge LDH-4 (HMMM) und LDH-5 (MMMM). Prinzipiell werden in Geweben mit hohem Sauerstoffbedarf vornehmlich Isoenzyme mit einem hohen H-Untereinheitenanteil, in Geweben mit hoher glykolytischer Aktivität Isoenzyme mit einem hohen M-Untereinheitenanteil gebildet.

**Halbwertszeit** 110 Stunden (bedingt durch LDH-1-Isoenzym; LDH-5: 10 Stunden).

**Funktion – Pathophysiologie** LDH ist ein zytoplasmatisches Enzym und kommt ubiquitär vor. LDH katalysiert die reversible Reduktion von Pyruvat zu Laktat. Die LDH-

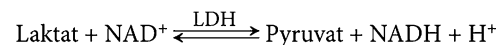
Konzentration ist in Abhängigkeit vom Gewebe intrazellulär ca. 500-fach höher als im Blut. In Abhängigkeit vom geschädigten Organ kommt es zu einer unterschiedlich starken Freisetzung der verschiedenen Isoenzyme, die die Höhe des LDH-Anstiegs und wegen der unterschiedlichen Halbwertszeiten die Dauer der LDH-Erhöhung bestimmen.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Serum: 20–25 °C 7 Tage; 4–8 °C vermeiden, da LDH-4 und -5 kälte-labil sind; –20 °C 6 Wochen.

**Präanalytik** Herstellung von Thrombozyten-armem Plasma (Zentrifugation bei 3000 g), da Thrombozyten eine hohe LDH-Konzentration enthalten. Serum innerhalb von 2 Stunden vom Blutkuchen trennen. Hypotonen Reagenz führt bei Thrombozytenkontamination zu falsch hohen Messwerten, während mit normotonem Reagenz Thrombozyten durch optische Interferenz stören können. In-vitro-Hämolyse führt aufgrund des hohen LDH-Gehalts der Erythrozyten zu falsch hohen Messwerten.

**Analytik** Kinetischer Einschritt-Test mit Vorwärtsreaktion (Umwandlung von Laktat zu Pyruvat) bei 37 °C (IFCC-Methode):



Die NADH<sub>2</sub>-Bildungsgeschwindigkeit ist direkt proportional zur LDH-Aktivität und wird durch Extinktionszunahme bei 340 nm gemessen (optischer Test nach Warburg, ► [Enzymaktivität](#)).

**Konventionelle Einheit** U/L.

**Internationale Einheit** µkat/L.

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit** U/L × 0,0167 = µkat/L.

**Referenzbereich – Erwachsene** <250 U/L (IFCC, 37 °C, consensus value).

**Referenzbereich – Kinder** Neugeborene (4–20 Tage): 225–600 U/L (IFCC, 37 °C); Kinder (2–15 Jahre): 120–300 U/L (IFCC, 37 °C).

### Indikation

- Diagnose einer hämolytischen Anämie
- Diagnose einer megaloblastären Anämie



- Prognoseparameter beim Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphom
- Diagnose und Verlaufsbeurteilung des ovariellen Dysgerminoms

**Interpretation** Bei der akuten hämolytischen Anämie werden LDH-Anstiege auf das 1,2- bis 13,7-Fache der oberen Referenzbereichsgrenze (ORG) beobachtet, die Sensitivität beträgt nahezu 100 %. Bei der chronischen hämolytischen Anämie können LDH-Anstiege dagegen fehlen. Patienten mit megaloblastärer Anämie weisen LDH-Aktivitäten zwischen dem 1,9- bis 29,2-Fachen der ORG mit einer Sensitivität von ca. 90 % auf.

Patienten mit Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphom und LDH-Werten über der ORG weisen eine signifikant schlechtere Überlebensrate auf als Patienten mit einer LDH im Normbereich.

Beim ovariellen Dysgerminom weisen nahezu 100 % der Patientinnen erhöhte LDH-Werte auf. Gegenüber einem Kontrollkollektiv von Patientinnen mit gutartigen Ovarialtumoren liegt die diagnostische Sensitivität der LDH bei >90 %, die Spezifität bei ca. 60 %.

Eine häufige Ursache für artefizielle LDH-Aktivitätserhöhungen ist eine In-vitro-Hämolyse mit Austritt erythrozytärer LDH, z. B. durch hohe Scherkräfte bei der Blutentnahme oder durch unsachgemäße Lagerung und Transportbedingungen der Probe.

**Diagnostische Wertigkeit** Aufgrund ihrer ubiquitären Verteilung ist die LDH bei einer Vielzahl von Erkrankungen erhöht. Größtenteils stehen jedoch sensitivere und vor allem spezifischere Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Relevant zur Diagnose, Verlaufsbeobachtung und/oder prognostischen Einschätzung trägt die LDH-Bestimmung jedoch nur bei den oben genannten Erkrankungen bei.

Die Bestimmung von LDH und LDH-1/2 (▶ **α-Hydroxybutyratdehydrogenase**, HBDH) wird gelegentlich noch für die Spät diagnose eines akuten Myokardinfarktes (>36–48 Stunden nach Symptombeginn) erwähnt und ist dafür bedingt geeignet. Praktisch wird sie für diese Indikation nicht mehr verwendet, da mit den herzspezifischen Troponinen (s. ▶ **Troponin**) sensitivere und spezifischere Marker verfügbar sind.

## Literatur

- Huijgen HJ, Sanders GT, Koster RW et al (1997) The clinical value of lactate dehydrogenase in serum: a quantitative review. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 35:569–579
- Thomas L (Hrsg) (2012) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 8. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main

## Laktatdehydrogenase, Isoenzyme

K. J. Lackner und D. Peetz

**Englischer Begriff** lactate dehydrogenase isoenzymes

**Definition** Im menschlichen Körper kommt ▶ **Laktatdehydrogenase** als tetrameres Enzym, bestehend aus 2 Untereinheiten, in Form von 5 verschiedenen Isoenzymen vor.

**Struktur** Jedes Molekül Laktatdehydrogenase besteht aus 4 Untereinheiten der Typen H (Herz) und M (Muskulatur). Die Untereinheiten weisen jeweils ein Molekulargewicht von 34 kDa auf und werden von 2 verschiedenen Genloci kodiert.

**Molmasse** 170 kDa.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** In Herzmuskulatur, Erythrozyten und den Nieren werden die Isoenzyme LDH-1 (HHHH) und LDH-2 (HHHM) synthetisiert, in Granulozyten und der Lunge LDH-3 (HHMM) sowie in Leber, Skelettmuskulatur, Milz und Lunge LDH-4 (HMMM) und LDH-5 (MMMM). Prinzipiell werden in Geweben mit hohem Sauerstoffbedarf vornehmlich Isoenzyme mit einem hohen H-Untereinheitenanteil, in Geweben mit hoher glykolytischer Aktivität Isoenzyme mit einem hohen M-Untereinheitenanteil gebildet.

**Halbwertszeit** LDH-1: 110 Stunden; LDH 5: 8–12 Stunden.

**Pathophysiologie** In Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Erkrankung werden verschiedene LDH-Isoenzyme mit unterschiedlichen Halbwertszeiten ins Blut freigesetzt. So ist der Nachweis von LDH-1 und -2 prinzipiell zur Spät diagnose eines Herzinfarktes oder einer Hämolyse geeignet (▶ **α-Hydroxybutyratdehydrogenase**), während bei Leberschäden LDH-4 und -5 häufig nur für kurze Zeit im Blut nachweisbar sind.

**Untersuchungsmaterial** Serum.

**Analytik** Die LDH-Isoenzyme können auf Celluloseacetatfolie (s. ▶ **Celluloseacetatfolien-Elektrophorese**) oder Agarosegel (s. ▶ **Agarosegelelektrophorese**) im alkalischen Milieu elektrophoretisch aufgetrennt werden. Die Wanderungsgeschwindigkeit im Gel ist abhängig vom jeweiligen Anteil an Untereinheiten. H-Untereinheiten wandern schnell, M-Untereinheiten langsam zur Anode. Die Visualisierung der Banden erfolgt nach enzymatischer Umwandlung von ▶ **Laktat** zu Pyruvat mittels Koppelung des Pyruvats an Terazoliumsalz (Celluloseacetatfolie) bzw. mittels fluoreszenzspektrometri-

scher Detektion (► [Fluoreszenzspektrometrie/-spektroskopie](#)) der NADPH<sub>2</sub>-Bildung (Agarosegel).

**Bewertung** Anhand der elektrophoretischen Auftrennung können verschiedene LDH-Isoenzym-Muster unterschieden werden:

- Eine anodische Konzentrierung der Isoenzyme tritt bei Erkrankungen auf, die vor allem LDH-1 und -2 freisetzen (z. B. Herzinfarkt, Hämolyse [auch in vitro!], Muskeldystrophie [relatives Fehlen von LDH-4 und -5], Niereninfarkt).
- Intermediäres LDH spiegelt LDH-3-Freisetzung wider (z. B. Thrombozytolyse, Lymphome, Milzinfarkt).
- Eine kathodische Konzentrierung findet sich bei LDH-4- und -5-Freisetzung (z. B. Lebererkrankungen, Leberstauung bei Rechtsherzinsuffizienz, Skelettmuskelschädigung).

Die LDH-Isoenzym-Differenzierung hat keine relevante Verbreitung in der Diagnostik gefunden, da bei nahezu allen Indikationen sensitivere und vor allem spezifischere alternative Parameter verfügbar sind.

## Literatur

Thomas L (Hrsg) (2012) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 8. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main

## Laktatdehydrogenase/ Aspartataminotransaminase-Quotient

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** Gerlach-Quotient; LDH/ASAT-Quotient; LDH/AST-Quotient; LDH/GOT-Quotient

**Englischer Begriff** lactate dehydrogenase/aspartate aminotransferase-ratio; LDH/AST-ratio

**Definition** Der LDH/AST-Enzymaktivitätsquotient wird als zusätzliche Kenngröße zur Differenzialdiagnostik des Ikterus empfohlen.

**Beschreibung** Der für die Differenzialdiagnostik des hämolytischen und hepatozellulären Ikterus eingesetzte LDH/AST-Quotient benutzt einen Cut-off (eine Entscheidungsgrenze) von 12: Quotienten über 12 sprechen für einen hämolytischen, Quotienten unter 12 für einen hepatozellulären Ikterus. Starke Erhöhungen des LDH/AST-Quotienten treten auch bei Hepatitis mononucleosa auf.

## Literatur

Schmidt E, Schmidt FW (1978) Normwerte und Befundmuster bei Lebererkrankungen. Therapiewochen 28:1788–1799

## Laktat-Ischämie-Test

► [Ischämie-Test](#)

## Laktoferrin

H. Fiedler

**Synonym(e)** [Laktotransferrin](#); Lf

**Englischer Begriff** lactoferrin; lactotransferrin

**Definition** Laktoferrin ist ein multifunktionales eisenbindendes Glykoprotein, das für die Abwehr von Bakterien, Viren und Pilzen im Rahmen der angeborenen Immunität, besonders bei Säuglingen, notwendig ist. Ein eisenbindendes Protein in Kuhmilch wurde bereits 1939 beschrieben, konnte aber erst 1961 in genügender Reinheit isoliert werden.

**Struktur** Laktoferrin besteht aus einer Peptidkette mit 2 an Asparagin gebundenen Oligosacchariden und gehört zur ► [Transferrin](#)-Familie. Es ist in Blut und Sekreten als Monomer und/oder Tetramer in Abhängigkeit von der Transferrin und der Calcium-Konzentration vorhanden.

**Molmasse** Ca. 80 kDa (abhängig vom Glykosylierungsgrad).

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Laktoferrin wird in neutrophilen Granulozyten (deponiert in azurophilen und spezifischen Granula) und in Drüsenepithelzellen synthetisiert und wird in Serum, Galle, Speichel (0,55 mg/L), Tränenflüssigkeit, Urin, Sperma, Pankreassekret, Stuhl (<2,4 µg/g), Bronchialsekret und besonders in der Muttermilch (4,9–5,5 g/L) gefunden. Durch Proteolyse werden Peptide (Laktoferricin, Kaliocin-1) mit antimikrobieller Wirkung gebildet.

**Funktion – Pathophysiologie** Laktoferrin bindet 2 Eisenionen (Fe<sup>3+</sup>), aber auch Zn und Cu. Die Bindungsaffinität für Fe ist ca. 300-mal höher als die von Transferrin. In Neutrophilen hemmt Lf die eisenabhängige Lipidperoxi-

dation, reguliert die Granulopoese und beseitigt reaktive Sauerstoffspezies. Durch Entzug von Eisen hemmt Laktoferrin das Wachstum von Bakterien und Pilzen und schützt besonders vor deren Schleimhautbefall. Bei rekurrenden Infekten von Kindern ist der Verdacht eines Laktoferrinmangels in den Neutrophilen auszuschließen. Durch Hemmung der Mastzellen-Tryptase wirkt Lf antiallergisch. Lf bindet fest an DNA und RNA, hat Nukleaseaktivität und soll auf die Progression und Metastasierung von Karzinomen wirken.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Serum, EDTA-Plasma, Leukozyten. Schnelle Bearbeitung des Blutes ist wegen der Freisetzung aus Leukozyten notwendig. Konzentrationen sind im Serum meist höher als im Plasma. Für die Diagnostik des Sjögren-Syndroms wurde ein POC-Test für die Tränenflüssigkeit entwickelt.

**Analytik** ▶ **Radioimmunoassay**, ▶ **Enzymimmunoassay** und Lumineszenz-Immunoassays (analytischer VK <4 %, intraindividuelle VK 10–14 %). Immunhistochemie.

**Referenzbereich – Frauen** Serum 41–163 µg/L. Es werden auch höhere Werte (170–440 µg/L) dokumentiert.

**Referenzbereich – Männer** Serum 53–195 µg/L. Es werden auch höhere Werte (170–440 µg/L) dokumentiert.

**Referenzbereich – Kinder** Nicht verfügbar.

**Diagnostische Wertigkeit** Laktoferrin wird bei der ▶ **Akute-Phase-Reaktion** vermehrt und parallel zur Elastase (▶ **Elastase, pankreasspezifische**) aus Neutrophilen freigesetzt, hat aber als Entzündungsparameter keine Bedeutung. Der Einsatz der Laktoferrinbestimmung beschränkt sich auf Spezialfälle besonders in der Pädiatrie (auch in neutrophilen Granulozyten). Bei Mukoviszidose verstärkt das Fehlen oder der Mangel von Laktoferrin, Laktoperoxidase und Hypothiozyanin im Bronchialsystem und Speichel die Abwehrschwäche. Neuere Untersuchungen haben Korrelationen von Lf mit Adipositas und Insulinresistenz gefunden (Mayeur et al. 2016).

## Literatur

- Antonsen S (1993) Within-subject variation of elastase/α1-protease inhibitor complexes and lactoferrin in plasma. *Scand J Clin Lab Invest* 53:611–616
- Mayeur S, Veilleux A, Pouliot Y et al (2016) Plasma lactoferrin levels positively correlate with insulin resistance despite an inverse association with total adiposity in lean and severely obese patients. *PLoS One* 11(11):e0166138. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166138>. eCollection 2016
- Ward PP, Paz E, Conneely OM (2005) Multifunctional roles of lactoferrin: a critical overview. *Cell Mol Life Sci* 62:2540–2548

## Laktoferrin, fäkales

H. Fiedler

**Englischer Begriff** f(a)ecal lactoferrin

**Definition** Fäkales ▶ **Laktoferrin** ist ein Maß für die Chemotaxis-getriggerte Einwanderung von Granulozyten in die Mukosa und das Lumen des Darmes und besitzt keine Spezifität bezüglich der Grundkrankheit, aber erlaubt die Einschätzung der Stärke von Entzündungsvorgängen und deren Remissionen.

**Beschreibung** Fäkales Laktoferrin dient zum Nachweis und Ausschluss von akuten gastrointestinalen Entzündungen mit einer diagnostischen Sensitivität von ca. 90 % und einer Spezifität von ca. 85 %. Wichtig für die Therapie ist die differenzielle Abgrenzung zu funktionellen Beschwerden, wie dem Reizdarmsyndrom. Das Monitoring entzündlicher Erkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa, Divertikulitis, Mukoviszidose und Enteropathien durch nichtsteroidale Antirheumatika) korreliert mit klinischen, endoskopischen und histologischen Stadien. Gute Übereinstimmungen wurden bei Bestimmungen mit ▶ **Calprotectin**, weniger gut mit ▶ **PMN-Elastase** gefunden. Die Diagnostik von Polypen und kolorektalen Tumoren ist umstritten (falsch positiv durch Blut im Stuhl).

Laktotransferrin ist im Stuhl einige Tage stabil, Postversand ist möglich. Es werden einzelne Stuhlproben oder Aliquote von Sammelstuhl verwendet. In Speziallabors werden die Proben aufbereitet und ELISAs eingesetzt. Als Entscheidungsgrenze für Entzündungen gilt 7 µg/g Stuhl. Säuglinge haben höhere Werte.

## Literatur

- Lehmann FS, Burri E, Beglinger C (2015) The role and utility of faecal markers in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Gastroenterol* 8:23–36
- Wright EK (2016) Calprotectin or lactoferrin: do they help. *Dig Dis* 34:98–104

## Laktose-H<sub>2</sub>-Atemtest

R. Tauber und F. H. Perschel

**Synonym(e)** **Wasserstoffexhalations-Test nach Laktose**

**Englischer Begriff** lactose/hydrogen breath test

**Definition** H<sub>2</sub>-Atemtest zum Nachweis einer Laktosemalabsorption.

**Durchführung** Nach oraler Gabe von 50 g Laktose in 400 mL Wasser wird beim nüchternen Patienten der H<sub>2</sub>-Gehalt in der endexpiratorischen Atemluft basal sowie nach 30, 60, 90 und 120 Minuten gemessen.

**Funktion – Pathophysiologie** Der Test beruht darauf, dass im menschlichen Organismus H<sub>2</sub>-Gas ausschließlich im Gastrointestinaltrakt durch den bakteriellen Abbau von Kohlenhydraten entsteht. Nach oraler Zufuhr von Laktose wird diese bei Laktasemangel nicht zu Glukose und Galaktose hydrolysiert, sondern gelangt in den Dickdarm, wo Laktose durch Kolonbakterien unter Freisetzung von H<sub>2</sub>-Gas abgebaut wird. Das im Gastrointestinaltrakt gebildete H<sub>2</sub>-Gas wird zu etwa 10–20 % über die Darmwand resorbiert und gelangt via Blutstrom in die Lunge, wo es ca. 4–8 Minuten nach seiner intestinalen Bildung abgeatmet wird. Das Ausmaß der bakteriellen Metabolisierung wird durch Bestimmung der H<sub>2</sub>-Menge in der Ausatemluft bestimmt.

In 5–10 % der Probanden ist trotz Laktosemalabsorption keine H<sub>2</sub>-Abatmung nachzuweisen (Non-Responder), wobei ein Fehlen wasserstoffbildender Bakterien, die Abhängigkeit des Bakterienwachstums vom pH im Kolon und eine besonders effektive H<sub>2</sub>-Verwertung durch Methanbildung als Ursachen diskutiert werden.

**Untersuchungsmaterial** Ausatemungsluft.

**Analytik** Elektrochemisch oder gaschromatographisch.

**Referenzbereich – Erwachsene** Anstieg der H<sub>2</sub>-Exhalation ≤20 parts per million (ppm) über 120 Minuten.

**Indikation** Verdacht auf primären oder sekundären Laktasemangel, Verdacht auf Laktosemalabsorption anderer Genese.

**Interpretation** Ein Anstieg von H<sub>2</sub> in der Atemluft nach Laktosebelastung zeigt eine Laktosemalabsorption an.

**Diagnostische Wertigkeit** Die Sensitivität und Spezifität des H<sub>2</sub>-Atemtests nach Laktose beträgt im Vergleich mit bioptisch bestimmten Enzymwerten je 100 %. Der H<sub>2</sub>-Atemtest ist besonders zur Erfassung geringer ausgeprägter Formen der Laktoseintoleranz dem oralen Laktosebelastungstest (mit Glukosebestimmung im Serum) überlegen, der eine Sensitivität von 76 % und eine Spezifität von 96 % aufweist.

## Literatur

Henning BF, Doberauer C, Tepel M et al (1997) H<sub>2</sub>-Atemtests. Internist Prax 37:745–757

## Laktosereaktion nach Wöhlk

► [Wöhlk-Probe](#)

## Laktosetoleranz-Test

R. Tauber und F. H. Perschel

**Englischer Begriff** Oral lactose tolerance test

**Definition** Funktionstest zum Nachweis einer Laktosemalabsorption, der auf der Messung der Blutglukosekonzentration nach oraler Gabe von Laktose beruht.

**Durchführung** Beim nüchternen Patienten sowie 0, 30, 60, 90, 120 Minuten nach oraler Gabe von 50 g Laktose gelöst in 400 mL Wasser wird die Konzentration der Blutglukose bestimmt. Die Laktosebelastung bei Kindern wird mit 2 g Laktose/kg KG durchgeführt.

**Funktion – Pathophysiologie** Oral zugeführte Laktose wird physiologisch im Dünndarm durch Laktase zu ► [Glukose](#) und ► [Galaktose](#) hydrolysiert. Beide Monosaccharide werden aktiv resorbiert. Bei primärem wie sekundärem Laktasemangel läuft die Laktasespaltung nicht oder verzögert ab, sodass in der Folge der Anstieg der Blutglukose ausbleibt. Die Passage von Laktose in den Dickdarm führt zu osmotischer Diarrhoe und durch die bakterielle Fermentation zur CO<sub>2</sub>-Bildung und zu Blähungen und Bauchkrämpfen.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Abhängig von der Bestimmungsmethode: Kapillarblut, Venenblut, Plasma.

**Analytik** Enzymatische Messung der Konzentration von ► [Glukose](#): Hexokinase-Methode, Glukoseoxidase-Methode, Glukose-Dehydrogenase-Methode.

**Referenzbereich – Erwachsene** Glukoseanstieg im Vollblut oder Serum um >20 mg/dL (1,11 mmol/L), im Kapillarblut >25 mg/dL (1,39 mmol/L).

**Indikation** Verdacht auf primären oder sekundären Laktasemangel, Verdacht auf Laktosemalabsorption anderer Genese.

**Interpretation** Ein verminderter Anstieg der Blutglukosekonzentration nach oraler Laktosebelastung zeigt einen Laktasemangel an.

**Diagnostische Wertigkeit** Wegen seiner niedrigen diagnostischen Sensitivität von etwa 75 % und einer diagnostischen Spezifität von etwa 83 % ist der orale Laktosetoleranztest dem ▶ [Laktose-H<sub>2</sub>-Atemtest](#) unterlegen und zum Ausschluss eines Laktasemangels nicht ausreichend.

## Literatur

Lembcke B (2012) Laktosetoleranz-Test. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 8. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 770–773

## Laktosetoleranz-Test mit Ethanol

R. Tauber und F. H. Perschel

**Englischer Begriff** Oral lactose tolerance test with ethanol

**Definition** Funktionstest zum Nachweis einer Laktosemalabsorption, der auf der Messung der Blutglukosekonzentration nach oraler Gabe von Laktose beruht und bei dem gegenüber dem einfachen Laktosetoleranz-Test die Umwandlung von ▶ [Galaktose](#) zu ▶ [Glukose](#) in der Leber durch zusätzliche Gabe von Ethanol gehemmt wird.

**Durchführung** 15 Minuten vor Laktosegabe werden dem nüchternen Patienten 300 mg Ethanol pro kg KG per os gegeben. Die weitere Durchführung entspricht der des normalen ▶ [Laktosetoleranz-Test](#), wobei jedoch die Blutgalaktosekonzentration anstelle der Blutglukosekonzentration bestimmt wird.

**Funktion – Pathophysiologie** ▶ [Laktosetoleranz-Test](#).

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Abhängig von der Bestimmungsmethode: Kapillarblut, Venenblut, Plasma.

**Analytik** Enzymatische Messung der Konzentration von Galaktose.

**Referenzbereich – Erwachsene** Galaktosekonzentration in Vollblut oder Serum >5 mg/dL (0,3 mmol/L)

## Literatur

Lembcke B (2012) Laktosetoleranz-Test. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 8. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 770–773

## Laktotransferrin

▶ [Laktoferrin](#)

## Laktotropes Hormon

▶ [Prolaktin](#)

## Laktulose-H<sub>2</sub>-Atemtest

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** [Laktulose-Wasserstoff-Exhalationstest](#)

**Englischer Begriff** lactulose-hydrogen breath test

**Definition** Der zur Diagnostik einer bakteriellen Überbesiedlung des Dünndarms eingesetzte Atemfunktionstest misst die durch bakterielle Metabolisierung der oral verabreichten Laktulose (nicht resorbierbares semisynthetisches Disaccharid) entstehende und abgeatmete Wasserstoffmenge in einem definierten Zeitraum oder definierten Zeitintervallen nach Testbeginn.

**Beschreibung** Nach oraler Belastung des nüchternen Patienten (12-Stunden-Nüchternperiode) mit 20 g Laktulose (ein natürlich nicht vorkommendes, semisynthetisches Disaccharid, das aus β-glykosidisch verbundener D-Galaktose und D-Fruktose besteht und nicht resorbiert wird, isotone Lösung von 10 g Laktulose in Wasser) erfolgt bei bakterieller Besiedlung des Dünndarms bereits in diesem Darmabschnitt eine Vergärung der Laktulose mit Bildung von Wasserstoff, der nach Resorption in die Blutbahn und Transport in die Lunge abgeatmet wird. Die Messung des exhalierten Wasserstoffs erfolgt in 30-Minuten-Intervallen 10 Minuten bis 3 Stunden nach Testbeginn. Ein frühzeitig, ca. 30–60 Minuten nach Testbeginn exhalierter Wasserstoff weist auf pathologische bakterielle Besiedlung des Dünndarms hin. Ein spät nach Testbeginn (2–3 Stunden) exhalierter Wasserstoff weist auf Vergärung im Kolon infolge Kohlenhydratmalassimilation im Dünndarm hin. Sensitivität und Spezifität des Laktulose-H<sub>2</sub>-Atemtests werden mit 55–65 % bzw. 44–100 % angegeben im Vergleich zum ▶ [Glukose-H<sub>2</sub>-Atemtest](#) mit 75–91 % bzw. 75–83 %.

## Literatur

Stein J, Wehrmann T (Hrsg) (2005) Funktionsdiagnostik in der Gastroenterologie, 2. Aufl. Springer, Medizin Verlag, Heidelberg



---

## Laktulose-Mannitol-Test

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** L/M-Test; L/M-Quotient

**Englischer Begriff** leaky gut test

**Definition** Oraler Funktionstest zur differenzierten Erfassung der parazellulären und transzellulären Resorptionsleistung der Dünndarmmukosa, die mit den applizierten Di- bzw. Monosacchariden Laktulose (L, parazelluläre Aufnahme) und Mannitol (M, transzelluläre Aufnahme) durch Messung der Ausscheidungsmengen beider Moleküle im 5-Stunden-Sammelurin in ein Verhältnis (L/M-Quotient) gesetzt werden.

**Beschreibung** Die Dünndarmmukosa stellt mit einer sehr großen Resorptionsfläche die wichtigste Verbindung des menschlichen Organismus zur Umwelt dar. Über diese Barriere erfolgt nicht nur die Resorption der Nahrungskomponenten, sondern auch die Aufnahme komplexer organischer (z. B. bakterieller Endotoxine) und anorganischer Moleküle (z. B. Spurenelemente, Schwermetalle). Eine Reduktion oder ein Verlust der differenzierten Barrierefunktion des Darmepithels und der „tight junctions“ liegt bei dem Leaky-Gut-Syndrom vor, das u. a. im Rahmen intestinaler Entzündungen (z. B. M. Crohn), bei Immunreaktionen gegenüber Neoantigenen, Autoimmunreaktionen, zirkulierenden Immunkomplexen und bei Antibiotikatherapie auftritt. Die intestinale Resorptionssteigerung führt neben der Aufnahme von (Endo)-Toxinen, Antigenen und Makromolekülen auch zur Resorption biogener Amine und Schadstoffen.

**Diagnostik** Die Permeabilitätserrhöhung des Dünndarms wird mit dem Laktulose-Mannitol-Funktionstest erfasst. Dabei wird die Resorption des oral verabreichten, wasserlöslichen, nicht metabolisierten, aus Fruktose und Galaktose bestehenden Disaccharids Laktulose (L) und des ebenfalls nicht metabolisierten Monosaccharids Mannitol (M) durch Messung ihrer Ausscheidungsmengen im 5-Stunden-Sammelurin in Beziehung gesetzt, wobei L den parazellulären und M den transzellulären (pinozytotischen) Resorptionsweg benutzt.

**Beurteilung** Im Urin Gesunder ist der L/M-Quotient entsprechend niedrig, da vom Mannitol der physiologische Resorptionsweg eingehalten und Laktulose im Wesentlichen nicht aufgenommen wird. Ein hoher L/M-Quotient hingegen weist auf eine intestinale Permeabilitätssteigerung durch Reduktion oder Verlust der „tight junctions“ im Darmepithel hin (Leaky-gut-Syndrome). Gleichzeitig ist der transzelluläre endothe-

liale Transportweg von Mannitol durch Abnahme der Endothelzellen unter diesen Bedingungen eingeschränkt.

### Literatur

Odenwald MA, Turner JR (2013) Intestinal permeability defects: is it time to treat? Clin Gastroenterol Hepatol 11(9):1075–1083

---

## Laktulose-Wasserstoff-Exhalationstest

► [Laktulose-H<sub>2</sub>-Atemtest](#)

---

## Lambda-Ketten

H. Renz und B. Gierten

**Synonym(e)** L-Ketten

**Englischer Begriff** lambda chain; l-chain; λ-chain

**Definition** Leichtkette im Immunglobulinmolekül.

**Beschreibung** Die λ-Kette repräsentiert eine der beiden Leichtketten 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. Ca. 40 % der von B-Zellen produzierten Leichtketten gehören zum Typ κ.

### Literatur

Cruse JM, Lewis RE (1999) Atlas of immunology. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 107

---

## Lambert-Beer-Gesetz

T. Arndt

**Synonym(e)** Bouguer-Lambert-Gesetz

**Englischer Begriff** Lambert-Beer law



**Definition** Das Lambert-Beer-Gesetz besagt, dass die Absorptionsintensität (Lichtschwächung) eines monochromatischen Lichtstrahls in einer Lösung unter bestimmten Bedingungen der durchstrahlten Schichtdicke (der Länge des Lichtwegs in) dieser Lösung und der molaren Konzentration der gelösten Substanz proportional ist.

**Beschreibung** Das Lambert-Beer-Gesetz wurde durch die Vereinigung des Beer-Gesetzes (nach dem der Lichtabsorptionskoeffizient einer farbigen Lösung proportional der Konzentration der im farblosen Lösungsmittel gelösten Substanz ist) und des Bouguer-Lambert-Gesetzes (nach dem die differenzielle Lichtabsorption einer Lösung bei konstanter Konzentration der gelösten Substanz der Schichtdicke der durchstrahlten Lösung proportional ist) erhalten.

In seiner einfachsten Form lautet das Gesetz:

$$E_{\lambda,T} = \log I_0/I = \varepsilon_{\lambda,T} \times c \times d$$

Dabei sind  $E_{\lambda,T}$  die Extinktion (Absorption, spektrales Absorptionsmaß) bei der Wellenlänge  $\lambda$  und der Temperatur  $T$ ,  $I_0$  die Intensität des eingestrahnten und  $I$  die des austretenden Lichts,  $\varepsilon_{\lambda,T}$  der molare, dekadische Extinktionskoeffizient bei  $\lambda$  und  $T$ ,  $c$  die Konzentration der gelösten Substanz und  $d$  die Wegstrecke des Lichtstrahls in der Lösung (gewöhnlich die Messküvettenlänge). Der Quotient  $I/I_0$  wird auch als Durchlässigkeit oder Transparenz bezeichnet, der Quotient  $I_0/I$  als Opazität oder optische Dichte. Die nach DIN zu verwendenden Begriffe Strahlungsfluss und molarer Absorptionskoeffizient werden noch immer selten angewandt. Hiernach entspricht der Quotient  $\tau_i = \Phi_{\text{ex}}/\Phi_{\text{in}}$  der Transmission mit  $\Phi_{\text{ex}}$  = Strahlungsfluss des durchgelassenen und  $\Phi_{\text{in}}$  des einfallenden Lichtstrahls. Die Extinktion ist dann  $\log 1/\tau_i$ .

Das Lambert-Beer-Gesetz gilt streng genommen nur für verdünnte Lösungen ( $c < 10^{-2}$  mol/L) und wird bei Vorliegen mehrerer gelöster Komponenten komplexer.

Alle im klinisch-chemischen Labor auf Lichtabsorption beruhenden Analysemethoden beruhen auf dem Lambert-Beer-Gesetz. Zur Konzentrationsbestimmung eines Analyten wird das Gesetz in der Form  $c = E_{\lambda,T}/\varepsilon_{\lambda,T} \times d$  angewandt, wobei  $\varepsilon_{\lambda,T}$  und  $d$  durch die Messbedingungen festgelegt, d. h. konstant sind. Die Konzentration des gelösten Stoffes (Analyten) ist dann über geeignete Kalibrationsfunktionen aus  $E$  (Extinktion, Absorption, Lichtschwächung) erhältlich.

## Literatur

- Kortüm G (1962) Kolorimetrie. Photometrie und Spektrometrie. Eine Anleitung zur Ausführung von Absorptions-, Emissions-, Fluoreszenz-, Streuungs-, Trübungs- und Reflexionsmessungen. Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg  
 Näser KH, Peschel G (1986) Physikalisch-chemische Messmethoden, 4. Aufl. Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig

## Lamin-B-Rezeptor-Antikörper

- [Autoantikörper gegen Lamin-B-Rezeptoren](#)

## Laminine

H.-D. Haubeck

**Englischer Begriff** laminin

**Definition** Laminine bilden eine Familie komplexer Extrazellulärmatrixproteine, die für die Funktion von Basalmembranen von entscheidender Bedeutung sind.

**Beschreibung** Laminine bilden eine Familie von großen ► [Glykoproteine](#), die als Heterotrimere aus je einer  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Kette zusammengesetzt sind (s. Tabelle) und die Form eines lateinischen Kreuzes bilden.

Nachfolgende Tabelle zeigt die Laminintypen:

Typ	Molekulare Zusammensetzung	Synonym
Laminin-1	$\alpha1\beta1\gamma1$	EHS-Laminin
Laminin-2	$\alpha2\beta1\gamma1$	Merosin
Laminin-3	$\alpha1\beta2\gamma1$	s-Laminin
Laminin-4	$\alpha2\beta2\gamma1$	s-Merosin
Laminin-5	$\alpha3\beta3\gamma2$	Kalinin
Laminin-6	$\alpha3\beta1\gamma1$	k-Kaminin
Laminin-7	$\alpha3\beta2\gamma1$	ks-Laminin
Laminin-8	$\alpha4\beta1\gamma1$	
Laminin-9	$\alpha4\beta2\gamma1$	
Laminin-10	$\alpha5\beta1\gamma1$	
Laminin-11	$\alpha5\beta2\gamma1$	

Bisher wurden 11 Isoformen von Laminin beschrieben, die aus einem Repertoire von 5  $\alpha$ -Ketten, 3  $\beta$ -Ketten und 2  $\gamma$ -Ketten mit einer Molmasse von ca. 150–400 kDa gebildet werden. Darüber hinaus können durch alternatives Spleißen und durch proteolytische Prozessierung weitere Varianten entstehen. Laminine besitzen eine entscheidende Bedeutung für die strukturelle Integrität und die Funktion der verschiedenen Basalmembranen. Laminine, die sich wie Kollagen Typ IV ► [Kollagene](#) zu zweidimensionalen Netzwerken zusammenlagern können, werden in der Embryogenese bei der Ausbildung der Basalmembranen bereits vor Kollagen Typ IV exprimiert. Über die Bindung von ► [Heparansulfat-Proteoglykane](#), ► [Nidogen \(1-2\)](#) und Kollagen Typ IV sind die Laminine für die Ausbildung und Stabilität der Basalmembranen und über die Bindung an spezifische ► [Integrine](#) der Zellmembran für die Verankerung der Basalmembranen in den Geweben verantwortlich. Die Lamininisformen zeigen, entsprechend der

unterschiedlichen Aufgaben der verschiedenen Basalmembranen (z. B. in der Haut, der Blut-Hirn-Schranke, der Blutgefäße oder der glomerulären Basalmembran), wie die Kollagen-Typ-IV-Isoformen gewebespezifische Expressionsmuster. Die Bedeutung der Laminine für die Funktion der verschiedenen Basalmembranen ergibt sich aus der Analyse einer Reihe von Laminindefekten, z. B. ist die fehlende Expression der  $\gamma$ 1-Kette, bedingt durch das Fehlen von Basalmembranen, in den entsprechenden Knockout-Mäusen bereits in der frühen Embryonalphase letal. Eine Reihe weiterer Gendefekte, z. B. der Laminin- $\alpha$ 5-Kette, die vorwiegend in Blutgefäßen exprimiert wird, sind ebenfalls letal, während weitere Defekte teilweise durch andere Lamininketten kompensiert werden können. Mutationen der  $\alpha$ 2-Kette in Laminin-2, als wichtiger Bestandteil der neuromuskulären Endplatte, führen zu einer Form der Muskeldystrophie, obwohl partiell eine Kompensation durch Laminin-1 erfolgen kann. Mutationen in den verschiedenen Ketten von Laminin-5, einer Epithel-spezifischen Lamininisoform, die Bestandteil der sog. „anchoring filaments“ in der Basalmembran zwischen Dermis und Epidermis ist, führen zu einer Form der humanen Epidermolysis bullosa (Herlitz-Syndrom). Die ausgeprägte Blasenbildung bei diesem Krankheitsbild wird durch die unzureichende Verankerung der Basalmembran und die daraus resultierende mangelnde Scherfestigkeit der Haut verursacht. Die Expression von Laminin-5 bzw. der durch [Matrix-Metalloproteinasen](#) proteolytisch prozessierten  $\gamma$ 2-Kette wird aber auch mit einem invasiven Verhalten epithelialer Tumoren, u. a. kolorektaler Karzinome und Pankreaskarzinome, in Verbindung gebracht. Die Bestimmung von Laminin(fragmenten) erfolgt mit einem [Immunoassay](#).

## Literatur

- Colognato H, Yurchenko PD (2000) Form and function: the laminin family of heterotrimers. *Dev Dyn* 218:213–234
- Katayama M, Sanzen N, Funakoshi A et al (2003) Laminin  $\gamma$ 2-chain fragment in the circulation: a prognostic indicator of epithelial tumor invasion. *Cancer Res* 63:222–229
- Li S, Harrison D, Carbonetto S et al (2002) Matrix assembly, regulation and survival functions of laminin and its receptors in embryonic stem cell differentiation. *J Cell Biol* 157:1279–1290
- Timpl R, Brown JC (1994) The laminins. *Matrix Biol* 14:275–281

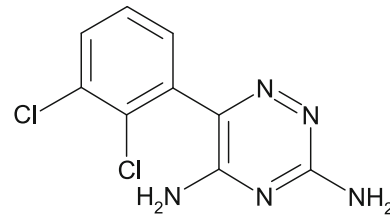
## Lamotrigin

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** lamotrigine

**Definition** Antiepileptikum.

Strukturformel:



**Molmasse** 256,10 g.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Lamotrigin wird oral appliziert, die Bioverfügbarkeit beträgt 90 %.

**Halbwertszeit** 7–23 Stunden.

**Funktion – Pathophysiologie** Lamotrigin wird zur Behandlung partieller und tonisch-klonischer Anfälle eingesetzt.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Serum (S), Plasma (P).

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

**Indikation** Therapeutisches Drug Monitoring.

**Interpretation** Therapeutischer Bereich (S, P): 3–14 mg/L; toxisch: ab 20 mg/L (Hiemke et al. 2012); komatös/letal: ab 50 mg/L (Hannak et al. 2009).

## Literatur

- Hannak D, Külpmann WR, Hallbach J (2009) Anticonvulsants. In: Külpmann WR (Hrsg) *Clinical toxicological analysis*. Wiley-VCH, Weinheim, S 287–300
- Hiemke C et al (2012) AGNP-Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie: Update 2011. *Psychopharmakotherapie* 19:91–122

## LAN

O. Colhoun

**Synonym(e)** [Local area network](#)

**Englischer Begriff** LAN

**Definition** Rechnernetz, das Geräte auf einem begrenzten Gebiet verbindet (Gelände, Haus, Abteilung), z. B. innerhalb eines Krankenhauses.

**Beschreibung** Ein lokales Netzwerk kann dem Zusammenschluss von gleichberechtigten PC dienen (Peer-to-peer-Netzwerk), dem Zusammenschluss von Servern mit ihren zugehörigen Arbeitsstationen (Clients), was den häufigsten Fall darstellt (► [Labor-EDV](#)), oder es kann auch Großrechner mit den zugehörigen Terminals verbinden. Auch Drucker und andere Peripheriegeräte werden in das LAN integriert.

## Landsteiner, Karl

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Lebensdaten** Österreichischer Pathologe und Serologe, geboren am 14. Juni 1868 in Baden bei Wien, gestorben am 26. Juni 1943 in New York, USA.

**Verdienste** Medizinstudium und Promotion im Jahr 1891 in Wien, anschließend Studium der Chemie in Würzburg, München und Zürich. Chirurgische Ausbildung bei Theodor Billroth (1829–1894), anschließend bis 1897 Assistent bei Max von Gruber (1853–1927) am Hygieneinstitut der Universität und bis 1908 Prosektor am Pathologisch-Anatomischen Institut bei Anton Weichselbaum (1845–1920). 1911 außerordentlicher Professor in Wien. 1901 Entdeckung vom ► [AB0-Blutgruppensystem](#) (4 Blutgruppen: A, B, 0, AB) mit Veröffentlichung in der Wiener Klinischen Wochenschrift (XIV, Nr. 46) unter dem Titel: „Über Agglutinationserscheinungen normaler menschlicher Blute“. Ab 1919 Tätigkeit in Den Haag und ab 1922 am Rockefeller Institute for Medical Research in New York, wo er 1943 starb. Neben der Erstbeschreibung (1901) des AB0-Blutgruppensystems Entdeckung des Rhesusfaktors (Rh<sup>+</sup>, Rh<sup>-</sup>) im Jahr 1940 gemeinsam mit P. Lewine und A.S. Wiener. Landsteiner schuf die Grundlagen für die spätere Entwicklung eines Impfstoffs gegen Kinderlähmung (Salk-Impfstoff) und beschäftigte sich intensiv mit onkologischen Fragestellungen. Im Jahr 1930 erhielt er den Nobelpreis für Medizin und Physiologie für die Entdeckung des AB0-Blutgruppensystems.

## Landsteiner Regel

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

**Englischer Begriff** Landsteiner's rule

**Definition** Grundregel, dass sich nur diejenigen ► [Isoagglutinine](#) im Blut bilden, die sich nicht gegen die agglutinable Substanz der eigenen Erythrozyten richten.

**Beschreibung** Von Karl Landsteiner (► [Landsteiner, Karl](#)) entwickelte Regel, die besagt, dass Antikörper nur gegen solche Blutgruppenantigene gebildet werden, die das Individuum selbst nicht besitzt. Grundlage für die Regel war die Entdeckung, dass eine Antigen-Antikörper-Reaktion zwischen dem Serum und den Erythrozyten derselben Blutgruppe nicht stattfand, während sowohl das Serum von Blutgruppe A die Erythrozyten von Blutgruppe B agglutinierte als auch Zusatz von Serum der Blutgruppe B die Erythrozyten von Blutgruppe A zur Agglutination brachte (► [AB0-Blutgruppensystem](#), ► [Isoagglutinine](#)). Mit seiner Entdeckung der antigenen Blutgruppenmerkmale A, B, AB und 0 hatte Landsteiner die Grundlage für die gefahrlose Durchführung von Bluttransfusionen gelegt.

## Literatur

- Landsteiner K (1900) Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe. Zentralbl Bakteriol 27:357–366
- Landsteiner K (1901) Über Agglutinationserscheinungen normaler menschlicher Blute. Wien Klin Wschr 14:1132
- 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

## Landsteiner-Wiener-(LW-)Blutgruppensystem

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

**Synonym(e)** [ICAM4](#)

**Englischer Begriff** Landsteiner-Wiener blood group system

**Definition** Das Protein, das die Antigene des Landsteiner-Wiener-(LW-)Blutgruppensystems trägt, ist ein Typ-1-Membranglykoprotein („single-pass protein“). In dem extrazellulären Anteil des LW-Proteins sind 2 Domänen der Immunglobulin-Superfamilien enthalten. Es handelt sich um interzelluläre Adhäsionsmoleküle (ICAM), die eine Rolle bei der interzellulären Adhäsion spielen. Das LW-Protein ist der Ligand der leukozytären CD11-/CD18-Integrine.

**Beschreibung** Die beiden antithetischen Hauptallele (► [Antithetische Antigene](#)) LWa (LW5, ISBT 16.005) und LWb (LW7, ISBT 16.007) haben eine Antigenfrequenz von nahezu 100 % bzw. um 1 % in der mitteleuropäischen Bevölkerung. Daneben ist LWab (LW6, ISBT 16.006) ein seltenes Antigen, das bisher nur bei 2 Personen gefunden wurde und zu einem Null-Phänotyp (s. ► [Null-Phänotyp im Blutgruppensystem](#)) führt. Die Expression der LW-Antigene scheint eng mit der des Rhesus-D-Antigens (► [Rhesus-Faktor](#)) gekoppelt zu sein, da D-negative Individuen auch immer eine niedrige LW-Expression aufweisen. Rh<sub>Null</sub>-Individuen sind, trotz Vorliegen intakter LW-Gene, phänotypisch LW(a-b-).

Das LW-Blutgruppensystem hat transfusionsmedizinisch keine große Bedeutung, da Antikörper gegen LW-Antigene klinisch nicht relevant sind und nicht im Zusammenhang mit hämolytischen Transfusionsreaktionen oder Fällen von Morbus haemolyticus neonatorum (Mhn; s. ► [Morbus haemolyticus fetalis/neonatorum](#)) stehen.

## Literatur

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

---

## Lange-Probe

► [Lange-Test](#)

---

## Langerhans-Zelle

► [Dendritische Zelle](#)

---

## Lange-Test

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** [Ketonkörper-Nachweis im Urin](#); [Lange-Probe](#)

**Englischer Begriff** Lange test

**Definition** Heute durch Teststreifen ersetzte semiquantitative Nachweisreaktion von Ketonkörpern (► [Ketonkörper](#)) im Urin.

**Beschreibung** Der Test wurde 1882 von dem deutschen Arzt E. Lange (1859–1922) beschrieben. ► [Aceton](#) und

► [Acetoacetat](#) (Ketonkörper) bilden mit der NO-Gruppe des Nitroprussid-Natriums in Gegenwart von Essigsäure bei Überschichtung mit Ammoniaklösung an der Schichtgrenze einen violetten bis braunen Ring. Die Reaktion erfasst Acetessigsäure (Acetoacetat) empfindlicher als Aceton, falsch positive Reaktionen durch einige Arzneimittel (s. a. ► [Legal-Test](#)). Die heute semiquantitativ mit Urinteststreifen durchgeführte Nachweisreaktion von Aceton informiert über die Einstellungsqualität des Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. Erhöhte Urinkonzentrationen (Ketonurie) entstehen bei Glukoseverwertungsstörungen und (metabolischer) Ketoazidose durch Insulinmangel (unzureichende Substitution) bis hin zum Coma diabeticum, bei längerfristigen Hungerzuständen (Nahrungsentzug), bei strenger Einschränkung der Kohlenhydratzufuhr und bei Zuständen von Hyperemesis (Erbrechen) in der Schwangerschaft.

## Literatur

Hallmann L (1980) Klinische Chemie und Mikroskopie, 11. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York

---

## Längsschnittbeurteilung

► [Longitudinalbeurteilung](#)

---

## Langzeitarchiv

O. Colhoun

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

**Englischer Begriff** long term archives

**Definition** Langfristige Speicherung von speziellen Befunden für die ständige, sofortige Verfügbarkeit zur Abfrage im ► [Labor-EDV-System](#).

**Beschreibung** Beispiele sind Archive für transfusionsmedizinische Befunde (Antikörperdatei, Blutgruppenserologie, Zuordnung transfundierter Blutpräparate zu Patienten für Look-back-Verfahren) oder Archive für die Speicherung z. B. der Langzeitverläufe bei der Tumormarkerbestimmung.

---

## Langzeitspeicherung

► [Langzeitarchiv](#)

---

## Lanzette

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** [Stechinstrumente für Kapillarblutentnahme](#)

**Definition** Aus Metall bestehendes, für den Einmalgebrauch ausgelegtes lanzettförmiges Stechinstrument mit begrenzter Einstichtiefe für die Kapillarblutentnahme.

**Beschreibung** Handelsübliche Lanzetten sind zum Einmalgebrauch für die kapilläre [Blutentnahme](#) ausgelegt und besitzen eine begrenzte Einstichtiefe von ca. 5–7 mm. Übliche Punktionsorte bei Erwachsenen sind Ohrläppchen und Fingerbeere, bei Säuglingen die mediale Fersenkante.

---

## LAP

▶ [Leucinarylamidase\(n\)](#)

---

## Large unstained cells

▶ [LUC](#)

---

## LASA

▶ [Sialinsäure, lipidgebundene](#)

---

## Laser

T. Arndt

**Englischer Begriff** [laser](#)

**Definition** Abkürzung für Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation.

**Beschreibung** Es handelt sich um Lichtquellen, die Strahlung mit hoher spektraler Dichte in einem sehr kleinen Raumwinkel emittieren. Bei der Wechselwirkung von elektromagnetischer Strahlung mit Materie unterscheidet man Absorption und Emission (spontane und stimulierte).

Konventionelle Strahlungsquellen (Glüh- und Gasentladungslampen) entwickeln ihre Strahlung durch spontane Emission. Hier kehrt das System ohne zusätzliche Einwirkung von außen vom angeregten in den Ausgangszustand zurück. Dabei werden Photonen in willkürlicher Richtung abgegeben (großer Raumwinkel). Bei Laserquellen wird das sich im angeregten Zustand befindliche System durch Photonen passender Energie dazu stimuliert, in den Ausgangszustand zurückzuspringen. Die dabei freiwerdenden Photonen stimmen in Energie, Ausrichtung und Phase mit den eingestrahlten überein. Der Verstärkereffekt besteht dann darin, dass ein Photon einläuft und zwei identische austreten. Hierdurch wird eine kohärente Strahlung hoher Strahlungsdichte erzeugt. Der Einsatz von Lasern im klinisch-chemischen Labor ist vielfältig. Erwähnt seien ▶ [Durchflusszytometrie](#), ▶ [Kapillarelektrophorese](#) mit laserinduzierter ▶ [Fluoreszenz-Detektion](#), Laserdioden in der ▶ [Immunephelometrie](#) und MALDI-TOF-Massenspektrometrie (▶ [Massenspektrometrie](#)).

---

## Literatur

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

---

## Laserdesorption

▶ [Massenspektrometrie](#)

---

## L-Aspartat-2-Oxoglutarat-Aminotransferase

▶ [Aspartat-Aminotransaminase](#)

---

## La/SS-B-Antikörper

▶ [Autoantikörper gegen SS-B](#)

---

## Lateral Flow Assay

▶ [Teststreifen](#)

---

## Latex-Agglutination

H. Fiedler

**Synonym(e)** [Latexagglutinationstest](#); [Latexfixationstest](#)

**Englischer Begriff** latex agglutination; latex fixation

**Definition** Bei Partikel-verstärkten Agglutinationsmethoden ([▶ Agglutination](#)) wird die sichtbare Verknüpfung von Antigen- oder Antikörper-beschichteten Partikeln (Zellen, Latexpartikel) als Indikator einer Antigen-Antikörper-Reaktion verwendet. Die früher häufig verwendeten instabilen Erythrozyten wurden im Jahr 1956 von J.M. Singer und C. M. Plotz durch inerte Polyisoprenteilchen (heute meist Polystyrol) etwa einheitlicher Größe abgelöst.

**Physikalisch – chemisches Prinzip** Antikörper führen bei Reaktion mit Antigenen zu einer Vergrößerung und Verknüpfung von Partikeln. Der Effekt ist bei Verwendung von IgM-Antikörpern wesentlich stärker als bei IgG-Antikörpern, die zur Vervollständigung der Agglutination entweder eine herabgesetzte Ionenstärke oder den Zusatz von polymeren Molekülen (Dextran, Polyethylenglykol) benötigen.

**Einsatzgebiet** Bestimmung von [▶ Rheumafaktoren](#), [▶ C-reaktives Protein](#), HCG (Agglutinationshemmtest) und Autoantikörpern sowie von Antigenen oder Antikörpern gegen bakterielle und virale Infektionserreger.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Liquor, Pleuraflüssigkeit.

**Instrumentierung** Die Quantifizierung mittels Verdünnungsstufen wird nur noch selten benutzt, ist aber bei Anzeichen für einen Prozoneneffekt wichtig. Die analytische Sensitivität wird durch [▶ Immunturbidimetrie](#) und [▶ Immunnephelometrie](#) erhöht. Ein empfindliches (fmol/L), aber technisch aufwendigeres Verfahren ist der Particle Counting Immunoassay (PACIA), bei dem elektronische Signale nichtagglutiniertes Latexpartikel selektioniert und gezählt werden.

**Spezifität** Die Spezifität ist definiert durch die Qualität der Antikörper. Antigen bzw. Antikörper befinden sich auf dem Partikel in einer Mikroumgebung, die die Bildung von niedrig- und hochaffinen Antigen-Antikörper-Komplexen durch stärkere [▶ Van-der-Waals-Kräfte](#) und Dipol-Dipol-Interaktionen begünstigt, verglichen mit den Reaktionen in Lösung.

**Sensitivität** Die höchste analytische Sensitivität wird in der Partikel-verstärkten [▶ Immunturbidimetrie](#) und [▶ Immunnephelometrie](#) sowie dem PACIA erreicht.

**Fehlermöglichkeit** Ungünstiges Antigen-Antikörper-Verhältnis ([▶ High-Dose-Hook-Effekt](#), [▶ Prozoneneffekt](#)) kann die Aggregation hemmen. Störfaktoren sind Mikrogerinnsel, Chylomikronen und zelluläre Verunreinigungen.

## Literatur

- Kricka LJ (1999) Principles of immunochemical techniques. In: Burtis CA, Ashwood ER (Hrsg) Tietz textbook of clinical chemistry, 3. Aufl. WB Saunders, Philadelphia, S 205–225
- Plotz CM, Singer JM (1956) The latex fixation test. I. Application of the serologic diagnosis of rheumatoid arthritis. Am J Med 21:888–892

---

## Latexagglutinationstest

- [▶ Latex-Agglutination](#)

---

## Latexfixationstest

- [▶ Latex-Agglutination](#)

---

## Latextest

- [▶ Latex-Agglutination](#)

---

## Laufstrecke

- [▶ Dünnschichtchromatographie](#)

---

## Laurell-Technik

- [▶ Elektroimmundiffusion](#)

---

## Laurinsäure

- [▶ Fettsäuren](#)

---

## LBP

- [▶ Lipopolysaccharid-bindendes Protein](#)



## LBR-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Lamin-B-Rezeptoren

## LC

- ▶ Flüssigkeitschromatographie

## LC-1-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen LC-1

## LCAT

- ▶ Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase

## LC-MS

B. Güssregen

**Synonym(e)** HPLC-MS

**Englischer Begriff** LC-MS

**Definition** Eine besonders leistungsfähige Analysenmethode, bei der ein Substanzgemisch mithilfe der ▶ **Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie** (HPLC) aufgetrennt und mit ▶ **Massenspektrometrie** detektiert wird.

**Physikalisch – chemisches Prinzip** Die Kombination der HPLC mit Massenspektrometrie gelang durch die Entwicklung spezieller Ionenquellen (z. B. ESI und APCI), die das von der HPLC stammende Lösungsmittel entfernen und den Analyten in die für das Massenspektrometer notwendige Gasphase überführen. Je nach Anwendung werden die entstandenen Ionen im Massenspektrometer im ▶ **Scan** oder im ▶ **SIM**-Modus detektiert. Eine Weiterentwicklung der LC-MS ist die Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS), bei der die Ionen selektiv durch hintereinandergeschaltete Quadrupole gezielt selektiert, fragmentiert und detektiert werden. Sehr häufig wird bei Quantifizierungen der SRM („selective reaction monitoring“)- bzw. MRM („multiple reaction monitoring“)-Modus angewandt (bei SRM und MRM handelt es sich je nach Gerätehersteller um unterschiedlich bezeichnete, jedoch identische Methoden). Hierbei passieren nur Ionen

eines vorselektierten Masse-Ladung-Verhältnisses den ersten Quadrupol und gelangen in den zweiten Quadrupol. Dieser dient als Kollisionszelle und ist mit einer geringen Menge eines inerten Kollisionsgases gefüllt. Die Ionen zerfallen aufgrund der Stoßenergie in hochspezifische Bruchstücke, die im dritten Quadrupol getrennt und anschließend detektiert werden. Da in diesen Geräten 3 Quadrupole seriell angeordnet sind, spricht man auch von einem Tripel-Quadrupol-Massenspektrometer. Als weitere Scan-Techniken können Daughter-Ion-Scan- oder ▶ **Precursor Ion Scan**-Techniken verwendet werden (▶ **Massenspektrometrie**).

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma, Urin, Mageninhalt, Extrakte aus Fäzes und Haarproben, Nahrungsmittel, Pharmaka u. a.

**Instrumentierung** Eine LC-MS besteht aus einer HPLC-Anlage (▶ **Chromatographie**) und einem Massenspektrometer. Je nach Anwendung kommen verschiedene Massenspektrometer zum Einsatz, z. B. Ionenfallen, Single-Quadrupole-Massenspektrometer und Tripel-Quadrupole-Massenspektrometer.

**Spezifität** Besonders die Weiterentwicklung der Tandem-LC-MS/MS-Techniken zeichnet sich durch eine außerordentlich hohe Spezifität bei hoher Sensitivität aus. Die Identifikation eines Analyten erfolgt über die ▶ **Retentionszeit** und über die selektierten Fragment-Ionen. Durch den Einsatz von isotope markierten internen Standards wird die Spezifität erhöht. Zusätzlich werden Verhältnisse der einzelnen SRM-Scans bestimmt. Das Verhältnis dieser SRMs zueinander muss eine Konstante ergeben. Durch die hohe Spezifität und die Sensitivität wird die Probenvorbereitung im Vergleich zu HPLC mit UV/VIS-Detektion (▶ **UV/VIS-Spektrometrie**) enorm vereinfacht. Meist wird die zu analysierende Probe nach ▶ **Proteinfällung** verdünnt aufgespritzt, die eigentliche Messung dauert in der Regel nur wenige Sekunden bis Minuten. Durch die Ionenselektivität der LC-MS/MS ist diese auch für Multiparameteranalysen wie z. B. das Neugeborenen-screening geeignet.

**Sensitivität** Höchste Sensitivität bei außerordentlicher Spezifität. Die Nachweisgrenzen liegen je nach Analyt und Methode in Extremfällen bei 20 pg/mL (z. B. Pramipexol im Serum).

**Fehlermöglichkeit** Die häufigste Ursache für Fehler bei Quantifizierungen mithilfe der LC-MS/MS ist die Unterdrückung der Ionisierung (▶ **Ionensuppression**), die durch analog deuterierte Standards ausgeglichen und durch längere HPLC-Retentionszeiten bzw. bessere Probenvorbereitung vermieden werden kann.

**Praktikabilität – Automatisierung – Kosten** Single-Quadrupol-LC-MS ca. EUR 150.000, LC-MS/MS ca. EUR

200.000–300.000. Den hohen Anschaffungskosten stehen niedrige Verbrauchskosten entgegen und höherwertige Abrechnungskennziffern nach GOÄ und EBM gegenüber.

**Bewertung – Methodenhierarchie** Die Vorteile gegenüber der HPLC mit UV/VIS-Detektion sind:

- Höhere Spezifität und Empfindlichkeit
- Weniger Probenvorbereitung
- Keine Derivatisierung erforderlich
- Verkürzte Analysenzeit
- Deutlich weniger Probenmaterial erforderlich

Die Vorteile gegenüber der ▶ [GC-MS](#) sind:

- Keine Derivatisierung erforderlich
- Kürzere Analysenzeit
- LC-MS ist auch bei Analyten mit höherer Molekularmasse einsetzbar

## Literatur

- Bowers LD (1989) High-performance liquid chromatography/mass spectrometry: state of the art for the drug analysis laboratory. Clin Chem 35:1282–1287
- Chace DH, Kalas TA, Naylor EW (2003) Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. Clin Chem 49:1797–1817
- Vijaya Bharathi D, Hotha KK, Vidya Sagar PV et al (2009) Development and validation of a sensitive LC-MS/MS method with electrospray ionization for quantitation of pramipexole in human plasma: application to a clinical pharmacokinetic study. Biomed Chromatogr 23:212–218

---

## LC-MS/MS

- ▶ [LC-MS](#)

---

## lcn2

- ▶ [Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin](#)

---

## LCT-Test

- ▶ [Lymphozytotoxischer Test](#)

---

## LDH

- ▶ [Laktatdehydrogenase](#)
- ▶ [Liquor-Laktatdehydrogenase](#)

---

## LDH im Liquor

- ▶ [Liquor-Laktatdehydrogenase](#)

---

## LDH in Cerebrospinalflüssigkeit (CSF)

- ▶ [Liquor-Laktatdehydrogenase](#)

---

## LDH/ASAT-Quotient

- ▶ [Laktatdehydrogenase/Aspartataminotransaminase-Quotient](#)

---

## LDH/AST-Quotient

- ▶ [Laktatdehydrogenase/Aspartataminotransaminase-Quotient](#)

---

## LDH/GOT-Quotient

- ▶ [Laktatdehydrogenase/Aspartataminotransaminase-Quotient](#)

---

## LDL

- ▶ [Low density lipoprotein](#)

---

## LDL-Cholesterin

- ▶ [Low density lipoprotein](#)

---

## LDLR

- ▶ [LDL-Rezeptor](#)

## LDLRAP1

► [Low density lipoprotein receptor adapter protein 1](#)

## LDL-Rezeptor

K. J. Lackner und D. Peetz

**Synonym(e)** [Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor](#); [LDLR](#)

**Englischer Begriff** low density lipoprotein receptor; LDL receptor

**Definition** Transmembranrezeptor für ► [Low density lipoprotein](#) (LDL) und Apolipoprotein-E-haltige Lipoproteinpartikel.

**Funktion – Pathophysiologie** Das LDL-Rezeptorgen (LDLR) auf Chromosom 19p13.2 kodiert für den 839 Aminosäuren langen, transmembranen LDL-Rezeptor, ein ca. 164 kDa großes Glykoprotein, das aus 5 Domänen besteht:

1. Cysteine-reiche, ca. 300 Aminosäuren lange aminoterminal Domäne, die die Bindung an die physiologischen Liganden des Rezeptors, ► [Apolipoprotein-B-100-](#) und ► [Apolipoprotein E](#), vermittelt. Diese Domäne wird auch LDL-Rezeptor-Repeat-Domäne bezeichnet, weil sie aus 7 ca. 40 Aminosäuren langen homologen Repeats besteht.
2. Eine ca. 350 Aminosäuren lange Domäne, die eine starke Homologie zum Vorläufer des Epidermal Growth Factor (EGF) aufweist.
3. Eine 58 Aminosäuren lange Domäne, die stark glykosyliert ist.
4. Eine ca. 25 Aminosäuren lange Transmembrandomäne.
5. Ein ca. 56 Aminosäuren langer zytoplasmatische Domäne, die für den intrazellulären Transport bestimmend ist.

Die Funktion der Domänen wurde in Fibroblasten von Patienten mit natürlich vorkommenden Mutationen aufgeklärt. Der LDL-Rezeptor vermittelt die spezifische Endozytose von LDL und/oder Apolipoprotein-E-haltigem Lipoprotein (meist VLDL und VLDL-Remnants) in die endolysosomale Route. Beim Menschen ist die Leber mit ca. 70 % an diesem Prozess beteiligt. Die Oberflächenexpression des Rezeptors wird durch die intrazelluläre Konzentration nicht veresterten Cholesterins reguliert. Dazu existiert ein komplexes Netzwerk aus Sensor- und Effektormolekülen, die Synthese, Transport zur Zellmembran und Degradation des Rezeptors und weiterer an

der intrazellulären Cholesterinhomöostase beteiligter Proteine steuern. Genetische Defekte des LDL-Rezeptors führen zur klassischen familiären Hypercholesterinämie, die 1938 erstmals von Carl Müller beschrieben wurde. Der Erbgang ist autosomal dominant mit einem Gendosisseffekt. Unbehandelt führt die Erkrankung zu frühzeitiger Arteriosklerose und Herzinfarkten. Bisher wurden über 1000 verschiedene Mutationen im LDL-Rezeptorgen beschrieben. Der Grad der Hypercholesterinämie hängt von der Restaktivität des defekten Rezeptorproteins ab.

**Indikation** Der molekulargenetische Nachweis von Mutationen im LDL-Rezeptorgen erlangt zurzeit wieder größere praktische Bedeutung, da für Patienten mit heterozygoten Rezeptordefekten wegen des häufig schlechten Ansprechens auf eine Therapie mit Statinen eine Behandlung mit den seit Kurzem verfügbaren PCSK9-Inhibitoren (► [Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9](#)) empfohlen wird. Wegen der hohen Therapiekosten wird von einigen Kostenträgern der Nachweis einer pathogenen LDL-Rezeptormutation gefordert.

**Querverweise** ► [Low density lipoprotein](#)

## Literatur

Goldstein JL, Brown MS (2015) A century of cholesterol and coronaries: from plaque to genes to statins. *Cell* 161:161–172

## LDL-Rezeptor related Protein

► [Low density lipoprotein](#)

## LE

► [Lewis-\(Le-\)Blutgruppensystem](#)

## Leach-Phänotyp

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

**Englischer Begriff** leach phenotype

**Definition** Erythrozyten mit dem Leach-Phänotyp weisen eine elliptozytische Form auf und sind osmotisch fragil. Es handelt sich um eine hereditäre Elliptozytose mit einer Prädisposition für hämolytische Anämien (► [Autoimmunhämolytische Anämie](#)). Dabei sind verschiedene Gene involviert, die für Komponenten des Zytoskeletts kodieren (u. a. Spektrin, Protein 4.1, Glykophorin C; ► [Gerbich-\(GE-\)Blutgruppensystem](#)).

---

## Lebensabschnitte

► [Alter](#)

---

## Lebensnummer

O. Colhoun

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

**Englischer Begriff** lifetime identification code

**Definition** Zuordnung einer eindeutigen Identifikationsnummer zu einem Patienten übergreifend über alle Krankenhausaufenthalte oder medizinische Behandlungen.

**Beschreibung** Im Krankenhaus kommt die Aufgabe der Zuordnung und Verwaltung einer Lebensnummer für Patienten primär dem ► [KIS](#) zu. Die Lebensnummer dient der eindeutigen Identifikation eines Patienten bei Wiederaufnahme, um sofortigen Zugriff zu Vorbefunden zu erhalten. Eine wichtige Rolle spielt sie bei den Langzeitarchiven (s. ► [Langzeitarchiv](#)), bei denen sie bei sorgfältiger Verwaltung die richtige Zuordnung der Patientenbefunde auch bei mehreren Aufenthalten unterstützt.

---

## Leberaldolase

► [Aldolase B](#)

---

## Leber-Eisen-Index

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** [Hepatischer Eisenindex](#)

**Englischer Begriff** hepatic iron index; HIC

**Definition** Zur Abschätzung des Leber-Eisen-Gehalts durchgeführte, semiquantitativ (färberisch) oder quantitativ (► [Atomabsorptionsspektrometrie](#)) ermittelte Eisenkonzentration im Leberparenchym (dividiert durch die Zahl der Lebensjahre).

**Beschreibung** Ein Leberbiopsiezylinder von etwa 2,5–3 cm Länge wird aliquotiert in Fragmente von 0,5–1,0 cm und entweder sofort tiefgefroren oder in 10 % Formalin fixiert. Der ► [Eisen](#)-Gehalt kann semiquantitativ durch Anfärbung mit Perls Preußischblau (Eisenfärbung mit saurem Ferrocyanid) und nachfolgender Auswertung anhand eines Scoring-Systems (z. B. Ludwig-Batts-System mit Bestimmung des prozentualen Anteils eisengefärbter Hepatozyten) oder quantitativ mittels Atomabsorptionsspektrometrie nach Salpetersäureaufschluss erfolgen.

Normalkonzentrationen:

- Männer:  $\leq 30$   $\mu\text{mol/g}$  Trockengewicht
- Frauen:  $\leq 17$   $\mu\text{mol/g}$  Trockengewicht

Konzentrationen  $>40$   $\mu\text{mol/g}$  Trockengewicht weisen auf eine deutliche Eisenüberladung, z. B. bei Hämochromatose hin.

## Literatur

Tavill AS (2001) Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology* 33:1321–1328

---

## Leberfibrose-Index nach Forns

► [Forns-Index](#)

---

## Leberfibrose-Index nach Wai

► [Wai-Index](#)

---

## Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase

K. J. Lackner und D. Peetz

**Synonym(e)** [EC 2.3.1.43](#); [LCAT](#)

**Englischer Begriff** lecithin cholesteryl acyltransferase

**Definition** Plasmatisches Enzym, das Cholesterin und andere Sterole mit einer Fettsäure verestert.

**Beschreibung** LCAT ist ein ca. 67 kDa großes Glykoprotein, das als 440 Aminosäuren langes Proprotein in der Leber und in geringer Menge im Gehirn synthetisiert wird. Im Plasma ist LCAT an HDL und LDL gebunden. Die wichtigste katalysierte Reaktion ist die Übertragung einer Fettsäure aus Phosphatidylcholin (PC) auf Cholesterin unter Bildung eines Cholesterinesters und Lyso-PC. Entsprechend hat LCAT eine Phospholipase-A2-Aktivität. Das Enzym kann andere Sterole verestern, u. a. Pregnenolon und Dehydroepiandrosteron. LCAT wird durch ApoA-I aktiviert. Genetische Defekte der LCAT führen zu 2 verwandten, aber unterschiedlichen Krankheitsbildern. Eine vollständige LCAT-Defizienz ist charakterisiert durch das Fehlen von Cholesterinestern im Plasma, vermindertes HDL-Cholesterin, eine progrediente Proteinurie und Niereninsuffizienz, Hornhauttrübungen und Hämolyse. Vorzeitige Atherosklerose wurde beschrieben. Eine partielle, auf HDL beschränkte LCAT-Defizienz wird wegen der prominenten Hornhauttrübungen als Fischaugenkrankheit bezeichnet. Außer dem verminderten HDL-Cholesterin fehlen die weiteren Symptome des vollständigen LCAT-Mangels. LCAT-Bestimmung erfolgt in wenigen, spezialisierten Labors mittels radioaktiver oder fluoreszenter Substrate.

## Literatur

Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH (2000) Handbook of lipoprotein testing, 2. Aufl. AACC Press, Washington, DC

## Lecithin-Sphingomyelin-Ratio im Fruchtwasser

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** L/S-Ratio im Fruchtwasser

**Englischer Begriff** lecithin-sphingomyelin ratio in amniotic fluid

**Definition** Das Konzentrationsverhältnis von Lecithin zu Sphingomyelin im Fruchtwasser einer Schwangeren ist ein diagnostischer Indikator der fetalen Lungenreife.

**Beschreibung** Die Herabsetzung der Oberflächenspannung in den Lungenalveolen des Embryos ist für deren Entfaltung und somit für die Lungenreifung und -funktion von entscheidender funktioneller Bedeutung. Hierfür sind Surfactantfaktoren

(► **Surfactantfaktor**) wie Glykoproteine, Lipide, Proteine, Lecithin und Sphingomyelin im Fruchtwasser verantwortlich. Das Konzentrationsverhältnis von von der fetalen Lunge in das Fruchtwasser sezernierte Lecithin (L) zu Sphingomyelin (S) gilt dabei als Kenngröße der Lungenreife. Bis zur 33. Schwangerschaftswoche (SSW) ist deren Konzentrationsverhältnis nahezu 1:1, danach steigt die Konzentration von Lecithin an, während die des Sphingomyelins nahezu unverändert bleibt. Ein L/S-Verhältnis von 2:1 oder höher weist auf Lungenreife hin, eine Ratio kleiner 1,5:1 auf Lungenunreife und wahrscheinliches Atemnotsyndrom. Ein Verhältnis zwischen 1,5 und 1,9:1 weist auf eine unreife Lunge und mögliche Atemprobleme hin. Das Probenmaterial ist die mit einer perkutanen Biopsie (► **Amnionflüssigkeit**) gewonnene, abzentrifugierte Amnionflüssigkeit. Alternativ ist eine Probengewinnung vaginaler Flüssigkeit möglich. Die Analytik wird mit der von L. Gluck entwickelten Methode der zweidimensionalen Dünnschichtchromatographie durchgeführt.

## Literatur

Kulovich MV, Gluck L (1979) The lung profile I. Normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 135:57–63

Wijnberger LD, de Kleine M, Voorbij HA et al (2009) Prediction of fetal lung immaturity using gestational age, patient characteristics and fetal lung maturity tests. Arch Gynecol Obstet 281:15–21

## LECT 2

► **Hepatokine**

## LEDGF/p75-Antikörper

► **Autoantikörper gegen DFS70**

## Legal Highs

► **Neue Psychoaktive Substanzen (NPS)**

## Legales Kokain

► **Synthacain**

## Legal-Probe

► **Legal-Test**

## Legal-Test

W. G. Guder

**Synonym(e)** [Ketonkörper-Nachweis im Urin](#); [Legal-Probe](#)

**Englischer Begriff** ketone test; acetest (test strip)

**Definition** Qualitativer Test im Urin auf ▶ [Ketonkörper](#) (▶ [Aceton](#) und ▶ [Acetoacetat](#)) mit Essigsäure und Natriumnitroprussid.

**Beschreibung** Nach Emmo Legal (Arzt aus Breslau 1859–1922) beschriebenes Nachweisverfahren auf Ketonkörper im Urin, das bis heute die Grundlage für den ▶ [Teststreifen](#) auf Ketonkörper bildet.

Dabei werden 5 mL Harn mit 2 mL frisch bereiteter wässriger Natriumnitroprussid-Lösung versetzt und geschüttelt. Dann gibt man 2 mL 25 %ige Natronlauge hinzu. Durch Zufügen von 2 mL konzentrierter Essigsäure wird das Gemisch überlagert. Die bereits vorhandene Rotfärbung geht in burgunderrote Farbe über:

- Purpurfarbe verschwindet nach Essigsäurezusatz: kein Aceton
- Purpurfarbe bleibt und blasst dann langsam aus: 4 mg/L Aceton
- Himbeersaftfarbe entsteht und bleibt: ca. 30 mg/L Aceton
- Flüssigkeit noch dunkler als Himbeersaft, aber noch durchsichtig: 100 mg/L Aceton
- Flüssigkeit dunkelrot und undurchsichtig: Aceton >100 mg/L Urin
- Umschlag in Blaugrün: Verdacht auf Melatonin

Dieses Verfahren wurde von Lange modifiziert (▶ [Lange-Test](#)) und bildet die Grundlage der ▶ [Teststreifen](#) auf Ketonkörper im Urin. Der mit Natriumnitroprussid getränkte Teststreifen setzt beim Zusatz von Urin nach Eintauchen alkalischen Puffer frei und bildet eine violette Farbe, die im positiven Falle Konzentrationen >50 mg/L Urin nachweisen kann.

## Literatur

- Hallmann L (1980) Klinische Chemie und Mikroskopie, 11. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Kutter D (1983) Schnelltests in der klinischen Diagnostik, 2. Aufl. Urban und Schwarzenberg, München

## Legeröhrentest

▶ [Bitterlingstest zum Nachweis einer Schwangerschaft](#)

## Legionellen

W. Stöcker

**Englischer Begriff** Legionella

**Klassifikation** Familie: *Legionellaceae*; Gattung: *Legionella* (L.); Spezies: *L. micdadei*, *L. pneumophila* (*L. pneumophila pneumophila*, *L. pneumophila fraseri*, *L. pneumophila pascullei*), *L. longbeachae*, *L. jordanis*, *L. gormanii*, *L. dumoffii*, *L. bozemani* u. a.

**Beschreibung des Erregers** Legionellen gehören zur Familie der *Legionellaceae* mit nur einer Gattung *Legionella*, die derzeit etwa 57 Spezies und 79 Serogruppen (SG) umfasst. Potenziell sind alle Legionellen humanpathogen, die Mehrzahl der Erkrankungen geht aber auf *L. pneumophila* (90 %) zurück, von der die SG 1 am häufigsten in Umwelt- und Patientenproben nachgewiesen wird. Weitere bekannte Legionellen-Spezies (*L. non-pneumophila*) sind *L. micdadei*, *L. longbeachae*, *L. jordanis*, *L. gormanii*, *L. dumoffii* und *L. bozemani*.

Legionellen sind gramnegative (in der Giemsa-Bandenfärbung stellen sie sich deutlicher dar), in Süßwasser vorkommende, aerob wachsende, kapnophile Stäbchenbakterien, die weder Kapseln noch Sporen bilden. Die meisten sind durch eine oder mehrere polare oder subpolare Flagellen (temperaturabhängig) beweglich. Typisch für die Gattung *Legionella* ist ihr Unvermögen, Kohlenhydrate zu verwerten, sie sind Katalase-, einige Oxidase-positiv und benötigen zum Wachstum Cystein. Legionellen werden bereits durch physiologische NaCl-Konzentrationen im Wachstum gehemmt. Wassertemperaturen von 25–45 °C sind Voraussetzung für ihre Vermehrung, die überwiegend intrazellulär in Amöben und anderen phagozytierenden Protozoen bzw. – nach Infektion – vornehmlich in Makrophagen stattfindet. Temperaturen  $\geq 50$  °C verzögern ihre Entwicklung, Temperaturen  $> 60$  °C inaktivieren Legionellen, was für Hygienemaßnahmen von Bedeutung ist.

**Erkrankungen** In ihrem natürlichen Habitat stellen Legionellen kaum eine gesundheitliche Bedrohung für den Menschen dar. Erst die Verbreitung technischer Errungenschaften wie Klima- und Warmwasseranlagen, in denen sich die Bakterien gut vermehren können, führten zu ihrer heutigen humanpathogenen Bedeutung. Legionellen werden überwiegend durch Inhalieren von Aerosolen bakterienhaltigen Wassers übertragen (Dusche), eine Infektion durch Aspiration ist ebenfalls möglich. Als Infektionsquellen sind vor allem ältere und weitverzweigte Warm- und Kaltwassersysteme, Kühltürme, Befeuchter von Klimaanlage, Sprudelbäder sowie Beatmungs- und Inhalationsapparate beschrieben. Bei der Legionellose dominieren 2 Erkrankungsformen:



- Selbstlimitierendes Pontiacfieber, das einem Influenza-Infekt ähnelt und hauptsächlich durch Fieber, Husten und Muskelschmerzen charakterisiert ist
- Legionärskrankheit, meist schwerer verlaufend, bei der eine multifokale nekrotisierende Pneumonie im Vordergrund steht, mit zusätzlichen Symptomen wie Verwirrtheit, Benommenheit, Durchfall oder Erbrechen

Nach dem Ursprung der Infektion wird zwischen nosokomialen und ambulant erworbenen Legionelosen unterschieden. Sonderformen ambulanter Legionelosen sind reiseassoziierte Infektionen.

Zu den Personen mit erhöhtem Risiko gehören vor allem ältere Menschen, chronisch Kranke, Menschen mit kardiopulmonalen Grunderkrankungen, Defekten im zellulären Abwehrsystem, Immunsupprimierte nach Transplantation, zytostatischer Behandlung oder Kortikoiddauerinnahme. Alkoholmissbrauch und Rauchen gelten ebenfalls als Risikofaktoren. Männer erkranken häufiger als Frauen. Nur etwa 1 % der exponierten Personen erkrankt an einer Legionellose. Für die Manifestation der Infektion sind die Infektionsdosis, die Virulenz des Legionellen-Stammes und die Stärke des individuellen Abwehrsystems entscheidend. Im Jahr 2015 wurden in Deutschland 880 Fälle von Legionellose beim ▶ [Robert Koch-Institut](#) registriert. Besonders die Verkeimung warmwasserführender, aerosolbildender Systeme stellt ein erhebliches Gesundheitsrisiko dar, das durch gezielte Maßnahmen (Temperaturen >60 °C, Desinfektion, bauliche Sanierung) verringert werden kann. In Einrichtungen wie Krankenhäusern ist die mikrobiologische Überwachung von Wasser- und Klimaanlage sinnvoll, in besonders sensiblen Bereichen (Intensivstationen) sind Filter einzubauen.

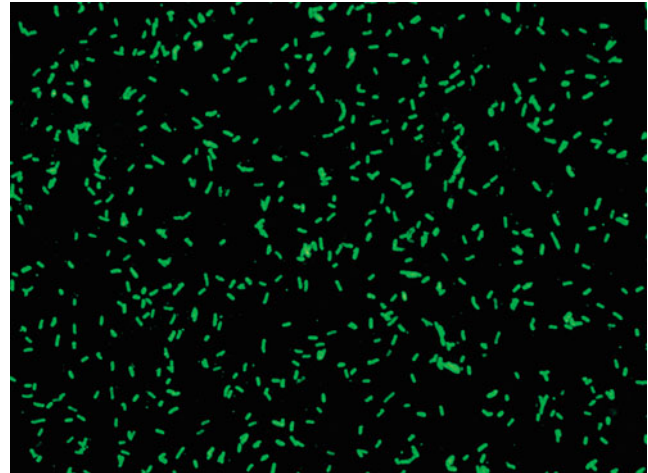
Es gibt keinen Anhalt für ein Trägerstadium, bei dem von inapparent infizierten Personen eine Ansteckung ausginge, oder generell für eine Übertragung von Mensch zu Mensch. Die Therapie basiert auf der Gabe von intrazellulär wirksamen Antibiotika, wie Makrolidantibiotika (z. B. Azithromycin) und Chinolone (z. B. Levofloxacin, Ciprofloxacin, Moxifloxacin).

**Analytik** Für den direkten Erregernachweis kommen verschiedene Methoden zum Einsatz: Der direkte Immunfluoreszenztest mit respiratorischem Probenmaterial basiert auf monoklonalen Fluoreszenzfarbstoff-markierten Antikörpern. Mit der ▶ [PCR \(Polymerase-Kettenreaktion\)](#) wird Erregern-DNA in Urin und Serum nachgewiesen. Mit einem ELISA-Antigentest (s. ▶ [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#)) und einem immunchromatographischen Schnelltest wird hauptsächlich *L. pneumophila* der SG 1 im Urin identifiziert.

Für den kulturellen Nachweis (Goldstandard) müssen Legionellen auf Spezialnährböden (BCYE, auch supplementiert, BMPA) angezüchtet werden. Die Anzucht gelingt allerdings häufig nicht, und ein positives Ergebnis liegt frühestens nach 3–5 Tagen vor. Spezifische Serumantikörper werden

durch indirekte Immunfluoreszenz (▶ [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) (IIFT) nachgewiesen (s. Abbildung), ▶ [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#) (ELISA) und Mikroagglutination sind weitere Verfahren.

Indirekte Immunfluoreszenz: Antikörper gegen *Legionella pneumophila*:



In der Regel werden Antikörper gegen *L. pneumophila* der SG 1–14 und weitere 6 *L.-non-pneumophila*-Spezies parallel in einem Testansatz untersucht, beispielsweise mit Biochip-Mosaiken mit je einer Spezies pro Baustein. Immunfluoreszenztests mit Antigengemischen eignen sich zum Screening.

**Untersuchungsmaterial – Probenstabilität Direktnachweis und Kultur:** untersucht werden Bronchiallavageflüssigkeit, Lungengewebe, Trachealsekret, Pleuraexsudat, Sputum, Urin (besonders bei Patienten, die nicht ausreichend repräsentatives Sputum produzieren), Serum.

Der Aufnahmepuffer darf kein Natriumchlorid enthalten. Das Material sollte bis zur Weiterverarbeitung bei +4 bis +8 °C aufbewahrt werden. Direktnachweise sind innerhalb von 24 Stunden durchzuführen, Kulturen innerhalb von 6 Stunden anzulegen. Bei längerer Transportzeit ist das Material einzufrieren.

**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** Die Diagnose einer Legionellose (Legionärskrankheit) basiert auf dem klinischen und röntgenologischen Bild einer Pneumonie und dem labordiagnostischen Erregernachweis. Weil Legionellen nicht zur normalen menschlichen Bakterienflora gehören, ist ein positiver Befund beweisend für eine Infektion.

Der direkte Immunfluoreszenztest ist angesichts unbefriedigender Sensitivität und möglicher Spezifitätsprobleme bei der mikroskopischen Auswertung als alleiniger Test nicht

ausreichend. Der Nachweis von Legionellen-DNA mittels PCR ist eine schnelle und sensitive Methode, mit der auch schwierig zu kultivierende Legionellen-Spezies diagnostiziert werden können. Der DNA-Nachweis gelingt auch in Urin und Serum.

Dominierend ist mit einem Anteil von mehr als 60 % der Urinantigentest mittels ELISA, der jedoch auf die SG 1 beschränkt ist. Diagnostischer Goldstandard ist nach wie vor die Legionellen-Kultur. Trotz mangelnder Sensitivität sollte sie zumindest bei Risikopatienten angestrebt werden. PCR und Kultur bilden eine ideale Basis für Stammtypisierungen und epidemiologische Studien.

Standardtest zum Antikörpernachweis ist der IIFT. Titer >1:100 gelten als diagnostisch relevant. Ein Anstieg der Konzentration spezifischer Antikörper um den Faktor 10 nach 2–3 Wochen ist serologisch beweisend für eine Legionellen-Infektion. Da die Antikörperbildung teilweise verzögert abläuft, sollte ggf. nach 6–8 Wochen eine weitere Probe untersucht werden. Ein einmalig gemessener hoher Titer ist kein Beweis für eine Legionellen-Infektion, das findet man gelegentlich auch in der gesunden Bevölkerung. Kreuzreaktivitäten zwischen den einzelnen Spezies können vorkommen. Ein negativer Antikörpernachweis schließt eine Legionellen-Infektion nicht aus. Die Serologie ist auch epidemiologisch von Bedeutung. In Deutschland besteht Meldepflicht nach § 7 Abs. 1 Nr. 26 Infektionsschutzgesetz.

## Literatur

- Fiore AE, Butler JC, Emori TG, Gaynes RP (1999) A survey of methods used to detect nosocomial legionellosis among participants in the National Nosocomial Infection Surveillance System. *Infect Control Epidemiol* 20:412–416
- Lück C (2009) *Legionella ssp.* In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (Hrsg) *Mikrobiologische Diagnostik*, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart/New York, S 511–518
- Robert Koch Institut (Hrsg) (2016) *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015*, Berlin, S. 138–144. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch\\_2015.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2015.pdf?__blob=publicationFile). Zugegriffen am 22.03.2017
- Robert-Koch-Institut Berlin (2012) *Epidemiologisches Bulletin* 50:500–510.

## Leichtketten (freie, gebundene)

H. Renz und B. Gierten

**Synonym(e)** Bence-Jones-Protein

**Englischer Begriff** light chains

## Definition

- Leichte Proteinketten der Immunglobuline
- Nachgewiesen sind 2 Typen:  $\kappa$  und  $\lambda$

**Beschreibung** Beschrieben sind 2 Formen von Leichtketten mit einer Molmasse von ca. 23 kDa, von denen immer nur eine in einem Immunglobulinmolekül vorkommt. Sie werden N-terminal der Disulfidbindung der Schwereketten durch eine weitere Disulfidbindung an diese gebunden. Wie die Schwereketten bestehen auch sie aus einem konstanten (C-terminal) und einem variablen Teil (N-terminal). Die variable Region ist Teil der Antigenbindungsstelle.

Eine breite Variabilität wird durch unterschiedliche Kombinationen verschiedener Genbereiche ( $V_L$ ,  $J_L$ ,  $C_L$ ) gewährleistet.

Medizinisch bedeutsam sind monoklonale freie Leichtketten, die nicht an Schwereketten gebunden werden. Man bezeichnet sie auch als ► **Bence-Jones-Protein**. Sie neigen wegen der Cysteinmoleküle zur Dimerisierung.

## Literatur

- Cruse JM, Lewis RE (1999) *Atlas of immunology*. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 107

## Leichtketten, monoklonale im Urin

- **Bence-Jones-Protein**
- **Leichtketten (freie, gebundene)**
- **Leichtketten, Serum und Urin**

## Leichtketten, Serum und Urin

H. Renz und B. Gierten

**Synonym(e)** Bence-Jones-Protein; L-Ketten

**Englischer Begriff** light chains

**Definition** Leichte Ketten der ► **Immunglobuline**.

**Molmasse** Ca. 23 kDa.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Physiologisch werden neben der weit überwiegender Menge intakter

**Leichtketten, Serum und Urin, Tab. 1** Referenzbereiche

Probenmaterial	Freie $\kappa$ -Ketten (mg/L)	Freie $\lambda$ -Ketten (mg/L)	Quotient freie $\kappa/\lambda$	$\kappa$ -Ketten (frei, gebunden)	$\lambda$ -Ketten (frei, gebunden)	Quotient gesamt $\kappa/\lambda$
Serum	<19,4	<26,3	0,26–1,65	Nicht nachweisbar	Nicht nachweisbar	
Urin	<24,2	<6,7	2,0–10,4	Nicht nachweisbar	Nicht nachweisbar	1–5

Immunglobulinmoleküle auch geringe Mengen freier Immunglobulinketten synthetisiert.

**Funktion – Pathophysiologie** Bei maligner Entartung eines B-Zell-Klons (Plasmozytom) überwiegt der Teil der inkomplett sezernierten Immunglobulinketten den der intakten Moleküle. Man kann diese monoklonale Gammopathie bei ca. 60 % der Patienten in der ▶ **Serumprotein-Elektrophorese** und ▶ **Immundefixation** in Serum und Urin nachweisen. Aufgrund ihrer geringen Molmasse werden die freien Leichtketten renal filtriert und bis zu einer bestimmten Menge tubulär rückresorbiert. Überschreitet die filtrierte Menge die tubuläre Resorptionsfähigkeit, sind sie im Urin als ▶ **Bence-Jones-Proteine** nachweisbar.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Serum, 24-Stunden-Sammelurin.

**Probenstabilität** 7 Tage bei 4 °C.

**Präanalytik** Probenlagerung in durchsichtigen Röhrchen, damit Sedimentationen erkannt werden können. Sedimente müssen vor der Analytik durch Erwärmen auf 37 °C gelöst werden.

**Analytik** Gesamtzahl Leichtketten: Immunelektrophorese, Immundefixation (qualitativ).

Freie Leichtketten: Immunnephelometrie, Immunturbidimetrie (quantitativ).

**Konventionelle Einheit** mg/L (freie Leichtketten).

**Referenzbereich – Erwachsene** Tab. 1

**Indikation** Diagnostik und Verlaufskontrolle bei Plasmozytom.

**Interpretation** Der Nachweis monoklonaler Immunglobuline in Serum und Urin deutet auf Proliferation eines B-Zell-Klons hin. Er sollte durch eine Zweituntersuchung bestätigt werden.

**Diagnostische Wertigkeit** Leichtkettenparaproteinämien oder -urien weisen bei wiederholter Bestimmung außerhalb des Referenzbereichs liegende Quotienten der  $\kappa/\lambda$ -Ketten und/oder Erhöhung eines Leichtkettentyps auf. Zur Erstdiagnostik

eines Plasmozytoms wird zur Bestätigung der Monoklonalität einmalig eine Immundefixation in Serum und/oder Urin empfohlen.

Die Absolutkonzentration an freien Leichtketten kann bei bekannter monoklonaler Gammopathie zur Verlaufskontrolle und Therapieüberprüfung herangezogen werden.

**Literatur**

- Baus M, Müller T et al (1986) Immundefixations-Elektrophorese zum Nachweis monoklonaler Gammopathien: Durchführung, Interpretation, Fehlermöglichkeiten. Lab Med 10:192–200
- Bradwell AR, Carr-Smith HD et al (2001) Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. Clin Chem 47:673–680
- Bradwell AR, Carr-Smith HD et al (2003) Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. Lancet 361:489–491
- Thomas L (Hrsg) (2007) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main

**Leishmania ssp.**

W. Stöcker

**Englischer Begriff** Leishmania ssp.

**Klassifikation** Ordnung: *Kinetoplastida*; Familie: *Trypanosomatidae*; Gattung: *Leishmania* (L.); Spezies: *L. donovani*, *L. infantum*, *L. tropica*, *L. major*, *L. aethiopica*, *L. chagasi*, *L. peruviana*, *L. braziliensis*, *L. panamensis*, *L. guyanensis*, *L. mexicana*, *L. amazonensis* und weitere.

**Beschreibung des Erregers** Leishmanien gehören zur Familie der *Trypanosomatidae*, die sich in 9 Gattungen untergliedert, von denen *Trypanosoma* und *Leishmania* humanpathogen sind. Neben *L. infantum* und *L. chagasi* gehört *L. donovani* zu den Erregern der viszerale Leishmaniose.

Leishmanien sind parasitäre Protozoen. Während ihres zweiphasigen Lebenszyklus verändern sie ihre Zellmorphologie drastisch: Im Darm des Insektenvektors (Schmetterlingsmücken) liegen sie als Promastigote vor. Nach Übertragung auf den Säugwirt differenzieren sie sich in den Makrophagen zu

Amastigoten. Promastigote besitzen einen spindelförmigen Zellkörper mit einer Länge von 10–20 µm, an dessen vorderem Ende ein bis zu 20 µm langes Flagellum verankert ist. Bei Amastigoten handelt es sich hingegen um kugelförmige Zellen mit einem Durchmesser von nur 2–4 µm und einem stark verkürzten Flagellum, das in der Flagellartasche verborgen bleibt.

**Erkrankungen** Die Leishmaniose manifestiert sich je nach *Leishmania*-Art in 3 unterschiedlichen Hauptformen. Die kutane oder Hautleishmaniose („cutaneous leishmaniasis“; CL) kommt sowohl in der „alten“ (Afrika, Asien und Europa) als auch in der „neuen“ Welt (Amerika) vor; sie ist mit 75 % die häufigste Krankheitsform. Die Läsionen bleiben auf den Eintrittsort lokalisiert und heilen häufig spontan aus. Die mukokutane oder Schleimhaut-Leishmaniose („mucocutaneous leishmaniasis“, MCL) findet sich ausschließlich in der „neuen“ Welt. Über Lymph- und Blutgefäße gelangt der Parasit zu Mund, Nase und Rachen. Durch Zerstörung der Schleimhäute und umgebender Gewebe kommt es zu einer starken Entstellung des Erkrankten. Unbehandelt kann MCL, meist ausgelöst durch Superinfektionen, zum Tod führen. Die schwerste Manifestation stellt die viszerale Leishmaniose (VL) dar, die auch als Kala-Azar oder Dumdum-Fieber bezeichnet wird. Sie wird durch *L. donovani*, *L. infantum* und *L. chagasi* ausgelöst. Der Parasit befällt das gesamte retikuloendotheliale System mit Milz, Leber und Knochenmark, und es kommt zu Spleno- und Hepatomegalie, Anämie und Gewichtsverlust – ohne Behandlung sterben die Patienten innerhalb von 2 Jahren. 90 % aller weltweit registrierten VL-Fälle treten in Indien, Nepal, Bangladesch, dem Sudan und Brasilien auf.

Bislang gibt es keine Impfung und keine Chemoprophylaxe gegen Leishmaniose. Zu den Präventionsmaßnahmen zählen das Tragen langer Kleidung sowie die Nutzung von Repellentien und imprägnierten Insektennetzen. Als Medikamente kommen pentavalente Antimonverbindungen, Amphotericin B, Miltefosin und Paromomycin zum Einsatz. Die Therapiemöglichkeiten werden häufig durch starke Nebenwirkungen und Resistenzentwicklungen beschränkt.

Die Leishmaniose ist eine Anthroppo-zoonose, bei der häufig Hunde und kleine Nagetiere die Reservoirwirte darstellen. Leishmanien kommen hauptsächlich in ländlichen Gegenden tropischer und subtropischer Gebiete der Erde vor. Das Verbreitungsgebiet erstreckt sich auf alle Kontinente mit Ausnahme von Australien. Unter den 88 betroffenen Ländern sind 72 Entwicklungsländer. Aber auch in 16 europäischen Ländern findet man die Parasiten (*L. infantum* und *L. tropica*), darunter in Frankreich, Spanien, Italien und Griechenland. Pro Jahr sind 2 Millionen *Leishmania*-Neuinfektionen zu verzeichnen, 12 Millionen Menschen sind derzeit erkrankt und 350 Millionen Menschen sind ständig dem Risiko einer Infektion ausgesetzt. In Mitteleuropa ist das Infektionsrisiko

gering, da Schmetterlingsmücken der Gattung *Phlebotomus*, die von Leishmanien in der „alten“ Welt als Vektor genutzt werden, hier bisher nur vereinzelt vorkommen. Risikogruppen sind jedoch Reisende, Migranten oder Flüchtlinge aus Endemiegebieten.

**Analytik Direkter Antigennachweis:** Kultur, Mikroskopie und molekularbiologische Methoden (► [PCR \(Polymerase-Kettenreaktion\)](#))).

**Serologie:** Antikörpernachweis durch indirekte Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)), ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay \(ELISA\)](#) und ► [Immunblot \(Western Blot\)](#). Für Felduntersuchungen gibt es unter anderem Schnelltests, die auf Partikelagglutination beruhen.

**Untersuchungsmaterial – Probenstabilität Direktnachweis und Kultur:** Untersucht werden Knochenmarkpunktat, Biopsiematerial (Lymphknoten, Leber, Milz) und Zitrat- oder EDTA-Blut (Buffy-Coat). Das Material sollte bis zur Weiterverarbeitung bei +4 bis +8 °C aufbewahrt werden. Direktnachweise sind innerhalb von 24 Stunden durchzuführen, Kulturen innerhalb von 6 Stunden anzulegen. Bei längerer Transportzeit ist das Material einzufrieren.

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

**Diagnostische Wertigkeit** Die Diagnose einer viszeralen Leishmaniose wird vorrangig durch den direkten Erreger- bzw. Antigennachweis gestellt. Der mikroskopische Direktnachweis der meist amastigoten Leishmanien-Formen in Giemsa gefärbten Ausstrich- oder Tupfpräparaten ist schwierig. Eine Differenzierung der Leishmanienarten ist generell morphologisch nicht möglich. Die kulturelle Anzucht der Leishmanien gelingt auf speziellen Nährböden (z. B. NNN-Medium) in der Regel recht gut, kann aber je nach Art, Ausgangsgehalt und Teilungsrate bis zu 3 Wochen dauern.

In der Leishmanien-Diagnostik spielen inzwischen molekularbiologische Nachweismethoden die entscheidende Rolle: Die PCR ist sensitiv, spezifisch und schnell, und sie erlaubt eine Differenzierung der Leishmanien.

Die Bestimmung spezifischer Antikörper im Serum ist eine etablierte Nachweismethode und dient als Screeningtest bei Verdacht auf eine Leishmaniose. Vor allem bei immunkompetenten Patienten findet man nach einer viszeralen Leishmanien-Infektion in der Regel hohe Antikörperkonzentrationen, deren diagnostischer Vorhersagewert über 90 % liegt. Ein negativer Befund schließt eine Infektion allerdings nicht aus.

Der indirekte Immunfluoreszenztest ist für die Leishmaniose-Serologie besonders sensitiv und spezifisch, erlaubt aber keine serologische Differenzierung der Leishmanien-

Arten. Kreuzreaktionen wurden bei Chagas, Schlafkrankheit, Malaria, Lepra und Tuberkulose beschrieben.

Differenzialdiagnostik: mit Fieber und Splenomegalie einhergehende Erkrankungen, Tuberkulose, Malaria, Brucellose, Typhus, Bilharziose, Miliartuberkulose, Mononukleose, Histoplasmose, Hämoblastosen.

## Literatur

- Junghans T (2009) Leishmanien, In: G Darai, M Handermann, HG Sonntag, C Tidona, L Zöller (Hrsg.) Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen, 3. Aufl. Heidelberg, Berlin: Springer Verlag, S. 478–482
- Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) (2010) AWMF-Register-Nr. 042/004
- Reiter-Owona I (2009) Leishmania. In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (Hrsg) Mikrobiologische Diagnostik, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart/New York, S 1065–1070

## Leistungsdatenübergabe

O. Colhoun

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

**Englischer Begriff** performance figures handover

**Definition** Übermittlung der Zahl und Spezifität der tatsächlich aufgrund von Leistungsanforderungen an das medizinische Labor dort durchgeführten Untersuchungen für Kostenrechnung und Medizincontrolling.

**Beschreibung** Übergeben werden die Art der Leistung (nach Hausleistungskatalog oder Standardkatalogen wie Gebührenordnung für Ärzte), Zahl der Anforderungen und Leistungsanforderer. Für die Datenübergabe an ein ► [KIS](#) wird eine entsprechende Schnittstelle für die Datenkommunikation benötigt.

## Leistungsstatistik

O. Colhoun

**Englischer Begriff** service statistics

**Definition** Darstellung der gesamten Leistungen des medizinischen Laboratoriums.

**Beschreibung** Neben den von den Ärzten angeforderten und den durchgeführten analytischen Leistungen werden hier noch die Sekundär- und Hilfsanalysen sowie nichtanalytische Leistungen festgehalten. Auswertung der in der ► [Labor-EDV](#) gespeicherten abrechenbaren Leistungen nach unterschiedlichen Kriterien. Ziel ist u. a. eine nach Kosten bewertbare Leistungserfassung.

Leistungsstatistiken können nach den Aspekten Einsender, Diagnosen/DRG, Laborbereiche, Nettoleistungen, Bruttoleistungen oder/und Leistungsziffer/Parameter ausgewertet werden. Ein beliebiger Zeitraum für die jeweilige Betrachtung kann eingegrenzt werden.

## Leistungsstatistik nach Kostenstellen

► [Kostenstellenstatistik](#)

## Leistungsübermittlung

► [Leistungsdatenübergabe](#)

## Leitfaden zur Angabe der Unsicherheit beim Messen

► [Guide to the expression of uncertainty](#)

## Leitfähigkeit, elektrische

T. Arndt

**Synonym(e)** [Leitvermögen, elektrisches](#)

**Englischer Begriff** electric conductivity

**Definition** Die elektrische Leitfähigkeit ist das Reziproke des elektrischen Widerstandes eines (metallischen oder flüssigen) Leiters. Ihre Einheit ist S (Siemens). Dabei ist ein Siemens = 1/Ohm ( $1 \text{ S} = 1/\Omega$ ).

**Beschreibung** Im klinisch-chemischen Labor ist im Wesentlichen nur die elektrische Leitfähigkeit von Elektrolytlösungen von Interesse, z. B. zur Reinheitskontrolle von destilliertem oder deionisiertem Wasser. Da Elektrolytlösungen bis zu einer bestimmten Spannung dem Ohm'schen Gesetz ( $R = U/I$ , d. h.



Widerstand = Spannung/Stromstärke) gehorchen, lässt sich deren spezifische Leitfähigkeit  $\kappa$  nach der Formel

$$\kappa [S \times \text{cm}^{-1}] = L [\text{cm}] / R [\Omega] \times q [\text{cm}^2]$$

ermitteln. Dabei bezeichnen L den Elektrodenabstand und q den Querschnitt der Flüssigkeitssäule (also die wirksame Elektrodenoberfläche) zwischen den beiden Elektroden z. B. einer Leitfähigkeitselektrode.

Die spezifische Leitfähigkeit einer Elektrolytlösung ist proportional der Konzentration aller freibeweglichen Ionen und der Summe der Ionenleitfähigkeiten der Kationen und Anionen (s. Lehrbücher der physikalischen Chemie). Enthält eine Lösung mehrere Elektrolyte gleichzeitig, ist die Gesamtleitfähigkeit der Lösung gleich der Summe der aus den verschiedenen Elektrolyten resultierenden Einzelleitfähigkeiten. Leitfähigkeitsmessungen sind deshalb nicht für die Bestimmung einer bestimmten Ionensorte einer Lösung geeignet. Ihre Anwendung beschränkt sich auf die Analyse einer Einkomponentenlösung und auf die Bestimmung der Gesamtleitfähigkeit einer Multikomponentenlösung (z. B. Wasserreinheitsuntersuchungen). Zum Messprinzip mit Brückenschaltung nach Wheatstone und zu speziellen Anwendungen der konduktometrischen Titration (Titrationen unter Endpunkterkennung durch Leitfähigkeitsmessung) s. Lehrbücher der (physikalischen) Chemie.

## Literatur

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

## Leitfähigkeit des Urins

W. G. Guder

**Synonym(e)** Elektrische Leitfähigkeit

**Englischer Begriff** conductivity of urine

**Beschreibung** Moderne Messinstrumente zur Überwachung des Urinflusses von Intensivpatienten, Auswertung von Teststreifen (z. B. Aution Max, Menarini) oder zur Analyse der Partikel im Urin (z. B. UF 100 und UN mit UC Teststreifenanalysator Sysmex, iQ200, Iris und FUS-2000 von Diriu Industrial Comp) haben eine Leitfähigkeitsmessung der Urine eingebaut, um die Konzentration des Urins zu messen. Die Leitfähigkeit ist jedoch im Wesentlichen abhängig von der Zahl der elektrisch leitenden Teilchen (d. h. Ionen). Eine Untersuchung bei Patienten ergab, dass die ▶ [Leitfähigkeit](#)

des Urins am besten korreliert mit der Summe der Konzentrationen von Natrium und Kalium ( $R = 0,873$ ), schwächer mit der ▶ [Osmolalität](#) ( $R = 0,732$ ) und schlecht mit der relativen Dichte ( $R = 0,628$ ). Bei Intensivpatienten war diese Korrelationen noch schwächer. Mit dem Teststreifenergebnis, bei dem ebenfalls die Dichte der Kationen als Maß für das spezifische Gewicht verwendet wird, war die Korrelation noch schlechter. Dennoch wird die Leitfähigkeit bei allen medizinischen Anwendungen in relativer Dichte angegeben, die mit empirisch ermittelten Korrelationsgleichungen bei Normalen umgesetzt wird:

Relative Dichte =  $A \times \text{Leitfähigkeit (S)} + B$

A = Korrelationsfaktor bei Normalpersonen, B = Schnittpunkt der Korrelation mit der y-Achse, S = Leitfähigkeit in Siemens.

Aus diesem Grund sind auch keine Normalbereiche in Siemens angegeben; vgl. ▶ [Gewicht, spezifisches des Urins](#).

## Literatur

Guder WG (2009) Osmolalität, Leitfähigkeit, spezifisches Gewicht des Harns. In Guder WG, Nolte J. Das Laborbuch für Klinik und Praxis. 2. Aufl. München: Elsevier, Urban und Fischer, S 954–5  
Hofmann W, Miller B, Guder WG (1996) Spezifisches Gewicht, Leitfähigkeit, Dichte und Osmolalität im Harn. Vergleich bei Normalpersonen, stationären Patienten und Intensivpatienten. J Lab Med 20:697–703

## Leitlinien

A. M. Gressner und O. A. Gressner

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

**Englischer Begriff** guidelines

**Definition** Leitlinien sind systematisch entwickelte Darstellungen und Empfehlungen mit dem Zweck, Ärzte und Patienten bei der Entscheidung über angemessene Maßnahmen der Krankenversorgung (Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge) unter spezifischen medizinischen Umständen zu unterstützen. Sie unterscheiden sich von den Richtlinien dadurch, dass letztere Handlungsregeln einer gesetzlich, berufsrechtlich, standesrechtlich oder satzungsrechtlich legitimierten Institution sind und für den Rechtsraum dieser Institution Verbindlichkeit haben, sodass deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich ziehen kann.

**Beschreibung** Leitlinien sind in zahlreichen Ländern veröffentlicht worden. Erstellt bzw. herausgegeben werden sie im In- und Ausland von ärztlichen Körperschaften, Berufs-



verbänden, Expertengruppen, wissenschaftlichen Fachgesellschaften und Einzelexperten, kommerziellen Unternehmen (pharmazeutische Industrie, Medizintechnikindustrie, Beratungsindustrie), Krankenhäusern, Krankenkassen, Praxisnetzwerken, Qualitätszirkeln, Regierungsagenturen und wissenschaftlichen Instituten.

Sie sollen einfach (checklistenartig), aber auch umfassend sein. Sie sollen die Diagnostik, Indikation, Gegenindikation, Therapie und Nachbehandlung enthalten und klar ausführen, was notwendig, überflüssig oder obsolet ist. Sie sollen den Stand des Wissens (Ergebnisse von kontrollierten klinischen Studien und Wissen von Experten) über effektive und angemessene Krankenversorgung wiedergeben. Die Fortschritte wissenschaftlicher Erkenntnisse machen eine periodische Überarbeitung, Erneuerung und Korrektur notwendig. Wichtige Leitlinien deutschsprachiger Organisationen sind:

- Leitlinien der ► [Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.](#) (AWMF, [www.awmf.org](http://www.awmf.org))
- Leitlinien von Gremien der ärztlichen Selbstverwaltungskörperschaften in Deutschland
- Leitlinienprogramme ausgewählter Fachgesellschaften und Berufsverbände
- Leitlinien aus dem ambulanten Bereich/vertragsärztliche Qualitätszirkel
- Leitlinien aus Universitäten, Kliniken und Klinikverbänden

## Literatur

- Hofmann W, Aufenanger J, Hoffmann G (Hrsg) (2011) Klinikhandbuch Labordiagnostische Pfade. Verlag de Gruyter, Berlin
- Oosterhuis WP, Bruns DE, Watine J et al (2004) Evidence-based guidelines in laboratory medicine: principles and methods. Clin Chem 50:806–818
- [www.bundesarztekkammer.de/richtlinien/](http://www.bundesarztekkammer.de/richtlinien/)  
[www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de)

---

## Leitvermögen, elektrisches

- [Leitfähigkeit, elektrische](#)

---

## Lektin-Affinitätschromatographie

T. Arndt

**Englischer Begriff** lectin affinity chromatography

**Definition** Sonderform der ► [Affinitätschromatographie](#) bei der ► [Lektine](#) als Ligand auf der Oberfläche der stationären Phase immobilisiert sind.

---

## Lektine

R. Tauber und F. H. Perschel

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

**Englischer Begriff** Lectins

**Definition** Kohlenhydratbindende Proteine aus Prokaryonten und Eukaryonten, die weder zu den Immunglobulinen (s. ► [Immunglobuline](#)) zählen noch enzymatische Aktivität gegenüber den gebundenen Zuckern aufweisen.

**Beschreibung** Lektine stellen teilweise hochdiversifizierte, phylogenetisch äußerst alte Familien von Proteinen dar, die spezifisch an Kohlenhydratstrukturen binden. Zu ihren Liganden zählen freie Oligo- und Polysaccharide sowie die Glykane von Glykoproteinen und Glykolipiden. Tierische Lektine vermitteln wichtige intra- und extrazelluläre Adhäsions- und Kommunikationsprozesse, besitzen Opsoninfunktion, sind als Endozytoserezeptoren an der Clearance von Serumglykoproteinen beteiligt und wirken als ► [Chaperone](#) mit an der regulierten ko- und posttranslationalen Proteinfaltung während der Proteinbiosynthese. Bakterielle und virale Lektine vermitteln durch Bindung an komplexe Kohlenhydrate von Wirtszellen Teilschritte der Infektion. Pflanzliche Lektine wie Concanavalin A werden aufgrund ihrer Bindungsspezifität für bestimmte Zuckerstrukturen für den analytischen Nachweis von Glykoproteinen (s. ► [Glykoproteine](#)) und Glykolipiden eingesetzt.

## Literatur

- Köttgen E, Reutter W, Tauber R (2003) Endogene Lektine des Menschen und ihre Zuckerliganden. Med Klin 98:717–738

---

## Lektinweg

- [Komplementsystem, Mannoseweg](#)

---

## LEMS-Antikörper

- [Autoantikörper gegen Calciumkanäle](#)

## Lenz-Regel

### ► Paramagnetismus

## Lepirudin

### ► Thrombininhibitoren

## Leptin

H. Fiedler

### Englischer Begriff leptin

**Definition** Leptin (griech. für dünn) ist ein Adipozytokin (► **Adipokine**) und Hormon mit einem pleiotropen Wirkungsprofil, das vorwiegend über das Zentralnervensystem (Hypothalamus) den Energie- und Fettstoffwechsel beeinflusst.

**Struktur** Leptin ist ein Protein mit 167 Aminosäuren (und einem Signalpeptid von 21 Aminosäuren), das eine 84 %ige Homologie zu dem im Jahr 1994 von Jeffrey M. Friedman in der ob/ob-Maus entdeckten Proteinprodukt des ob-Gens besitzt. Die Sekundärstruktur ähnelt den langkettigen helikalen Zytokinen.

**Molmasse** 16 kDa.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Die Synthese des Leptins erfolgt vorzugsweise im subkutanen, schwächer im viszeralem Fettgewebe sowie in Plazenta, Magen und Hypophyse/Hypothalamus. Die in verschiedenen Geweben (Hypothalamus, Chorioideplexus, Leber, Lunge, Herz, Niere, Testes, Fettgewebe) lokalisierten Leptin-Rezeptoren gehören zu der Klasse-I-Zytokin-Rezeptorfamilie und wurden 1995 von Douglas Coleman als Produkt des db-Gens der Maus kloniert. Neben den übereinstimmenden extrazellulären und transmembranösen Domänen ist die intrazelluläre Domäne in 6 Isoformen vorhanden. Die kurzkettige Isoform ist offenbar für den Transport in das Zentralnervensystem verantwortlich. Im Plasma zirkuliert eine lösliche Form des Rezeptors, der bei schlanken Personen fast das gesamte Leptin im Blut bindet. Bei stark adipösen Kindern wurden seltene Mutationen mit Leptinverlust und 2015

auch ein funktionsloses Leptin festgestellt. Gabe von Leptin führte in diesen Fällen zu Gewichtsreduzierung.

**Funktion – Pathophysiologie** Bei Nagetieren führt die Gabe von Leptin zu Gewichtsverlust, verminderter Futteraufnahme (anorektische Wirkung durch Verminderung von ► **Neuropeptid Y**) und erhöhter Thermogenese. Beim Menschen wurden enge Beziehungen zwischen Fettgewebismenge („Lipostat“) und Plasmakonzentration festgestellt. Die unerwartet hohen Leptinkonzentrationen bei adipösen Menschen erklärt man mit einer Leptinresistenz (Antikörper?, Transport?, Postrezeptordefekte?, fehlende Chaperone?). Diese chronisch erhöhten Leptinspiegel werden (unter Mitwirkung von IL-1 und Notch) mit einer höheren Inzidenz und Progression von Brust-, Endometrium- und Pankreaskarzinomen in Beziehung gebracht (Lipsey et al. 2016). Bei normalgewichtigen Personen stimuliert Leptin das Sättigungsgefühl, die Fettsäureoxidation, das Entkopplungsprotein 2 (► **Entkopplungsproteine**) sowie die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (► **Stress, oxidativer**) und ► **Stickstoffmonoxid**. Epidemiologische Untersuchungen zeigten auch Assoziationen zu Insulinresistenz und Atherogenese. Weitere pleiotrope Effekte wurden bei Störungen der Fertilität und Hämatopoese gefunden. Insulin, Glukokortikoide und Estrogene stimulieren, aber Androgene und Sympathomimetika supprimieren die Leptinsekretion. Die endokrin-metabolischen Wechselwirkungen bedürfen beim Menschen weiterer Aufklärung. Die Erwartungen auf eine Lösung des Adipositasproblems haben sich bisher nicht erfüllt.

Patienten mit einer (sehr seltenen) hereditären Leptindefizienz entwickeln im Frühkindesalter eine exzessive Adipositas und Fresssucht, die durch Gabe von rekombinantem humanen Leptin gebessert werden. Patienten mit Lipodystrophie (angeboren oder bei Therapie der HIV-Infektion) haben niedrigere Leptinspiegel, eine extreme Insulinresistenz, reduzierte T-Zellproliferation (CD4<sup>+</sup> reduziert) und gestörte Zytokinsynthese. Nur für diese Indikation ist die Zufuhr eines Leptinanalogs zugelassen. Leptin soll an der Regulation der tau-Phosphorylierung und Amyloidbildung beteiligt sein.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Serum oder Plasma, Blutentnahme am Morgen oder am frühen Nachmittag. Höchste Werte um 2:00 Uhr.

**Probenstabilität** Stabil 1 Woche bei 4 °C.

**Analytik** Radio- und Enzymimmunoassay (Intraassay-VK <8 %). Starke Schwankungen zwischen den Laboratorien.

**Referenzbereich – Frauen** 8,2–23,7 µg/L; 19,8 ± 2,5 µg/L; abhängig von Alter und Körpermassenindex (BMI): 2,1 × BMI – 29 µg/L.

**Referenzbereich – Männer** 1,9–15,8 µg/L;  $9,5 \pm 1,1$  µg/L; abhängig von Alter und Körpermassenindex (BMI):  $1,5 \times \text{BMI} - 34$  µg/L.

**Referenzbereich – Kinder** 1,3–4,1 µg/L (signifikante Korrelation zum BMI und den Tanner-Stadien).

**Indikation** Potenzielle Anwendungen der Leptinbestimmung: Eine im Kleinkindesalter einsetzende ungeklärte Adipositas sollte auf fehlendes Leptin geprüft werden. Bei Anorexia nervosa und Bulimie ist Leptin reduziert und ▶ **Ghrelin** erhöht. Nach erfolgreicher Auffütterung normalisieren sich die Hormone. Weniger als 5 % aller adipösen Patienten haben eine Leptininsuffizienz und könnten mit Leptin unterstützend behandelt werden (Ergebnis fraglich). Bei Patientinnen mit hypothalamischer Amenorrhoe wird nach Gabe von rekombinantem Leptin die hypothalamisch-gonadale Achse normalisiert und die Ovulation induziert. Die ▶ **Adiponectin**-Leptin-Ratio (0,2–0,5) ist bei jugendlichen Typ-2-Diabetikern (Adiponectin ↓, Leptin 17,1–31,5 µg/L durch Adipositas und Insulinresistenz) gegenüber Typ-1-Diabetikern (3,8–8,8) und Nichtdiabetikern (11,3–29,0) signifikant erniedrigt.

Weitere diagnostische Anwendungen sind in den nächsten Jahren zu erwarten.

## Literatur

- Koh KK, Park SM, Quan MJ (2008) Leptin and cardiovascular disease. Response to therapeutic interventions. *Circulation* 117:3238–3249
- Lipsey CC, Harbuzario A, Daley-Brown D, Gonzalez-Perez RR (2016) Oncogenic role of leptin and Notch interleukin-1 leptin cross-talk outcome in cancer. *World J Methodol* 26:43–55
- Meier U, Gressner AM (2004) Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 50:1511–1525
- Morales A, Wasserfall C, Brusko T et al (2004) Adiponectin and leptin concentrations may aid in discriminating disease forms in children and adolescents with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:2010–2014

## Leptozyt

- ▶ Anulozyt
- ▶ Target-Zelle

## Leseraster, offenes

- ▶ Open-reading frame (ORF)

## Leseraster-Mutation

J. Arnemann

**Synonym(e)** Raster-Mutation

**Englischer Begriff** frameshift mutation

**Definition** Bei einer Leseraster-Mutation wird aufgrund einer Deletion oder Insertion der Tripletcode des Leserasters so verändert, dass nachfolgend kein oder ein anderes Peptid synthetisiert wird.

**Beschreibung** Die Aneinanderreihung von definierten Triplets ist die Grundlage des Leserasters, nach der bei der Translation die dafür kodierenden Aminosäuren synthetisiert werden. Kommt es zur Insertion oder Deletion einer Anzahl von Nukleotiden, die nicht durch 3 teilbar sind, wird die Aneinanderreihung der ursprünglichen Triplets unterbrochen und durch die Insertion oder Deletion (auch Indel-Mutation) einer unpassenden Anzahl an Nukleotiden die ursprüngliche Triplettkombination auseinandergerissen und zu einer komplett neuen Triplettfolge zusammengesetzt. Diese neue Zusammensetzung der kodierenden Triplets führt bei einer anschließenden Translation ab der Indel-Mutation zu einer völlig neuen Zusammensetzung an Aminosäuren und damit des Proteins. Die neu zusammengesetzten Proteine sind i. d. R. funktionslos. Grundsätzlich gilt, dass je früher die Indel-Mutation im Leseraster auftritt, desto mehr divergiert das resultierende Protein von der eigentlichen Proteinsequenz und -funktion.

Da unter Umständen sich auch die Verteilung von Stoppcodons verändert, kann dieses meist pathogene Hybridprotein auch eine abweichende Größe bzw. Molekulargewicht haben.

Indel-Mutationen mit Leseraster-Mutation sind häufig Ursache genetisch bedingter Erkrankungen, wie z. B. Muskeldystrophie Typ Duchenne.

## Literatur

- Strachan T, Read AP (2005) *Molekulare Humangenetik*. Elsevier GmbH, München

## Letalitätsdosis (LD50), mittlere

- ▶ Toxin

## LETS-(large external transformation sensitive-)Protein

► [Fibronectin](#)

## Leu

► [Leucin](#)

## Leuchtelektron

T. Arndt

**Englischer Begriff** optical electron

**Definition** Bezeichnung für ein einzelnes (Valenz-)Elektron, das durch Anregung von seiner Grundbahn mit der Energie  $E_G$  auf ein höheres Energieniveau (eine höhere Elektronenschale) mit der Energie  $E_A$  gehoben werden kann.

**Beschreibung** Beim Zurückfallen des angeregten Elektrons auf sein Ausgangsniveau wird Licht emittiert. Dessen Frequenz ( $\nu$ ) entspricht der Energiedifferenz ( $\Delta E = E_A - E_G$ ) zwischen angeregtem Niveau und Grundzustand entsprechend der Planckschen Gleichung  $\Delta E = h \times \nu$ . Die Frequenz bzw. Wellenlänge ( $1/\nu$ ) des emittierten Lichtes ist charakteristisch für bestimmte Elemente (z. B. Lithium, Natrium, Kalium) und kann zur qualitativen (Flammenfärbung) und quantitativen (Lichtintensität) Analyse von Metallen eingesetzt werden.

## Literatur

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

## Leucin

A. C. Sewell

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

**Englischer Begriff** leucine

**Definition** 2-Amino-4-Methylpentansäure.

**Struktur** ► [Aminosäuren](#).

**Molmasse** 131,2 g.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Eine essenzielle verzweigt-kettige Aminosäure, die über die Nahrung aufgenommen werden muss. Leu wird in ► [2-Ketoisocapronsäure](#) und weiter zu ► [Acetoacetat](#) und Acetyl-CoA umgewandelt.

**Funktion – Pathophysiologie** Leu wird nicht nur in der Leber, sondern auch in Muskel, Niere und Gehirn metabolisiert. ► [Isoleucin](#) (Ile), Leucin (Leu) und ► [Valin](#) werden zur Berechnung des ► [Fischer-Quotienten](#) benötigt. Eine gestörte oxidative Oxidierung von u. a. Leu führt zur Ahorn-Sirup-Krankheit.

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

**Analytik** ► [Aminosäuren](#).

**Referenzbereiche** ► [Aminosäuren](#).

**Indikation** Ahorn-Sirup-Krankheit

## Literatur

Bremer HJ, Duran M, Kamerling JP et al (1981) Disturbances of amino acid metabolism: clinical chemistry and diagnosis. Urban & Schwarzenberg, Munich/Baltimore  
 Duran M (2008) Amino acids. In: Blau N, Duran M, Gibson KM (Hrsg) Laboratory guide to the methods in biochemical genetics. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 53–90

## Leucinaminopeptidase

► [Leucinarylamidase\(n\)](#)

## Leucinarylamidase(n)

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** [Arylamidase](#); EC 3.4.11.1; [LAP](#); „[Leucinaminopeptidase](#)“; [Naphthylamidase](#)

**Englischer Begriff** leucine arylamidase; leucine aminopeptidase

**Definition** LAP bilden eine Gruppe von weitverbreiteten Exopeptidasen, die die Abspaltung aminoterminaler Aminosäuren von Peptiden katalysieren und zur Diagnose hepato-biliärer Erkrankungen eingesetzt werden.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** LAP kommt in zahlreichen Organen und Geweben mit relativ hoher spezifischer Aktivität vor, wie Leber- und Gallengangsepithelzellen, Pankreas, Darmmukosa, Nierentubulus, Testes, Mamma und Stromazellen des Uterus. In der Leber ist LAP ähnlich wie die alkalische Phosphatase (► [Phosphatase, alkalische](#)) verteilt mit hohen Aktivitäten im Gallengangsepithel und geringeren Aktivitäten in den Hepatozyten. LAP katalysieren den Protein- und Peptidabbau durch Abspaltung aminoterminaler Aminosäuren mit größter Aktivität, wenn Leuzin die N-terminale Aminosäure ist. LAP kommt mit mehreren, klinisch bedeutungslosen Isoenzymen im Serum vor.

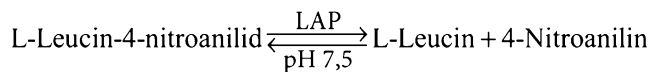
**Funktion – Pathophysiologie** Anstiege im Blut sind ein nahezu spezifisches Merkmal hepato-biliärer, vor allem obstruktiver (cholestatischer) Erkrankungen. Der Enzymaustritt erfolgt bevorzugt aus Gallengangsepithelzellen.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Serum, Heparin-Plasma.

**Probenstabilität** Das Enzym ist mindestens 1 Woche bei Raumtemperatur und mehrere Monate bei  $-20\text{ °C}$  stabil.

**Präanalytik** EDTA hemmt das Enzym. Leichte Hämolyse stört nicht.

**Analytik** Die Aktivitätsbestimmung erfolgt auf der Grundlage einer optimierten Standardmethode nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie (► [Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie e.V. \(DGKC\)](#)) gemäß folgender Reaktion



LAP hydrolysiert das synthetische, farblose Substrat L-Leuzin-4-Nitroanilid unter Freisetzung von 4-Nitroanilin, dessen gelbe Farbe bei 405 nm fortlaufend gemessen wird. Die Geschwindigkeit der Absorptionszunahme ist der Aktivität der LAP proportional.

**Referenzbereich – Frauen** Messtemperatur  $25\text{ °C}$ : 16–32 U/L (0,27–0,54  $\mu\text{kat/L}$ ).

**Referenzbereich – Männer** Messtemperatur  $25\text{ °C}$ : 20–35 U/L (0,34–0,60  $\mu\text{kat/L}$ ).

## Indikation

- Differenzialdiagnose hepato-biliärer Erkrankungen mit und ohne Cholestase
- Abklärung erhöhter Aktivitäten der alkalischen Phosphatase aus hepato-biliärer oder ossärer Ursache

**Interpretation** LAP gehört zu den Cholestase-anzeigenden Enzymen (► [Cholestase-anzeigende Enzyme](#)). Im Gegensatz zur alkalischen Phosphatase steigt ihre Aktivität bei Knochenkrankungen mit erhöhter Osteoblastenaktivität nicht an. Dieser diagnostische Vorteil aufgrund der höheren Organspezifität für die Leber kann zur Abklärung pathogenetisch unklarer Erhöhungen der alkalischen Phosphatase herangezogen werden.

**Diagnostische Wertigkeit** Eine normale LAP bei erhöhter AP weist auf eine ossäre Ursache der Hyperphosphatasämie hin und schließt eine Cholestase aus. Extrahepatische Ursachen von LAP-Erhöhungen sind Schwangerschaft (drittes Trimester, am Ende der Schwangerschaft das 3- bis 5-Fache der Norm), Mammakarzinom, orale Kontrazeptiva. Das Enzym ist heute in der klinischen Hepatologie nur noch selten im Gebrauch.

## Literatur

Weber H (1969) Die Bedeutung der Leucin-Amino-peptidase. Dtsch med Wschr 94:181–184

---

## Leucocyte cell-derived chemotaxin 2

- [Hepatokine](#)

---

## Leukämoide Reaktion

H. Baum

**Englischer Begriff** leukemoid reaction

**Definition** Nachweis von unreifen myeloischen Zellen bis zum Blasten im peripheren Blut ohne Hinweis auf eine chronische Myelose.

**Beschreibung** Die leukämoide Reaktion ist eine ausgeprägte, reaktive ► [Linksverschiebung](#) bei akuten und chronischen Infektionen, in der Erholungsphase nach Agranulozytose oder



nach Gabe von hämatologischen Wachstumsfaktoren (z. B. ► **G-CSF**). Sie entspricht dem phänotypischen Bild einer chronischen Myelose mit dem vermehrten Auftreten von ► **Myelozyten**, Promyelozyten (► **Promyelozyt**) und meist wenigen Blasten im peripheren Blut.

## Literatur

Kaboth W (1993) Chronisch Myeloische Leukämie. In: Begemann H, Rastetter J (Hrsg) Klinische Hämatologie, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 570

---

## Leukoerythroblastisches Blutbild

H. Baum

**Englischer Begriff** leucoerythroblastosis

**Definition** Nachweis von wenigen Blasten und Vorstufen der Erythropoese im peripheren Blut bei Osteomyelofibrose.

**Beschreibung** Im fibrotischen Stadium der Osteomyelofibrose kommt es zur extramedullären Blutbildung in der Leber und Milz sowie dem Auftreten von Blasten und kernhaltigen Vorstufen der Erythropoese im peripheren Blut. Dabei ist die Gesamtzellzahl meist normal oder nur leicht erhöht, der Blastenanteil <10 % bei einer gleichzeitigen Anämie sowie Poikilozytose (► **Poikilozyten**) der Erythrozyten mit Dakrozyten. Im präfibrotischen Stadium der Erkrankung ist meist keine oder nur eine milde Leukoerythroblastose nachweisbar.

## Literatur

Thiele J, Pierre R, Imbert M et al (2001) Chronic idiopathic myelofibrosis. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al (Hrsg) Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon, S 35–38

---

## Leukotrien-Freisetzung

H. Renz und B. Gierten

**Synonym(e)** **CAST**; **Zellulärer Antigen-Stimulationstest**

**Englischer Begriff** cellular antigen stimulation test; CAST

**Definition** In-vitro-Test mit vitalen Basophilen zur Diagnostik von Typ-I-Allergien.

**Durchführung** Aus Vollblut isolierte Leukozyten werden nach Vorbehandlung mit IL-3 (zur Aktivierung) mit potenziellen Allergenen stimuliert. Bei Vorliegen bereits sensibilisierter Basophiler werden Leukotrien C4 (LTC<sub>4</sub>) und dessen Abbauprodukte D4 und E4 (LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) produziert. Im Anschluss an die Stimulation werden die freigesetzten Leukotriene mittels ELISA im Inkubationsmedium quantifiziert.

Für jede Probe wird eine basale LT-Freisetzung (Background) nach IL-3-Stimulation ohne Allergenzusatz bestimmt. Die maximale Stimulation und damit Vitalitätskontrolle der eingesetzten Zellen wird z. B. durch Zusatz von Anti-IgE-Rezeptor-(FcεRI-)Antikörpern anstelle des Allergens mit anschließender Leukotrienbestimmung durchgeführt.

**Funktion – Pathophysiologie** ► **Basophilen-Degranulation**

Neben den genannten gespeicherten Mediatoren produzieren Basophile auf den Allergenreiz hin Leukotrien C<sub>4</sub>, das zusammen mit seinen Abbauprodukten als Messgröße in zellulären Antigenstimulationstests genutzt werden kann.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Heparin-Blut.

**Probenstabilität** 24 Stunden bei Raumtemperatur.

## Analytik

- Allergenstimulation in vitro
- Leukotrienbestimmung mit ELISA

**Konventionelle Einheit** pg/mL (ng/L).

**Referenzbereich – Erwachsene** Nach Antigenstimulation (Inhalationsantigen, Lebensmittelantigen, Insektengiftantigen, Latex) um >200 pg/mL gesteigerte LT-Konzentration im Inkubationsmedium.

**Indikation** ► **Basophilen-Degranulation**

**Interpretation** Medikamentenallergene sowie chemische Allergene und einige Lebensmittelzusatzstoffe ergeben erfahrungsgemäß geringere Freisetzungsraten von Leukotrien bei sensibilisierten Patienten als die im Referenzbereich genannten Allergene.

Denkbar ist für diesen Test neben der Einsendung der Vollblutprobe die Einsendung der potenziell allergieauslösenden Substanz. Dabei muss jedoch darauf geachtet werden,



dass die Präparation keine Leukotriene oder zytotoxische Chemikalien, Stabilisatoren oder Konservierungsmittel enthält.

**Diagnostische Wertigkeit** ▶ [Basophilen-Degranulation](#)

## Literatur

- Kinet JP (1990) The high affinity receptor for IgE. *Curr Opin Immunol* 2:499–505  
 Klein J (1990) *Immunology*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, S 610

## Leukozyt

H. Baum

**Synonym(e)** [Weiße Blutzelle](#)

**Englischer Begriff** leukocyte; white blood cell

**Definition** Kernhaltige Zelle des peripheren Blutes, die Abkömmling der Myelopoese, Monozytopoese oder Lymphopoese ist.

**Untersuchungsmaterial** EDTA-Blut.

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

## Referenzbereich

	Alter	Leukozytenzahl (G/L)
Erwachsene		4,3–10,0
Kinder	Neugeborene	9,0–30,0
	Bis 14 Tage	6,0–20,0
	1 Jahr	5,0–17,5
	6 Jahre	5,0–13,5

**Bewertung** Die Bestimmung der Leukozyten erfolgt zur:

- Erkennung einer Erhöhung oder Erniedrigung der Gesamtzellzahl im peripheren Blut
- Als Bezugsgröße für die morphologische Differenzierung zur Absolutzellzählung der einzelnen Subpopulationen

## Literatur

- Stobbe H (1991) Leukozyten-Partikelkonzentration. In: Boll I, Heller S (Hrsg) *Praktische Blutzell Diagnostik*. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 78–84

## Leukozyten im Urin

W. G. Guder

**Synonym(e)** [Weiße Blutkörperchen im Urin](#)

**Englischer Begriff** urine leukocytes; urine white blood cells

**Definition** Anzahl der Granulozyten im Urin, da Lymphozyten und andere Zellen von den verwendeten Verfahren nicht erfasst werden.

**Funktion – Pathophysiologie** Granulozyten im Urin können durch renale, postrenale und kontaminierende Mechanismen in den Urin gelangen. Sie sind Ausdruck einer sekretorischen Funktion der die Harnwege umgebenden Epithelien, die durch entzündliche, selten durch maligne Reize vermehrt in den Urin gelangen. Dabei überwiegen als Ursachen und Pathomechanismen bakteriell entzündliche Erkrankungen der ableitenden Harnwege. Andere Formen von Leukozyten wie Lymphozyten, eosinophile Granulozyten und Makrophagen werden als Ausdruck von interstitiellen Immunreaktionen chronischer Art, akuter interstitieller Nephritis und immunologischer Abstoßungsreaktion gedeutet.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Zur Erfassung der Granulozytenzahl ist am ehesten der erste Morgenurin geeignet, der als ▶ [Mittelstrahlurin](#) gewonnen werden muss, um die Kontamination mit Leukozyten aus dem äußeren Genitale zu verhindern.

**Probenstabilität** Der Nachweis von Leukozyten mit Teststreifen hat eine geringere Stabilität (1 Stunde), da die Teststreifenaktivität bei der Lagerung von Urin laufend ansteigt. Leukozyten als mikroskopisch sichtbare Zellen halten sich zwischen 1–24 Stunden je nach pH und Osmolalität. Während die Zellzahl mit der Zeit abnimmt, nimmt die Aktivität der mit Teststreifen gemessenen Esterase mit der Zeit zu.

**Analytik** Die Leukozyten wurden historisch im Rahmen der mikroskopischen Analyse von ▶ [Harnsediment](#) bestimmt. Der Nachweis erfolgte meist ohne Färbung. Dieses Verfahren erlaubte bei Verwendung standardisierter Volumina eine halbquantitative Aussage, die durch Verwendung von Zählkammern im ▶ [Addis-Count](#) oder im Test nach Stansfeld Webb (▶ [Stansfeld-Webb-Methode](#)) zu quantitativen Aussagen führen.

In den 1960er-Jahren wurde ein Teststreifen zum Nachweis der Leukozyten entwickelt, der inzwischen zum Standard jeder Harnuntersuchung geworden ist. Dabei wird die in Granulozyten gebildete Esterase, die auch in den Extrazellulärraum ausgeschieden wird, gemessen, indem man Indoxy-

lester als Substrat anbietet, aus denen eine Indigofarbe entsteht. Nach 2 Minuten kann anhand der violetten Farbe die Esterase kalibriert als Zahl der Granulozyten abgeschätzt werden. Die Teststreifen erlauben eine Einteilung in den 4 Stufen (+), + bis +++, was einer Leukozytenzahl von 10 bis >100 Mpt/L (10 bis >100/μL) entspricht.

Mit der Entwicklung von Durchflusszytometern und digitalen Fotoanalysatoren für das Harnsediment ist eine mechanisierte quantitative Analyse der Leukozyten im unzentrifugierten Urin möglich. Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass durch die konventionellen Verfahren eine Reihe präanalytischer Variablen wie Verluste von Granulozyten bei der Zentrifugation unterschätzt wurden. Daher sind die Referenzbereiche stark abhängig von der angewandten Methode. Hier werden die Zahlen mit Flowzytometrie angegeben, die mit den in der Kammer quantifizierten übereinstimmen.

**Konventionelle Einheit** Halbquantitativ: negativ, (+), + bis +++.

Quantitativ: Zahl/μL Urin.

**Internationale Einheit** Zahl pro L Urin = Mpt/L.

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit** Konv. (Zahl/μL) × 10<sup>6</sup> = intern. (Mpt/L) Einheit.

**Referenzbereich – Erwachsene** <10 Mpt/L.

**Referenzbereich – Kinder** 4–8 Mpt/L.

Unterschiede zwischen Mädchen <90 Mpt/L und Jungen (<50 Mpt/L) wurden bei Verwendung von Katheterurin bei den gleichen Personen auf einheitlich <10 Mpt/L nicht bestätigt, sodass bei Kindern von 2–16 Jahren ein kontaminierender Anteil bei Mittelstrahlurin vom 5- bis 9-Fachen der aus der Blase stammenden Leukozyten angenommen werden muss.

**Indikation** Die Leukozyten (Granulozyten) sollten qualitativ bei jeder Urinuntersuchung erfasst werden. Eine Quantifizierung ist bei der Überwachung und Verlaufskontrolle bakterieller Infektionen sinnvoll.

**Diagnostische Wertigkeit** Der Ausschluss von Leukozyten im Urin ist eine der festen Bestandteile der Basisuntersuchung im Urin. Gemeinsam mit dem Teststreifenfeld für Nitrit ist die Untersuchung zum Ausschluss und zur Indikationsstellung einer bakteriellen Kultur empfohlen worden. Die mikroskopische Untersuchung auf Granulozyten ist demgegenüber bei Verwendung eines genügend empfindlichen Teststreifens oder einer mechanisierten Partikelanalyse nicht mehr indiziert. Die Quantifizierung ist in ihrer Aussage wesentlich eingeschränkt durch präanalytische Variable bei der Gewinnung, Behandlung und analytischen Methode.

## Literatur

- DeLange JR, Kouri TT, Huber AR et al (2000) The role of automated urine particle flow cytometry in clinical practice. *Clin Chim Acta* 301:1–18
- Guder WG, Fiedler GM, da Fonseca-Wollheim F, Schmitt Y, Töpfer G, Wisser H, Zawta B. (2015) *Quality of Diagnostic Samples*. BD Diagnostics Preanalytical Systems, Oxford
- Györy AZ, Kesson AM, Talbot JM (1980) Microscopy of urine – now you see it, now you don't. *Am Heart J* 99:537–538
- Hofmann W, Ehrich JHH, Guder WG, Keller F, Scherberich JE (2011) Diagnostische Pfade bei Nierenerkrankungen. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 40(02):47–70
- Kouri T, Fogazzi G, Gant V, Hallander H, Hofmann W, Guder WG (2000) European Urinalysis Guidelines. *Scand J Clin Lab Invest* 60 (Suppl 231)
- Kutter D (1983) *Schnelltests in der klinischen Diagnostik*, 2. Aufl. Urban und Schwarzenberg, München
- Lun A, Ziebig R, Hammer H et al (1999) Reference values for neonates and children for the UF 100 urine flow cytometer. *Clin Chem* 45:1879–1880
- Stansfeld JM, Webb JKG (1953) Observations on pyuria in children. *Arch Dis Child* 28:386–391

## Leukozytenphosphatase, alkalische

H. Baum

**Synonym(e)** Alkalische Neutrophilenphosphatase

**Englischer Begriff** leukocyte alkaline phosphatase

**Definition** Enzym der neutrophilen Granulozyten, das die Hydrolyse von Phosphatestern im alkalischen Milieu katalysiert.

**Beschreibung** Der Nachweis der alkalischen Leukozytenphosphatase in den neutrophilen Granulozyten dient der Abgrenzung einer chronisch myeloischen Leukämie (CML) von anderen Erkrankungen des myeloproliferativen Formenkreises oder entzündlichen und anderen tumorösen Prozessen. Der Stärkegrad der Färbung wird in 5 Intensitätsklassen (0–4) eingeteilt:

- 0 = keine Reaktion
- 1 = homogene blasse Farbschleier
- 2 = zunehmend granuläre Farbniederschläge
- 3 = kräftig schwarzbraune Präzipitate
- 4 = maximale Schwärzung des Zytoplasmas

Es werden 100 segmentkernige neutrophile Granulozyten beurteilt, den Intensitätsstufen zugeordnet und mit dem Klassenfaktor multipliziert. Die Addition ergibt dann den Färbindex (ALLP-Index, dimensionslos). Der Referenzbereich ist 10–100.

Werte  $<10$  sind für die aktive Krankheitsphase einer CML typisch. Selten können hämolytische Anämien, eine Eisenmangelanämie oder eine Virusinfektion ähnlich tiefe Werte zeigen.

Werte  $>100$  können bei entzündlichen Prozessen und in  $>70\%$  der Fälle einer Polycythaemia vera gefunden werden.

## Literatur

Nerl C (1993) Zellen der Granulozytopoese – Funktionen und Lebensäußerungen der Granulozyten. In: Begemann H, Rastetter J (Hrsg) Klinische Hämatologie, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 70–74

## Leukozyten-Reaktionen im Liquor cerebrospinalis (CSF)

### ► Liquor-Zellreaktionen

## Leukozytenverteilungskurve

### ► Hämogramm nach Schilling

## Leukozytenzahlschätzung

H. Baum

**Definition** Abschätzung der Konzentration der Leukozyten im peripheren Blut durch die Anzahl pro Gesichtsfeld im Ausstrichpräparat.

**Physikalisch-chemisches Prinzip** Es werden 5 Gesichtsfelder bei einer etwa 450-fachen Vergrößerung ausgezählt und daraus der Mittelwert der Leukozytenzahl errechnet. Aus diesem Mittelwert lässt sich dann die absolute Leukozytenzahl abschätzen.

**Untersuchungsmaterial** Ausstrichpräparat.

### Fehlermöglichkeit.

- Falsche Stelle innerhalb des Ausstrichpräparates (die Verteilung der Zellen im Ausstrich ist nicht gleichmäßig)
- Falsche Vergrößerung gewählt

**Praktikabilität – Automatisierung – Kosten** Einfache Methode, die allerdings keine genauen Werte liefert. Sie ist nicht automatisierbar, die Kosten sind gering.

**Bewertung – Methodenhierarchie (allg.)** Die Methode sollte nur in solchen Fällen eingesetzt werden, in denen keine Möglichkeit einer exakten Zellzählung vorhanden ist. Dabei ist nur eine sehr grobe Einteilung möglich (s. Tabelle; Angaben in der Tabelle gelten für eine 450-fache Vergrößerung; aus Stobbe 1991):

Leukozytenmittelwert aus 5 Gesichtsfeldern	Wahrscheinliche Leukozytenzahl ( $\times 10^9/L$ )
0,05	$<1,5$
0,6–1,0	1,5–3,5
1,1–1,5	3,5–5,9
1,6–2,0	5,0–6,9
2,1–3,0	6,5–8,0
3,1–4,0	8,0–9,0
4,1–5,0	9,0–10,0
5,1–6,0	10,0–20,0
6,1–8,0	20,0–50,0
8,1–10,0	50,0–100,0
$>10,0$	$>100,0$

## Literatur

Stobbe H (1991) Leukozytenpartikelkonzentration. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzell Diagnostik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 80

## Leukozytenzählung

H. Baum

**Englischer Begriff** white blood cell count

**Definition** Bestimmung der Leukozytenzahl in einem definierten Volumen.

### Physikalisch-chemisches Prinzip

- Manuelle Zählung einer 1:10 mit 3 %iger Essigsäure verdünnten Blutprobe in einer Neubauer-Zählkammer.
- Mechanisierte Zählung nach Lyse der Erythrozyten mit oberflächenaktiven Substanzen (Saponine). Dabei können 2 Messprinzipien unterschieden werden:
  - Impedanzmessung (Coulter-Prinzip): Messung der Widerstandsänderung zwischen 2 Elektroden bei Durchtritt

der Leukozyten durch eine Kapillare im elektrischen Feld. Die in einer isotonen Salzlösung suspendierten Leukozyten führen beim Durchtritt durch die Kapillare zu einer Änderung des Widerstands, da ihre elektrische Leitfähigkeit im Vergleich zur Salzlösung geringer ist. Die Höhe der Widerstandsänderung ist dabei proportional der Größe.

- Streulichtmessung im kontinuierlichen Durchfluss (optisches Dunkelfeldprinzip): Die Leukozyten passieren einzeln eine Kapillare. Ein durch diese Kapillare geleiteter monochromatischer Lichtstrahl wird an den Leukozyten gestreut. Das auf eine Fozelle auftreffende Streulicht ist dabei proportional der Zellgröße, die Anzahl der Impulse proportional der Zellzahl.

### Einsatzgebiet

- Erkennung einer Erhöhung oder Erniedrigung der Gesamtleukozytenzahl im peripheren Blut
- Als Bezugsgröße für die morphologische Differenzierung zur Absolutzellzählung der einzelnen Subpopulationen

**Untersuchungsmaterial** EDTA-Blut.

### Fehlermöglichkeit

- Kernhaltige erythrozytäre Vorstufen und Mikrokaryozytenkerne zählen nicht zu den Leukozyten und dürfen deshalb nicht mitgezählt werden.
- Bei der manuellen Zählung ist die Erkennung der erythrozytären Vorstufen bei sorgfältigem Mikroskopieren möglich.
- Bei der mechanisierten Zählung werden alle kernhaltigen Zellen wie auch Riesenthrombozyten mit gemessen, was zu falsch hohen Leukozytenwerten führt, da nur Partikel einer vorher definierten Größe als Leukozyten erfasst werden. Zur Ermittlung des wahren Leukozytenwerts ist dann die Anzahl der Nichtleukozyten auf 100 Leukozyten mithilfe eines Ausstrichpräparates zu ermitteln und in folgende Formel einzusetzen:

$$\text{Leukozyten} = \frac{\text{Anzahl der kernhaltigen Zellen} \times 100}{100 + \text{gezählte kernhaltige Erythrozyten} + \text{gezählte Mikrokaryozyten}}$$

**Praktikabilität – Automatisierung – Kosten** Die mechanisierte Zählung wird routinemäßig eingesetzt. Die Kammerzählung wird normalerweise nur zur Kontrolle einer primär unplausiblen automatisierten Messung herangezogen.

**Bewertung – Methodenhierarchie (allg.)** Die manuelle Zählung ist mit einem hohen VK behaftet (>10 %), sodass

der mechanisierten Messung (VK <2 %) der Vorzug zu geben ist. Referenzbereich siehe ► [Blutbild, großes](#) und ► [Blutbild, kleines](#).

### Literatur

Seeger HT, Poppy U (1991) Zählgeräte. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzell Diagnostik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 132–145

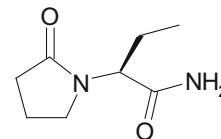
## Levetiracetam

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** levetiracetam.

**Definition** Antiepileptikum.

**Struktur** Strukturformel:



**Molmasse** 170,21 g.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Bei oraler Verabreichung wird Levetiracetam rasch resorbiert, die Bioverfügbarkeit beträgt 100 %, die Proteinbindung liegt unter 10 %. Die Substanz wird kaum hepatisch metabolisiert. Die Ausscheidung erfolgt fast vollständig renal.

**Halbwertszeit** 6-8 Stunden.

**Pathophysiologie** Levetiracetam wird vor allem verordnet bei fokalen Anfällen. Als häufige Nebenwirkungen sind Somnolenz, Asthenie und Schwindel beschrieben.

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

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

**Indikation** Therapeutisches Drug Monitoring, Verdacht auf Intoxikation.

**Interpretation** Therapeutischer Bereich (S, P): 10–40 mg/L; toxisch: ab 100 mg/L (Hiemke et al. 2012); komatös-letal: unbekannt.

## Literatur

- Baselt RC (2008) Disposition of toxic drugs and chemicals in man, 8. Aufl. Biomedical Publications, Foster City, S 827–828
- Hiemke C et al (2012) AGNP-Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie: Update 2011. Psychopharmakotherapie 19:91–122

## Levomethadon

- [Methadon](#)

## Lewis-II-Antigen

- [Gerbich-\(GE-\)Blutgruppensystem](#)

## Lewis-(Le-)Blutgruppensystem

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

**Synonym(e)** [FUT3](#); [LE](#); [ISBT 007](#)

**Englischer Begriff** Lewis blood group system

**Definition** Die Lewis-Antigene sind strukturell verwandt zu den antigenen Determinanten des AB0- ([AB0-Blutgruppensystem](#)) und Hh-Blutgruppensystems (s. [Hh-Blutgruppensystem](#)). Sie werden durch sequenzielle Addition von spezifischen Monosacchariden an einen terminalen Glukan-Präkursor (Gal- $\beta$ 1,3-GlcNAc $\beta$ -R) auf Glykolipiden oder Glykoproteinen synthetisiert. Auf den Erythrozyten sind sie auf Typ-1-Glycosphingolipiden lokalisiert, die aus dem Blutplasma auf der Erythrozytenoberfläche adsorbiert wurden.

**Beschreibung** Die Synthese der Lewis-Antigene resultiert aus der Interaktion der beiden unabhängiger Genloci LE (FUT3) und SE (FUT2). Der FUT2 oder Sekretor-(Se-)Locus des Hh-Blutgruppensystems kodiert eine a-(1,2)-Fukosyltransferase (FUT2), der FUT3-Locus kodiert eine  $\alpha$ -(1,3/1,4)-Fukosyltransferase (s. Tabelle).

Phänotypen und Genotypen des Lewis-Blutgruppensystems unter Berücksichtigung der Sekretoreigenschaften:

Le-Phänotyp Erythrozyten	Genotyp Lewis	Sekrete			Genotypfrequenz (%)
		Sekretor	Lea	Leb	
Le(a-b+)	Le/Le oder Le/le	Se/Se oder Se/se	+	+	72
Le(a+b-)	Le/Le oder Le/le	se/se	+	–	22
Le(a-b-)	le/le	Se/Se oder Se/se	–	–	4,5
Le(a-b-)	le/le	se/se	–	–	1,5

Dabei verwendet die FUT3-Transfersase Typ 1 und Typ 2 Kohlenhydratketten als Substrat, wobei eine  $\alpha$ -1,3- oder  $\alpha$ -1,4-Bindung entsteht. Le a und b sind dabei Produkte der Typ-1-, Le X und Y sind die äquivalenten Produkte des Substrats in Typ-2-Konfiguration. Über die Fukosylierung des Glukan-Präkursors durch die FUT3-Aktivität entsteht das Le<sup>a</sup>-Antigen, wobei das Le<sup>b</sup>-Antigen durch die zusätzliche Aktivität der FUT2-Transferase gebildet wird.

Die Funktion der Le<sup>a</sup>- und Le<sup>b</sup>-Antigene ist bisher nicht geklärt, wobei auch keine pathologischen Konsequenzen in Lewis-Null-Individuen ([Null-Phänotyp im Blutgruppensystem](#)) auftreten. Die sialysierte Form ist möglicherweise an der Bindung an E-Selektinen beteiligt. Ihre Funktion ist nicht bekannt, sie werden aber als [Tumormarker](#) eingesetzt (s. CA 19-9 [[Carbohydrate antigen 19-9](#) oder sialysiertes Le<sup>a</sup>-Antigen]). Die Le<sup>x</sup>- und sLe<sup>x</sup>-Antigene spielen eine wichtige Rolle bei der Zelladhäsion.

Lewis-Antigene werden nicht in erythroiden Vorläuferzellen synthetisiert, sondern werden aus dem Plasma an die Erythrozytenoberfläche passiv adsorbiert. Daher variiert die Konzentration der Lewis-Antigene individuell; auf Erythrozyten der Neugeborenen sind sie noch nicht nachweisbar. Die Antigendichte kann während der Schwangerschaft reduziert sein. Der Verdauungstrakt ist der Hauptsyntheseort der Lewis-Antigene im Plasma. Daneben werden sie im Kolon, Pankreas und Sekreten (Muttermilch, Speichel) gebildet. Das Le<sup>b</sup>-Glykan wird als Rezeptor für *Helicobacter pylori* angesehen.

Antikörper der Spezifität Anti-Le<sup>a</sup> werden ausschließlich von Personen mit dem Phänotyp Le(a-b-) gebildet, Anti-Le<sup>b</sup> von Le(a-b-)-Individuen und seltener auch von Individuen mit dem Phänotyp Le(a+b-) der Blutgruppe A<sub>1</sub>B oder A<sub>1</sub>. In der Regel gehören die Lewis-Antikörper zur IgM-Klasse und kommen meist als natürliche Antikörper vor.

Der klinisch-relevante Anti-Le<sup>a</sup>-Antikörper kann zu schweren hämolytischen Transfusionsreaktionen führen, beim Anti-Le<sup>b</sup>-Antikörper kommt es seltener zu hämolytischen Transfusionsreaktionen. Ein Morbus haemolyticus neonatorum (Mhn; s. [Morbus haemolyticus fetalis/neonatorum](#)) durch Lewis-Antikörper tritt nicht auf, da zum einen IgM-Antikörper nicht die Plazenta passieren und zum anderen die Erythrozyten von Feten und Neugeborenen den Phänotyp Le(a-b-) aufweisen.

## Literatur

- Blood Group Antigen Gene Mutation Database, NCBI, Bethesda, Maryland
- Borén T, Falk P, Roth KA, Larson G, Normark S (1993) Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science* 262:1892–1895
- Reid ME, Lomas-Francis C (2004) *The blood group antigen facts book*, 2. Aufl. Elsevier, New York

## Leydig-Zell-Funktionstest

- ▶ HCG-Test

## Leydig-Zwischenzell-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Steroidhormon-produzierende Zellen

## LE-Zellen

- ▶ Autoantikörper gegen Zellkerne

## Lf

- ▶ Laktoferrin

## LG

- ▶ Laborgemeinschaft

## LH

- ▶ Luteinisierendes Hormon

## LHKW

- ▶ Halogenkohlenwasserstoffe, leichtflüchtige

## LH-RH

- ▶ Gonadotropin-Releasing-Hormon

## LH-RH-Test

- ▶ GnRH-Test

## LIA

- ▶ Immunoassay, kompetitiver

## Lichtbrechung

- ▶ Refraktion

## Lichteinflüsse auf Messgrößen

- ▶ Einflussgrößen

## Lichtspektrum

- ▶ Spektrum

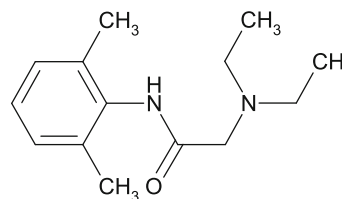
## Lidocain

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** lidocaine

**Definition** Antiarrhythmikum (Klasse IB), Lokalanästhetikum.

Strukturformel:





**Molmasse** 234,34 g.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Bei oraler Gabe beträgt die Bioverfügbarkeit nur 25 %, da die Substanz einem ausgeprägten First-Pass-Effekt unterliegt. Beim hepatischen Abbau erfolgt Desalkylierung und Amidspaltung. Im Urin finden sich ganz überwiegend Metaboliten neben wenig Muttersubstanz (5–10 % der Dosis).

**Halbwertszeit** 1–4 Stunden (Plasma).

**Funktion – Pathophysiologie** Bei Intoxikation finden sich Verwirrtheit, Parästhesien, Hypotonie, Krämpfe, Atemlähmung.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Serum (S), Plasma (P).

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

**Indikation** Therapeutisches Drug Monitoring.

**Interpretation** Therapeutischer Bereich (S, P): 1,5–5,0 mg/L; toxisch: >6 mg/L; komatös/letal: >10 mg/L.

## Literatur

König H, Schmoltdt A (2009) Antidysrhythmic agents. In: Külpmann WR (Hrsg) Clinical toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, S 271–285

## Lidocain-Eliminationstest

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** MEGX-Test; Monoethylglycinxylylid-Test

**Englischer Begriff** monoethylglycinexylidide test

**Definition** Quantitativer Leberfunktionstest, bei dem die hepatische Metabolisierungsrate von i.v. appliziertem ► Lidocain durch die Konzentrationszunahme des Primärmetaboliten Monoethylglycinxylylid (MEGX) im Blut gemessen wird.

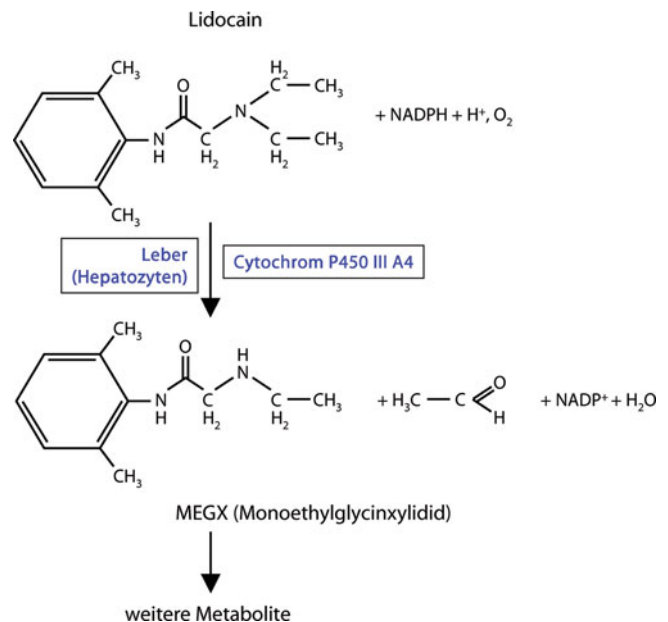
**Durchführung** Venöse Blutentnahmen vor sowie 15 und 30 (ggf. 60) Minuten nach intravenöser Bolusinjektion einer

subtherapeutischen Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht Lidocain-Hydrochlorid (Xylocain in 20 mL physiologischer NaCl-Lösung) innerhalb von 2–4 Minuten unter EKG-Kontrolle. In Serum oder Plasma wird die Konzentration von MEGX mithilfe eines Fluoreszenzpolarisations-Immunoassays (FPIA) (► Immunoassay, homogener) mit dem TDx-System (Abbott Laboratories) oder mit HPLC bestimmt. Die Serumkonzentration von MEGX steigt innerhalb der ersten 15 Minuten schnell an, hat bei 30 Minuten ein Plateau erreicht und bleibt während der folgenden 30 Minuten (1-Stunden-Wert) nahezu konstant.

**Funktion – Pathophysiologie** In der Leber erfolgt die oxidative N-Demethylierung zu MEGX, die vorzugsweise durch Cytochrom P450 III A4 katalysiert wird (Abb. 1). Da oral appliziertes Lidocain vollständig intestinal resorbiert und zu 70 % bei der ersten Leberpassage extrahiert wird, kann auch eine orale Testvariante eingesetzt werden. Als ► Einflussgrößen auf das Testergebnis sind zu nennen: Leberdurchblutung, fluktuierende Cytochrom-P450-III-A4-Aktivität, Alter, Nierenfunktion und interferierende Medikamente (Ciclosporin, Rifampicin, Barbiturate, Propranolol, Cimetidin u. a.).

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Serum, venöse Blutentnahme.

**Präanalytik** Patient sollte 12 Stunden nüchtern sein und vor Testbeginn 30 Minuten liegen.



**Lidocain-Eliminationstest, Abb. 1** Schematische Darstellung der Lidocain-Elimination

**Analytik** ▶ [Fluoreszenzpolarisations-Immunoassay](#),  
▶ [Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie](#).

**Referenzbereich – Frauen** Die Bereiche sind definiert durch die 16.–84. Perzentile für gesunde Personen unterhalb von 45 Jahren. Referenzbereich Frauen (Konzentrationsangaben in µg/L):

Zeitpunkt (min)	Frauen	Leberspender
15	25–60	46–269
30	41–70	50–149

**Referenzbereich – Männer** Die Bereiche sind definiert durch die 16.–84. Perzentile für gesunde Personen unterhalb von 45 Jahren. Referenzbereich Männer (Konzentrationsangaben in µg/L):

Zeitpunkt (min)	Männer	Leberspender
15	42–90	46–269
30	58–98	50–149

### Indikation

- Verlaufskontrolle chronisch aktiver Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie
- Funktionsbeurteilung nach Leberteilresektion
- Kurzfristige Prognoseabschätzung (<1 Jahr) von präfinalen Lebererkrankungen bei Erwachsenen und Kindern
- Funktionsbeurteilung in der Frühphase nach Lebertransplantation zur Erkennung perioperativer ischämischer Organschäden
- Funktionsbeurteilung einer potenziellen Spenderleber

**Interpretation** Der Verlauf des MEGX-Testes korreliert mit der Verschlechterung der Leberhistologie von der milden über die schwere chronische Hepatitis bis zur Zirrhose und gestattet die Beurteilung der funktionellen Kapazität einer Spenderleber bzw. transplantierten Leber. Er ergänzt die Prognoseaussage vom ▶ [Child-Turcotte-Pugh-Score](#), vom ▶ [MELD-Score](#) und vom ▶ [Indocyaningrün-Test](#). Nebenreaktionen durch Lidocaininjektion wie Schwindel, Parästhesien, Kopfdruck, Herzrhythmusstörungen sind selten.

### Literatur

- Helmke S, Colmenero J, Everson GT (2015) Noninvasive assessment of liver function. *Curr Opin Gastroenterol* 31(3):199–208
- Klinker H, Joeres R, Bomhard M et al (1993) Lidocain elimination and MEGX formation after oral lidocaine administration—a practicable test for assessment of quantitative liver function. *Z Gastroenterol, Suppl* 2:52–55 PMID7483715
- Oellerich M, Armstrong VW (2001) The MEGX test: a tool for the real-time assessment of hepatic function. *The Drug Monit.* 23(2):81–92

## Liebermann-Burchard-Reaktion

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** [Farbtest nach Lieberman-Burchard](#)

**Englischer Begriff** Liebermann-Burchard reaction

**Definition** *Chemische* Methode zur Messung von Cholesterin im Blut und in weiteren Körperflüssigkeiten vor der Einführung der *enzymatischen* Methode der Cholesterinbestimmung.

**Beschreibung** Von dem Berliner Chemiker Carl Liebermann (1842–1914) wurde 1885 eine quantitative, chemische Methode zur Bestimmung von Sterinen entwickelt, die von dem Kliniker Hans R. Burchard (1864–1900) für die quantitative Bestimmung von ▶ [Cholesterin](#) fortentwickelt wurde. Grundlage bildet die Liebermannsche Farbreaktion, bei der die Zugabe von Essigsäure und Essigsäureanhydrid in konzentrierter Schwefelsäure im Eisbad zu einer rot/grünen Farbentwicklung führt, die bei 620 nm photometrisch gemessen wird. Die von H. Burchard um 1899 für die Messung von Cholesterin im Blut optimierte Methode führt zu einer rosablau-grünen Farbentwicklung, die bei 560–580 nm photometrisch quantifiziert werden kann. Diese Methode ist heute im diagnostischen Routinelabor nicht (mehr) im Gebrauch (▶ [Cholesterin](#)).

### Literatur

- Brieskorn CH, Greiner G (1975) Beitrag zur Farbreaktion nach Liebermann-Burchard. *Arch Pharm* 308(5):375–379

## Liebig, Justus von

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Lebensdaten** Deutscher Chemiker, geboren am 12. Mai 1803 in Darmstadt, gestorben am 18. April 1873 in München.

**Verdienste** Studium der Chemie in Bonn, Promotion 1822 an der Universität Erlangen, Assistent bei Joseph Louis Gay-Lussac in Paris. Im Jahr 1824 Professor an der Universität Gießen, ab 1852 Professor für Chemie an der Universität München und ab 1859 bis zu seinem Tode Präsident der Bayerischen Akademie der Wissenschaften.

Liebig ist einer der bedeutendsten Chemiker des 19. Jahrhunderts, aus dessen Schule 44 Nobelpreisträger hervorgingen.

**Forschungsschwerpunkte** Pflanzlicher und tierischer Stoffwechsel, Agrikulturchemie, analytische Chemie und Elementaranalytik. Entdeckungen von Chloral und Chloroform und Entwicklung von Verfahren zur Herstellung von Cyaniden und Silberspiegeln. Entwicklung des Liebig-Fleischextrakts. Gründung der „Annalen der Pharmazie“ (später „Liebig's Annalen der Chemie“).

## Literatur

<http://www.Liebig-Museum.de/Justus.html>

## Ligand

H. Fiedler

### Englischer Begriff ligand

**Definition** Ligand ist eine Substanz oder Teil einer Substanz, die sich an einen Rezeptor im weitesten Sinn (Zielprotein) bzw. eine ligandenspezifische Bindungsdomäne bindet oder an ein Zentralatom gebunden ist. Anschaulich gilt das Schlüssel-Schloss-Prinzip bzw. angesichts der konformativen Flexibilität das Hand-in-Hand-Prinzip (Induced-fit-Konzept). Die Bindung des Liganden an ein Protein führt zu einem Signal und zu Änderungen der Konformation und des Funktionszustandes des Proteins. Biologisch wichtig sind Bindungen von Proteinen oder kleinen (ionisierten) Molekülen an die Doppelhelix der DNA. Die Bindungskräfte beruhen auf ionischen Anziehungskräften, Wasserstoffbrückenbindungen sowie hydrophoben und Van-der-Waals-Kräften. Liganden umfassen Substrate, Agonisten (Aktivatoren), Antagonisten (Inhibitoren) und (Neuro-) Transmitter. Neue Entwicklungen sind die künstlich hergestellten ► [Aptamere](#) (kurzkettige RNA oder DNA), die an bestimmte Zielstrukturen binden. Varianten der Kombination zwischen Ligand und spezifischem Bindungsmolekül finden sich in der folgenden Tabelle:

Bindungsmolekül	Ligand
Metall(ion)	Chelatbildner
Bindungs-, Trägerproteine	Proteohormone, Steroide
Antikörper	Antigen (Epitop), Protein A
Enzym	Substrat, Koenzym, Inhibitor (Antimetabolit)
Rezeptor (im engeren Sinn)	Hormone, Zytokine, Neurotransmitter, Lipoproteine
Lektine, Phyttagglutinine	Glykoproteine
Streptavidin, Avidin	Biotin

Die Stärke der Ligandbindung wird charakterisiert durch die Konzentration, bei der die Hälfte der Rezeptorbindungsstellen besetzt sind (IC<sub>50</sub>). Die Bindungsaffinität wird in vivo auch beeinflusst von der Umgebung, wie Lösungsmittel, pH, Ionenkonzentration und strukturellen Formen von Ligand und/oder Rezeptor.

### Methoden zur Ermittlung der Bindungsaffinitäten:

- Gleichgewichtsdialyse
- Kofraktionierung bei Gelchromatographie
- Bimolekulare Interaktionsanalyse: Der gelöste Ligand wird an einem immobilisierten Bindungsmolekül vorbeigepumpt und die Bindung mittels Brechungsindex gemessen
- Isotherme Titrationskalorimetrie
- Stimulierung von Ionenkanälen nach Bindung an den Rezeptor (Patch-clamp-Technik)
- Allgemeine spektroskopische/strukturelle Techniken, wie Circular dichroismus, Raman-Spektroskopie, NMR, MS, (Polarisations-)Fluoreszenzintensität und andere

### Anwendungen:

- ► [Liganden-Bindungsassay](#)
- Ligandenchromatographie bzw. ► [Affinitätschromatographie](#) mit immobilisierten Liganden zur Trennung von Enzymen, Antigenen, Antikörpern und Rezeptoren
- Entwicklung von Antimetaboliten gegen Viren, Bakterien und Karzinome
- Blutgruppenbestimmungen

## Literatur

Seidel SA, Dijkman PM, Lea WA et al (2013) Microscale thermophoresis quantifies biomolecular interactions under previously challenging conditions. *Methods* 59:301–315

## Liganden-Bindungsassay

H. Fiedler

**Synonym(e)** [Proteinbindungsanalyse](#); [Proteinbindungsassay](#)

**Englischer Begriff** ligand-binding assay

**Definition** In Ligandenbindungsassays kommen polyklonale oder monoklonale ► [Antikörper](#), Rezeptoren oder Bindungsproteine (Transportproteine) zur Anwendung. ► [Ligand](#) ist der Analyt. Bei der Kombination Antigen-Antikörper spricht man von ► [Immunoassay](#). Die neueren techni-

schen Entwicklungen haben Konzentrationsbereiche im pico- und femtomolaren Bereich bei hoher Spezifität erschlossen.

**Physikalisch – chemisches Prinzip** Einer der Reaktionspartner muss mit einem Marker („tracer“, „label“) versehen sein, wie radioaktive Isotope, Enzyme, Fluorogene oder LuminoGene. Der gebildete Komplex kann in homogener Phase oder nach Trennung der gebundenen von der ungebundenen Form (heterogen) gemessen werden. Die Trennung erfolgt entweder spezifisch (Kopplung des Antikörpers an eine Festphase oder Einsatz eines zweiten Antikörpers) oder unspezifisch (mit Polyethylenglykol, Ethanol, Aktivkohle, Ionenaustauscher).

**Einsatzgebiet** Assays mit Bindungsproteinen werden für niedermolekulare Substanzen (Haptene) eingesetzt, die keine immunogene Aktivitäten besitzen: Kortisol-bindendes Globulin für Kortisol, Thyroxin-bindendes Globulin für T4 und T3, Intrinsic Factor für Vitamin B<sub>12</sub> und weitere. Die Nutzung dieser Assays ist stark zurückgegangen. Ligandenbindungstests erlauben die Messung der Bindungsaffinität zweier Moleküle.

Rezeptorassays werden wegen der aufwendigen Isolierung und Reinigung von Rezeptorproteinen im Wesentlichen zu Forschungszwecken eingesetzt. Sie erfassen aus einem Hormonkomplex (natives Hormon, Prohormon, proteolytische Zwischenprodukte) nur jene Entität, die mit dem Rezeptor reagiert und biologisch aktiv ist. Eine andere Anwendungsmöglichkeit ist die Messung von Steroidrezeptoren (für Estradiol, Progesteron) in Biopsien von Mammakarzinomen, wodurch die Erfolgsaussichten einer Chemotherapie oder Antihormonbehandlung eingeschätzt werden können.

Die Labordiagnostik konzentriert sich auf die Nutzung von Immunoassays, erstmals 1959 von Rosalyn Yalow (► [Yalow, Rosalyn](#)) und Solomon Berson als Radioimmunoassay für Insulin entwickelt. Andere Ligandenbindungsassays werden in hoch spezialisierten und Forschungseinrichtungen genutzt.

## Literatur

- Pollard TD (2010) A guide to simple and informative bindings assays. *Mol Biol Cell* 21:4061–4067  
 Yalow RS, Berson SA (1960) Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest* 39:1157–1175

## Lignin-Test

- [Zeitungspapier-Test](#)

## Lignocerinsäure

A. C. Sewell

**Synonym(e)** [Tetracosansäure](#)

**Englischer Begriff** lignoceric acid; tetracosanoic acid

**Definition** Gesättigte ultralangkettige Fettsäure (C24:0). Kommt vorwiegend in Sphingomyelin vor. Kleiner Bestandteil pflanzlicher Fette. Großer Bestandteil des Sekrets der vorderen Drüsen der unterirdigen Formosa-Termiten (*Coptotermes formosanus*).

**Beschreibung** Lignocerinsäure, bekannt als eine der ultralangkettigen Fettsäuren (VLCFA, very long-chain fatty acids), spielte eine Rolle in der Diagnostik der peroxisomalen Erkrankungen. VLCFA werden in Peroxisomen  $\beta$ -oxidiert. Genetische Defekte der peroxisomalen Oxidation ultralangkettiger Fettsäuren weckten großes Interesse an der VLCFA-Analytik. VLCFA können in Plasma mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (► [GC-MS](#)) oder mittels Tandem-Massenspektrometrie (► [LC-MS](#)) nachgewiesen werden. Lignocerinsäure spielt in der Analyse VLCFA nur noch eine untergeordnete Rolle. Eine erhöhte Plasmakonzentration von u. a. der Lignocerinsäure kann für die Diagnose des Zellweger-Syndroms wegweisend sein.

## Literatur

- Chen J, Henderson G, Laine RA (1999) Lignoceric acid and hexacosanoic acid: major components of soldier frontal gland secretions of the Formosan subterranean termite (*Coptotermes formosanus*). *J Chem Ecol* 25:817  
 Singh I, Moser AE, Goldfischer S et al (1984) Lignoceric acid is oxidised in the peroxisome: implications for the Zellweger cerebro-hepato-renal syndrome and adrenoleukodystrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 81:4203–4207

## Likelihood Ratio, negatives

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

**Synonym(e)** [Likelihood Ratio für ein negatives Testergebnis](#); [Likelihood-Quotient](#); LR–

**Englischer Begriff** negative likelihood ratio

**Definition** Das negative Likelihood Ratio ist definiert als der Quotient von  $(1 - \text{Sensitivität})$  und Spezifität (► [Sensitivität, diagnostische](#); ► [Spezifität, diagnostische](#)).

## Literatur

Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

---

## Likelihood Ratio, positives

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

**Synonym(e)** Likelihood Ratio für ein positives Testergebnis; Likelihood-Quotient; LR+

**Englischer Begriff** positive likelihood ratio

**Definition** Das positive Likelihood Ratio ist definiert als der Quotient von Sensitivität und  $(1 - \text{Spezifität})$  (► [Sensitivität, diagnostische](#); ► [Spezifität, diagnostische](#)).

**Beschreibung** Das positive Likelihood Ratio (LR+) beschreibt das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit für ein positives Testergebnis unter den Erkrankten zur Wahrscheinlichkeit für ein positives Testergebnis unter den Gesunden (► [Testergebnis, falsch-positives](#)). Es gibt an, wie wahrscheinlich es ist, ein positives Testresultat bei einer erkrankten Person zu finden, im Verhältnis zur Wahrscheinlichkeit, ein positives Testresultat bei einer nicht erkrankten Person zu finden. Entsprechend der Definition wird das LR+ geschätzt durch den Quotienten  $(a / (a + c)) / (1 - d / (b + d))$  (Bezeichnungen ► [Vierfeldertafel](#), s. Tabelle). Likelihood Ratios sind unabhängig von der ► [Prävalenz](#). Sie lassen sich auch für Gruppen definieren, die in mehr als 2 Kategorien vorliegen. Anhand der Likelihood Ratios lässt sich – basierend auf den Ergebnissen des ► [A priori odds](#) – das ► [A posteriori odds](#) ermitteln. Insofern beschreibt das Likelihood Ratio den Informationsgewinn gegenüber dem A-priori-Wissen, wenn ein positives Testergebnis vorliegt. Das Likelihood Ratio entspricht der Steigung der ► [ROC-Kurve](#) pro Schwellenwert (► [Schwellenwert der ROC](#)). Formal lässt sich das A posteriori odds durch Multiplikation des A priori odds mit dem positiven Likelihood Ratio berechnen. Dies mag der Grund dafür sein, dass man in der Literatur häufig nur das positive Likelihood Ratio bespricht und dieses auch kurz „Likelihood Ratio“ nennt.

## Literatur

Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

---

## Likelihood Ratio für ein negatives Testergebnis

► [Likelihood Ratio, negatives](#)

---

## Likelihood Ratio für ein positives Testergebnis

► [Likelihood Ratio, positives](#)

---

## Likelihood-Quotient

► [Likelihood Ratio, negatives](#)  
 ► [Likelihood Ratio, positives](#)

---

## Liley-Test

► [Bilirubin im Fruchtwasser](#)

---

## Lineare Regression

► [Regression, lineare](#)

---

## Linearität

G. Schumann

**Englischer Begriff** linearity

**Definition** Bereich, in dem sich die Vorgabe- und Wiederfindungswerte nur zufällig unterscheiden.

**Beschreibung** Diese Definition hat sich in der Praxis noch nicht durchgesetzt. Hier wird der Begriff „Linearität“ ausschließlich im Sinne der „linearen Kalibrationskurve“ gebraucht.

## Literatur

Qualitätsmanagement in der Laboratoriumsmedizin (2001) Teil 2: Begriffe zur Qualität und Anwendung von Untersuchungsverfahren. DIN 58936-2, 3.3.1. Beuth-Verlag, Berlin



---

## Linearitätsbereich

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** linear range

**Definition** Konzentrationsbereich, in dem die Intensität des Messsignals direkt proportional der Konzentration der Messgröße ist, die das Signal hervorruft.

**Beschreibung** Typischerweise wird ab einer bestimmten Konzentration das Verhältnis kleiner und die Kalibrationskurve knickt ab. Ab dieser Konzentration müssen entsprechende Proben verdünnt werden, damit die Messung wieder im linearen Bereich liegt und in einfacher Weise vom Signal auf die Konzentration geschlossen werden kann. Bei immunchemischen Messverfahren oder reflektometrischen Messungen bestehen in der Regel komplexe Beziehungen zwischen Messsignal und Konzentration der Messgröße, sodass ein Linearitätsbereich nicht abgrenzbar ist.

### Literatur

McNaught AD, Wilkinson A (1997) Compendium of chemical terminology. IUPAC recommendations, 2. Aufl. Blackwell Science, Oxford

---

## Linearitätsgrenze

► [Bestimmungsgrenze](#)

---

## Line-Assay

W. Stöcker und W. Schlumberger

**Definition** Der Line-Assay ist ein einfach durchzuführender Test zum Nachweis von Antigenen oder Antikörpern. Die Antigene oder Antikörper werden linienförmig auf einer Membran immobilisiert und dort mit dem entsprechenden Reaktionspartner der Probe zur Reaktion gebracht. Durch eine parallele Anordnung der Linien sind Multiparametertests möglich.

**Physikalisch – chemisches Prinzip** Verschiedene Antigene oder Antikörper werden in Form parallel verlaufender Linien auf eine Nitrocellulose- oder Nylonmembran gedruckt. Jede

Linie repräsentiert ein individuelles Antigen oder einen individuellen Antikörper. Da eventuell freie Bindungsstellen im weiteren Verlauf noch andere Proteine, und damit auch unspezifisch die Nachweisreagenzien, binden können, müssen sie mit Fremdproteinen, z. B. Rinderserumalbumin oder Casein, abgesättigt (blockiert) werden. Die Membran wird dann nacheinander mit einer Patientenprobe, mit enzymmarkierten Antikörpern und mit einem chromogenen Substrat inkubiert, das bei positiven Reaktionen einen präzipitierenden Farbstoff bildet. Diese stellen sich als Linien dar.

**Einsatzgebiet** Es lassen sich Antigene und Antikörper mit dem Line-Assay nachweisen. Der Line-Assay eignet sich besonders für Mehrparameterbestimmungen.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Instrumentierung** Line-Assays können mithilfe von Inkubationsautomaten, Scannern, Kamerasystemen und entsprechender Software automatisiert durchgeführt und ausgewertet werden.

**Sensitivität** Je nach Detektionssystem gelingen mit dieser Methode sehr empfindliche Nachweise.

**Praktikabilität – Automatisierung – Kosten** Die automatisierte Durchführung des Line-Assay zur Mehrparameteranalyse macht diesen Test sehr preisgünstig.

---

## Linienblot

► [Immunblot](#)

---

## Link-Index IgA

► [IgA-Index](#)

---

## Link-Index IgG

► [IgG-Index](#)

---

## Link-Index IgM

► [IgM-Index](#)

## Linksverschiebung

H. Baum

**Englischer Begriff** left shift

**Definition** Relative Vermehrung von unreifen Zellen im peripheren Blut oder Knochenmark.

**Beschreibung** Die Linksverschiebung beschreibt das vermehrte Auftreten von unreifen Zellen im peripheren Blut oder Knochenmark.

Im Knochenmark kann dieses vermehrte Auftreten von unreifen Vorstufen alle Zellpopulationen, also die Erythropoese, Granulozytopoese und Thrombopoese, betreffen. Bei der Linksverschiebung der Erythropoese bedeutet dies eine Vermehrung der ▶ **Proerythroblasten** und polychromatischen Erythroblasten an der Gesamtzahl der kernhaltigen erythrozytären Vorstufen. Innerhalb der Granulozytopoese beschreibt die Linksverschiebung im Knochenmark das vermehrte Auftreten von ▶ **Myelozyten**, Promyelozyten (▶ **Promyelozyt**) und ▶ **Myeloblasten**.

Im peripheren Blut beschreibt die Linksverschiebung das vermehrte Auftreten von unreifen Stufen der Granulozytopoese. Unterschieden werden dabei die reaktive Linksverschiebung (Überwiegen von reiferen Formen der Myelopoese wie ▶ **Metamyelozyten** und Stabkernigen [▶ **Granulozyten, stabkernige**]) und die pathologische Linksverschiebung bei myeloproliferativen Erkrankungen (Überwiegen von unreifen Formen der Myelopoese wie Myelozyten, Promyelozyten und Blasten) und dem ▶ **Hiatus leucaemicus** bei akuten Leukosen (neben wenigen reifen Granulozyten nur blastäre Zellen nachweisbar).

### Literatur

Begemann M (1993) Reaktive Veränderungen der weißen Blutkörperchen und des lymphoretikulären Systems. In: Begemann H, Rastetter J (Hrsg) Klinische Hämatologie, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 441–442

## Linolensäure

▶ **Fettsäuren**

## Linolsäure

▶ **Fettsäuren**

## Lins Konkordanz-Korrelationskoeffizient

▶ **Konkordanz-Korrelationskoeffizient nach Lin**

## Linux

O. Colhoun

**Englischer Begriff** Linux

**Definition** ▶ **UNIX**-ähnliches Betriebssystem für Personal Computer und Workstations, das auch im Bereich der ▶ **Labor-EDV**-Server von Bedeutung ist.

**Beschreibung** Linux wurde seit 1991 von Linus Torvalds entwickelt und zeichnet sich durch hohe Verarbeitungsgeschwindigkeit und Stabilität aus. Die Besonderheiten von Linux liegen darin, dass es kostenlos ist bzw. nur zum Preis des Vertriebsmediums verkauft werden darf und dass der Quellcode von Anfang an frei zur Verfügung gestellt wurde. Seine Architektur ist komponentenbasiert: Der Betriebssystemkern (Kernel), die grafische Benutzeroberfläche (z. B. KDE) und Hilfsprogramme sind strikt voneinander getrennt.

Das Dateisystem z. B. unterscheidet sich von dem in ▶ **Windows**: Anders als bei diesem, bei dem jedes Laufwerk ein eigenes Verzeichnis hat (z. B. C:\), gibt es bei Linux nur ein einziges Verzeichnis, das Root-Verzeichnis. Alle verwendeten Datenträger werden diesem Verzeichnis untergeordnet.

Sorgfältige Benutzerverwaltung, Mehrbenutzerbetrieb: Linux kann für mehrere Benutzer eingerichtet werden, deren Zugriffsrechte und Arbeitsumgebung individuell eingerichtet werden können.

## Liothyronin

▶ **Triiodthyronin, freies**

## Lipämie

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** lipaemia

**Definition** Trübung des Plasmas (Serums) durch erhöhte Lipidkonzentration.

**Beschreibung** Lipämie findet sich häufig nach fettreicher Mahlzeit. Bei Störungen im Fettstoffwechsel kann Lipämie auch bei Proben von nüchternen Patienten beobachtet werden. Lipämie ist eine wichtige Störgröße (s. ► [Störgrößen](#)) des Messverfahrens, da die Trübung des Untersuchungsmaterials Farbreaktionen maskieren oder Trübungsmessungen (► [Immunnephelometrie](#), ► [Immunturbidimetrie](#)) verfälschen kann. Zur Untersuchung des Fettstoffwechsels (z. B. Triglyzeridbestimmung), aber auch für andere Messgrößen wird deshalb nach Möglichkeit Blut beim nüchternen Probanden entnommen. Lipämische Proben können evtl. erst nach Zentrifugation mit einer ► [Ultrazentrifuge](#) untersucht werden.

## Literatur

Young DS (1997) Effects of preanalytical variables on clinical laboratory tests. AACC Press, Washington, DC

## Lipase

► [Triglyzeridlipase](#)

## Lipase, hepatische

K. J. Lackner und D. Peetz

**Synonym(e)** [EC 3.1.1.3](#)

**Englischer Begriff** hepatic lipase

**Definition** Glykoprotein.

**Molmasse** Ca. 55 kDa.

**Beschreibung** Die hepatische Lipase (HL) ist eine der beiden hauptsächlichen Triglyzeridlipasen im Plasma. Wie die Lipoproteinlipase ist die HL an das Endothel gebunden und kann dort durch Heparin freigesetzt werden. Im Gegensatz zur Lipoproteinlipase lässt sich die HL nicht durch hohe Salzkonzentrationen (1 M NaCl) oder Protamin inhibieren. HL benötigt kein Apolipoprotein als Kofaktor. Bevorzugtes Substrat sind wahrscheinlich Triglyzeride aus Remnant-Partikeln und IDL. Wie die Lipoproteinlipase hat auch die hepatische Lipase eine Phospholipaseaktivität (A1). Indivi-

duen mit genetischen Defekten der HL haben einen relativ unauffälligen Phänotyp mit einer leichten gemischten Hyperlipidämie. Die Aktivität der HL kann ähnlich wie die der Lipoproteinlipase bestimmt werden. Eine Unterscheidung der beiden Aktivitäten kann durch Zugabe inhibierender Antikörper für die HL bzw. Inkubation in Gegenwart von 1 M NaCl erreicht werden. Die Untersuchung ist derzeit nur von wissenschaftlichem Interesse.

## Literatur

Kobayashi J, Miyashita K, Nakajima K, Mabuchi H (2015) Hepatic lipase: a comprehensive view of its role on plasma lipid and lipoprotein metabolism. *J Atheroscler Thromb* 22:1001–1011

## Lipase, pankreatische

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** [EC 3.1.1.3](#); Pankreas-Lipase

**Englischer Begriff** lipase; triacylglycerol acylhydrolase

**Definition** Humane Pankreaslipase hydrolysiert im Duodenum Glycerolester langkettiger ► [Fettsäuren](#) (► [Triglyzeride](#)) an hydrophoben Grenzflächen (► [Mizellen im Verdauungstrakt](#)) in Gegenwart von Colipase sequenziell in Glycerol und freie Fettsäuren; die Enzymaktivität im Serum dient als Kenngröße (► [Kenngröße, klinisch-chemische](#)) von Pankreasnekrosen, z. B. bei (akuter) Pankreatitis.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Lipase ist ein Glykoprotein (15 % Kohlenhydrate) mit einer Peptidkette von 420–449 Aminosäuren, pH-Optimum 7,5–10,0. Es sind zwei humane Pankreaslipasen mit isoelektrischen Punkten von 5,80 und 5,85 und variablem Sialinsäuregehalt bekannt. Molmassenverteilung:

Lipasetyp	Molmasse (kDa)
Pankreaslipase	46–56
Serumlipase	32–39
Colipase	9,9

Synthese und Sekretion erfolgen durch die Azinuszellen des Pankreas, 99 % werden über den apikalen Pol in den Ductus pancreaticus und somit in das Duodenum sezerniert, 1 % wird in entgegengesetzter Richtung über den basalen Pol in Lymph- und Blutkapillaren sezerniert. Das Enzymaktivitätsverhältnis zwischen Blut und Duodenalsaft beträgt etwa

1:800, der Enzymgradient zwischen Serum und Pankreas etwa 1:20.000. Das Lipasegen ist auf Chromosom 10, Colipasegen auf Chromosom 6 lokalisiert. Die enzymatische Funktion im Duodenum betrifft die sequenzielle Hydrolyse von Glycerolestern langkettiger ▶ **Fettsäuren** (▶ **Triglyzeride**) in Gegenwart des wasserlöslichen, hitzestabilen pankreatischen Glykoproteins Colipase und ▶ **Gallensäuren** (Abb. 1): zunächst Spaltung der Esterbindung an C1 ( $\alpha$ -Position), gefolgt von Esterhydrolyse an C3 ( $\gamma$ -Position) zum  $\beta$ -Monoacylglycerid und 2 Molekülen Fettsäuren, Isomerisierung zum  $\alpha$ -Monoacylglycerid mit folgender Esterhydrolyse zum freien Glycerol und einem Molekül freier Fettsäuren. Das Substrat muss in emulgierter oder mizellarer Form an der hydrophoben Grenzfläche Substrat-Wasser in Gegenwart von ▶ **Gallensäuren** vorliegen. Nur in Anwesenheit von Colipase wird eine Substratkonfiguration mit hoher Affinität und Spezifität für Pankreaslipase erreicht.

Die Lipaseaktivität im Serum ist nahezu ausschließlich pankreatischen Ursprungs, extrapancreatische Lipase entstammt der Zungenspeicheldrüse, Magen, Lunge, intestinaler Mukosa, Leukozyten, Fettzellen, Leber und der endothelialen Postheparinlipase. Die genannten Lipasen haben ein von der Pankreaslipase abweichendes pH-Optimum. Pankreaslipase wird glomerulär filtriert und tubulär vollständig resorbiert und ist deshalb im Urin normalerweise nicht nachweisbar.

**Halbwertszeit** 7–14 Stunden.

**Funktion – Pathophysiologie** Pankreasnekrosen im Rahmen akuter und chronisch-rezidivierender Entzündungen oder Traumatisierungen führen zur Enzymfreisetzung über

den basalen Pol der Azinuszellen in das Lymph- und Blutgefäßsystem. Pankreasgangobstruktion, Tumoren und Gewebedödeme bewirken über Steigerung des Sekretionsdrucks die Freisetzung des Enzyms in das Interstitium und die Blutzirkulation. Die Höhe des Aktivitätsanstiegs im Serum (2- bis 50-fach) korreliert nicht streng mit dem Ausmaß der Azinuschädigung.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Serum, Plasma, Aszites, Pleuraflüssigkeit, Drainagesekret.

**Probenstabilität** Probenstabilität beträgt 7 Tage bei Raumtemperatur und 4 °C, 1 Jahr bei –20 °C.

### Analytik

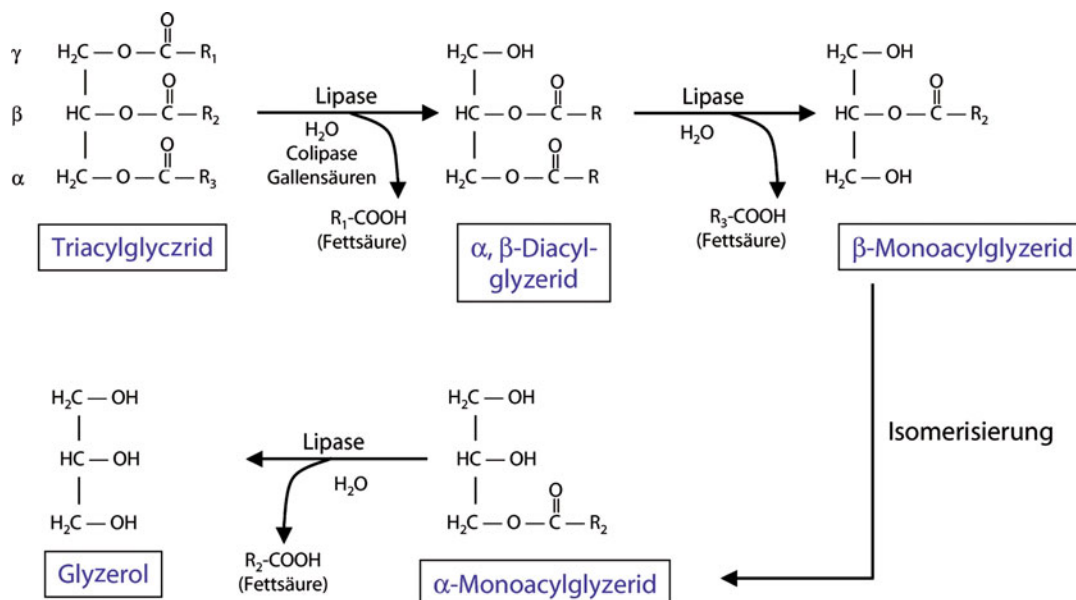
**Titrimetrische Aktivitätsbestimmung** Als Substrat dient eine mit calciumhaltiger Gummi-arabicum-Lösung stabilisierte Emulsion von Triolein oder Olivenöl in Wasser, als Aktivator Na-Glykocholat und Colipase. Bei pH 8,6 werden die freigesetzten Protonen mit 0,01 mol/L NaOH kontinuierlich automatisch (pH-Stat) titriert.

Reaktion:



Variationskoeffizient ca. 2,5 %, aufwendige, für Routineeinsatz nicht geeignete Referenzmethode (▶ **Titration**).

**Turbidimetrische oder nephelometrische Aktivitätsbestimmung** Die Trübung einer durch Na-Desoxycholat, CaCl<sub>2</sub> und Schweine-Colipase stabilisierten Trioleinemulsion nimmt



**Lipase, pankreatische, Abb. 1** Substratabbau durch humane Pankreaslipase

infolge Hydrolyse durch Lipase (bei pH 9,2) ab, was turbidimetrisch bei 340 nm (Trübungsmessung) oder nephelometrisch (Streulichtmessung) fortlaufend registriert wird (kinetische Messung). Die Ergebnisse werden über einen mitgeführten Lipasestandard berechnet, dessen Aktivität mit der kontinuierlichen titrimetrischen Referenzmethode (s. oben) bestimmt wird. Variationskoeffizient ca. 3,4 %. Die Methode ist unempfindlich, ein Teil der Proben zeigt einen nicht linearen Reaktionsverlauf, dennoch ist sie als Routinemethode im Einsatz.

Reaktion:



**Enzymatischer Farbttest** Das Lipasefarbsubstrat 1,2-O-Dilauryl-Rac-Glycero-3-Glutarsäure-(6-Methylresorufin-)Ester wird durch Lipase in alkalischer Lösung zu 1,2-O-Dilauryl-Rac-Glycerol und einem instabilen Zwischenprodukt, dem Glutarsäure-(6-Methyl-Resorufin-)Ester gespalten. Dieser zerfällt in alkalischer Lösung spontan in Glutarsäure und Methylresorufin. Die Zunahme der Farbintensität pro Zeiteinheit des gebildeten roten Farbstoffs wird bei 570 nm gemessen und ist der Lipaseaktivität direkt proportional. Variationskoeffizient ca. 1,2 %, praktikable Routinemethode.

**Immunologische Bestimmung der Lipasekonzentration** ELISA zur Messung der immunreaktiven Konzentration. Selten eingesetzt, sehr empfindlich, kostenintensiv.

**Referenzbereich – Erwachsene** Alle Referenzbereiche sind methodenabhängig verschieden, eine Alters- und Geschlechtsabhängigkeit besteht nicht.

### Indikation

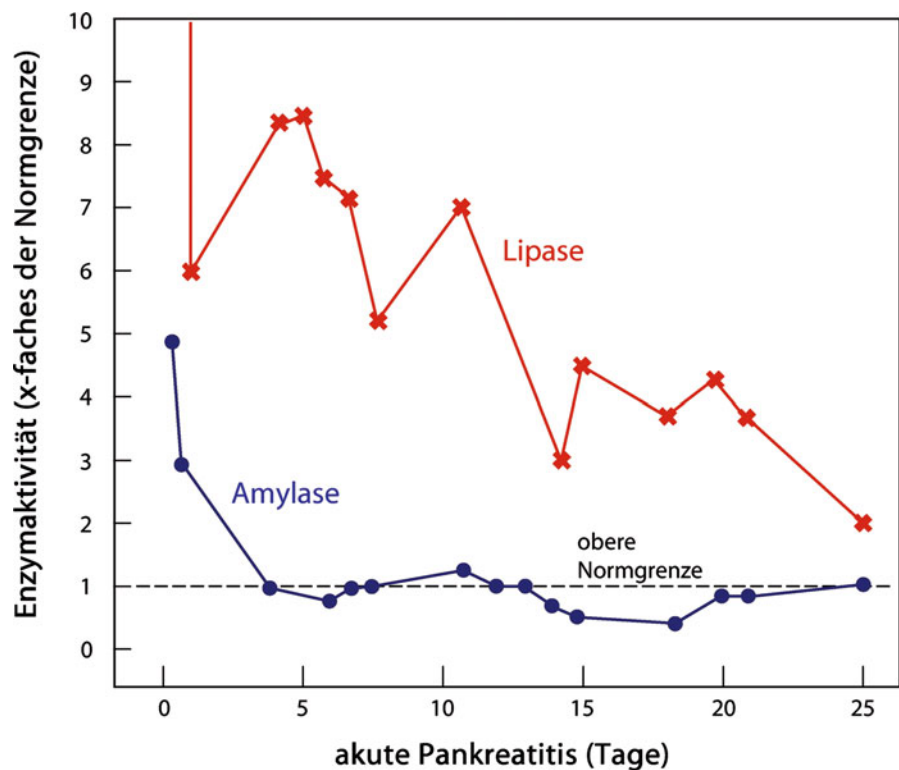
- Diagnose der akuten Pankreatitis
- Diagnoseunterstützung von Pankreaskarzinom, zystischer Pankreasfibrose und Pankreasbeteiligungen bei akuten abdominalen Erkrankungen
- Verlaufskontrolle der chronisch-rezidivierenden Pankreatitis

**Interpretation** Bei unkompliziertem Verlauf der akuten Pankreatitis steigt die Lipaseaktivität im Serum innerhalb von 4–8 Stunden an, erreicht Gipfel bei 24 Stunden und fällt über eine Zeitspanne von ca. 8–14 Tagen zu Referenzwerten (► **Referenzwert**) ab (s. Abb. 2). Die Abbildung zeigt die Entwicklung der Lipasekonzentration bei einem Patienten mit akuter Pankreatitis:

Aktivitäten bleiben länger als die der Amylase erhöht. Die Amplitude variiert zwischen dem 2- und 50-Fachen des oberen Referenzbereichs und ist damit größer als die der Amylase. Der Grad der Erhöhung steht nicht in direkter Proportionalität zur Schwere der akuten Erkrankung. Weitere Ursachen: ERCP (endoskopische retrograde Cholangio-Pankretikographie), Niereninsuffizienz (► **Kreatinin** >3 mg/dL), diabetische Keto-

### Lipase, pankreatische,

**Abb. 2** Verlauf der Lipasekonzentration im Serum bei Patienten mit akuter Pankreatitis





azidose, Virushepatitis, Opiate (durch Kontraktion des Sphincter Oddi), Normalaktivitäten bei akuter Parotitis (Mumps).

**Diagnostische Wertigkeit** Im Vergleich zur Amylase hat die Lipase überlegene diagnostische Kriterien mit Sensitivitäten um 87 % (82–100 %) und Spezifitäten um 99 % (82–100 %) weist einen früheren und größeren Aktivitätsanstieg als die Amylase auf und bleibt längerfristig erhöht mit Normalisierung nach 8–14 Tagen. Ätiologisch unklare Amylaseerhöhungen lassen sich durch Lipasebestimmung klären.

Der Einsatz der hochempfindlichen immunologischen Lipasekonzentrationsbestimmung im Serum wurde zur Diagnostik der exkretorischen Pankreasinsuffizienz (Lipaseabnahme) empfohlen.

Bei moderaten Lipaseerhöhungen ohne klinischem Korrelat und normaler Amylaseaktivität ist das Vorliegen der sehr seltenen Makrolipase (Komplex aus Lipase und Immunglobulin G, Molmasse >200 kDa) auszuschließen. Einmalig, wiederholt oder dauerhaft auftretende Lipaseerhöhungen im Serum ohne klinische Befunde sind in diesen Fällen berichtet worden, die teilweise familiär gehäuft auftreten können.

## Literatur

Greiling H, Gressner AM (Hrsg.) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3. Aufl. 1995, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York  
Tietz NW, Shuey DF (1993) Lipase in serum – the elusive enzyme: an overview. Clin Chem 39:746–756

## Lipase im Fäzes

- ▶ Pankreaslipase im Stuhl

## Lipasin

- ▶ Hepatokine

## Lipid-assoziierte Sialinsäure

- ▶ Sialinsäure, lipidgebundene

## Lipid-Elektrophorese

- ▶ Lipoprotein-Elektrophorese

## Lipid research clinics

K. J. Lackner und D. Peetz

**Synonym(e)** LRC

**Englischer Begriff** lipid research clinics

**Beschreibung** Das „lipid research clinics program“ wurde in den 1970er-Jahren in den USA aufgelegt. An ihm beteiligten sich eine Anzahl spezialisierter Kliniken. Es wurden Methodenprotokolle für die Bestimmung der wichtigsten Lipoproteinfraktionen entwickelt, die noch heute als Referenz gelten (▶ [Low density lipoprotein](#)), und populationsbasierte Verteilungen der Lipidwerte in den USA erhoben. Und schließlich wurde eine der ersten Interventionsstudien zur Untersuchung des Effekts einer medikamentösen Cholesterinsenkung auf das kardiovaskuläre Risiko durchgeführt. Ähnlich wie bei der Framingham-Studie und anderen großen epidemiologischen Studien erfolgen bis heute Auswertungen der erhobenen Daten.

## Lipidtransferprotein II

- ▶ [Phospholipid-Transferprotein](#)

## Lipocalin 2

- ▶ [Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin](#)

## Lipocaline

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** Lipocalin-Superfamilie

**Englischer Begriff** lipocalins; lipocalin protein family

**Definition** Eine gegenwärtig mehr als 200 Mitglieder umfassende Familie natürlicher Proteine mit evolutionär hochkonservierter Tertiärstruktur, die funktionell meistens der Speicherung oder dem Transport von kleinen wasserunlöslichen oder chemisch sensitiven organischen Komponenten (z. B. ▶ [Vitamin A](#)) dienen.

**Beschreibung** Lipocaline sind bei Vertebraten und Invertebraten verbreitet. Ihr gemeinsames strukturelles Merkmal besteht in einer hochkonservierten Tertiärstruktur mit einer tassenförmigen Bindungsstelle für natürliche Liganden, zum Beispiel für Vitamin A beim Retinol-bindenden Protein (RBP; ▶ [Retinol-bindendes Protein](#)). Die Aminosäuresequenzhomologie hingegen beträgt im Allgemeinen weniger als 20 %. Mitglieder der Lipocalinfamilie sind charakterisiert durch einige gemeinsame molekulare Erkennungseigenschaften:

- Fähigkeit, ein Spektrum kleiner, hydrophober Moleküle zu binden
- Bindungseigenschaften für spezifische Zelloberflächenrezeptoren
- Bildung von Komplexen mit löslichen Makromolekülen

Die Vielzahl biologischer Funktionen werden vermittelt durch eine oder mehrere dieser Eigenschaften, wobei die Bindung und der Transport von kleinen, hydrophoben Molekülen und/oder chemisch empfindlichen organischen Komponenten (z. B. Retinol, Retinsäure [Vitamin A], ▶ [Fettsäuren](#), ▶ [Biliverdin](#), Prostaglandin H<sub>2</sub> [▶ [Prostaglandine](#)]) im Vordergrund stehen. Strukturell und funktionell ähneln Lipocaline den Immunglobulinen (▶ [Immunglobuline](#)) mit einer extremen Vielfalt von Bindungsspezifitäten. Lipocaline bilden mit zwei anderen Familien von Ligandenbindungsproteinen, den Fettsäurebindungsproteinen (FABPs) und Avidinen, die strukturelle Superfamilie der Calycine. Sie besitzen funktionelle Bedeutung für die Prostaglandinsynthese, Modulation der Immunantwort und als Carrierproteine sowie in der Clearance endogener und exogener Komponenten. Lipocaline bilden die Basis für gentechnologisch erzeugte artifizielle Bindungsproteine (Anticaline) mit hochspezifischen, diversen Bindungseigenschaften für biologische Zielmoleküle. Zu den natürlichen Lipocalinen zählen unter anderem  $\alpha_1$ -saures-Glykoprotein (Orosomukoid, ▶ [Glykoprotein,  \$\alpha\_1\$ -saures](#)),  $\alpha_1$ -Mikroglobulin (▶  [\$\alpha\_1\$ -Mikroglobulin im Urin](#)), Retinol-bindendes Protein, ▶ [Apolipoprotein D](#), Bilin-Bindungsprotein, Prostaglandin-D-Synthase,  $\beta$ -Laktoglobulin (s. a. ▶ [Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin](#)).

## Literatur

- Flower DR (1996) The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem J* 318:1–14
- Urbschal A, Obermüller N, Haferkamp A (2011) Biomarkers of kidney injury. *Biomarkers* 16(Suppl.1):S22–S30

## Lipocalin-Superfamilie

- ▶ [Lipocaline](#)

## $\alpha$ -Liponsäure

- ▶ [Vitaminsäuren](#)

## Lipopolysaccharid

- ▶ [Endotoxin-Reaktivität](#)

## Lipopolysaccharid-bindendes Protein

H. Renz und B. Gierten

**Synonym(e)** LBP

**Englischer Begriff** lipopolysaccharid-binding protein

**Definition** ▶ [Akute-Phase-Proteine](#)

**Struktur** LBP gehört zu einer Familie von lipidbindenden Proteinen wie BPI („bacterial permeability-increasing protein“), CETP („cholesterol ester transfer protein“) u. a.

**Molmasse** 58 kDa.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** LBP wird konstitutiv von Hepatozyten synthetisiert. Die Synthese wird nach Stimulation mit Lipopolysacchariden (LPS), z. B. aus dem Zerfall von Bakterien, deutlich gesteigert.

**Funktion – Pathophysiologie** LBP (LPS) bindet an den Lipid-A-Anteil von bakteriellen Lipopolysacchariden, die in der Zellwand gramnegativer Bakterien vorkommen und in weit geringeren Konzentrationen auch in der Zellwand grampositiver Bakterien nachweisbar sind.

Es katalysiert bereits in niedrigen Konzentrationen dessen Transfer zu CD14-Rezeptoren, die beispielsweise auf Monozyten und anderen immunkompetenten Zellen nachweisbar sind und einen Teil des membranständigen LBP-Rezeptors bilden. Ein zweiter Teil dieses Rezeptors wird vom Toll-like-Rezeptor 2 (TLR-2) gebildet. Die LPS-aktivierten Zellen setzen proinflammatorische Zytokine wie z. B. ▶ [Interleukin-6](#), ▶ [Interleukin-1](#) oder ▶ [Tumornekrosefaktor- \$\alpha\$](#)  frei.

Zellen, die kein ▶ [CD14](#) exprimieren, können durch Bindung eines Komplexes aus LPS, LBP und löslichem CD14 stimuliert werden.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Serum, Plasma (Heparin-, EDTA-).

**Analytik** Immunologischer Chemilumineszenzassay.

**Konventionelle Einheit**  $\mu\text{g/L}$ .

**Referenzbereich – Erwachsene**  $<15 \mu\text{g/L}$ .

**Referenzbereich – Kinder** s. Erwachsene.

**Indikation** Erhöhte Werte bei:

- Sepsis
- SIRS („systemic inflammatory response syndrome“)
- Abdominelle Infektionen, Colitis ulcerosa
- Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)
- Nach ACVB-Operation

**Diagnostische Wertigkeit** Bei gramnegativer Sepsis sind Werte zu erwarten, die innerhalb von 6–12 Stunden nach LPS-Exposition bis zum 30-Fachen der Norm ansteigen. Maximalwerte werden im Allgemeinen nach ca. 48 Stunden erreicht. Erste klinische Studien zeigen, dass deutlich erhöhte LBP-Werte bei Patienten mit gramnegativer Sepsis mit signifikant erhöhter Mortalität verbunden sind.

## Literatur

Schumann RR et al (1990) Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science* 249:1429–1431

## Lipoprotein, obstruktives

► [Lipoprotein X](#)

## Lipoprotein(a)

K. J. Lackner und D. Peetz

**Synonym(e)** Lp(a)

**Englischer Begriff** lipoprotein(a)

**Definition** LDL-ähnliches Lipoproteinpartikel, in dem ein zusätzliches Molekül ► [Apolipoprotein\(a\)](#) kovalent an ApoB-100 gebunden ist.

**Struktur** Lp(a) unterscheidet sich von LDL (► [Low density lipoprotein](#)) hauptsächlich durch ein zusätzliches ► [Apolipoprotein](#), das Apo(a), das über eine Disulfidbrücke kovalent an ApoB-100 gebunden ist. Ansonsten sind Protein- und Lipidzusammensetzung von Lp(a) und LDL weitgehend identisch. Aufgrund des zusätzlichen Moleküls Apo(a) ist die Dichte von Lp(a) mit 1,043–1,115 g/mL höher als die der LDL.

**Molmasse** Ca.  $3\text{--}3,5 \times 10^6$  Da.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Lp(a) wird ausschließlich in der Leber synthetisiert. Es wird vermutlich direkt als Lp(a) sezerniert, ein VLDL-ähnliches Vorläuferpartikel konnte nicht identifiziert werden. Der Stoffwechsel weicht von dem der LDL ab, ist aber noch nicht in allen Einzelheiten klar.

**Funktion – Pathophysiologie** Ob Lp(a) eine eigenständige Funktion im Lipoproteinstoffwechsel wahrnimmt, ist bis heute ungeklärt. Epidemiologische Studien haben nachgewiesen, dass erhöhte Lp(a)-Konzentrationen im Serum einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor darstellen. Dies gilt allerdings möglicherweise nur für Individuen unter 60 Jahren. Aus diesem Grund hat Lp(a) noch keinen Eingang in die inzwischen weit verbreitete individuelle Risikoberechnung gefunden. Bei Kindern scheinen erhöhte Lp(a)-Konzentrationen mit einem erhöhten Thromboserisiko einherzugehen.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Serum oder Plasma.

**Probenstabilität** Lp(a) ist im Serum oder Plasma bei Raumtemperatur etwa 1 Tag, bei 4 °C etwa 1 Woche stabil. Bei –80 °C kann Serum einige Monate gelagert werden. Bei Lagerung über 6 Monate konnte allerdings gezeigt werden, dass die kleinen Apo(a)-Isoformen schneller abnehmen als große, was zu einer Angleichung der Werte von Patienten mit hohen und niedrigen Lp(a)-Konzentrationen führt. Insoweit kann eine Lagerung für mehrere Jahre, wie sie in epidemiologischen Studien oft erforderlich ist, nicht empfohlen werden.

**Präanalytik** Hier gelten die allgemeinen Empfehlungen für die Lipoproteinanalytik. Lp(a) wird durch Nahrungsaufnahme kaum beeinflusst. Blutentnahme im Sitzen führt zu ca. 5–10 % höheren Werten als im Liegen.

**Analytik** Lp(a) wird immunologisch entweder mit Ligandenbindungssassays oder durch Präzipitationsverfahren mit anschließender Trübungsmessung bestimmt. Dabei ist zu beachten, dass Lp(a)-Konzentrationen nicht wie für alle anderen Lipoproteine üblich als Lp(a)-Cholesterin, sondern als Gesamtmasse des Partikels angegeben werden. Daraus folgt,

dass die in mg/dL angegebene Lp(a)-Konzentration etwa 5- bis 6-mal höher liegt als die Lp(a)-Cholesterinkonzentration. Eine adäquate Standardisierung der Verfahren ist wegen verschiedener Probleme noch nicht gelungen. Ein stabiles Referenzmaterial, auf das alle Methoden kalibriert werden könnten, ist derzeit nicht verfügbar. Die Angabe als Gesamtpartikelmasse bringt das Problem mit sich, dass die heterogene, individuell variable Lipidzusammensetzung der Partikel nicht berücksichtigt werden kann. Eine Angabe in mol Apo(a), von dem 1 Molekül pro Partikel vorhanden ist, hat sich nicht durchgesetzt, obwohl äquimolare Bestimmungen in den Liganandenbindungsassays möglich sind, wenn geeignete Kombinationen monoklonaler Antikörper ausgewählt werden. Hier ist zu berücksichtigen, dass Apo(a) hochpolymorph ist und Epitope des Kringel 4 in unterschiedlicher Zahl im Molekül vorkommen, was im ungünstigen Fall, dass ein monoklonaler Antikörper ein solches repetitives Epitop erkennt, zur Bindung einer unterschiedlichen Zahl von Antikörpern an ein Molekül Apo(a) führen kann.

**Konventionelle Einheit** mg/dL.

**Referenzbereich – Erwachsene** <30 mg/dL.

**Referenzbereich – Kinder** S. Erwachsene.

**Indikation** Abschätzung des kardiovaskulären Risikos, bei Kindern Thrombophilieabklärung.

**Interpretation** Die klinische Bedeutung erhöhter Lp(a)-Werte ist noch offen. Eine spezifische Therapie erhöhter Lp(a)-Konzentrationen ist noch nicht verfügbar, allerdings befindet sich ein Antisense-Oligonukleotid in Phase II der klinischen Prüfung. Für ausgewählte Patienten mit erhöhtem Lp(a), z. B. mit nachgewiesener Progression einer koronaren Herzkrankheit trotz optimaler Therapie aller anderen Risikofaktoren, kann u. U. eine Lipoproteinapherese in Erwägung gezogen werden. Lp(a) hat bisher keinen Eingang in die allgemein verfügbaren Risikokalkulationen gefunden.

## Literatur

- Marcovina SM, Albers JJ (2016) Lipoprotein (a) measurements for clinical application. *J Lipid Res* 57:526–537
- Nordestgaard BG, Langsted A (2016) Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res* 57:1953–1975
- Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS et al (2016) Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet* 388:2239–2253

## Lipoprotein(a)-Polymorphismus

K. J. Lackner und D. Peetz

**Synonym(e)** Lp(a)-Polymorphismus

**Englischer Begriff** lipoprotein(a) polymorphism

**Definition** Größenpolymorphismus des ▶ **Lipoprotein(a)**, der durch die verschiedenen genetisch bedingten Varianten des ▶ **Apolipoprotein(a)** verursacht wird.

**Beschreibung** Aufgrund der starken Variabilität der Anzahl der Kringel-4-Motive im Apolipoprotein(a) kann dessen Molmasse zwischen 300 und 700 kDa liegen. Dies beeinflusst die Molmasse des Lipoprotein(a)-Partikels signifikant. Die Größe des Apolipoprotein(a)-Moleküls korreliert invers mit der Konzentration des Lipoprotein(a), die deshalb stark genetisch determiniert ist. Diagnostisch kann der Polymorphismus mit 2 Methoden bestimmt werden: Gelelektrophoretisch wird die Molmasse von Apolipoprotein(a) analysiert; molekularbiologisch wird die Anzahl der Tandem-Repeats des Kringel-4-Motivs bestimmt. Beide Methoden sind technisch aufwendig und vorwiegend von wissenschaftlichem Interesse. Diagnostisch haben sie wegen ihrer engen Beziehung zur sehr viel einfacher zu bestimmenden Lipoprotein(a)-Konzentration keine Bedeutung erlangt.

## Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A2

▶ **Phospholipase A2, Lipoprotein-assoziierte**

## Lipoprotein X

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** Lipoprotein, obstruktives; Lp X

**Englischer Begriff** lipoprotein X

**Definition** Lp X ist ein bei intra- und extrahepatischer Cholestase im Serum auftretendes, abnormes ▶ **Low density lipoprotein** (LDL), das früher zur Diagnostik der Cholestase eingesetzt wurde, aber heute seine Bedeutung als Kenngröße (▶ **Kenngröße, klinisch-chemische**) verloren hat.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Lp X ist durch einen hohen Gehalt an ► **Albumin**, Phospholipiden (► **Phospholipide**) und freiem ► **Cholesterin** sowie Fehlen von ► **Apolipoprotein B** gekennzeichnet (s. Tabelle).

Zusammensetzung des Lipoprotein X:

Protein:	6 % des Gewichts
Albumin: 40 %	
Apo-C + Apo-D: 60 %	
Cholesterinester	3 % des Gewichts
Freies Cholesterin	22 % des Gewichts
Triglyzeride	3 % des Gewichts
Phospholipide (Lecithin)	66 % des Gewichts
Dichte	1,035–1,063 g/mL
Durchmesser	500–700 Å

Es weist eine starke Tendenz zur Aggregation in Form elektronenmikroskopisch sichtbarer aufgestapelter Scheiben auf. Die Halbwertszeit im Blut ist speziesabhängig zwischen 10 und 40 Stunden, der Abbau erfolgt enzymatisch durch ► **Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT)**, ► **Phospholipase C**, ► **Phospholipase D**, ► **Lipoproteinlipase** und durch Clearance in Nicht-Parenchymzellen der Leber (Kupferzellen), Milzzellen und Lymphozyten.

**Funktion – Pathophysiologie** Durch Regurgitation von ► **Galle** bei funktionellen oder mechanischen, intra- oder extrahepatischen Cholestasen bildet sich Lp X aus der Verbindung von Albumin mit biliärem Lipoprotein. Seine Bildung ist unabhängig von energieliefernden oder enzymatisch gesteuerten Prozessen. In-vitro-Inkubation von Albumin- oder Lp-X-negativem Serum mit Galle resultiert in der Bildung von Lp X.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Serum, EDTA-Plasma.

**Probenstabilität** Analytstabilität für 4 Tage bei 4 °C. Serum nicht einfrieren.

**Präanalytik** Patient sollte für 12 Stunden nüchtern sein.

#### Analytik

- Qualitatives Verfahren: Agargelelektrophorese (Überwanderungselektrophorese) mit nachfolgender Polyanionenpräzipitation (Heparin-MgCl<sub>2</sub> oder -MnCl<sub>2</sub>). Im Gegensatz zu allen anderen Lipoproteinen wandert Lp X zur Kathode.
- Quantitatives Verfahren: Elektrophoretische Trennung und enzymatische Bestimmung des Phospholipid- bzw. Cholesteringehalts.

**Referenzbereich – Erwachsene** Im Serum gesunder Erwachsener ist Lp X nicht nachweisbar.

**Referenzbereich – Kinder** Frühgeborene und Neugeborene bis zur 24. postnatalen Woche haben in 86 % positiven Lp-X-Befund.

**Indikation** Diagnostik intra- und/oder extrahepatischer Cholestasen unterschiedlicher Ätiologien.

**Interpretation** Lp X ist ein spezifischer, Cholestase-anzeigender Parameter, der bei intrahepatischer Cholestase etwas geringer ansteigt als bei extrahepatischen Ursachen. Er kann zur Abgrenzung des cholestatischen Ikterus von anderen Ikterusursachen dienen. Außer bei Cholestase kommt es bei familiärem ► **Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT)-Mangel** zum positiven Lp-X-Nachweis. Bei Heparin-aktivierter Phospholipase (z. B. Heparintherapie oder -prophylaxe) kommt es zu einem beschleunigten Lp-X-Abbau und möglichen falsch negativen Ergebnissen.

**Diagnostische Wertigkeit** Die Verwendung von Lp X als Kenngröße der Cholestase ist heute obsolet.

#### Literatur

- Meredith JT (1986) Lipoprotein-X. Arch Pathol Lab Med 110: 1123–1127
- Seidel D, Alaupovic P, Furman RH (1969) A lipoprotein characterizing obstructive jaundice. I. Method for quantitative separation and identification of lipoproteins in jaundiced subjects. J Clin Investig 48:1211–1223

---

## Lipoproteine

K. J. Lackner und D. Peetz

**Englischer Begriff** lipoproteins

**Definition** Komplexe aus Lipiden und Proteinen. Bezieht sich meist auf die Lipoproteine im Serum.

**Beschreibung** Lipoproteine bestehen aus Lipiden und Proteinen, den sog. Apolipoproteinen (s. ► **Apolipoprotein**). Im Kern der Lipoproteine finden sich apolare Lipide, vorwiegend ► **Triglyzeride** und ► **Cholesterin-Ester**, an der Oberfläche sind polare Lipide, ► **Phospholipide** und unverestertes Cholesterin lokalisiert. Die Apolipoproteine vermitteln durch ihren meist amphipatischen Charakter die Löslichkeit des



**Lipoproteine, Tab. 1** Eigenschaften von Lipoproteinen

Klasse	Dichte (g/mL)	Diameter (nm)	Lipidanteil (%)	Apolipoproteine
Chylomikronen	<0,950	100–1200	>97	B-48, A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III
VLDL	<1,006	30–100	90–95	B-100, C-I, C-II, C-III, E
IDL	1,006–1,019	25–35	85	B-100, C-I, C-II, C-III, E
LDL	1,019–1,063	18–25	75	B-100
Lipoprotein(a)	1,043–1,115	23–26	55–60	B-100, (a)
HDL <sub>2</sub>	1,063–1,125	8–12	60	A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, E
HDL <sub>3</sub>	1,125–1,210	5–9	45	A-I, A-II, C-I, C-II, C-III

Partikels in wässriger Lösung. Lipoproteine können durch Ultrazentrifugation (s. ► [Ultrazentrifuge](#)), Elektrophorese oder Gelfiltration in verschiedene Klassen aufgetrennt werden. Die gängigen Nomenklaturen beziehen sich entweder auf die hydratisierte Dichte der Partikel oder ihre elektrophoretische Mobilität.

Wesentliche physikalische Eigenschaften der Lipoproteine und deren Lipidanteil zeigt Tab. 1.

## Lipoproteine, modifizierte

K. J. Lackner und D. Peetz

**Englischer Begriff** modified lipoproteins

**Definition** Durch chemische oder physikalische Einflüsse, die nicht den normalen Stoffwechselfvorgängen entsprechen, veränderte Lipoproteine.

**Beschreibung** Verschiedene Modifikationen von Lipoproteinen (s. ► [Lipoproteine](#)) und insbesondere von LDL (► [Low density lipoprotein](#)) wurden beschrieben: Oxidation, enzymatische Modifikation, nichtenzymatische Glykierung und Sialylierung. Oxidation kann sowohl in vivo durch reaktive Sauerstoff- oder Stickstoffradikale als auch in vitro durch verschiedene Methoden erzielt werden. Oxidiertes LDL hat veränderte biologische Eigenschaften. Besonders zu erwähnen sind proinflammatorische und zytotoxische Eigenschaften. Außerdem wird oxidiertes LDL nicht mehr über den LDL-Rezeptor, sondern über den sog. ► [Scavenger-Rezeptor](#) aufgenommen. Die Oxidation von LDL gilt gemeinhin als ein entscheidender Schritt in der Atherogenese. Die enzymatische Modifikation von LDL durch Proteinasen und Cholesterinesterhydrolase (► [Cholesterinesterase](#)) wurde ebenfalls als potenziell proatherogen identifiziert, weil die so veränderten LDL-Partikel Komplement aktivieren können. Nichtenzymatische Glykierung beim Diabetiker führt ebenfalls zu veränderten Eigenschaften von LDL und HDL, die diese Partikel stärker atherogen bzw. im Fall von HDL weniger antiathero-

gen machen. Diagnostisch spielt der Nachweis von modifizierten Lipoproteinen bisher keine Rolle.

## Lipoproteine sehr niedriger Dichte

► [Very low density lipoprotein](#)

## α-Lipoproteine

► [High Density Lipoprotein](#)

## β-Lipoproteine

► [Low density lipoprotein](#)

## Lipoprotein-Elektrophorese

K. J. Lackner und D. Peetz

**Synonym(e)** Lipid-Elektrophorese

**Englischer Begriff** lipoprotein electrophoresis

**Definition** Die Lipoproteinelektrophorese von Serum erfolgt unter ähnlichen Bedingungen wie die ► [Serumprotein-Elektrophorese](#) in Celluloseacetatfolien oder Agarosegelen. Der Unterschied liegt in der Nachweistechnik, die sich spezifischer Farbstoffe für den Lipidanteil bedient, wie z. B. Sudan-schwarz B oder Ölrot O.

**Physikalisch – chemisches Prinzip** Mit der Lipoprotein-Elektrophorese erhält man maximal 4 Fraktionen: Chylomikronen, β-Lipoproteine (LDL), Prä-β-Lipoproteine (VLDL)

und  $\alpha$ -Lipoproteine (HDL). Die elektrophoretischen Mobilitäten (► **Mobilität, elektrophoretische**) steigen mit dem Proteinanteil.

Die Chylomikronen haben die geringste Dichte, sind die größten Moleküle und haben die geringste Eigenladung; sie bleiben an der Auftragsstelle liegen. Die  $\beta$ -Lipoproteine bilden die Fraktion mit dem höchsten Cholesteringehalt (45 %). Die Prä- $\beta$ -Lipoproteine enthalten ca. 20 % Cholesterin, ca. 50–60 % Triglyzeride und ca. 20 % Phospholipide und laufen hinter der schnellsten Fraktion, den  $\alpha$ -Lipoproteinen. Letztere haben den höchsten Protein- (50 %) und den höchsten Phospholipidanteil (24 %).

**Einsatzgebiet** Lipoprotein-stoffwechselstörungen.

**Untersuchungsmaterial** Plasma oder frisches Serum.

### Instrumentierung

- Elektrophoresekammer
- Stromversorger
- Färbeschalen
- Densitometer

**Spezifität** Aufgrund der spezifischen Anfärbung der Lipide werden nur die Lipoproteine detektiert.

**Sensitivität** Die Empfindlichkeit liegt im  $\mu\text{g}$ -Bereich.

**Fehlermöglichkeit** Vielfältige Fehlermöglichkeiten bei der Selbstherstellung von Agarosegelen durch falsches Einwiegen von Agarosepulver, Verwenden von Agarose mit falscher Elektroendosmose oder zu hohem Wasseranteil, zu kurzes Aufkochen, mechanische Belastung der Agarosemoleküle durch Mischer, ungleichmäßige Gelschicht, falsche Pufferzusammensetzung.

Im klinisch-chemischen Labor kommen gewöhnlich kommerzielle Fertiggele und Celluloseacetfolien mit gebrauchsfertigen Pufferlösungen zum Einsatz, die die Fehlerquellen deutlich reduzieren.

Celluloseacetatfolien sollen durch Auflegen („Floaten“) der Folien auf die Pufferoberfläche gleichmäßig mit Puffer getränkt werden. Folien dürfen nur mit Pinzetten und Gummihandschuhen berührt werden (sonst Einschleppung von Verunreinigungen von der Hautoberfläche).

**Praktikabilität – Automatisierung – Kosten** Kommerzielle Lipoprotein-Elektrophoresereagenzien und automatisierte Elektrophorese- und Densitometersysteme erleichtern den Einsatz in der klinisch-chemischen Routineanalytik.

**Bewertung – Methodenhierarchie (allg.)** Der Nachweis von Chylomikronen gilt als Hinweis auf eine Blutentnahme

nach Nahrungsaufnahme oder auf eine morphologische Störung der Lymphbahnen, z. B. infolge einer Operation. Durch die Zuordnung der einzelnen Banden  $\alpha$ , prä- $\beta$  und  $\beta$  zu HDL, VLDL und LDL lassen sich qualitative, bei Einsatz eines Densitometers auch semiquantitative Aussagen zum Anteil dieser Lipoproteinfraktionen am Gesamtcholesterin machen. Eine mitunter detektierbare weitere Fraktion zwischen der Prä- $\beta$ - und  $\alpha$ -Bande wird dem ► **Lipoprotein(a)** zugeordnet. Die Lipoprotein-Elektrophorese hat heute für Routineanwendungen kaum noch Bedeutung, da die einzelnen Lipoproteinfraktionen gewöhnlich durch mechanisierte, nasschemische Verfahren quantitativ bestimmt werden.

### Literatur

Michov B (1996) Elektrophorese – Theorie und Praxis. W. de Gruyter, Berlin/New York, S 295–298

## Lipoproteinlipase

K. J. Lackner und D. Peetz

**Englischer Begriff** lipoprotein lipase; LPL

**Definition** Plasmatische Triglyzeridlipase.

**Struktur** Glykoprotein aus der Familie der Serinesterasen; aktives Enzym im Plasma liegt als Homodimer vor.

**Molmasse** Ca. 55 kDa, davon Peptidanteil ca. 50,4 kDa.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** LPL wird von verschiedenen Geweben, vor allem Muskulatur und Fettgewebe, synthetisiert und sezerniert. Im vaskulären Kompartiment wird LPL an Glykosaminoglykane des Endothels gebunden, weshalb die messbare Aktivität im nativen Plasma gering ist. Wahrscheinlich wird LPL als freies Enzym oder an Chylomikronen gebunden in die Leber aufgenommen und abgebaut.

**Funktion – Pathophysiologie** Die LPL ist die wichtigste plasmatische Triglyzeridlipase im Stoffwechsel der ► **Chylomikronen** und VLDL. Sie spaltet vorwiegend die Fettsäuren (FFS) in Position 1 und 3 vom Glycerin ab. LPL hat auch eine Phospholipaseaktivität. LPL ist auf ► **Apolipoprotein C-II** als Kofaktor angewiesen. Defekte der LPL oder des ApoC-II führen zur Hyperchylomikronämie.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Postheparin-EDTA-Plasma. Zunächst wird EDTA-Plasma vom nüchternen Patienten gewonnen. Danach werden ca. 60–100 IE/kg KG unfraktioniertes Heparin als Bolus i. v. injiziert. Die zweite Blutentnahme erfolgt 20 Minuten (Angaben hier etwas unterschiedlich) nach der Heparininjektion.

**Probenstabilität** Probe sollte unmittelbar eisgekühlt und möglichst schnell bei 4 °C zentrifugiert werden. Lagerung des Plasmas bei –70 °C für einige Wochen ist möglich.

**Analytik** Es existieren eine Reihe von unterschiedlichen Protokollen, die alle auf der Hydrolyse markierter Substrate – Triglyzeride – beruhen. Die meisten Methoden verwenden radioaktiv markierte Substrate, es wurden aber auch fluoreszente Substrate beschrieben. Einige Gruppen versuchen auch die Enzymmasse zu bestimmen, was bei den genetischen Defekten nicht sinnvoll ist, da inaktive Enzymvarianten beschrieben sind. Dagegen kann die Massebestimmung in klinischen Studien von Interesse sein, da sie normalerweise relativ gut mit der Aktivität korreliert. Eine Standardisierung der Methodik existiert nicht. Insbesondere die Ergebnisse der Funktionsteste hängen stark vom verwendeten Substrat ab. Aus diesem Grund gibt es keine allgemein brauchbaren Normwerte. Die molekularbiologische Analyse des LPL-Gens ist möglich. Bei bisher nicht beschriebenen Mutationen muss in jedem Fall eine Aktivitätsmessung erfolgen. Außerdem schließt eine normale LPL-Sequenz einen ApoC-II-Defekt nicht aus, dagegen fallen die Kofaktordefekte bei den Aktivitätstesten zuverlässig auf.

**Konventionelle Einheit** nmol freie Fettsäuren/min/mL.

**Referenzbereich** laborspezifisch; als Anhaltspunkt kann ein Wert von ca. 200 nmol FFS/min/mL angesehen werden (FFS = freie Fettsäuren).

**Indikation** Abklärung schwerster Hypertriglyzeridämien bei Kindern. Erstmals im Erwachsenenalter aufgetretene Hypertriglyzeridämien sind nur in Ausnahmefällen auf genetische Defekte der LPL zurückzuführen.

**Interpretation** Ein eindeutiger Anstieg der Lipoproteinlipase-Aktivität (>100 nmol FFS/min/mL) nach Heparinabgabe macht einen LPL-Defekt unwahrscheinlich. Interpretation hängt stark vom verwendeten Testsystem ab. Ein fehlender Anstieg kann auch auf einen ApoC-II-Defekt zurückzuführen sein. Dies kann durch Zugabe von Normalplasma mit ApoC-II aber inaktivierter Lipoproteinlipase geklärt werden.

**Diagnostische Wertigkeit** Entscheidender diagnostischer Test zum Nachweis einer familiären Chylomikronämie.

## Literatur

- Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH (2000) Handbook of lipoprotein testing, 2. Aufl. AACC Press, Washington, DC  
Schwandt P, Richter O, Parhofer KG (2007) Handbuch der Fettstoffwechselstörungen, 2. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart

---

## Lipoproteinsubklassen

K. J. Lackner und D. Peetz

**Englischer Begriff** lipoprotein subclasses

**Definition** Untergruppen von Lipoproteinen.

**Beschreibung** Für praktisch alle ► [Lipoproteine](#) sind Untergruppen mit verschiedenen Methoden definiert worden. Dabei werden ► [Dichtegradientenzentrifugation](#), elektrophoretische, (NMR-)spektroskopische oder immunologische Verfahren eingesetzt. Zur Unterdifferenzierung von LDL und HDL liegen die meisten Arbeiten vor. In der täglichen klinischen Diagnostik haben die Subklassen wegen der komplexen Analytik bisher keine Bedeutung erlangt, wenn auch der Anteil kleiner, dichter LDL-Partikel mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht.

## Literatur

- Chandra A, Rohatgi A (2014) The role of advanced lipid testing in the prediction of cardiovascular disease. Curr Atheroscler Rep 16:394  
Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH (2000) Handbook of lipoprotein testing, 2. Aufl. AACC Press, Washington, DC

---

## Liquid E

T. Arndt

**Synonym(e)** Flüssiges Ecstasy; Liquid Ecstasy

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

---

## Liquid Ecstasy

- [Liquid E](#)
- [γ-Hydroxybuttersäure](#)

## Liquor

### ► Liquor cerebrospinalis

## Liquor, basisches Myeloprotein

T. O. Kleine

**Synonym(e)** MBP im Liquor cerebrospinalis (CSF)

**Englischer Begriff** myelin basic protein (MBP) in CSF

**Definition** Kenngröße für die Destruktion von Nervenscheiden der Oligodendrozyten im Zentralnervensystem (ZNS-MBP in CSF) und der Schwann-Zellen im peripheren Nervensystem (PNS-MBP in Blutplasma).

**Struktur** Entfaltetes Protein ohne Tertiärstruktur mit großer Mikroheterogenität durch posttranslationale Modifikationen (Phosphorylierungen, Verlust von C-terminalem Arginin, Deamidation, Methylierung von Arg<sub>106</sub>).

**Molmasse** ZNS-MBP: 17,2 kDa, 18,5 kDa, (21,5 kDa); PNS-MBP: ca. 15 kDa (P2), 17,2 kDa, 18,5 kDa (P1), 21,5 kDa.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination.** Schneller Turnover von MBP in Myelin bzw. in weißer Substanz; MBP lokalisiert an zytoplasmatischer Seite der Myelinmembranen; Anteil ca. 30 % vom Gesamtprotein im ZNS, 5–18 % im PNS in langen Nerven mehr als in kurzen; mögliches Transportprotein für Lipide und Retinoide.

**Funktion – Pathophysiologie** MBP ist Antigen für experimentelle allergische Enzephalomyelitis (EAE), P2-Antigen für experimentelle allergische Neuritis (EAN).

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** 0,5–1-mL Ventrikel-, Subokzipital-, Lumbal-Liquor.

**Probenstabilität** Entzellte Proben müssen verschlossen bei –20 °C lagern; nur einmal auftauen.

**Präanalytik** Sterile Plastikröhrchen mit Verschluss.

**Analytik** Doppel-Antikörper-Radioimmunoassay (RIA): Antigen: gesamtes MBP-Molekül von 18 kDa, Antikörper: Anti-human-MBP von Kaninchen, Anti-Kaninchen-Gamma-Globulin von der Ziege; unspezifische Bindung 2–8 %, Nach-

weisgrenze 0,1–0,2 µg/L; VK interseriell <8 %. Enzymimmunoassays sind weniger empfindlich.

Einflussgröße: Anti-MBP-Autoantikörper.

**Referenzbereich – Erwachsene** Altersabhängig mit 0,5–1,9 µg/L Anstieg pro Lebensjahr (s. Tabelle).

**Referenzbereich – Kinder** MBP im Lumbaliquor (µg/L):

Alter (Jahre)	Median	5.–95. Perzentile
1	0,30	0,12–0,72
20	0,40	0,17–0,95
40	0,52	0,22–1,21
60	0,70	0,30–1,57

**Interpretation** BMP-Gehalt in CSF wird bestimmt durch Entfernung des Krankheitsprozesses in ZNS von inneren und äußeren Liquorräumen, Ausmaß und Schweregrad des ZNS-Schadens, möglichen endogenen proteolytischen MBP-Abbau. Erhöhte CSF-Werte bei ZNS-Entzündungen, ZNS-Trauma, aktiver Multipler Sklerose (MS): MBP > S100B > NSE. Bei ischämischen ZNS-Prozessen korrelieren MBP mit S100B und ► **Liquor-Neuro-spezifische Enolase (NSE)** in CSF (► **Liquor-S100-Proteine**).

**Diagnostische Wertigkeit** Einflussgrößen: endogener proteolytischer Abbau von MBP, Auto-MBP-Antikörper.

CSF-BMP-Kenngröße zur Kontrolle der MS-Therapie z. B. mit Methylprednisolon.

## Literatur

Lamers KJB, van Engelen BGM, Gabtreels FJM, Hommes OR, Borm GF, Wevers RA (1995) Cerebrospinal neuron-specific enolase, S100 and myelin basic protein in neurological disorders. Acta Neurol Scand 92:247–251

## Liquor, xanthochrom

T. O. Kleine

**Synonym(e)** Gelber Liquor; Liquor-Bilirubin; Liquor-Oxyhämoglobin; Liquor-Methämoglobin

**Englischer Begriff** xanthochromic cerebrospinal fluid (CSF)

**Definition** Gelbe Farbe von CSF mit rötlicher oder bräunlicher Tönung.

**Beschreibung** Xanthochromie in CSF wird erzeugt durch Bilirubinoide, gebunden an Proteine in Albumin- und Präalbumin-CSF-Fraktion, durch Fe<sup>++</sup>-Oxyhämoglobin und Fe<sup>+++</sup>-Methämoglobin, gebunden an Proteine in β<sub>1</sub>-Globulin-CSF-Fraktion.

Bilirubin ist ein Neurotoxin, dessen Wirkung durch Proteinbindung vermindert wird: Ca. 25 % der xanthochromen Liquorproben reagieren positiv mit Bilirubin-Teststreifen (► [Liquor-Bilirubin, Teststreifen-Test](#)) bei Gefäßerkkrankungen, Verletzungen oder Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS). Oxyhämoglobin wird bei ca. 540 nm, Methämoglobin bei ca. 410 nm spektrophotometrisch nachgewiesen, was diese ZNS-Erkrankungen nicht differenzieren kann.

## Literatur

- Hansen TWR (2001) Bilirubin brain toxicity. J Perinatol 21:S48–S51  
 Kleine TO (1980) Liquordiagnostik: Untersuchungen mit Schnelldiagnostica. Untersuchungen zur Adsorption von Proteinen in Glas- und Kunststoffröhrchen. J Clin Chem Clin Biochem 18:7–11  
 Kjellin KG (1986) Xanthochromic compounds in the CSF. In: Schmidt RM (Hrsg) Der Liquor cerebrospinalis. Untersuchungsmethoden und Diagnostik, Bd 2. G Fischer, Stuttgart/New York, S 634–651

## Liquor-AB<sub>1-42</sub>-Peptid

T. O. Kleine

**Synonym(e)** Amyloid-β-Peptide (Aβ) im Liquor cerebrospinalis (CSF)

**Englischer Begriff** CSF-Aβ<sub>42</sub>; amyloid-β protein in CSF

**Definition** CSF-Aβ-Peptide sind Kenngrößen von Alzheimer-Krankheit (AD) und für andere Demenzerkrankungen mit progressivem Verlust des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen, bei denen mittels Proteinasen aus *Amyloid-Precursor-Protein (APP)* verschieden große Aβ-Peptide mit amyloidogenen und neurotoxischen Eigenschaften abgespalten werden, die sich extrazellulär in neuritische Plaques im Zentralnervensystem (ZNS) abgelagern und in CSF nachweisbar sind.

**Struktur** APP (β-APP), auf langem Arm von Chromosom 21q21.2-3 kodiert, wird mit 3 Spleißvarianten synthetisiert: APP<sub>695</sub> (ca. 105 kDa) mit 695 Aminosäuren in Neuronen, APP<sub>751</sub> mit 751 Aminosäuren in Neuronen und Astrozyten, APP<sub>770</sub> (ca. 140 kDa) mit 770 Aminosäuren in Astrozyten. Aus APP werden verschiedene Aβ-Peptide proteolytisch abgespalten (s. folgende Tabelle).

**Molmasse** Aus Amyloid-Precursor-Protein (APP) abgespaltene Aβ-Peptide:

Aβ-Peptid	Molmasse (kDa)	Aβ-Peptid	Molmasse (kDa)
Aβ <sub>1-27</sub>	3,1	Aβ <sub>1-28</sub>	3,3
Aβ <sub>1-30</sub>	3,4	Aβ <sub>1-35</sub>	3,9
Aβ <sub>1-37</sub> , Aβ <sub>1-38</sub>	4,1	Aβ <sub>1-39</sub> , Aβ <sub>1-40</sub>	4,3
Aβ <sub>1-42</sub>	4,5	Aβ <sub>3-34</sub>	3,6
Aβ <sub>6-27</sub>	2,5	Aβ <sub>6-34</sub>	3,2
Aβ <sub>6-35</sub>	3,3	Aβ <sub>11-34</sub>	2,6
Aβ <sub>11-43</sub>	3,4	Aβ <sub>12-43</sub>	3,3

Stabiles Dimer: Aβ<sub>1-40</sub> 8,7 kDa; stabile Trimere: Aβ<sub>1-35</sub> 11,8 kDa, Aβ<sub>6-42</sub> 11,7 kDa.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Normaler α-sekretorischer Hauptweg (neurotrophisch): APP → APP<sub>s-α</sub> + C83 [p3-p6] mittels 3 α-Sekretasen extrazellulär: membrangebundene Zn-Metalloproteinasen der Adamalysin-Familie (ADAM9, ADAM10, ADAM17). APP<sub>s-α</sub> mit neurotrophischen Eigenschaften, intrazelluläre Kommunikation (axonaler Transport von APP zu peripheren und zentralen Synapsen), C83 [p3-p6] membrangebundenes Polypeptid, involviert in Membran-zu-Nukleus-Signaling: Notch-Signaltransduktion mit intrazellulärer p6-Domäne.

β-sekretorischer amyloido gener Weg (normalerweise Nebenweg):

- APP → APP<sub>s-β</sub> + C99 [Aβ-p6] mittels 3 Proteinasen: Aspartyl-Proteinase BACE1, Phenyl-Proteinase BACE2 membrangebunden im Golgi-Apparat und an Plasmamembran; Carboxypeptidase B setzt größeres 12-kDa-Fragment im Zytoplasma von Neuronen im Hippocampus frei.
- C99 [Aβ-p6] → p6 + Aβ<sub>1-40</sub> (Val-C-terminal) oder Aβ<sub>1-42</sub> (Ala-C-terminal) oder Aβ<sub>1-43</sub> (Thr-C-terminal) mittels γ-Sekretasen-4-Proteine-Komplex von 220–250 kDa bestehend aus Nicastrin, Presenilin-1 und -2 (PSEN1,2), Aph-1-2 (ca. 29 kDa), Pen-2 (ca. 10 kDa) u. a.

Aus C83-Peptid (APP<sub>s-α</sub>) werden kürzere Aβ-Peptide mittels γ-Sekretasen abgespalten (s. o.). Durch C-terminale Aminosäurenabspaltung entstehen Aβ<sub>1-39</sub>, Aβ<sub>1-38</sub>, Aβ<sub>1-37</sub>. Aβ<sub>1-42</sub> aggregiert schneller als Aβ<sub>1-39</sub>, Aβ<sub>1-40</sub>, Aβ<sub>1-41</sub> und dominiert in Plaques. Kürzere Aβ diffundieren bevorzugt in CSF und von dort ins Blut.

**Funktion – Pathophysiologie** Senile Demenz ist definiert als progressiver Verlust des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen nach 65. Lebensjahr; presenile Demenz vor 65. Lebensjahr. Demenzsymptome, evaluiert mittels „mild cognitive impairment“ (MCI) und „mini-mental scores“ (MMS), bei M. Alzheimer (Alzheimer's Disease, AD; mit sporadischem oder familiärem Auftreten) und anderen Demenzerkrankungen.



Diffuse Amyloidplaques (= senile Plaques mit dem Alter im ZNS zunehmend) enthalten normalerweise geringe Mengen von A $\beta$ -Monomeren, -Dimeren und -Oligomeren, gebildet mittels  $\beta$ -Sekretase-Wegs; bei AD und anderen Demenzerkrankungen Aktivierung des  $\beta$ -sekretorischen Wegs mit vermehrter Produktion von anderen A $\beta$ -Peptiden mit größerer Fähigkeit zur Aggregation  $\rightarrow$  vermehrte Bildung von Protofibrillen PF (= metastabile Zwischenprodukte) (s. u.) in diffusen Plaques. Ausbildung von Peptidfibrillen von 7–8 nm Länge. Vermehrte extrazelluläre Deposition von A $\beta$ -Peptiden ist ein sehr frühes spezifisches Ereignis bei AD noch vor Entwicklung von „neurofibrillary tangles“ (NFT).

Neuritische Plaques mit Amyloidkern binden neurotrophe Faktoren wie Somatotstatin, „corticotropin-releasing factor“ und ziehen damit gewucherte Fortsätze überlebender Neuronen an („sprouting fibers“), ebenso Fortsätze von Astrozyten und Mikroglia, die aktiviert werden und proinflammatorische  $\blacktriangleright$  **Zytokine** exprimieren (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ;  $\blacktriangleright$  **Tumornekrosefaktor- $\alpha$** ).

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** 4–5 mL Lumbal-Liquor sofort entzellt (2000 g für 10 min); fraktionierte Lagerung bei –20 bis –80 °C in Polypropylen-Röhrchen mit oder ohne Zusatz von 20 mmol/L Phosphat-Puffer/Triethanolamin, 0,1 mol/L NaCl, 0,5 g/L TritonX-100/NaN<sub>3</sub>, 1 mmol/L DTPA/ $\blacktriangleright$  **EGTA**, pH 7,4.

Proben nur einmal auftauen.

**Präanalytik** Proben erhitzen 3 Minuten bei 100 °C, anschließende Lagerung bei 4 °C über Nacht erhöht Ausbeute an A $\beta$ -Peptiden in CSF-Proben.

**Analytik**  $\blacktriangleright$  **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** (ELISA) mit monoklonalen Fangantikörper spezifisch für C-Terminus A $\beta_{x-42}$ , Detektorantikörper spezifisch für N-Terminus A $\beta_{1-x}$ . Geforderte Spezifität für A $\beta_{1-42}$ -Peptid.

ELISA mit monoklonalen Antikörpern mit Bindung anderer Epitope von A $\beta$ -Peptiden, z. B. A $\beta_{13-28}$ -Peptide als Fangantikörper und A $\beta$ -Peptide<sub>1-16</sub> als Detektorantikörper können kürzere A $\beta$ -Fragmente, bzw. Anti-A $\beta_{35-43}$ -Peptid und Anti-A $\beta_{1-40}$ -Peptid-Antikörper längere Peptide detektieren.

VK interseriell <11 %, Wiederauffindung in CSF zu 75–85 %, Nachweisgrenze 0,05–0,1 ng/mL.

Zu niedrige CSF-Werte mit nicht adäquaten Standards, z. B. bei Kalibration mit synthetischem A $\beta_{1-28}$ -Peptid. Zu niedrige Werte in CSF von Demenzpatienten infolge Epitopmaskierung in A $\beta$ -Peptid-Aggregaten und A $\beta$ -Oligomeren speziell von AD-Patienten, weniger von Kontrollen.

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit** Umrechnungsfaktor zwischen pg/mL und ng/L  $\times$  1 bzw. zwischen ng/mL und  $\mu$ g/L  $\times$  1.

**Referenzbereich – Erwachsene** Für Lumballiquor, keine spinalen Gradienten vorhanden:

A $\beta$ -Peptid	Konzentration (ng/mL)	Besonderheit
CSF-A $\beta$ -Peptide gesamt	8,0–35,6	Leichte Abnahme mit zunehmendem Alter
CSF-A $\beta_{1-42}$ -Peptid	0,15–6,00	Leichte Abnahme im mittleren Lebensalter
CSF-A $\beta_{1-40}$ -Peptid	5,09–17,04	
CSF-A $\beta_{1-39}$ -Peptid	0,81–3,68	
CSF-A $\beta_{1-38}$ -Peptid	1,30–4,73	
CSF-A $\beta_{1-37}$ -Peptid	0,74–3,08	
CSF-A $\beta_{1-40}$ -Peptid/ CSF-A $\beta_{1-42}$ -Peptid	2,7–13,7	
CSF-A $\beta$ -Peptid/CSF-APP <sub>s-<math>\beta</math></sub> -Peptid	1,1–4,4	

**Referenzbereich – Kinder** Nicht vorhanden.

**Indikation** Alle Demenzerkrankungen wie M. Alzheimer (AD), Lewy-Body-Demenz (LBD), „mild cognitive impairment“ (MCI), vaskuläre Demenz (VD), frontotemporale Demenz (FTD), Alkoholdemenz, Non-Alzheimer-Demenz (Non-AD), psychiatrische Erkrankungen (z. B. Altersdepression), chronische neurologische Erkrankungen (z. B. M. Parkinson, progressive supranukleäre Lähmung), Creutzfeld-Jakob Disease (CJD), Neurosyphilis, Hypothyroidismus, Normaldruck-Hydrozephalus, multiple Systematrophie.

**Interpretation** A $\beta$ -Peptide im Blutplasma nachweisbar aus extrazerebralen A $\beta$ -Peptid-Bildungsstätten (Skelettmuskel, Gefäßendothel, Thrombozyten, keine Freisetzung durch Thrombozytenaktivierung); keine sichere Korrelation der A $\beta$ -Serumpeptide mit M. Alzheimer und anderen Demenzerkrankungen.

**Diagnostische Wertigkeit** Klinische und neuropsychologische Evaluation von AD (Prävalenz 5–11 % bei  $\geq$ 65-Jährigen,  $\geq$ 50 % bei über 85-Jährigen) und anderen Demenzerkrankungen mit 65–90 % diagnostischer Sicherheit in spezialisierten Zentren vergleichbar mit Effizienz der CSF-A $\beta$ -Peptid-Kenngrößen (Biomarkern). Geforderte Sensitivität von  $\geq$ 80 %, Spezifität von  $\geq$ 80 % bei AD-Diskriminierung nicht immer erreicht. Verbesserung von Spezifität und Sensitivität mit  $\blacktriangleright$  **Liquor-tau-Protein, phosphoryliert**-Testen. Test-Kombination A $\beta_{1-42}$ -Peptid plus tau-Protein, gesamt, in CSF verbessert nicht individuelle Sensitivität; keine verbesserte Diskriminierung mit  $\blacktriangleright$  **Neuronenspezifische Enolase im Blut** (NSE) (erhöht),  $\blacktriangleright$  **Liquor-S100-Proteine** (nicht erhöht).

## Literatur

Turner PR, O'Connor K, Tate WP, Abraham WC (2003) Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. *Prog Neurobiol* 70:1–32

## Liquor-Agarosegelelektrophorese

T. O. Kleine

**Englischer Begriff** agarose gel electrophoresis in cerebrospinal fluid (CSF): CSF protein electrophoresis in agarose gel

**Definition** Elektrophoretische Auftrennung von CSF-Proteinen, z. B. von  $\gamma$ -Globulin, in konzentrierten CSF-Proben im Vergleich zu verdünnten Serumproben, z. B. zur nichtspezifischen Abschätzung einer intrathekalen Immunglobulinproduktion; Basisverfahren für Agarose-IEF mit spezifischer Detektion.

**Untersuchungsmaterial** CSF- und Serumproben in sterilen Plastikröhrchen mit Verschluss.

Lagerung: 7 Tage bei Raumtemperatur, 14 Tage im Kühlschrank, 3,5 Monate bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit 3 Einfrieren-Tauen-Zyklen.

**Praktikabilität – Automatisierung – Kosten** Einfache Durchführung, zusätzliche Kosten für CSF-Konzentrierung.

**Bewertung – Methodenhierarchie (allg.)** Unempfindliches Routineverfahren mit geringerem methodischen Aufwand als ► **Isoelektrische Fokussierung**.

### Literatur

Fortini AS, Sanders EL, Weinshenker BG et al (2003) Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in the diagnosis of multiple sclerosis. Am J Clin Pathol 120:672–675

## Liquor-Antikörper, spezifischer Index

T. O. Kleine

**Synonym(e)** Erregerspezifische Antikörper (ASI) im Liquor cerebrospinalis (CSF)

**Englischer Begriff** intrathecal (virus-)specific antibody response in central nervous system (ZNS)

**Definition** Erregerspezifische Antikörper ( $\text{Ig}_{\text{spec}}$ ) in CSF, berechnet mittels antikörperspezifischen Index-(ASI)-Formeln aus CSF/Blut-Serum-Konzentrations-Verhältnis Q von  $\text{Ig}_{\text{spec}}$  in Relation zum Anteil von Blut-Serum-Immunglobulin

(Serum-Ig) an CSF-Ig, zeigen ZNS-Erkrankungen mit erregerspezifischer Immunantwort an bzw. polyspezifische Immunantwort in ZNS bei Autoimmunkrankheiten.

**Beschreibung** ASI wird in CSF/Serum-Probenpaar ermittelt mithilfe von ► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)** zur Bestimmung von erregerspezifischen IgG-Antikörpern ( $\text{IgG}_{\text{spec}}$ ) und immunspezifischer Bestimmung des aus Serum stammenden IgG-Anteils mittels CSF-IgG/Serum-IgG-Konzentrationsquotienten QIgG bzw. ► **QAlbumin** ohne bzw. mit Blut-Hirn-Schranken-(BHS-)/Blut-Liquor-Schranken-(BLS-) Funktionsstörung (s. ► **Blut-Hirn-Schranke-Funktionsteste**).

OD-Ermittlung in verdünntem CSF/Serum-Probenpaar (Verdünnungsfaktoren F1, F2) mittels erregerspezifischem ELISA, Auswertung mittels ELISA-Eichkurve: Abszisse = Verdünnungen von  $\text{IgG}_{\text{spec}}$  von Kontrollserum (beliebige Einheiten), Ordinate = dazugehörige ELISA-Extinktion (Sollbereich 0,05–2,0 OD, logarithmischer Maßstab), immunchemische Bestimmung von QIgG. Auswertung mit Berechnungen:

$$\text{QIgG}_{\text{spec}} = \left( \text{IgG}_{\text{spec}} \text{ in CSF} \right) \times F1 / \left( \text{IgG}_{\text{spec}} \text{ in Serum} \right) \times F2;$$

$Q_{\text{Lim}}$  (IgG) aus IgG-Reiber-Diagramm oder  $Q_{\text{lim}}$  (IgG)-Formel (► **Immunglobulinbestimmung, intrathekal empirisch**);

wenn  $\text{QIgG} < Q_{\text{Lim}}$  (IgG) (keine polyspezifische IgG-Synthese, keine BHS/BLS-Funktionsstörung) in Index-Formel QAlbumin durch QIgG ersetzen:

$$\text{ASI – Formel a : ASI} = \text{Q IgG}_{\text{spec}} / \text{QIgG}; \text{ normal} < 1,5;$$

wenn  $\text{QIgG} > Q_{\text{Lim}}$  (IgG) (polyspezifische IgG-Synthese, keine BHS/BLS-Funktionsstörung) in Index-Formel QIgG durch  $Q_{\text{Lim}}$  (IgG) ersetzen, um die Sensitivität von ASI zu erhöhen:

$$\text{ASI – Formel b : ASI} = \text{Q IgG}_{\text{spec}} / Q_{\text{Lim}} (\text{IgG}); \text{ normal} < 1,5.$$

Bei BHS/BLS-Funktionsstörung wird QIgG durch QAlbumin ersetzt:

$$\text{ASI – Formel c : ASI} = \text{Q IgG}_{\text{spec}} / \text{QAlbumin, normal} < 2,0 \text{ bzw. } < 1,5.$$

Spezifische IgM-Antikörper  $\text{IgM}_{\text{spec}}$  in CSF werden mit Formeln a, b, c entsprechend ermittelt, z. B. bei Borreliose, Frühsommer-Meningoenzephalitis, ZNS-Erkrankungen bei Röteln, Herpes simplex, Masern, Varizella-Zoster, Mumps.

**Bewertung** Um den Plasma-Immunglobulin-(Ig-)Anteil an spezifischen Antikörpern ( $Ig_{spec}$ ) in CSF zu berücksichtigen, wird in der Index-Formel CSF/Blut-Serum-Konzentrationsquotient  $Q$  von Albumin (► [QAlbumin](#)) durch  $QIg$  ersetzt bzw. im Reiber-Diagramm (Reiber-Schema) als cut-off die 30%-Linie der intrathekalen Ig-Fraktion verwendet (s. Abbildung im Stichwort ► [Immunglobulinbestimmung, intrathekal empirisch](#)). Bei polyspezifischen Immunglobulinen, d. h. Vorliegen mehrerer  $Ig_{spec}$  gegen verschiedene Antigene in CSF, wird  $QIg$  auf  $Q_{Lim}$  (Ig) reduziert, wobei in *Formel b* der Anteil des untersuchten  $Ig_{spec}$  am gesamten polyspezifischen  $Ig_{spec}$  nicht berücksichtigt wird und damit falsch-positive  $Ig_{spec}$  ermittelt werden. Methodenvergleiche mit erregerspezifischen oligoklonalen Banden ( $Ig_{spec}$ -OB) zeigten häufiger  $IgG_{spec}$  als  $IgM_{spec}$  in CSF bei Viruserkrankungen des ZNS, wobei mögliche Kreuzreaktionen zwischen Varizella-Zoster- und Herpes simplex-Virus-Antikörpern ausgeschlossen werden müssen. Evaluation der MRZ-Reaktion (intrathekale IgG-Synthese von Masern-, Röteln-, [Varizella-] Zoster-IgG-Antikörpern) bei multipler Sklerose (MS) mit *Formeln a, b* im Vergleich zu antigenspezifischen oligoklonalen IgG-Banden ( $IgG_{spec}$ -OB) ergab vergleichbare Sensitivität von Masern- (70–75 %), Röteln- (60–65 %), Varizella-Zoster-Antikörpern (40–55 %).

**Fazit** Nachweis erregerspezifischer Antikörper, als ASI für IgG bzw. für IgM mit ASI-Formeln a, b, c bei diversen ZNS-Erkrankungen ermittelt, sollte mit IgG-OB-Test (► [Liquor-IgG, oligoklonal](#)) bzw. IgM-OB-Test (► [Liquor-IgM, oligoklonal](#)) verifiziert werden.

## Literatur

Reiber H (2005) Erregerspezifische Antikörper. In: Zettl UK, Lehmitz R, Mix E (Hrsg) Klinische Liquordiagnostik, 2. Aufl. W. de Gruyter, Berlin/New York, S 200–207

## Liquor-Asialotransferrin

T. O. Kleine

**Synonym(e)** Tau-Globulin im Liquor cerebrospinalis (CSF); aTf in CSF

**Englischer Begriff** CSF asialotransferrin (aTf)

**Definition** aTf, in Choroid-Plexus-Epithel asialinisiertes Serum-Transferrin (Tf), ist Kenngröße für CSF-Kontamination mit Körpersekreten und anderen Flüssigkeiten sowie von Primärliquorproduktion.

**Struktur** Glykosylierte Polypeptidkette ohne Neuraminsäure-(Sialinsäure-)Reste.

**Molmasse** ► [Liquor-Transferrin \(Tf\)](#).

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Verlustfreie Probengewinnung der Sekrete ohne Konzentrierung, Verdünnung oder Denaturierung bei Adsorption an Trägermaterial, da Volumen Bezugsgröße; 1–2 mL Ventrikel-, Subokzipital-(SOP-), Lumbal-Liquor, entzellt, gleichzeitige Gewinnung von venösem Blutserum.

**Probenstabilität** Lagerung in sterilen Plastikröhrchen bei  $-20\text{ °C}/-80\text{ °C}$ .

**Analytik** aTf-Nachweis semiquantitativ mittels aTf-Banden-IEF-Assay (isoelektrischer Fokussierung gleicher TF-Mengen mit immunchemischer Tf-Detektion; ► [Liquor-Isoelektrische Fokussierung](#)).

**Diagnostische Wertigkeit** aTf-Banden-IEF-Assay weist CSF-Kontamination ab  $\geq 5\%$  CSF-Volumen in Sekreten nach; vgl.  $\beta$ -trace-Test (► [Liquor-Prostaglandin-D-Synthetase](#); s. a. ► [Carbohydrate-deficient transferrin](#)).

## Literatur

Kleine TO, Damm T, Althaus H (2000) Quantification of b-trace protein and detection of transferrin isoforms in mixtures of cerebrospinal fluid and blood serum as models of rhinorrhea and orthorrhea diagnosis. Fresenius J Anal Chem 366:382–386

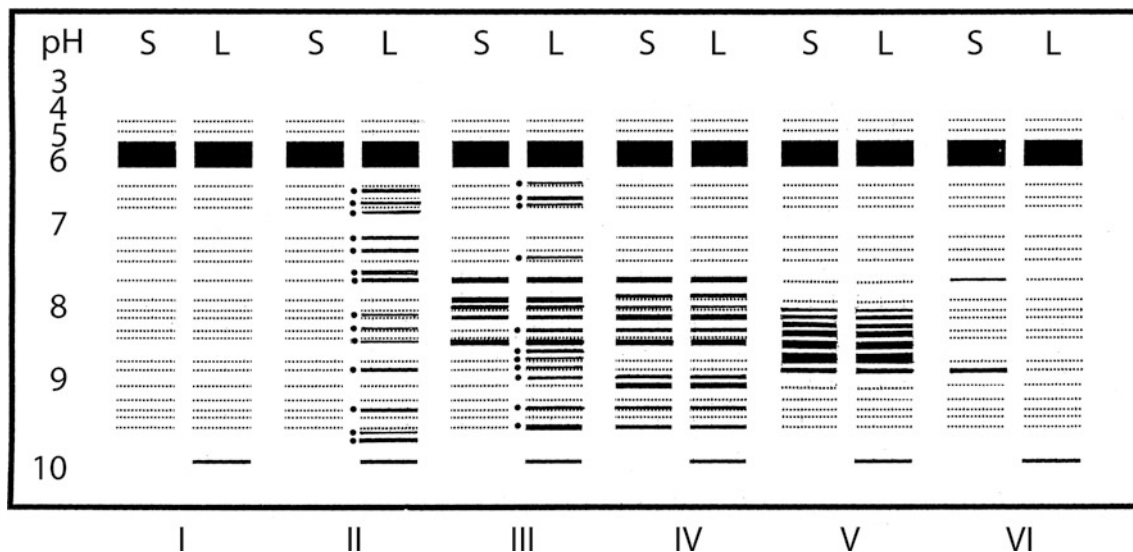
## Liquor-Banden, oligoklonale

T. O. Kleine

**Englischer Begriff** oligoclonal bands in cerebrospinal fluid (CSF); oligoclonal immunoglobulin bands in CSF, not in corresponding blood serum

**Definition** Oligoklonale Banden (OB) in Cerebrospinalflüssigkeit (CSF), mittels ► [Isoelektrische Fokussierung](#) (IEF) und nichtspezifischer Bandendetektion dargestellt, sind Kenngröße subakut/chronischer Entzündungsprozesse im Zentralnervensystem (ZNS) bei Ausschlussgrenze von 3–4 CSF-OB.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Grundmuster von Proteinbanden in CSF- und Serumproben mittels IEF



**Liquor-Banden, oligoklonale, Abb. 1** Darstellung von 6 möglichen Befundmustern in 6 Serum-(S-) und Liquor-(L-)Probenpaaren bei IEF mit nichtspezifischer Bandendetecktion. *Befund I*: normaler Befund mit Grundmuster von parallel gleichen Banden in CSF-/Serum-Probenpaar; *Befund II*: >3–4 CSF-beschränkte OB (Punkte) in Grundmuster: intrathekale Ig-Synthese; *Befund III*: >3–4 CSF-beschränkte OB (Punkte) plus zusätzliche identische Banden (Striche) in Grundmuster von CSF-/Serum-

Probenpaar: intrathekale Ig-Synthese; *Befund IV*: identische Banden in Grundmuster von CSF-/Serum-Probenpaar: keine intrathekale Ig-Synthese; *Befund V*: >3 Banden mit ähnlichem pI in Grundmuster von CSF-/Serum-Probenpaar: systemisches Paraprotein, keine intrathekale Ig-Synthese; *Befund VI*: 2 im Serum beschränkte OB (schwarze Striche): keine intrathekale Ig-Synthese

parallel-lokalisiert (normaler Befund, I in Abb. 1), bestehend aus Immunglobulinen (Ig) und anderen Plasmaproteinen, z. B. Albumin, Transferrin, sowie ZNS-Proteinen (► [Immunglobuline, oligoklonale](#), ► [Immunglobuline, polyklonale](#)).

**Funktion – Pathophysiologie** Oligoklonale Banden (OB) sind CSF-beschränkte Banden von Ig und anderen Proteinen (s. o.), die u. a. Ig-Synthese in ZNS in B-Zell-Klonen bei permanenter Antigenstimulation anzeigen bei subakut/chronischen Entzündungsprozessen im ZNS.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Ventrikel-, Subokzipital-(SOP-), Lumbal-Liquor sofort entzellt.

**Probenstabilität** Entzellte Proben aliquotiert und verschlossen bei –80 °C Lagerung bis zu 1 Jahr.

**Präanalytik** Sterile Plastikröhrchen mit Verschluss.

**Analytik** ► [Isoelektrische Fokussierung](#), ► [Silberfärbung](#).

**Referenzbereich – Erwachsene** Normaler Befund: OB-Test negativ: Grundmuster von identisch lokalisierten parallelen Banden in CSF- und Serumprobenpaar (Abb. 1, Spure I).

**Referenzbereich – Kinder** S. Erwachsene.

**Indikation** Subakut/chronische ZNS-Entzündungen, Verdacht auf Antikörper-produzierende Tumoren im ZNS z. B. Lymphom; Multiple Sklerose (MS)-Verdacht bei klinischen Symptomen mit mindestens 2 anatomischen Orten der Myelindestruktion im ZNS mit Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesen.

**Interpretation** S. Abb. 1.

**Diagnostische Wertigkeit** Höhere Ausschlussgrenze für positiven OB-Test mit 3–4 zusätzlichen (unspezifischen) Banden in CSF im Vergleich zu 1–2 oligoklonalen Banden in IgG-OB-Test (► [Liquor-IgG, oligoklonal](#)); unspezifische oligoklonale Banden in CSF durch  $\beta$ -trace (bis 4 oligoklonale Banden im leicht alkalischen Bereich, ► [Liquor-Prostaglandin-D-Synthetase](#)),  $\gamma$ -trace (eine oligoklonale Bande bei pI 9,2 bzw. pI 8,2 in nativen CSF; ► [Liquor-Cystatin C](#)), mehrere Banden von Transferrin und Hämoglobin im neutralen Bereich.

## Literatur

Kleine TO (1999) Heterogeneous humoral immune responses in cerebrospinal fluid from inflammatory diseases of the human central nervous system. Detection of oligoclonal immunoglobulin bands after isoelectric focusing. *Anal Chim Acta* 393:83–93

## Liquor-Basis-Programm

T. O. Kleine

**Englischer Begriff** basic program of cerebrospinal fluid (CSF) diagnosis

**Definition** Zweite Stufe im Stufenprogramm der CSF-Diagnostik mit 8–15 zusätzlichen klinisch-chemischen Kenngrößen zur Bestätigung, Präzisierung und Erweiterung der Befundkonstellationen des Liquor-Notfall-Programms.

**Untersuchungsmaterial** Präanalytik: ► [Liquor-Notfall-Programm](#).

3–6 mL Ventrikel-, Subokzipital-(SOP-), Lumbal-liquor nicht älter als 1–2 Stunden nach Abnahme ohne Zusatz in sterilen verschlossenen Plastikröhrchen z. B. aus Polypropylen.

1 mL venöses Blut in Na-Fluorid-EDTA-Röhrchen, ca. 3 mL venöses Blut für Serum, 5 mL Heparin-CSF/Blut für PCR-Diagnostik.

Zum Ausschluss einer artifiziellen Blutbeimengung 3 sukzessiv gewonnene Proben von je >1 mL bei Kindern, >3 mL bei Erwachsenen (beschriftet).

Probenlagerung s. einzelne Kenngrößen.

**Analytik** Begrenzte CSF-Probenmenge, die nicht beliebig oft gewonnen werden kann, erfordert Kenngrößenauswahl im Stufenprogramm: s. Tabelle.

Mess- und Kenngrößen:

Messgrößen (semi-)quantitativ	Kenngrößen
CSF-Differenzialzellbild mit Phagen	► <a href="#">Liquor-May-Grünwald-Giemsa-Färbung</a> ► <a href="#">Liquor-Differenzialzellbild</a> , ► <a href="#">Liquor-Zellreaktionen</a> ► <a href="#">Liquor-Erythrophagen</a> , ► <a href="#">Liquor-Siderophagen</a>
CSF-Protein, CSF-Albumin QAlbumin	► <a href="#">Liquor-Protein</a> manuell, Blut-Hirn-Schranke-Funktionsteste Liquor/Serum-Albumin-Quotient
IgG in CSF und Serum IgM in CSF und Serum fakultativ IgA in CSF und Serum fakultativ	► <a href="#">Liquor/Serum-IgG-Quotient (QIgG)</a> , ► <a href="#">IgG-Index</a> ► <a href="#">Liquor/Serum-IgM-Quotient (QIgM)</a> , ► <a href="#">IgM-Index</a> fakultativ ► <a href="#">Liquor/Serum-IgA-Quotient (QIgA)</a> , ► <a href="#">IgA-Index</a> fakultativ ► <a href="#">Immunglobulinbestimmung, intrathekal empirisch</a> Reiber-Schema
CSF-Laktatdehydrogenase und andere CSF-Enzyme fakultativ	► <a href="#">Liquor-Laktatdehydrogenase (LDH)</a>

## Literatur

Kleine TO, Hackler R, Lehmitz R et al (1994) Liquordiagnostik: Klinisch-chemische Kenngrößen – eine kritische Bilanz. DG Klin Chemie Mitt 25:199–214

## Liquor-Betrachtung, makroskopisch

T. O. Kleine

**Synonym(e)** [Visuelle Betrachtung von Liquor cerebrospinalis \(CSF\)](#)

**Englischer Begriff** visual examination of cerebrospinal fluid (CSF)

**Definition** Visuelle Beurteilung der Liquorprobe auf Durchsichtigkeit und Farbe.

**Untersuchungsmaterial** >1 mL nativer Ventrikel-, Subokzipital-(SOP-), Lumbal-Liquor bei 4 °C bis zu 2 Stunden gelagert.

**Instrumentierung** Visuelle Betrachtung bei Tageslicht bzw. Tageslicht ähnlicher Lichtquelle vor schwarzem Hintergrund (schwarz bezogene Pappe).

**Praktikabilität – Automatisierung – Kosten** Einfache praktikable Durchführung ohne Automatisierung, kostengünstig (keine Instrumentalisierung erforderlich).

**Bewertung – Methodenhierarchie (allg.)** Liquor-Betrachtung ist der erste Schritt im ► [Liquor-Notfall-Programm](#) und zeigt die in der Tabelle genannten Befunde an:

Liquorbeschaffenheit	Befund
Farblos, wasserklar	Normalbefund, ► <a href="#">Liquor-Notfall-Programm</a> und ► <a href="#">Liquor-Basis-Programm</a> erforderlich
Gelblich-opal	Proteinvermehrung >5–10 g/L, ► <a href="#">Liquor-Pandy-Reaktion</a> +++; Bilirubin negativ; starke Blut/Liquor-, Blut/Hirn-Schranken-Funktionsstörung
Trüb weiß-gelblich	Leukozytenzahl 1000/µL (M/L): Meningitis: Liquor-Granulozyten-Teststreifen-Test positiv: akute Entzündung im ZNS
Trüb rosa	Erythrozytenzahl 1000/µL (M/L): Blutung: ► <a href="#">Liquor-Drei-Gläser-Probe</a> ; Hämoglobin-Test positiv ab Hämoglobin (Hb) 10 Erythrozyten pro µL (M/L)

(Fortsetzung)



Liquorbeschaffenheit	Befund
Klar, farblos nach Entzellung	Hämoglobin-Test negativ bei frischer Blutung (artifizuell) <2 h, bei älterer Blutung in die Liquorräume >4 h positiv
Rosa-rot, klar (nach Entzellung)	Freier Hb-Nachweis: Liquor-Hb-Teststreifen-Test nach Entzellung positiv: ältere Blutung in die Liquorräume (>4 h alt) oder artifizielle Blutung >2 h bei Zimmertemperatur gelagert
Xanthochrom, klar (nach Entzellung)	Durch Bilirubin >2 mg/dL: ► <a href="#">Liquor-Bilirubin</a> , ► <a href="#">Liquor-Bilirubin, Teststreifen-Test</a> positiv: alte Blutung in die Liquorräume >3 Tage alt oder Hyperbilirubinämie
Braun, klar (nach Entzellung)	Hb/Bilirubin-Gemisch: Liquor-Hb-Teststreifen-Test +++, ► <a href="#">Liquor-Bilirubin</a> , ► <a href="#">Liquor-Bilirubin, Teststreifen-Test</a> Interferenz: ältere und alte Blutung in die Liquorräume
Gerinnsel rosa, Gerinnsel gelblich	Blutung geronnen, starke Proteinvermehrung mit Gerinnung; Sperrliquor

Weitere Abklärung der Befunde in ► [Liquor-Notfall-Programm](#) und ► [Liquor-Basis-Programm](#).

## Literatur

Kleine TO (2005) Notfall-Programm. In: Zettl U, Lehmitz R, Mix E (Hrsg) Klinische Liquordiagnostik, 2. Aufl. W. de Gruyter, Berlin/New York, S 127–134

## Liquor-Bilirubin

► [Liquor, xanthochrom](#)

## Liquor-Bilirubin, Teststreifen-Test

T. O. Kleine

**Synonym(e)** [Schnelltest für Bilirubin im Liquor \(CSF\)](#)

**Englischer Begriff** rapid testing method of bilirubin in cerebrospinal fluid (CSF)

**Definition** Schnelltestverfahren zum semiquantitativen ► [Bilirubin](#)-Nachweis in gelber CSF als Kenngröße alter Blutungen im Zentralnervensystem (ZNS).

**Struktur** ► [Bilirubin](#).

**Diagnostische Wertigkeit** Bilirubin-Teststreifen-Test ausreichend empfindlich, um gelbe Farbe als Bilirubin in xanthochromer CSF nachzuweisen (gelb ab >2 mg/dL Bilirubin). CSF-Bilirubin Kenngröße einer alten ZNS-Blutung in CSF bei etwa einem Viertel aller xanthochromer Liquorproben positiv.

## Literatur

Kleine TO (1980) Neue Labormethoden für die Liquordiagnostik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York

## Liquor-B-Lymphozyten (CD19-B-Zellen)

T. O. Kleine

**Synonym(e)** [CD19<sup>+</sup>3<sup>-</sup> Zellen im Liquor cerebrospinalis \(CSF\)](#)

**Englischer Begriff** CSF B lymphocytes

**Definition** CSF-CD19<sup>+</sup>-B-Zellen sind spezifisch aktivierte Lymphozyten, die im Rahmen der Immunüberwachung in CSF bzw. Zentralnervensystem (ZNS) ihr passendes Antigen mithilfe von MHC-Klasse-II-Oberflächenmolekülen suchen; ► [CD19](#) (s. a. ► [Liquor cerebrospinalis](#)).

## Liquor-CD3-T-Lymphozyten

T. O. Kleine

**Synonym(e)** [CD3<sup>+</sup>-Zellen im Liquor cerebrospinalis \(CSF\)](#)

**Englischer Begriff** CSF T lymphocytes

**Definition** Kleine Zufallsets in CSF von T-Zell-Klonen des Immunsystems, aktiviert im peripheren Immunsystem, permeiert Blut-Hirn-Schranke (BHS) und Blut-Liquor-Schranke

(BLS) zur Immunüberwachung von CSF/Zentralnervensystem, die CSF jedoch binnen 24–48 Stunden noch nicht verlassen haben; ▶ [CD3](#) (s. a. ▶ [Liquor cerebrospinalis](#)).

## Liquor-CD4-T-(Helfer)-Lymphozyten

T. O. Kleine

**Synonym(e)** [CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>-Zellen im Liquor cerebrospinalis \(CSF\)](#)

**Englischer Begriff** CSF CD4 lymphocytes; helper/inducer T cells in CSF

**Definition** CSF-CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>-Zellen sind T-Zellen, die im Rahmen der Immunüberwachung in CSF bzw. ZNS ihr passendes Antigenpeptid mithilfe von MHC-Klasse-II-Oberflächenmolekülen suchen; ▶ [CD4](#). (s. a. ▶ [Liquor cerebrospinalis](#))

## Liquor-CD4/CD8-Quotient

T. O. Kleine

**Englischer Begriff** CSF CD4/CD8 ratio; CD4<sup>+</sup>3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>3<sup>+</sup>; helper/suppressor blood lymphocytes in cerebrospinal fluid (CSF)

**Definition** Dimensionsloser Quotient von CD4/CD8-T-Zellen (Zell-Quotient) bzw. in % der Lymphozytengesamtzahl (%-Quotient) in CSF oder peripherem Blut; ▶ [CD4](#), ▶ [CD8](#).

## Liquor-CD8-T-(Suppressor)-Lymphozyten

T. O. Kleine

**Synonym(e)** [CD3<sup>+</sup>8<sup>+</sup> Zellen im Liquor cerebrospinalis \(CSF\)](#); [Suppressor-/zytotoxische T-Zellen](#)

**Englischer Begriff** CSF CD8 T lymphocytes; suppressor/cytotoxic lymphocytes in CSF

**Definition** CSF CD3<sup>+</sup>8<sup>+</sup>-Zellen sind T-Zellen, die im Rahmen der Immunüberwachung in CSF bzw. Zentralnervensystem ihr passendes Antigenpeptid mithilfe von MHC-Klasse-I-Oberflächenmolekülen suchen (▶ [CD8](#)). (s. a. ▶ [Liquor cerebrospinalis](#))

## Liquor cerebrospinalis

T. O. Kleine

**Synonym(e)** [Cerebrospinalflüssigkeit](#); [CSF](#); [Liquor](#); [Lumballiquor](#); [Marburger Liquor-Modell](#); [Nervenwasser](#); [Subokzipitalliquor \(SOP-Liquor\)](#); [Ventrikelliquor \(V-Liquor\)](#)

**Englischer Begriff** cerebrospinal fluid; CSF; Marburg CSF model

**Definition** Wasserklare, farblose, zellarme Flüssigkeit in der Schädelkapsel und im Rückenmarkskanal (Abb. 1).

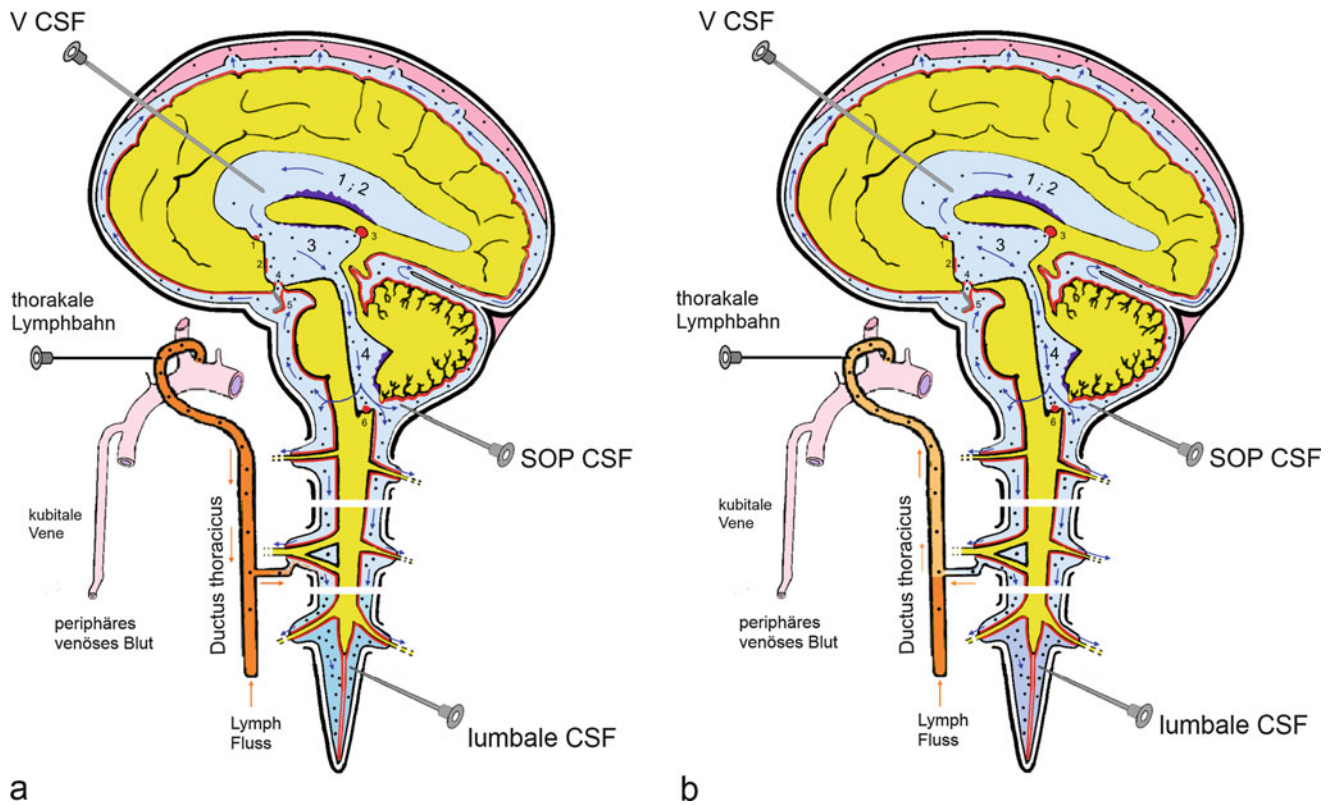
**Beschreibung** CSF-Gesamtmenge (100 %): Erwachsene 100–160 mL (je ca. 50 % in Schädelkapsel und Spinalraum), Kinder 50–150 mL, Säuglinge 40–60 mL mit >50 % in Schädelkapsel (▶ [Liquor-Gewinnung](#)).

CSF Funktionen: schützende, Metaboliten-klärende, nutritive, regulative Aufgaben im ZNS.

CSF ist ein Gemisch aus Primärliquor (50–70 %), Intramural-Liquor (ca. 30 %) und wenig Hirnhautliquor, das im Spinalraum weiter modifiziert wird (Abb. 1). Sekundärliquor entsteht durch Zugabe von Plasmaproteinen und Elektrolyten durch Löcher in der Blut-Hirn-Schranke (BHS) (▶ [Blut-Hirn-Schranke-Funktionsteste](#)).

CSF-Umsatz (turnover): 3- bis 5-mal pro Tag (ca. 0,4 mL/min) über Hirnnerven, zervikale Lymphbahnen > Arachnoidalzotten sind im dynamischen Verteilungsgleichgewicht (Abb. 1) (▶ [Blut-Hirn-Schranke-Funktionsteste](#)).

Einsatzgebiet: Ventrikelliquor zur Untersuchung von BHS- und BLS-(Blut-Liquor-Schranken-)Funktion, Zisternenliquor (SOP-Liquor) von BLS-Funktion, weniger der BHS-Funktion; Lumballiquor: maskierter SOP-Liquor durch Zugabe von Sekundärliquor (▶ [Blut-Hirn-Schranke-Funktionsteste](#)).



**Liquor cerebrospinalis, Abb. 1** Das Marburger Liquormodell. **a, b** In gesunden Erwachsenen werden Blutleukozyten (schwarze Punkte) mittels Blutdruck in Cerebrospinalflüssigkeit gepresst (CSF: leicht blau) in Ventrikel 3 und 4 des zentralen Nervensystems (ZNS: gelb) durch 6 durchlässige zirkumventrikuläre Organe (CVOs) (nummerierte rote Ellipsoide 1–6: 1 = subformikales Organ; 2 = Organum vasculosum der Lamina terminalis; 3 = Zirbeldrüse; 4 = mediane Eminenz (2); 5 = Neurohypophyse mit Infundibulum; 6 = Area postrema; andere durchlässige Gehirnkerne werden nicht gezeigt.) Kleine Lymphozyten werden leichter als große Monozyten mittels Blutdruck durch lecke Kapillaren in den CVOs und durch durchlässige ependymale CVO-Oberflächen in Ventrikelliquor gepresst. Alle anderen ZNS-Kapillaren sind versiegelt mit Tight Junctions (► **Blut-Hirn-Schranke-Funktionsteste**). Pia-Zellen formen ein fortlaufendes feines Zellband (rote Linie) um das gesamte ZNS. CSF (leicht blau) wird aus Blutplasma durch 4 Plexus choroidei (violett geripelt) in Ventrikel (V) 1, 2, 3, 4 sezerniert durch das Molekularsieb der Blut-Liquor-Schranke (BLS), total undurchlässig für Blutleukozyten (► **Blut-Hirn-Schranke-Funktionsteste**). CSF (blaue Pfeile) fließt durch ‘vis a tergo’ aus lateralen Ventrikeln 1, 2 in Ventrikel 3 und durch engen Aquädukt in Ventrikel 4, dann durch die Öffnungen Luschkae/Magendi in Subokzipitalliquor (SOP CSF) mit bis zu 3/μL Leukozyten (► **Liquorzellzählung, mikroskopisch**) und 133–267 mg/L Gesamtprotein (► **Liquor-Protein**) (**a**). Hier fließt der meiste Liquor (leicht blau) aufwärts in kraniale Subarachnoidalräume durch Arachnoid-Villi in die Schädel-

venen (violette Band). Etwas CSF wird aus Ventrikel 3 (weniger aus Ventrikel 4) zurück in Ventrikel 1, 2 gedrängt mit bis zu 1/μL Leukozyt (► **Liquorzellzählung, mikroskopisch**) durch Pulsationen der Choroid-Plexus-Durchblutung. Kardiale Systolen lassen Zwischenhirn und Hirnstamm synchron an- und abschwellen, was auf Liquor in Ventrikel 3, 4 in kleine Wellen übertragen wird (**b**). Etwas Ventrikel-CSF fließt in den Spinalraum: Flüssigkeit sickert entlang spinalen Nervenwurzeln heraus, was die Liquorzusammensetzung im Spinalraum leicht verändert. Durch das Hauptlymphgefäß Ductus thoracicus (orange) sickert – bei erhöhtem Druck im Ductus – etwas Lymphe mit bis zu 2/μL Lymphleukozyten in den Lumballiquor (oranger Pfeil, **a**: CSF wird dunkelblau): Hier werden Lymphleukozyten und Lymphproteine ventrikulären Blutleukozyten und Blutproteinen zugesetzt mit bis zu 5/μL Gesamtleukozyten (► **Liquorzellzählung, mikroskopisch**) und 209–421 mg/L Gesamtprotein (► **Liquor-Protein**) im Lumballiquor. Lumballiquor sickert auch in Ductus thoracicus über Brustlymphe in venöses Blut (oranger Pfeil, **b**) bei erhöhtem Liquordruck im Spinalraum, geregelt durch Körperhaltung (liegen, stehen), Atmen, Niesen, Pressen, Husten u. a. m. Zusammengefasst regeln 2 verschiedene Einflussgrößen die Zusammensetzung von Ventrikel-, SOP- und Lumballiquor und damit die zelluläre Immunüberwachung im CSF und CNS. Für Routineuntersuchungen wird Liquor gewonnen mit abnehmender Häufigkeit durch: Lumbalpunktionen für Lumbal-Liquor > Subokzipitalpunktionen für SOP-CSF > Ventrikelpunktionen für V-CSF

## Literatur

- Greitz D, Frank A, Nordell B (1993) On the pulsatile nature of intracranial and spinal CSF-circulation demonstrated by MR imaging. *Acta Radiol* 34:321–328
- Kleine TO (2015) Cellular immune surveillance of central nervous system bypasses blood-brain barrier and blood-cerebrospinal-fluid barrier: revealed with the New Marburg Cerebrospinal-Fluid Model in healthy humans. *Cytometry Part A* 87A:227–243

- Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C (Hrsg) (1991) *Das Zentralnervensystem des Menschen. Ein Atlas mit Begleittext*, 2. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

## Liquor cerebrospinalis (CSF)

- **Blut-Hirn-Schranke-Funktionsteste**

## Liquor-Cystatin C

T. O. Kleine

**Synonym(e)** [Gamma-trace](#); [Post- \$\gamma\$ -Protein](#); [Post- \$\gamma\$ -Globulin](#)

**Englischer Begriff** cystatin C in cerebrospinal fluid (CSF)

**Definition** Humanes Cystatin C (Cys C; 13 kDa) ist ein Typ-2-Cys-Protease-Inhibitor mit 120 Aminosäuren, 2 Disulfidgruppen und ca. 9 verschiedenen Glycoformen, basisch detektiert mittels isoelektrischer Fokussierung und Silberfärbung (► [Liquor-Banden](#), [oligoklonale](#); ► [Cystatin C](#)).

**Beschreibung** In CSF und Blut-Plasma von Erwachsenen zeigt ein CSF/Plasma-Quotient von 2,3–14,6 höhere Cys-C-Konzentrationen [Cys C] in CSF von 3,2–12,5 mg/L an und niedrigere [Cys C] in Plasma von 0,63–2,25 mg/L, was eine Cys-C-Bildung im Zentralnervensystem indiziert: Kulturen von Choroid-Plexus, Neuronen und leptomeningealen Zellen von Nagetieren synthetisieren Cys C in vitro.

### Literatur

- Ghidoni R, Paterlini A, Albertini V et al (2011) Cystatin C is released in association with exosomes: a new tool of neuronal communication which is unbalanced in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 32:1435–1442
- Löfberg H, Grubb AO (1979) Quantitation of  $\gamma$ -trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system. *Scand J Clin Lab Invest* 39:619–626
- Ohe Y, Ishikawa K, Itoh Z et al (1996) Cultured leptomeningeal cells secrete cerebrospinal fluid proteins. *J Neurochem* 67:964–971

## Liquor-Delpech-Quotient

- [IgA-Index](#)
- [IgG-Index](#)
- [IgM-Index](#)

## Liquor-Differenzialzellbild

T. O. Kleine

**Synonym(e)** Differenzierung der Leukozyten im Liquor cerebrospinalis (CSF)

**Englischer Begriff** differential CSF cell count; differential WBC count in CSF

**Definition** Auszählung und Differenzierung von CSF-Leukozyten in lymphozytäre, monozytäre und granulozytäre Zellen sowie atypische kernhaltige Zellen nach Anfärbung von abgeflacht-denaturierten Zellen mit kationischen/anionischen Kern-/Zytoplasma-Farbstoffen (► [Liquor-May-Grünwald-Giemsa-Färbung](#) oder nach Vitalfärbung mittels ► [Liquor-Objektträger-Methode](#)).

**Untersuchungsmaterial** 1–5 mL frischer Ventrikel-, Subokzipital-(SOP-), Lumbal-Liquor oder (subdurale) Zystenflüssigkeit lichtgeschützt in durchsichtigen, farblosen Polypropylen-Röhrchen steril bei 4 °C 1–2 Stunden gelagert.

**Instrumentierung** Binokulares Lichtmikroskop mit 40-facher und 100-facher Vergrößerung (Immersionsojektive), mechanisierte Zählvorrichtung, evtl. Photomikroskop; mechanisierte Zeldifferenzierung ► [Liquor-Zellzählung](#), [mechanisiert](#); Anfärbung von Liquorzellen ► [Liquor-May-Grünwald-Giemsa-Färbung](#), ► [Liquor-Objektträger-Methode](#).

**Bewertung – Methodenhierarchie (allg.)** Teil von ► [Liquor-Basis-Programm](#) zur Analyse von Entzündungsreaktionen, Tumorzellen, Liquor-Zellreaktionen; praktiziertes Routineverfahren mit mehr Probenvolumen, Zellverlusten und -denaturierungen bei ► [Liquor-Sedimentierkammer-Verfahren](#) bzw. ► [Liquor-Zytozentrifugen-Verfahren](#) im Vergleich zu ► [Liquor-Objektträger-Methode](#), jedoch mit der Möglichkeit von Spezialfärbungen; ► [Liquor-Tumorzellen](#). (s. a. ► [Liquor cerebrospinalis](#))

### Literatur

- Kleine TO (1981) Liquorzytologie mit farbbeschichteten Objektträgern. Vergleich mit Sedimentkammerverfahren und Zytozentrifuge. *Dtsch Med Wschr* 106:865–870

## Liquor-D-Laktat

T. O. Kleine

**Synonym(e)** D-Milchsäure im Liquor cerebrospinalis (CSF)

**Englischer Begriff** CSF D-lactate

**Definition** D-Laktat, ein spezifischer Bakterien-Metabolit, ist für die Diagnostik einiger bakterieller Meningitiden in CSF geeignet.

**Molmasse** 90,08 (Milchsäure, s. folgende Abbildung); 89,08 (Laktat).

D-Milchsäure:

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** D-Laktat ist spezifischer Metabolit einiger gramnegativer und grampositiver Meningitiserreger, z. B. von *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, Staphylokokken, *Enterobacter*, Klebsiellen, Salmonellen, Shigellen, und kann bei bakterieller Meningitis erhöhte Konzentrationen in CSF haben. Geringe Konzentrationen im Blut (<0,20 mmol/L) stammen von Darmbakterien.

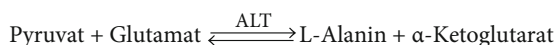
**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** 0,5 mL Ventrikel-, Subokzipital-(SOP-), Lumbal-Liquor; venöses EDTA-Blutplasma mit NaF-Zusatz.

**Probenstabilität** In sterilen, verschlossenen Plastikröhrchen entzellt mit Na-Fluorid-Zusatz oder bei –20 °C lagern.

**Analytik** Photometrisch-vollenzymatisch mit käuflichen Reagenzien für D-Laktat-Spezifität, mechanisierbar. Nachweisgrenze ≤0,20 mmol/L, VK ≤8 %, Unrichtigkeit ≤9 %.



D-Laktatdehydrogenase (D-LDH, EC 1.1.1.28) katalysiert Oxidation von D-(+)Laktat zu Pyruvat.



Kopplung beider Reaktionen im alkalischen Natriumcarbonatpuffer. Messung der NADH-Zunahme entsprechend dem optischen Test nach Warburg.

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit** Umrechnung von konventioneller Einheit mg/dL in internationale Einheit mmol/L mit Umrechnungsfaktor × 0,111.

**Referenzbereich – Erwachsene** Ausschlussgrenze ist ≥0,20 mmol/L (≥1,8 mg/dL) in CSF und Blut-Serum/Plasma.

**Referenzbereich – Kinder** S. Erwachsene.

**Diagnostische Wertigkeit** Wegen Ausschlussgrenze von D-Laktat in Größenordnung der D-Laktat-Nachweisgrenze muss Probenleerwert berücksichtigt werden. Bei erhöhten

D-Laktat-Werten in CSF ist eine bakterielle ZNS-Infektion sehr wahrscheinlich, auch bei L-Laktat (► [Liquor-L-Laktat](#)) <3,5 mmol/L (<31,5 mg/dL). Hämoglobin >7 g/L kann o. g. Nachweis stören.

## Literatur

Kleine TO (1991) D-Lactat und L-Lactat im Liquor cerebrospinalis bei akuten entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS). Lab Med 15:114–116

## Liquor-Drei-Gläser-Probe

T. O. Kleine

**Synonym(e)** [Drei-Gläser-Probe zur Diagnostik von Liquor cerebrospinalis \(CSF\)](#)

**Englischer Begriff** three-glas CSF test

**Definition** Visuelle Betrachtung von mindestens 3 sukzessiv gewonnenen Liquorproben von je ≥3 mL in beschrifteten, durchsichtig-farblosen Liquorröhrchen (skaliert) auf Farbe und Trübung sowie Evaluation der klinisch-chemischen Zusammensetzung.

**Untersuchungsmaterial** Nativer Ventrikel-, Subokzipital-(SOP-), Lumbal-Liquor in 3 Röhrchen mit ≥3 mL bei Erwachsenen und ≥1 mL bei Kindern, bei 4 °C in sterilen, beschrifteten Plastikröhrchen mit Verschluss bis zu 2 Stunden gelagert.

**Bewertung – Methodenhierarchie (allg.)** Teiluntersuchung bei ► [Liquor-Betrachtung, makroskopisch](#); Prozesslokalisierung in Liquorräumen bei Konzentrationsänderung von Laktat (► [Liquor-L-Laktat](#), ► [Liquor-D-Laktat](#)), von Glukose (► [Liquor-Glukose](#)), Leukozyten- und Erythrozyten-Zahl (► [Liquor-Zellzählung, mechanisiert](#), ► [Liquor-Zellzählung, mikroskopisch](#)) zwischen erster und dritter Portion; bei artifizieller Blutbeimengung Abnahme der Erythrozytenzahl mit zunehmender Probenzahl.



## Literatur

Kleine TO (1980) Neue Labormethoden für die Liquordiagnostik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York

## Liquor-Durchflusszytometrie (FACS)

T. O. Kleine

**Synonym(e)** Durchflusszytometrische Analyse von Leukozyten im Liquor cerebrospinalis (CSF)

**Englischer Begriff** CSF flow cytometry; fluorescence-activated cell sorter (FACS) of CSF leukocytes

**Definition** Optisches Messsystem zur Analyse von Streulicht- und Fluoreszenzsignalen einer in einem Flüssigkeitsstrom fokussierten CSF-Zelle mit gleichzeitiger Evaluierung von physikalischen und biochemischen Zellparametern zur Erstellung des zellulären ▶ **Immunstatus** in CSF im Vergleich zu venösem Blut.

**Beschreibung** Angleichung der Verfahren für Blut an CSF durch erhöhtes Probenvolumen für mindestens 1000 Leukozyten:

- 700–1000 µL nativer CSF-Probe mit  $\leq 5/\mu\text{L}$  (M/L) Leukozyten
- Anreicherung von CSF mit  $< 10$  M/L Leukozyten mittels Zentrifugation (15 Minuten bei  $200 \times g$ ,  $4^\circ\text{C}$ )
- 100 µL nativer CSF mit  $\geq 10$  Leukozyten/ $\mu\text{L}$  oder 50 µL 20-fach angereicherte CSF-Suspension (s. oben), 10 µL Nukleinsäuren-Fluoreszenzfarbstoff (LDS-751), 5 µL Antikörperreagenz mit 4 oder 6 spezifischen monoklonalen fluoreszenzmarkierten Antikörpern
- Versuchsansatz für EDTA-Blutproben: 100 (50) µL Blut, 20 (10) µL gleiches Antikörperreagenz wie für CSF-Analyse, Lyse der Erythrozyten z. B. mit FACS Lysing Solution automatisiert, einmaliges Waschen des Zellsediments

**Physikalisch-chemisches Prinzip** ▶ **Durchflusszytometrie**.

**Untersuchungsmaterial** 5–10 mL frischer Ventrikel-, Subokzipital-(SOP-), Lumbal-Liquor in Polypropylen-Röhrchen, Lagerung bei Zimmertemperatur ( $20\text{--}25^\circ\text{C}$ )  $\leq 2$  Stunden, in Eiswasser 5–6 Stunden; venöses EDTA-Vollblut Lagerung bei Zimmertemperatur  $< 6$  Stunden; gleichzeitige Gewinnung von Liquor- und Blutprobe.

## Literatur

Kleine TO, Albrecht J (1991) Vereinfachte Durchflußzytometrie von Liquorzellen mit FACScan. Lab Med 15:73–78

## Liquor-Erythrophagen

T. O. Kleine

**Synonym(e)** Erythrozyten-Makrophagen im Liquor cerebrospinalis (CSF)

**Englischer Begriff** erythrophages in CSF

**Definition** Aktivierte monozytäre Zellen in CSF, in deren Zytoplasma mehrere Erythrozyten oder Erythrozytenmembranen nachweisbar sind; Kenngröße für frische Blutung in die Liquorräume älter  $\geq 2$  Stunden.

**Interpretation** Kenngröße einer frischen Blutung älter  $\geq 2$  Stunden in die Liquorräume sind 2–3 Erythrophagen jeweils mit Phagozytose von mehr als 1 Erythrozyt im Zellpräparat; weniger Erythrophagen mit Phagozytose von weniger Erythrozyten in Proben mit artifizieller Blutbeimengung  $> 1$  Stunde alt, besonders bei Lagerung bei Zimmertemperatur (vgl. ▶ **Liquor-Drei-Gläser-Probe**), Verwechslung mit Vakuolen in Makrophagen ohne Reste von (gelben) Erythrozyten.

**Diagnostische Wertigkeit** Nachweis von Erythrophagen und Siderophagen bei Subarachnoidalblutung oder Massenblutung mit Ventrikeleinbruch, Insult, Zustand nach operativem Eingriff, Tumoren mit Blutungsereignis  $> 3$  Tage nach Ereignis (▶ **Liquor-Siderophagen**); Sickerblutung/Blutungsrezidiv bei Siderophagen + Erythrophagen bis zu 8 Tage nach Ereignis nachweisbar (▶ **Liquor-Betrachtung, makroskopisch**).

## Literatur

Kleine TO (1984) Liquor. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 2. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 940–947

## Liquor-Erythrozytenzahl

▶ **Liquor-Zellzählung, mikroskopisch**

## Liquor-Fistel

T. O. Kleine

**Synonym(e)** Liquorrhoe

**Englischer Begriff** CSF fistula; rhinorrhea; otorrhea

**Definition** Abfluss von Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) durch Verbindung der Liquorräume nach außen, z. B. im Bereich der Nase (Rhinorrhoe) oder Ohr (Otorrhoe).

**Beschreibung** CSF-Nachweis in Sekreten erfordert verlustfreie Probennahme ohne Konzentrierung oder Verdünnung (Bezugsgröße Probenvolumen) bzw. Denaturierung zum Nachweis von CSF-spezifischen Komponenten wie ▶ **Liquor-Asialotransferrin** (aTF) oder ▶ **Liquor-Prostaglandin-D-Synthetase** ( $\beta$ -trace); gleichzeitig gewonnenes Blutserum dient als Kontrolle.

### Literatur

Kleine TO, Damm T, Althaus H (2000) Quantification of b-trace protein and detection of transferrin isoforms in mixtures of cerebrospinal fluid and blood serum as models of rhinorrhea and otorrhea diagnosis. *Fresenius J Anal Chem* 366:382–386

## Liquor-Fuchs-Rosenthal-Zählkammer

T. O. Kleine

**Synonym(e)** Liquor-Zählkammer

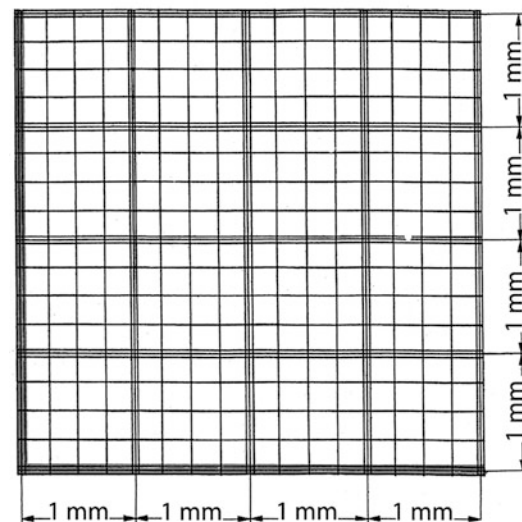
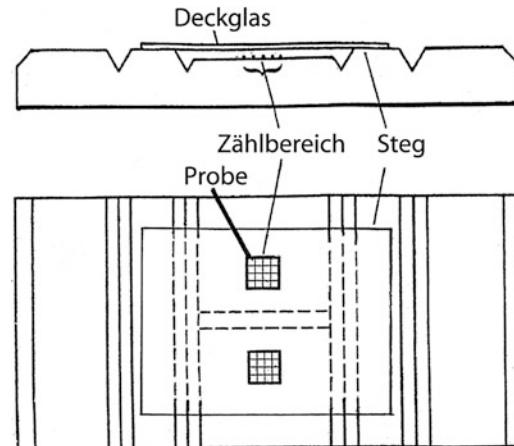
**Englischer Begriff** Fuchs-Rosenthal counting chamber

**Definition** Geeichte Zählkammer zur Zellzählung in Cerebrospinalflüssigkeit (CSF).

**Beschreibung** Der Neurologe Alfred Fuchs (1870–1927) entwickelte zusammen mit dem amerikanischen Pharmakologen Sanford Morris Rosenthal (1897–1989) die Zählkammer von 3,2  $\mu$ L Volumen aus Glas (s. Abbildung), die heute geeicht zur manuellen Zählung von Leukozyten und Erythrozyten in der Liquordiagnostik verwendet wird.

Die Abbildung zeigt eine Zählkammer zur Berechnung des Volumens des gesamten Zählbereichs mit 16 kleinen Quadraten von je 1 mm Länge = 16 mm<sup>2</sup> Fläche  $\times$  0,2 mm

Tiefe = 3,2 mm<sup>3</sup> ( $\mu$ l); von den 4 Bereichen über den 3 äußeren Begrenzungslinien werden jeweils 2 mitgezählt, z. B. obere und linke seitlichen 3 Linien (*rote L-Form*):



Berechnung der Zellzahl:

$$\begin{aligned} \text{Leukozytenzahl}/3,2 \text{ (Drittel)} &= \text{Leukozytenzahl} \times 0,3125 \\ &= \text{Leukozyten}/\mu\text{L (M/L)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Erythrozytenzahl}/3,2 \text{ (Drittel)} &= \text{Erythrozytenzahl} \times 0,3125 \\ &= \text{Erythrozyten}/\mu\text{L (M/L)} \end{aligned}$$

### Literatur

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

## Liquor-Gesamt-Eiweiß

▶ **Liquor-Protein**

## Liquor-Gewinnung

T. O. Kleine und W. G. Guder

**Synonym(e)** Punktion von Liquor, lumbal, subokzipital, ventrikulär

**Englischer Begriff** puncture (sampling) of cerebrospinal fluid (CSF), lumbar, ventricular, suboccipital

**Definition** Unter Liquor-Gewinnung versteht man die Gewinnung der Rückenmarksflüssigkeit (Liquor cerebrospinalis) aus dem lumbalen, okzipitalen oder ventrikulären Bereich. Sie ist die erste Maßnahme zur Durchführung von ► [Liquor-Notfall-Programm](#), ► [Liquor-Basis-Programm](#) und ► [Liquor-Spezialprogramm](#).

**Beschreibung** Die Lumbalpunktion ist der wichtigste labor-diagnostische Zugang zu den Erkrankungen des Zentralnervensystems. Die dadurch gewonnene Flüssigkeit aus dem lumbalen oder subokzipitalen Liquorraum ist die Grundlage zur Beurteilung entzündlicher und degenerativer Erkrankungen des Zentralnervensystems.

Wegen des besonderen Charakters des Eingriffs bei der Gewinnung von Liquor bedarf es zu seiner Indikation einer besonders strengen Fragestellung, die teilweise mit einer therapeutischen (z. B. Entlastung bei hohem Liquordruck) oder anderen diagnostischen Maßnahme (z. B. Eingabe von Kontrastmittel) gekoppelt sein kann.

**Präanalytik** Die Entscheidung über den Ort der Gewinnung von Liquor ist von anatomischen und medizinischen Kriterien abhängig. Der Ort der Entnahme ist in jedem Fall festzuhalten. Die Punktionsstelle wird desinfiziert und mit einem Lokalanästhetikum schmerzfrei gemacht.

Wahl der Punktionsnadel (Störgröße: artifizielle Blutkontamination):

- Sprötte-Kanüle mit Introducer für Haut-Vor-Punktion und Kanüle mit konisch abgerundeter Spitze, Öffnung seitlich für atraumatische Punktion (► [Sprötte-Nadel](#))
- Quincke-Kanüle mit schräger Öffnung (Durchmesser 0,7–1,2 mm) mit Traumatisierung von Durafasern; dadurch Leck mit epiduralem Liquorabfluss (postpunktionelles Liquorunterdrucksyndrom mit Reizpleozytose und Liquorproteinerhöhung [Störgrößen]) (► [Quincke-Schliff](#))

Die Punktion erfolgt vorwiegend mit atraumatischen Nadeln sagittal und nach oben gerichtet. Erste austretende Tropfen Liquor werden verworfen und die benötigte Menge

in ein steriles Röhrchen tropfen lassen. Die notwendige Probenmenge beträgt 2 mL für mikrobiologische und 5–10 mL für zytologische und klinisch chemische Untersuchungen (3–5 mL von Kindern). Diese sind in 1–3 durchsichtige Röhrchen (skaliert und steril mit Schraubverschluss beschriftet) zu verteilen (► [Liquor-Drei-Gläser-Probe](#)).

Zusätzliche Proben: 1–2 mL venöses Blut in Na-Fluorid-EDTA-Röhrchen, 5 mL venöses Blut zur Serumgewinnung, 5 mL Heparin-CSF/Blut für PCR-Diagnostik. (unterschiedliche Probenstabilität einzelner Kenngrößen s. dort).

### Fehlermöglichkeiten

- Adsorption von Leukozyten (besonders Monozyten, Makrophagen) an Polypropylen < Glas, Polystyrol
- Adsorption von Einzelproteinen im µg-Bereich an Polypropylen < Polycarbonat; Glas < Polystyrol
- Keine Adsorption in Liquorproben von Immunglobulinen, Albumin, Präalbumin in Polystyrolröhrchen
- Lagerung >2 Stunden bei Zimmertemperatur (Verminderung der Zellzahl durch Autolyse, Hämolyse)
- Probenverwechslung bei Drei-Gläser-Probe
- *Einflussgröße*: ventrikellumbale Gradienten z. B. von CSF-Zellen (Liquorzellzählung; Liquordifferenzialzellbild), CSF-Proteinen (Liquorprotein, QAlbumin, Liquorimmunantwort, humoral, QIgG, QIgA, QIgM), CSF-Substraten (Liquorglukose); Gradientennivellierung durch sorgfältiges Mischen ausgesuchter Liquorportionen
- *Störgröße* bei Zellzählung: Probenröhrchen mit Zusatz von z. B. EDTA, Na-Fluorid
- *Störgröße*: Entzellung bei Zentrifugation >220 g und Zimmertemperatur mit Zellzerstörung (Leukozytenreste, Hämolyse) und/oder Festwinkelrotor (kein Zellsediment).
- *Störgröße*: artifizielle Blutkontamination: mehr oder weniger stark ausgeprägt bei etwa der Hälfte aller CSF-Proben infolge intralumbaler Venenverletzung; Erkennung und Evaluation mittels ► [Liquor-Drei-Gläser-Probe](#)

Die Probe wird verschlossen umgehend ins Labor transportiert (bis zu einer Stunde ohne Kühlung). Bis zu 3 Stunden nach Ankunft ist eine Untersuchung möglich, wenn die Probe gekühlt wurde. Einfrieren ist nicht sinnvoll, da Bakterien und/oder Zellen zerstört werden können.

### Literatur

- Felgenhauer K, Beuche W (1999) Labordiagnostik neurologischer Erkrankungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B (2000) Proben zwischen Patient und Labor, 2. Aufl. GIT-Verlag, Darmstadt
- Kleine TO (1980) Liquordiagnostik: Untersuchungen mit Schnelldiagnostica. Untersuchungen zur Adsorption von Proteinen in Glas- und Kunststoffröhrchen. J Clin Chem Clin Biochem 18:7–11

Oschmann P, Kunesch E, Zettl UK (2005) Liquorpunktion – Indikation, Techniken und Komplikationen. In: Zettl UK, Lehmitz R, Mix E (Hrsg) Klinische Liquordiagnostik, 2. Aufl. W. de Gruyter, Berlin/New York, S 21–38

## Liquor-Glial fibrillary acidic protein

T. O. Kleine

**Englischer Begriff** glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluid (CSF)

**Definition** Liquor-Glial fibrillary acidic protein (GFAP) (saures Gliafaserprotein, Gliafilament-Protein) in CSF und Blut ist frühe Destruktions-Kenngröße von Astrozyten und Astroglie im Zentralnervensystem (ZNS), Blutserum-Konzentrationen korrelieren mit Ausmaß geschädigter Astrozyten bzw. Astroglie.

**Molmasse** Monomere Untereinheit GFAP: 49,9–51 kDa; Abbauprodukt pGFAP: 40–50 kDa.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Ca. 1 mL entzelter Lumbal-(L-), Subokzipital-(SOP-), Ventrikel-(V-)Liquor und gleichzeitig gewonnenes venöses Serum (beides hämolysefrei). Kurze Lagerung bei etwa 5 °C, bei –20 °C >1 Monat, bei –80 °C länger in sterilen verschlossenen Plastikröhrchen, z. B. aus Polystyrol.

**Probenstabilität** S. Untersuchungsmaterial.

**Analytik** ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** (ELISA), kein Hämolyseeffekt; 2-Seiten-immunoradiometrischer Assay; Immunofluoreszenz-▶ **Sandwich-Assay**.

Variationskoeffizient (VK) interseriell: 8–15 %; VK mit 0,24 µg/L GFAP: 25 %.

**Konventionelle Einheit** µg/L.

**Internationale Einheit** pmol/L.

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit** µg/L × 20 = pmol/L.

**Referenzbereich – Erwachsene** Lumballiquor: 7,2 µg/L (144 pmol/L); Ausschlussgrenze: 11,6 µg/L (232 pmol/L).

Blutserum: 0,15–0,76 µg/L (3–15,2 pmol/L).

**Referenzbereich – Kinder** Keine Werte vorhanden.

**Interpretation** GAFF ist in CSF erhöht bei akuter ZNS-Schädigung, subakuten/chronischen neurologischen Erkrankungen mit Astroglie wie Alzheimer-Krankheit, Normaldruck-Hydrozephalus, zerebraler Vaskulitis, multipler Sklerose, Neuroborreliose, HIV-Infektion ohne ZNS-Komplikationen. GFAP in CSF korreliert mit Alter und Demenzformen (Ausnahme „frontal lobe dementia“), nicht mit ▶ **QAlbumin**.

GFAP im Serum ist erhöht bei akuten neurologischen Erkrankungen während erster Woche bei Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma, korreliert mit Infarktgröße wie S100-Protein B (S100B).

**Diagnostische Wertigkeit** Astrozyten-Destruktions-Kenngröße mit hoher Spezifität, da fast ausschließlich in reifen Astrozyten im ZNS synthetisiert, geeignet für ZNS-/Blutuntersuchungen, da Lumballiquor-/Serum-Gradient von 15:1 bei ausreichender methodischer Sensitivität im Blutserum: Nachweis von Abbauprodukt pGFAP und S100B-Proteinen im venösen Blut für ca. 3 Wochen proportional zum Volumen des geschädigten ZNS-Gewebes (bei kleinen Infarkten pGFAP im Serum früher erhöht messbar). Freisetzung von ▶ **Liquor, basisches Myeloprotein** aus Nervenscheiden in CSF erfolgt 1 Woche später. GAFF scheint besser mit dem „outcome“ von Infarktpatienten zu korrelieren als S100B-Proteine, obwohl GAFF- und S100B-Konzentrationen im Serum signifikant korrelieren.

## Literatur

Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT et al (2000) Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke. A comparative analysis of serum concentrations of protein S100B and glial fibrillary acidic protein. Stroke 31:2670–2677

## Liquor-Glukose

T. O. Kleine

**Englischer Begriff** CSF glucose; glucose in cerebrospinal fluid (CSF); blood glucose in CSF.

**Definition** D-Glukose, Hauptenergielieferant der ZNS-Zellen, wird durch spezifische Transporter aus Blut durch Blut-Hirn-Schranke (BHS) und Blut-Liquor-Schranke (BLS) ins Zentralnervensystem (ZNS) transportiert und ist Marker für CSF-Fluss aus Ventrikeln in Lumballiquor und die Stoffwechselaktivität von ZNS-Zellen.

**Struktur** ▶ [Glukose](#).

**Molmasse** 180,16 g.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Patientenvorbereitung: nüchtern. 0,2 mL Ventrikel-, Subokzipital-(SOP-), Lumbal-Liquor nativ oder entzellt, mit oder ohne Na-Fluorid-Zusatz und gleichzeitig gewonnenes venöses EDTA-Blut mit Fluorid-Zusatz. CSF-Glukose ohne Na-Fluorid-Zusatz 5 Stunden stabil bei Raumtemperatur mit  $\leq 6$  G/L Leukozyten und  $\leq 30$  G/L Erythrozyten, bei 4 °C 24 Stunden, entzellt bei  $-20$  °C  $> 1$  Monat.

**Analytik.** ▶ [Hexokinase-Methode](#) (▶ [Glukose](#); ▶ [QGlukose](#)).

**Konventionelle Einheit** mg/dL.

**Internationale Einheit** mmol/L.

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit** mg/dL  $\times 0,0555 =$  mmol/L.

**Referenzbereich – Erwachsene** Lumballiquor: 62 mg/dL; 5–95 %-Bereich: 49–75 mg/dL für Erwachsene und Kinder, entsprechend 3,4 mmol/L, 5–95 %-Bereich: 2,7–4,2 mmol/L. In SOP- und Ventrikelliquor etwas höhere Werte.

**Referenzbereich – Kinder** S. Erwachsene.

## Literatur

Kleine TO (2005) Notfall-Programm. In: Zettl K, Lehmitz R, Mix E (Hrsg) Klinische Liquordiagnostik, 2. Aufl. W. de Gruyter, Berlin/New York, S 127–134

---

## Liquor-Hämosiderophagen

▶ [Liquor-Siderophagen](#)

---

## Liquor-IgA, oligoklonal

T. O. Kleine

**Synonym(e)** [Oligoklonale Immunglobulin-IgA-Banden im Liquor cerebrospinalis \(CSF\)](#)

**Englischer Begriff** oligoclonal IgA bands in CSF

**Definition** Oligoklonale IgA-Banden (IgA-OB) in CSF, mittels ▶ [isoelektrische Fokussierung](#) (IEF) und immunspezifischer Bandendetektion von monomerem und dimerem IgA in Agarosegel mit Ausschlussgrenze von 2 IgA-OB dargestellt, sind Kenngröße von subakut/chronischen Entzündungsprozessen im Zentralnervensystem (ZNS) mit geringerer Häufigkeit als IgG-OB (▶ [Liquor-IgG, oligoklonal](#)).

**Struktur** ▶ [Immunglobulin A](#).

**Molmasse** Monomer 160 kDa; Dimer 335 kDa.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Ventrikel-, Subokzipital-(SOP-), Lumbal-Liquor.

**Probenstabilität** Sofort entzellt, aliquotiert in sterilen Plastikröhrchen mit Schraubverschluss und stabil bei  $-80$  °C bis zu 1 Jahr gelagert.

**Analytik** IEF in Agarosegel (▶ [Liquor-Agarosegelelektrophorese](#), ▶ [Liquor-Isoelektrische Fokussierung](#)).

**Diagnostische Wertigkeit** Detektion von IgA-OB mittels IEF mit spezifischer Immundetektion ist verfahrensabhängig: IgA-OB-Test mit monomer/dimerer IgA-Detektion in nativer CSF ist 4-mal weniger häufig positiv als mit Reiber-Diagramm von 1987, bei monomerer IgA-Detektion in reduziertem CSF seltener positiv (59 % der Fälle) als mit Reiber-Felgenhauer-Formel von 1987 (83 %). Falsch-negative Werte bei IgA-Index durch Unterbestimmung von dimerem IgA (▶ [Liquor-Immunnephelometrie](#), [partikelverstärkt](#), [QIgA](#)). Fazit: falsch-positive Ergebnisse bei Berechnung von intrathekaler IgA-Produktion durch Unterkompensation von Plasma-IgA in CSF (▶ [Immunglobulinbestimmung, intrathekal empirisch](#) [Reiber-Schema]).

## Literatur

Sindic CJM, Monteyne P, Bigaignon G et al (1994) Polyclonal and oligoclonal IgA synthesis in the cerebrospinal fluid of neurological patients: an immunoaffinity-mediated capillary blot study. J Neuroimmunol 49:109–114

---

## Liquor-IgG, oligoklonal

T. O. Kleine

**Synonym(e)** [Oligoklonale Immunglobulin-IgA-Banden im Liquor cerebrospinalis \(CSF\)](#)



**Englischer Begriff** oligoclonal IgG bands

**Definition** Oligoklonale IgG-Banden (IgG-OBs) in CSF mittels ► **Isoelektrische Fokussierung** (IEF) in Agarosegel oder Polyacrylamid-Gel (PAG) und immunspezifischer Bandendetektion dargestellt, sind Kenngröße subakut/chronischer Entzündungsprozesse im Zentralnervensystem (ZNS) bei Ausschlussgrenze von 1–2 IgG-OB.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Polyklonales Grundmuster von parallel-lokalisierten IgG-Banden mit unterschiedlichen pI im CSF-/Serum-Probenpaar (Normaler Befund, Befund I in Abb. 1), die ein Gleichgewicht von Plasma-IgG, filtriert durch Blut-Liquor-Schranke (BLS) und diffundiert durch Löcher in BHS, im CSF-/Serum-Probenpaar anzeigen (► **Blut-Hirn-Schranke-Funktionsteste**).

**Funktion – Pathophysiologie** ► **Liquor-Banden, oligoklonale**.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** CSF-, Subokzipital-(SOP-), Lumbal-Liquor.

**Probenstabilität** Sofort entzellt, aliquotiert in sterilen Plastikröhrchen mit einem Schraubverschluss und stabil bei –80 °C bis zu 1 Jahr gelagert.

**Analytik** ► **Agarosegelelektrophorese**, ► **Liquor-Isoelektrische Fokussierung**.

**Referenzbereich – Erwachsene** OB-Test negativ: polyklonales IgG-Grundmuster von parallel gleichen IgG-Banden im CSF- und Serum-Probenpaar mit unterschiedlichem pI (Befund I in Abb. 1; weniger ausgeprägt bei Immunblotting).

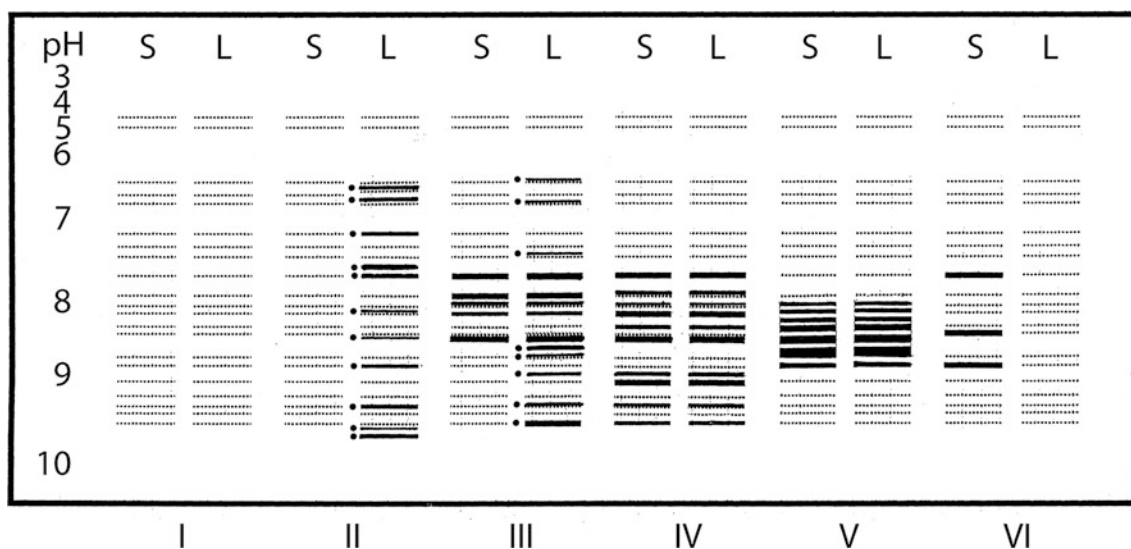
**Referenzbereich – Kinder** S. Erwachsene.

**Indikation** Verdacht auf subakut/chronische ZNS-Entzündungen, Verdacht auf Antikörper-produzierende Tumoren im ZNS, z. B. Lymphom; Verdacht auf Multiple Sklerose (MS) bei klinischen Symptomen mit mindestens 2 anatomischen Orten der Myelindestruktion im ZNS bei Magnetresonanztomographie (MRT).

**Interpretation**

- OB-Test positiv: mehr als 1–2 deutliche IgG-Banden (Grenzwert 1 IgG-OB) nur in CSF im polyklonalen IgG-Grundmuster: permanente intrathekale IgG-Synthese (Befund II in Abb. 1)
- OB-Test positiv: mehr als 1–2 deutliche IgG-Banden auf CSF beschränkt im polyklonalen IgG-Grundmuster plus zusätzliche identische IgG-Banden mit unterschiedlichen pI im CSF- und Serum-Probenpaar: permanente intrathekale und systemische IgG-Synthese (Befund III in Abb. 1)
- OB-Test negativ: identische IgG-Banden in CSF und Serum mit unterschiedlichem pI zusätzlich im polyklonalen IgG-Grundmuster: permanente systemische IgG-Synthese (Befund IV in Abb. 1)
- OB-Test negativ: mehr als 3 parallele IgG-Banden mit ähnlichen pI im polyklonalen IgG-Grundmuster bei systemischem IgG-Paraprotein (Befund V in Abb. 1)
- OB-Test negativ: zusätzliche IgG-Banden nur in Serumprobe im polyklonalen IgG-Grundmuster: frische, vorübergehende IgG-Synthese im System (Befund VI in Abb. 1)

**Diagnostische Wertigkeit** IgG-OB-Muster verfahrenabhängig: falsch-negative Ergebnisse bei Berechnung von intra-



**Liquor-IgG, oligoklonal, Abb. 1** Darstellung von 6 Befundmustern in 6 Serum(S)- und Liquor(L)-Probenpaaren bei IEF mit IgG-spezifischer Immundetektion (Erläuterung s. Interpretation)

thekaler IgG-Produktion durch nicht relevante Kompensation von Plasma-IgG in CSF. IgG-OB nicht MS-spezifisch; Mikroheterogenität von IgG-OB als individuell einzigartiges IgG-Muster abhängig vom Therapieverlauf; OB-Korrelation mit aktivierten CSF Lymphozyten und IgG-Index. IgG-OB-Test kann mäßige Sensitivität und Spezifität von bildgebenden Verfahren („magnetic resonance imaging“, MRI) bei der MS-Diagnostik verbessern.

## Literatur

Kleine TO, Damm T (2003) Distinct heterogeneity of IgG immune response in cerebrospinal fluid (CSF) detected by isoelectric focusing (IEF) with extended immunofixation. *Brain Res Bull* 61:309–320

## Liquor-IgM, oligoklonal

T. O. Kleine

**Synonym(e)** Oligoklonale Immunglobulin-IgA-Banden im Liquor cerebrospinalis (CSF)

**Englischer Begriff** oligoclonal IgM bands in CSF

**Definition** Oligoklonale IgM-Banden (IgM-OB) in CSF, mittels ▶ **Isoelektrische Fokussierung** (IEF) und immunspezifischer Detektion in Agarosegelen dargestellt, sind Kenngröße früher humoraler Immunantwort bei Entzündungsprozessen im Zentralnervensystem (ZNS) mit Ausschlussgrenze von 1–2 IgM-OB.

**Struktur.** ▶ **Immunglobulin M.**

**Molmasse** Monomer: 179 kDa; Pentamer: 970 kDa.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** CSF-, Subokzipital-(SOP-), Lumbal-Liquor.

**Probenstabilität** Sofort entzellt, aliquotiert in sterilen Plastikröhrchen mit Schraubverschluss und bei –80 °C bis zu 1 Jahr gelagert; intensives Mischen nach Auftauen.

**Analytik** ▶ **Liquor-Agarosegelelektrophorese**, ▶ **Liquor-Isoelektrische Fokussierung**.

**Referenzbereich – Erwachsene** Normaler Befund: polyklonales IgM-Grundmuster von parallel gleichen IgM-Banden im CSF- und Serumprobe mit unterschiedlichen pI: IgM-OB-Test negativ (vgl. im Stichwort ▶ **Liquor-IgG, oligoklonal**, Abbildung, Befund I).

**Referenzbereich – Kinder** S. Erwachsene.

**Diagnostische Wertigkeit** IgM-OB-Test zuverlässiger und empfindlicher als quantitative Ermittlung von intrathekaler IgM-Synthese mit Formeln mit falsch-positiven und falsch-negativen Ergebnissen: bei verschiedenen ZNS-Krankheiten; falsch-positive Werte durch ungenügende Kompensation von Plasma-IgM in CSF mittels zu kleinen Albuminmoleküls bei Blut-Hirn-Schranken/Blut-Liquor-Schranken-Funktionsstörung (▶ **Immunglobulinbestimmung, intrathekal empirisch** [Reiber-Schema]) und Unterschiede bei Quantifizierung von IgM monomer und pentamer mit Mikropartikel-verstärkter Immunnephelometrie (▶ **Liquor-Immunnephelometrie, partikelverstärkt**); bei Verdacht auf Multiple Sklerose und negativem IgG-OB-Test und negativem IgG-Index ist IgM-OB positiv in 40 % der Fälle.

## Literatur

Sindic CJM, Monteyne P, Laterre EC (1994) Occurrence of oligoclonal IgM bands in the cerebrospinal fluid of neurological patients: an immunoaffinity-mediated capillary blot study. *J Neurol Sci* 124:215–219

## Liquor-Immunglobulinklassenmuster

T. O. Kleine

**Synonym(e)** Immunoglobulinmuster im Liquor cerebrospinalis (CSF)

**Englischer Begriff** immunoglobulin pattern in CSF

**Definition** Intrathekale Synthese von IgM mit oder ohne Isotypenwechsel zu IgG und IgA in „geprägten“ Plasmazellen in CSF bzw. Zentralnervensystem (ZNS) bei der humoralen Immunantwort, bei der Immunglobulinklassenmuster in CSF entstehen.

**Struktur** ▶ **Immunglobulin G**, ▶ **Immunglobulin A**, ▶ **Immunglobulin M.**

**Molmasse** ▶ **Immunglobulin G**, ▶ **Immunglobulin A**, ▶ **Immunglobulin M.**

**Halbwertszeit** ▶ **Immunglobulin G**, ▶ **Immunglobulin A**, ▶ **Immunglobulin M.**

**Untersuchungsmaterial** Ventrikel-, Subokzipital-(SOP-), Lumbal-Liquor (entzellt) und Serumproben, simultan gewon-

nen, bei 4 °C verschlossen in sterilen Polystyrolröhrchen ohne Verluste bis zu 2 Monate lagerbar; bei –80 °C >1 Jahr, fraktioniert einfrieren, nur einmal auftauen.

**Analytik** Liquor-Immunzytologie, ▶ [IgM-Index](#), ▶ [IgG-Index](#), ▶ [IgA-Index](#), ▶ [Immunglobulinbestimmung, intrathekal empirisch](#) (Reiber-Schema), ▶ [Liquor-IgA, oligoklonal](#), ▶ [Liquor-IgG, oligoklonal](#), ▶ [Liquor-IgM, oligoklonal](#), ▶ [Liquor-Immunnephelometrie, partikelverstärkt](#).

**Bewertung** Die Bestimmung der humoralen Immunreaktionsmuster ist abhängig vom Krankheitsbeginn bzw. -verlauf, (der sich nicht zeitlich eindeutig definieren lässt,) von Sensitivität, Spezifität und Effizienz der Untersuchungsverfahren (s. dort); mit empirischer und rechnerischer Ermittlung der intrathekalen Immunglobulinbestimmung:

- Starke IgG-Dominanz bei multipler Sklerose, Neurosyphilis, chronischer HIV-Enzephalitis;
- Zweiklassenreaktion
  - Von IgG + IgA bei eitriger Meningitis, tuberkulöse Meningitis
  - Von IgG + IgM bei Frühsommer-Meningoenzephalitis, progressiver Paralyse
- Dreiklassenreaktion von IgG + IgM + IgA bei Neuroborreliose, Mumps-Meningoenzephalitis, opportunistischen Infektionen im ZNS

## Literatur

Lehmitz R (2005) Intrazelluläre Immunglobuline-B-Lymphozyten-Aktivierung. In: Zetl UK, Lehmitz R, Mix E (Hrsg) Klinische Liquordiagnostik, 2. Aufl. W. de Gruyter, Berlin/New York, S 167–176

## Liquor-Immunnephelometrie, partikelverstärkt

T. O. Kleine

**Englischer Begriff** nephelometry using latex particles coated with specific antibodies; optical analysis of finely divided particles in cerebrospinal fluid (CSF)

**Definition** Verstärkung der Streulichtintensität bei Immunnephelometrie um Faktor 10–1000 durch Kopplung monospezifischer Antikörper an Mikropartikel.

**Physikalisch-chemisches Prinzip** ▶ [Immunnephelometrie](#).

**Untersuchungsmaterial** Ventrikel-, Subokzipital-(SOP-), Lumbal-Liquor, Körpersekrete, entzellt, gleichzeitige Gewinnung von Blutserum zum Vergleich; Lagerung in sterilen Plastikröhrchen bei 2–8 °C verschlossen für <8 Tage, bei –20 °C/–80 °C Monate haltbar.

**Fehlermöglichkeit** Proben mit Mikropartikeln, die 10 Minuten bei 15.000 × g nicht abzentrifugiert werden; zu niedrige Werte bei Antigenüberschuss, erkennbar mittels Antigenüberschuss-Test; nicht Einhalten der Herstellervorschriften.

**Bewertung – Methodenhierarchie (allg.)** Anwendung für niedrige Konzentrationen von CSF-Proteinen unter Nachweisgrenze von Immunnephelometrie/Immunturbidimetrie. Deshalb sollen CSF- und Serumproben mit gleichen Verfahren und derselben Kalibration untersucht werden bzw. mit identischem Kalibrator (CRM 470) kalibriert und unter Verwendung von identischer Antikörperreagenz.

## Literatur

Kleine TO, Hackler R, Simon J et al (1996) Standardization of immunoassays for measuring cerebrospinal fluid (CSF) proteins with CRM 470: consequences to formulae for calculation of intrathecal IgG, IgA, and IgM production. J Lab Med 20:306–308

## Liquor-Isoelektrische Fokussierung

T. O. Kleine

**Englischer Begriff** isoelectric focusing of cerebrospinal fluid (CSF); proteins according to the same electric charge of their basic and acid amino acids

**Definition** Isoelektrische Fokussierung (IEF) in Agarosegel oder Polyacrylamid-Gel (PAG) von gleichen Proteinmengen, z. B. Immunglobulin (Ig) im CSF/Serum-Probenpaar, mit nichtspezifischer oder immunspezifischer Bandendetektion zum empfindlichen Nachweis von (oligoklonalen) Proteinbanden, z. B. Ig-OB.

**Physikalisch – chemisches Prinzip** ▶ [Agarosegelelektrophorese](#), ▶ [Isoelektrische Fokussierung](#), ▶ [Silberfärbung](#).

**Untersuchungsmaterial** Ventrikel-, Subokzipital-(SOP-), Lumbal-Liquor, sofort entzellt, und Blutserum gleichzeitig gewonnen, aliquotiert verwahrt in sterilen Plastikröhrchen mit Verschluss bei –80 °C.

**Bewertung – Methodenhierarchie (allg.)** Größere Sensitivität und Spezifität semiquantitativer IEF-Verfahren mit immun-spezifischer Bandendetektion im Vergleich zur quantitativen Bestimmung der intrathekalen Ig-Produktion (► [Immunglobulinbestimmung, intrathekal empirisch](#); ► [Liquor-IgG, oligoklonal](#), ► [Liquor-IgM, oligoklonal](#), ► [Liquor-IgA, oligoklonal](#)).

## Literatur

Hackler R, Kleine TO (1991) Modifikation des PhastSystem™ zum automatisieren Nachweis oligoklonaler Banden im nativen Liquor cerebrospinalis durch IEF mit Immundetektion. Lab Med 15:185–192

## Liquor-Laktatdehydrogenase

T. O. Kleine

**Synonym(e)** LDH in Cerebrospinalflüssigkeit (CSF)

**Englischer Begriff** CSF lactic dehydrogenase activity

**Definition** CSF-LDH-Aktivität, Summe aus Zentralnervensystem-Zellen in CSF freigesetztem und aus Blut in CSF filtriertem LDH-Protein, ist Kenngröße für Zellschäden mit geringer diagnostischen Validität.

**Beschreibung** Laktatdehydrogenase (EC 1.1.1.27).

**Molmasse** Ca. 136 kDa; ► [Laktatdehydrogenase](#) im Serum.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** 1–2 mL Ventrikel-, Subokzipital-(SOP-), Lumbal-Liquor, sofort entzellt.

**Probenstabilität** Lagerung in sterilen Plastikröhrchen bei 4 °C verschlossen für 24 Stunden, bei –20 °C/–80 °C Monate haltbar; gleichzeitige Gewinnung und Verwahrung von venösem Blutplasma.

**Analytik** ► [Laktatdehydrogenase](#) im Serum.

**Konventionelle Einheit** U/L.

**Internationale Einheit.** kat.

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit** U = 16,67 nkat.

**Referenzbereich – Erwachsene** Laktatdehydrogenase (5.–95. Perzentil):

Alter	Laktatdehydrogenase-Konzentration (U/L)	
	Lumballiquor	Blutplasma
Neugeborene	40–140	600–800
Kinder 0–4 Jahre	20–54	<450
Erwachsene	10–56	<220

**Referenzbereich – Kinder** S. Erwachsene.

**Diagnostische Wertigkeit** Validität gering bei Differenzialdiagnostik akute bakterielle Meningitis/aseptische (virale) Meningitis mit 50 % Überschneidung erhöhter Werte; Zunahme von LDH-Blutanteil besonders bei Blut-Hirn-Schranke-Funktionsstörungen mit Verzerrung des CSF-Isoenzyimmusters im Vergleich zu Plasma-LDH evaluieren.

## Literatur

Kleine TO (1980) Neue Labormethoden für die Liquordiagnostik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York

## Liquor-Leichtketten

T. O. Kleine

**Englischer Begriff** free light chains in cerebrospinal fluid CSF (CSF)

**Definition** Freie leichte  $\lambda$ - und  $\kappa$ -Ketten (oligoklonal) sind Kenngröße für beginnende humorale Immunantwort im Zentralnervensystem (ZNS) und Ergänzung zu oligoklonalen IgG-Banden ► [Liquor-IgG, oligoklonal](#) (IgG-OB) sowie Kenngröße subakute/chronische Entzündung im ZNS.

**Molmasse** Monomer: 23 kDa; Dimer: 46 kDa.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Ventrikel-, Subokzipital (SOP)-, Lumbal-Liquor, sofort entzellt, in sterilen Plastikröhrchen mit Verschluss, gleichzeitig gewonnenes Serum.

**Probenstabilität** Lagerung bei –70 bis –80 °C  $\geq$  3 Monate.

**Analytik.**  $\kappa$ - und  $\lambda$ -Leichtketten, Serum und Urin (s. ► [Leichtketten, Serum und Urin](#)): Particle-Counting-Immuno-Assay (PACIA) bzw. Sandwich-ELISA.

**Referenzbereich – Erwachsene** Semiquantitativ: negativ in CSF; quantitativ:  $<25$  bzw.  $<2$   $\mu\text{g/L}$  CSF für freie  $\kappa$ -Kette,  $<50$   $\mu\text{g/L}$  CSF für freie  $\lambda$ -Kette; Berücksichtigung von QAlbumin bei Freie- $\kappa$ -Ketten-Index  $<2,9$  bzw.  $<5,5$  und Freie- $\lambda$ -Ketten-Index  $<17$ .

$$\begin{aligned} \text{Freie Ketten Index} &= \frac{[\text{CSF}_{\text{freie L-Ketten}}] \div [\text{Serum}_{\text{freie L-Ketten}}]}{[\text{CSF}_{\text{Albumin}}] \div [\text{Serum}_{\text{Albumin}}]} \\ &= \frac{[\text{Q}_{\text{freie L-Ketten}}]}{[\text{Q}_{\text{Albumin}}]} \end{aligned}$$

**Referenzbereich – Kinder** Nicht vorhanden.

**Diagnostische Wertigkeit** OB von freien Ketten haben eine gute Korrelation mit Magnetresonanztomographie (MRT) bei Multipler Sklerose: freie leichte Ketten-OB ( $\kappa > \lambda$ ) korrelieren mit frischer demyelinisierender Aktivität im MS-ZNS, Freier- $\kappa$ -( $\lambda$ -)Gehalt und Freie- $\kappa$ -( $\lambda$ -)Ketten-Index mit IgG-OB und IgG-Index. Freie- $\kappa$ -Ketten-Test: Sensitivität 90 %, Spezifität 93 % im Vergleich zu IgG-Index mit Sensitivität 68 %, Spezifität 97 %. Empfehlung von  $\kappa$ -OB in CSF neben IgG-OB zur vergleichenden MS-Diagnostik mit bildgebenden Verfahren (MRT).

## Literatur

Fagnart OC, Sindic CJM, Laterre C (1988) Free kappa and lambda light chain levels in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and other neurological diseases. *J Neuroimmunol* 19:119–132

## Liquor-Leukozytenzahl

► [Liquor-Zellzählung, mikroskopisch](#)

## Liquor-Link-Index

- [IgA-Index](#)
- [IgG-Index](#)
- [IgM-Index](#)

## Liquor-L-Laktat

T. O. Kleine

**Englischer Begriff** CSF L-lactate

**Definition** CSF-L-Laktat, Kenngröße der akuten ZNS-Durchblutungsstörung und Kenngröße der akuten bakteriellen Meningitis mit Ausschlussgrenze  $\geq 3,5$  mmol/L, ist Endprodukt der anaeroben Glykolyse von Zellen des Zentralnervensystem (ZNS), das bei  $\text{O}_2$ -Mangel ansteigt.

**Molmasse** ► [Laktat](#).

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Lagerung von 0,5 mL Ventrikel-, Subokzipital-(SOP-), Lumbal-Liquor in sterilen, verschlossenen Plastikröhrchen. Klare, zellarme CSF (nativ oder entzellt) 3 Stunden ohne Zusatz bei Raumtemperatur stabil; trübe oder blutige Proben entzellen, mit Na-Fluorid-Zusatz oder bei  $-20$  °C lagern. Venöses Blut ist nicht erforderlich.

**Probenstabilität** S. Untersuchungsmaterial.

**Analytik** ► [Laktat](#).

**Konventionelle Einheit** mg/dL.

**Internationale Einheit** mmol/L.

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit** 0,111.

**Referenzbereich – Erwachsene** In Ventrikel-, Subokzipital-(SOP-), Lumbal-Liquor:

Alter (Jahre)	L-Laktat-Konzentration im Liquor	
	mmol/L	mg/dL
16–50	1,5–2,1	13,5–18,9
>51	1,7–2,6	15,3–23,4

**Referenzbereich – Kinder** in Ventrikel-, Subokzipital-(SOP-), Lumbal-Liquor: 0–15 Jahre 1,1–1,8 mmol/L (9,9–16,2 mg/dL).

**Diagnostische Wertigkeit** Im Vergleich zu anderen CSF-Tests zeigt der L-Laktat-Test mit Ausschlussgrenze  $\geq 3,5$  mmol/L ( $\geq 31,5$  mg/L) höchste Praktikabilität bei der Differenzialdiagnostik bakterielle/aseptische (virale) Meningitis mit 100 % Sensitivität und 99,6 % Spezifität.



## Literatur

Kleine TO (2005) Notfall-Programm. In: Zettl K, Lehmitz R, Mix E (Hrsg) Klinische Liquordiagnostik, 2. Aufl. W. de Gruyter, Berlin/New York, S 127–134

## Liquor-May-Grünwald-Giemsa-Färbung

T. O. Kleine

**Englischer Begriff** Pappenheim's stain; May-Grünwald-Giemsa stain

**Physikalisch-chemisches Prinzip** ▶ [May-Grünwald-Lösung](#).

**Einsatzgebiet** ▶ [Liquor-Basis-Programm](#).

**Praktikabilität – Automatisierung – Kosten** Praktikable manuelle Technik mit horizontaler Farbbeschichtung einzelner Objektträger auf Färbebank oder senkrecht bei Küvettenfärbung für geringe Probenzahl kostengünstig; Mechanisierung der Färbebank zeitsparend.

**Bewertung – Methodenhierarchie (allg.)** Panoptische Zellfärbung für Liquor-Differenzialzellbild des ▶ [Liquor-Basis-Programm](#).

## Literatur

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

## Liquor-Methämoglobin

▶ [Liquor, xanthochrom](#)

## Liquor-Monozyten

T. O. Kleine

**Synonym(e)** CD14<sup>+</sup>3<sup>-</sup>19<sup>-</sup>-Zellen in Cerebrospinalflüssigkeit (CSF); CSF-Monozytoidzellen

**Englischer Begriff** CSF monocytes

**Definition** Monozytoidzellen (1–3 % der CSF-Leukozyten), gewandert durch zirkumventrikuläre Organe aus Blut in Ventrikelliquor und aus Lymphflüssigkeit in Ductus thoracicus in lumbalen CSF (▶ [Liquor cerebrospinalis](#)), um sich nach Aktivierung an zellulärer Immunüberwachung des Zentralnervensystems (ZNS) zu beteiligen (▶ [Zelluläre Immunüberwachung des ZNS \(HLA-DR+ Lymphozyten\)](#)).

**Beschreibung** Monozytoidzelle (Durchmesser 10–20 µm, Lebenszeit ca. 14 Stunden) mit großem zentralen Kern von wabiger Struktur ohne Nukleoli, umgeben von viel körnigem Zytoplasma ohne Granula. Aktivierte Monozytoidzellen mit 1–3 Nukleoli haben mikrobizide Potenz durch Fähigkeit zur Phagozytose, angedeutet durch Einschlüsse im Zytoplasma; wandern mit Pseudopodien wie ▶ [Monozyten](#) im Blut. Makrophagen sind aktivierte Monozytoidzellen mit erkennbarem phagozytierten Material (z. B. Mikroben, Gewebsmaterial).

**Diagnostische Bedeutung.** (Aktivierte) Monozytoidzellen sind vermehrt in CSF bei unspezifischer meningealer Reizung, z. B. nach Contusio cerebri, Luftenzephalographie, Ischämie oder Blutung im ZNS; bei Tumordinfiltration und Entzündung in CSF.

## Literatur

Kleine TO, Flury R, Tritschler W (1977) Liquorzytologie mit vorgefärbten Objektträgern. Dtsch Med Wschr 102:1216–1221  
Kölmel HW (1976) Atlas of cerebrospinal fluid cells. Springer, Berlin/Heidelberg  
Oehmichen M (1976) Cerebrospinal fluid cytology. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

## Liquor-natürliche Killerzellen

T. O. Kleine

**Synonym(e)** CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>3<sup>-</sup>-Zellen in CSF; NK-Zellen in Liquor cerebrospinalis (CSF)

**Englischer Begriff** CSF natural killer cells

**Definition** Liquor-NK-Zellen suchen im Rahmen der Immunüberwachung in Zentralnervensystem (ZNS) bzw. CSF Zellen mit viralen oder bakteriellen Pathogenen bzw. aggregierte IgG, um diese zu zerstören; ▶ [Natural-Killer-Lymphozyt](#) (s. a. ▶ [Liquor cerebrospinalis](#)).

## Liquor-Neuronenspezifische Enolase (NSE)

T. O. Kleine

**Synonym(e)**  $\gamma$ -Enolase, Liquor; NSE in Liquor cerebrospinalis (CSF)

**Englischer Begriff** CSF neuron specific enolase

**Definition**  $\gamma\gamma$ -NSE in CSF und Blut ist empfindliche Destruktionskenngröße für ZNS-Neuronen des Zentralnervensystems (ZNS) mit verminderter Spezifität bei Hämolyse durch Freisetzung von  $\alpha\gamma$ -NSE aus Erythrozyten.

**Struktur** Monomer:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ; Dimere:  $\gamma\gamma$ ,  $\alpha\gamma$ ,  $\alpha\alpha$ .

**Molmasse** Monomer: 39 kDa; Dimer: 87–88 kDa.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Ca. 1 mL entzelter Lumbal-(L-), Subokzipital-(SOP-), Ventrikel-(V-)Liquor und gleichzeitig gewonnenes venöses Serum (beides hämolysefrei).

**Probenstabilität** Kurze Lagerung bei ca. 5 °C, bei –20 °C >1 Monat, bei –80 °C länger in sterilen verschlossenen Plastikröhrchen, z. B. aus Polystyrol.

**Analytik** Immunologischer ▶ **Sandwich-Assay** oder ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)**, ▶ **Immunoassay, heterogener**, ▶ **Immunoassay, homogener**, ▶ **Immunoassay, kompetitiver**, ▶ **Luminex-Assay**

**Referenzbereich – Frauen** Lumbal-Liquor: ca. 25% niedriger als bei Männern (s. Männer).

Blutserum Ausschlussgrenze: bis 13  $\mu\text{g/L}$  keine Geschlechtsunterschiede; im Blutplasma um Faktor >2 niedrigere Werte:  $\leq 6 \mu\text{g/L}$ .

**Referenzbereich – Männer** Lumbaliquor: Ausschlussgrenze: 3,7–16,6  $\mu\text{g/L}$  hämolyseabhängig mit Hb-Teststreifen prüfen!

**Referenzbereich – Kinder** Lumbaliquor: Ausschlussgrenze: 10,2  $\mu\text{g/L}$  (s. o.).

**Diagnostische Wertigkeit**  $\gamma\gamma$ -NSE ist die Destruktionskenngröße für ZNS-Neurone, geeignet zum Nachweis eines neuronalen Zellschadens in CSF und Blutserum.

Absicherung durch weitere ZNS-Marker wie „glial-fibrillary acidic protein“ (GFAP → ▶ **Liquor-Glial fibrillary acidic protein**).

Spezifität erniedrigt bei Hämolyse in CSF und Serum, besonders bei geringen Konzentrationserhöhungen; erhöhte Ausschlussgrenzen vermindern Sensitivität.

## Literatur

Kleine TO, Benes L, Zöfel P (2003) Studies of the brain specificity of S100B and neuro-specific enolase (NSE) in blood serum of care patients. Brain Res Bull 61:265–279

## Liquor-Nonne-Apelt-Schumm-Reaktion

▶ **Nonne-Apelt-Schumm-Reaktion**

## Liquor-Notfall-Programm

T. O. Kleine

**Synonym(e)** **Notfallprogramm für die Liquordiagnostik**

**Englischer Begriff** emergency program of cerebrospinal fluid (CSF) diagnosis

**Definition** *Erste* Stufe des Stufenprogramms der CSF-Diagnostik mit bis zu 13 Befundkonstellationen (Verdachtsdiagnosen) mithilfe 11 klinisch-chemischer Kenngrößen:

Messgrößen (semi-)quantitativ	Kenngrößen
Visuelle Beurteilung auf Farbe, Trübung, Bodensatz	▶ <b>Liquor-Betrachtung, makroskopisch</b> , ▶ <b>Liquor-Drei-Gläser-Probe</b> , Liquor-Spinnwebgerinnsel, Liquor-Gerinnsel
Zellzahl in CSF quantitativ für Leukozyten, Erythrozyten	Liquor-Zellvitalfärbung, ▶ <b>Liquor-Zellzählung, mikroskopisch</b> , ▶ <b>Liquor-Zellzählung, mechanisiert</b> , Liquor-Leukozytenzahl, Liquor-Erythrozytenzahl, Liquor-Erythrozyten-Teststreifen-Test-Plausibilität
CSF-Granulozyten semiquantitativ	Liquor-Granulozyten-Teststreifen-Test mit nativem Liquor
Liquor-Differenzialzellbild fakultativ	▶ <b>Liquor-Objektträger-Methode</b>

(Fortsetzung)

Messgrößen (semi-)quantitativ	Kenngroßen
Freies Hämoglobin semiquantitativ	Liquor-Hämoglobin-Teststreifen-Test nach Entzellung
CSF-Bilirubin semiquantitativ	▶ <a href="#">Liquor-Bilirubin, Teststreifen-Test</a> nach Entzellung, ▶ <a href="#">Liquor, xanthochrom</a> , ▶ <a href="#">Liquor-Pigmente</a>
Gesamt-Protein in CSF	▶ <a href="#">Liquor-Pandy-Reaktion</a> semiquantitativ orientierend, ▶ <a href="#">Liquor-Protein</a> quantitativ mechanisiert
L-Laktat in CSF	▶ <a href="#">Liquor-L-Laktat</a> vollenzymatisch
Glukose in CSF und Blut	▶ <a href="#">Liquor-Glukose</a> , Liquor/Serum-Glukose-Quotient

**Untersuchungsmaterial** 1–2 mL Ventrikel-(V-), Subokzipital-(SOP-), Lumbal-(L-)Liquor nicht älter als 1–2 Stunden nach Abnahme ohne Zusatz in sterilen verschlossenen Plastikröhrchen z. B. aus Polypropylen. Störgröße: EDTA- oder Na-Fluorid-Zusatz bei Zellanalytik.

Zum Ausschluss einer artifiziellen Blutbeimengung 3 sukzessiv gewonnene Proben von je >1 mL bei Kindern, >3 mL bei Erwachsenen (beschriftet).

1 mL venöses Blut in Na-Fluorid-EDTA-Röhrchen, 5 mL venöses Blut zur Serumgewinnung, 5 mL Heparin-CSF/Blut für PCR-Diagnostik.

**Probenstabilität** S. einzelne Kenngroßen.

**Analytik** S. Tabelle.

**Bewertung** Plausibilität der visuellen Beurteilung mit Kenngroßen des Notfallprogramms: klarer CSF *und* Zellzahl  $\leq 1000/\mu\text{L}$ , rosa CSF nach Entzellung *und* Hb-Test+, ▶ [Liquor-Pandy-Reaktion](#) *und* ▶ [Liquor-Protein](#) *und* ▶ [QGlukose](#) u. a.

Evaluation des Störfaktors artifizielle Blutbeimengung (bei ca. 50 % der Proben) in Abhängigkeit von Kenngroßenkonzentration:

- Liquor-Leukozytenzahl erhöht ab 500–2500 Erythrozyten/ $\mu\text{L}$
- Liquor-Granulozytenzahl (%) erhöht ab 100 bis >10.000 Erythrozyten/ $\mu\text{L}$
- Liquor-Protein erhöht ab 2000–20.000 Erythrozyten/ $\mu\text{L}$

Rechnerische Korrektur einzelner Kenngroßen mittels Erythrozytenzahl in CSF- und Blutprobe ist ungenau.

## Literatur

Kleine TO (2005) Notfall-Programm. In: Zettl K, Lehmitz R, Mix E (Hrsg) Klinische Liquordiagnostik, 2. Aufl. W. de Gruyter, Berlin/New York, S 127–134

## Liquor-Objektträger-Methode

T. O. Kleine

**Englischer Begriff** prestained slides for vital staining of cerebrospinal fluid (CSF) cells

**Definition** Vitalfärbung und Differenzierung von bis zu 20 verschiedenen Zelltypen in 10–20  $\mu\text{L}$  nativer CSF auf Farb-beschichteten Objektträgern ca. 15 Minuten nach Probengewinnung in Bezug auf Zellgestalt, Kernform, Menge und Aussehen von Zytoplasma (Kern-Plasma-Relation) ohne Verluste und Denaturierung durch Zellanreicherung.

**Einsatzgebiet** ▶ [Liquor-Notfall-Programm](#), ▶ [Liquor-Basis-Programm](#).

**Untersuchungsmaterial** >0,5 mL frischer Ventrikel-(V-), Subokzipital-(SOP-), Lumbal-(L-)Liquor oder (subdurale) Zystenflüssigkeit lichtgeschützt in durchsichtigen, farblosen Polypropylen-Röhrchen steril bei 4 °C, <1 Stunde gelagert.

**Instrumentierung** Farbbeschichtete Objektträger käuflich erhältlich; binokulares Lichtmikroskop mit 400-facher Vergrößerung zur Durchmusterung, 800- bis 1000-facher Vergrößerung zur Differenzierung (Immersionsojektive), mechanisierte Zählvorrichtung, Photomikroskop zur Dokumentation.

**Bewertung – Methodenhierarchie (allg.)** Schnelles praktikables Vitalfärbeverfahren für Liquor-Notfalldiagnostik mit weniger Probenvolumen, Zellverlusten und -denaturierungen als mit ▶ [Liquor-Sedimentierkammer-Verfahren](#) bzw. ▶ [Liquor-Zytozentrifugen-Verfahren](#) im Liquor-Basis-Programm, jedoch mit statistischen Zählfehlern bei Proben mit <10 Leukozyten/ $\mu\text{L}$  und Differenzierung von <50 Zellen; keine Spezialfärbungen wie bei ▶ [Liquor-Differenzialzellbild](#), ▶ [Liquor-Tumorzellen](#).

## Literatur

Kleine TO, Flury R, Tritschler W (1977) Liquorzytologie mit vorgefärbten Objektträgern. Dtsch Med Wschr 102:1216–1221

## Liquor-Oxyhämoglobin

▶ [Liquor, xanthochrom](#)

## Liquor-Pandy-Reaktion

T. O. Kleine

**Synonym(e)** Pandy-Reaktion

**Englischer Begriff** Pandy's test

**Definition** Semiquantitativer Schnelltest zur Beurteilung von Blut-Hirn-Schranken-(BHS-)/Blut-Liquor-Schranken-(BLS-) Funktionsstörung mittels Ausfällung von Liquorproteinen.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Ventrikel-, Subokzipital-(SOP-), Lumballiquor; Lagerung in sterilen Plastikröhrchen verschlossen bei Zimmertemperatur 1 Tag, bei 4–8 °C <30 Tage, bei –20 °C ca. 1 Jahr.

**Analytik** Zu 2 mL Pandy-Reagenz (gesättigte wässrige Phenollösung) auf schwarzem Untergrund (geschwärztes Glasschälchen) 30 µL entzellte Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) mit Eppendorf-Pipette einspritzen, sofort ablesen evtl. mit seitlicher Beleuchtung (Taschenlampe). Störgröße: Interferenz mit unentzelter CSF.

**Konventionelle Einheit** Semiquantitativ.

**Referenzbereich – Erwachsene** Keine Trübung (negativ).

**Referenzbereich – Kinder** Keine Trübung (negativ).

### Interpretation

BHS-/BLS-Funktionsstörung	Ausmaß der Trübung in Pandy-Reaktion (semiquantitativ)	Quantitativer Vergleich mit Biuret-Reaktion (mg/L)
Keine	Negativ/opal	<500
Gering bis moderat	+	500–1000
Schwer	++	1000–3000
Schwer oder Zusammenbruch*	+++	>3000

BHS, Blut-Hirn-Schranke; BLS, Blut-Liquor-Schranke

\* Gerinnsel bei Schrankenzusammenbruch; vgl. ► [Blut-Hirn-Schranke-Funktionssteste](#)

**Diagnostische Wertigkeit** Pandy-Reaktion ist unspezifische Proteinfällung besonders von Globulinen und Albumin; Pandy-Reaktion im Grenzbereich einer Blut-Hirn-Schranke (BHS-)/Blut-Liquor-Schranke (BLS)-Funktionsstörung (>0,4 bis <0,75 g/L Biuret-Protein) empfindlicher als Teststreifen-tests

zum semiquantitativen Albuminnachweis mit 74–90 % bzw. 36–53 % positiven Ergebnissen; leichte Trübung von CSF mit erhöhten  $\gamma$ -Globulinen und  $\leq 0,4$  g/L Biuret-Protein; keine eindeutige Zuordnung semiquantitativer Ergebnisse zum Ausmaß der BHS/BLS-Funktionsstörung.

### Literatur

Kleine TO (1980) Liquordiagnostik: Untersuchungen mit Schnelldiagnostica. Untersuchungen zur Adsorption von Proteinen in Glas- und Kunststoffröhrchen. J Clin Chem Clin Biochem 18:7–11

## Liquor-Pappenheim-Färbung

► [Liquor-May-Grünwald-Giemsa-Färbung](#)

## Liquor-Pigmente

T. O. Kleine

**Synonym(e)** Farbstoffe im Liquor (CSF)

**Englischer Begriff** pigments in cerebrospinal fluid (CSF)

**Definition** Pigmente rosa/rot oder braun/gelb, in entzelter CSF durch Blutung in die Liquorräume primär oder sekundär entstanden, sind von primärer/sekundärer Xanthochromie zu unterscheiden.

**Untersuchungsmaterial** 1–3 mL Ventrikel-(V-), Subokzipital-(SOP-), Lumbal-(L-)Liquor oder subdurale Zystenflüssigkeit; lichtgeschützt in durchsichtigen, farblosen Plastikröhrchen steril bei 4 °C bis zu 2 Stunden gelagert; für Drei-Gläser-Probe (► [Liquor-Drei-Gläser-Probe](#)) 3 sukzessiv gewonnene Proben von  $\geq 3$  mL von Erwachsenen,  $\geq 1$  mL von Kindern.

**Analytik** Semiquantitative visuelle Betrachtung der Liquor-Probe (► [Liquor-Betrachtung, makroskopisch](#)).

**Referenzbereich** Wasserklare, farblose CSF (► [Liquor-Pandy-Reaktion](#) negativ).

**Bewertung** In entzelter CSF (vgl. ► [Liquor-Betrachtung, makroskopisch](#)); Tab. 1.

**Liquor-Pigmente, Tab. 1** Bewertung Liquor-Pigmente

Farbe	Farbstoffnachweis	Pathophysiologie	Prozess im ZNS
Rosa, rot	Hb +/+++ semiquantitativ Hb, Oxy-Hb, Met-Hb spektroskopisch	In-vivo-Hämolyse, Stechapfelform-Erythrozyten	Intrazerebrale Blutung 4 h nach Ereignis
Rot-braun, gelb-rot, braun	Hb + semiquantitativ; verdünnt quantitativ Hb, Oxy-Hb, Met-Hb spektroskopisch Bilirubin quantitativ verdünnt	Farbmischung aus Bilirubin und Hb; unvollständiger Hb-Abbau nach Blutung	Blutung, intrazerebral 1–7 Tage alt Subdurales Hämatom, eingekapselt
Gelb	Bilirubin +/+++ quantitativ direkt und indirekt Hb negativ	Blutung mit vollständigen Hb-Abbau zu Bilirubin, teilweise an Protein gebunden	Alte intrazerebrale Blutung $\geq 3$ Tage alt Ereignis bis 4 Wochen nachweisbar
Gelb	Bilirubin (+)/+ quantitativ direkt und indirekt Hb negativ	Bilirubin z. T. an Protein gebunden durch Blut- Hirn-Schranke transferiert	Ikterus ausgeprägt über Wochen Extrazerebral neonataler Ikterus
Gelb	Bilirubin negativ semiquantitativ Hb negativ	Bluteintritt in CSF mit gelben Serumfarben verdünnt	FrISCHE Blutung <4 h alt stark intrazerebral Blutung stark artifiziell
Gelb	Bilirubin negativ semiquantitativ Hb negativ	Lymph-Eintritt in CSF mit gelben Serum- Farben verdünnt	Rückstau von Lymphe in CSF durch Block in äußeren Liquorräumen
Gelb, gelblich	Bilirubin negativ Hb negativ, Nicht-Hb- Banden bei Spektroskopie	Kompression/Zerfall von Gewebe, Bakterienmetabolite	Tumor, benigne/maligne spinal oder in Gehirn Bakterielle Meningitis

## Literatur

Richterich R, Colombo JP (1971) Klinische Chemie, Theorie, Praxis, Interpretation. S. Karger, Basel/New York

## Liquor-Polymerase-Kettenreaktion (Liquor-PCR)

T. O. Kleine

### Synonym(e) PCR

**Englischer Begriff** polymerase chain reaction (PCR) in cerebrospinal fluid (CSF)

**Definition** Liquor-PCR infektiöser Genome mittels „outer“ und „nested“ Primers ermöglicht Diagnostik früher oder schwebender Infektionen des Zentralnervensystems (ZNS); ► PCR (Polymerase-Kettenreaktion).

**Beschreibung** Detektion infektiöser Genome in CSF mittels PCR ist zeitlich beschränkt durch frühe (>7 Tage) intrathekale Synthese spezifischer oligoklonaler Antikörper gegen infektiöses Agens selbst bei schwerer systemischer Immundefizienz. Höhere analytische Effizienz durch Kombination

von PCR und Detektion spezifischer oligoklonaler Banden bei der Diagnostik viraler und chronischer Infektionen des ZNS.

## Literatur

Sindic CJM, van Antwerpen MP, Goffette S (2003) Clinical relevance of polymerase chain reaction (PCR) assays and antigen-driven immunoblots for the diagnosis of neurological infectious diseases. Brain Res Bull 61:299–308

## Liquorprobennahme

► [Liquor-Gewinnung](#)

## Liquor-Prostaglandin-D-Synthetase

T. O. Kleine

**Englischer Begriff**  $\beta$ -trace; lipocalin prostglandin D synthase (PGDS) human synthase of prostaglandin D (PGD)



**Definition** Kenngröße für CSF-Kontamination in Sekreten und anderen Körperflüssigkeiten unter Berücksichtigung von Serum-PGDS; Kenngröße der Schlafregulation und Restaurierung von Zentralnervensystem (ZNS) in Cerebrospinalflüssigkeit (CSF); Kenngröße für ZNS-N-Glykosylierungsdefekte in CSF.

**Beschreibung** Bifunktionales Protein: H<sub>2</sub>-D<sub>2</sub>-Isomerase (EC 5.3.99.2.) isomerisiert PGH<sub>2</sub> zu PGD<sub>2</sub>.

**Molmasse** 25 bzw. 20–31 kDa in Abhängigkeit vom Glykosylierungsgrad und Vorhandensein der Signalsequenz (fehlt bei CSF-PGDS).

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Cerebrospinalflüssigkeit (CSF): 1–2 mL Ventrikel-(V-), Subokzipital-(SOP-), Lumbal-(L-)Liquor, entzellt.

Sekrete: verlustfreie Probengewinnung ohne Konzentrierung, Verdünnung oder Denaturierung bei Adsorption an Trägermaterial (Probenvolumen ist Bezugsgröße).

Blutserum: gleichzeitige Gewinnung von 1 mL venösem Blutserum.

**Probenstabilität** Lagerung in sterilen Plastikröhrchen sofort bei –20/–80 °C.

**Analytik** N-Latex-β-Trace-Protein Assay (β-TP-Assay) mit polyklonalen Anti-human-PGDS-Antikörper, Nachweisgrenze 3 µg/L.

2-Seiten-immunofluorometrischer Assay (PGDS-Assay) mit monoklonalen Anti-human-PGDS-Antikörpern, Nachweisgrenze 0,2 µg/L.

VK interseriell: 4–7 %; ausreichende Wiederauffindung in Sekreten.

**Referenzbereich – Erwachsene** Lumballiquor: 10–25 mg/L; Zunahme mit Alter, Männer > Frauen.

Serum: 0,2–0,8 mg/L; keine Alters- und Geschlechtsabhängigkeit.

Lumballiquor/Serum-Gradient: 35:1–24:1; Zunahme mit Alter.

Ausschlussgrenze in Sekreten: >0,4 mg/L; Sekret/Serum-Quotient >2 ab CSF-Kontamination von >5 %; Einflussgröße: Blut-PGDS; Kontamination mit Kammerwasser, Innenohrflüssigkeit.

**Referenzbereich – Kinder** S. Erwachsene, Ausschlussgrenze in Sekreten.

**Diagnostische Wertigkeit** Robustes Protein, resistent gegen Hitzebehandlung und Proteinase-Digestion.

Kenngröße für CSF-Kontamination: Sensitivität 91 %, Spezifität 100 % bei Ausschluss von erhöhten PGDS-Serumwerten bei verminderter glomerulärer Filtration (Niereninsuffizienz), Bluthochdruck und Probenkontamination mit Kammerwasser, Innenohrflüssigkeit in konzentrierter Probe. PGDS-Test zuverlässiger, schneller und präziser als semi-quantitativer Nachweis von aTF-Bande mittels isoelektrischer Fokussierung und Tf-spezifischer Immunfixation (► [Liquor-Asialotransferrin \[aTf\]](#)).

## Literatur

Kleine TO, Damm T, Althaus H (2000) Quantification of β-trace protein and detection of transferrin isoforms in mixtures of cerebrospinal fluid and blood serum as models of rhinorrhea and otorrhea diagnosis. *Fresenius J Anal Chem* 366:382–386

---

## Liquor-Protein

T. O. Kleine

**Synonym(e)** [Liquor-Gesamt-Eiweiß](#)

**Englischer Begriff** protein in cerebrospinal fluid (CSF)

**Definition** Liquor-Protein bzw. QGesamt-Protein ist Kenngröße der Blut-Hirn-Schranken-(BHS-) bzw. Blut-Liquor-Schranken-(BLS-)Funktionsstörung in CSF ohne bzw. mit Berücksichtigung der Serumproteinkonzentration.

**Molmasse** 10 bis >1000 kDa.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** 0,5–1,0 mL CSF entzellt.

**Probenstabilität** Lagerung in sterilen Plastikröhrchen bei Zimmertemperatur 1 Tag, bei 4–6 °C <30 Tage und bei –20 °C ca. 1 Jahr.

**Analytik** *Methode 1:* Biuret-Methode (empfohlene Referenzmethode) mit 0,5 mL CSF angereichert durch Proteinfällung mit Perchlorsäure (66 g/L), zusätzliche Fällung kleiner Eiweißmoleküle (► [Akute-Phase-Proteine](#)) mit Trichloressigsäure (30 g/L) bzw. Phosphorwolframsäure (2 g in 2 mol/L H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>); dadurch werden CSF-Störfaktoren eliminiert, z. B. Glukose, Ascorbinsäure; Lösen des Sediments in 2 mol/L NaOH, Fotometrie gegen Reagenzienleerwert bei 545 nm (d = 2 cm) oder 340 nm, Nachweisgrenze 40 mg/L.

*Methode 1a:* Ohne Proteinfällung mechanisiert mit 0,080 mL CSF, Nachweisgrenze: 100 mg/L.

*Methode 1b:* Trockenchemie mit 0,01 mL CSF, Fotometrie bei 670 nm, Nachweisgrenze: 100 mg/L, mechanisiert mit Störfaktoren.

*Methode 2:* ► **Folin-Ciocalteu-Methode** mit 0,1 mL CSF: Biuret-Reaktion plus Phosphorwolframsäure-Phosphormolybdänsäure-Reagenz plus Folinreagenz (Farbbildung mit Tryptophan, Tyrosin), Fotometrie gegen Reagenzienleerwert bei 578 nm, Nachweisgrenze 25 mg/L; Störfaktor: Medikamente u. a.; Einflussgröße: Gehalt an aromatischen Aminosäuren der Proteine.

*Methode 3:* Benzethoniumchlorid-Turbidimetrie bei 505 nm mit 0,015 mL CSF, Nachweisgrenze 20 mg/L, mechanisierbar, wenige Störfaktoren z. B. Plasmaersatzmittel auf Gelatinebasis.

*Methode 4:* ► **Turbidimetrie** mit Trichloressigsäure (30 g/L) und 0,2 mL CSF bei 436 nm gegen Reagenzienleerwert, Nachweisgrenze 20 mg/L, bzw. nephelometrisch mit 0,02 mL CSF, Nachweisgrenze 100 mg/L mechanisierbar; Störfaktor: nicht abzentrifugierbare Partikel.

*Methode 5:* Pyrogallol-Rot-Molybdat-Methode bei 578, 598, 604 nm mit 0,02 (0,05) mL CSF, Nachweisgrenze 6–10 mg/L, mechanisierbar, wenige Störfaktoren.

*Methode 6:* Coomassie-Blau-Methode mit Orthophosphorsäure und 0,02 mL CSF, Fotometrie bei 578 nm, 623 nm, Nachweisgrenze 2–10 mg/L, mechanisierbar, wenige Störfaktoren.

Geforderter VK interseriell  $\leq 8\%$ , Unrichtigkeit  $\leq 11\%$ .

Allgemeiner Störfaktor: ► **Hämolysin**, Xanthochromie; Korrektur mittels Leerwert erforderlich. Allgemeine Einflussgröße: abgenommene Liquormenge. Bestimmung von QGesamt-Protein = [Liquor-Protein]/[Serum-Protein] (► **Protein, gesamt im Serum (Plasma)**).

**Konventionelle Einheit** mg/dL.

**Internationale Einheit** mg/L bzw. g/L.

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit** Faktor  $\times 10$  bzw. 0,001.

**Referenzbereich – Erwachsene** Median und 5- bis 95%-Bereich der Biuret-Methode 1:

	Ventrikelliquor (mg/L)	SOP-Liquor (mg/L)	Lumbal-Liquor (mg/L)
Gesamtprotein	114 (50–180)	200 (133–267)	325 (209–421)
QGesamtprotein $10^{-3}$	1,6 (0,7–2,5)	2,8 (1,9–3,6)	4,6 (2,3–6,2)

**Referenzbereich – Kinder** Median und 5- bis 95%-Bereich der Biuret-Methode 1:

Alter	Lumbal-Liquor (mg/L)
1. Monat	236–995
2. Monat	116–624
3. Monat	136–477
4. Monat	157–493
5.–6. Monat	102–516
7.–12. Monat	87–491
2–4 Jahre	87–291
4–6 Jahre	42–326
6–8 Jahre	65–378
8–10 Jahre	108–315
10–13 Jahre	114–344

**Interpretation** ► **Liquor-Protein** bzw. QGesamt-Protein (CSF/Serum-Protein-Konzentrationsquotient) erhöht bei geringen (450–600 mg/L), moderaten (601–1000 mg/L), schweren (1001–10.000 mg/L Liquor-Protein) Blut-Liquor-Schranken- (BLS-) / Blut-Hirn-Schranken- (BHS-) Funktionsstörungen; Schrankenzusammenbruch bei Stoppliquor ( $> 10.000$  mg/L) evtl. mit CSF-Gerinnung.

Liquor-Protein bzw. QGesamt-Protein vermindert bei Hirnatrophie, Liquorresorptionsstörungen, z. B. bei Hydrozephalus; lumbaler Liquordrainage.

**Diagnostische Wertigkeit** Liquor-Protein ist eine Kenngröße der BLS/BHS-Funktionsstörung mit 87–88 % Sensitivität bzw. Spezifität bei der Meningitisdiagnostik in Lumballiquor. Folin-Ciocalteu-Methode 2 100-mal empfindlicher als Biuret-Methode 1, beide wenig praktikabel; Störfaktoren aller Methoden sind ► **Hämolysin** und Xanthochromie. Methoden 1, 3, 4, 5, 6 mechanisierbar; Methoden 1a, 1b, 4 für Ventrikelpuben zu unempfindlich; Matrixunterschiede zwischen Kalibrator und CSF-Proben bzw. verschiedene Kalibratorproteine (z. B. Albumin, verdünntes Serum) und Reaktions- bzw. Farbstoffabsorptionsunterschiede bei Analyse einzelner Proteine können Abweichungen von 11–>27 % verursachen.

## Literatur

Kleine TO (1984) Liquor. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 2. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 947–949

## Liquor-14-3-3-Protein

T. O. Kleine

**Englischer Begriff** 14.3.3 proteins in cerebrospinal fluid (CSF)

**Definition** Name eines Proteins mit besonders saurer Wanderungsposition bei DEAE-Chromatographie und ► [Stärkegelelektrophorese](#). Ligand für Proteine in der Zelle, die dadurch Isotypenwechsel erfahren, was zum Zelltod im Zentralnervensystem (ZNS) führt. CSF-14-3-3-Isotypen sind Kenngröße für akuten Neuronenverlust, akute ZNS-Destruktion; laborunterstützte Diagnostik der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (JCD).

**Struktur** Körbchenstruktur mit 9  $\alpha$ -Helices in jedem Monomer mit 2 Bindungsstellen im Dimer (z. B. von 14-3-3  $\zeta$  und  $\tau$ ) zur Anpassung an Helix-Form von über 100 Liganden (phosphorylierte und nicht phosphorylierte Proteine). 14-3-3-Isotypen haben Chaperon-Funktion: Aktivitätserhöhung von Enzymen, z. B. Proteinkinasen, durch Konformationsänderungen, Aggregationshemmung von In-vitro-Proteinen.

**Molmasse** Monomer 27–30 kDa, Dimere mit 7 Isoformen  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\varepsilon$ ,  $\zeta$ ,  $\eta$ ,  $\sigma$ ,  $\tau/\theta$  als Homodimere oder Heterodimere mit Unterschieden in Primärstruktur;  $\beta$  ist phosphorylierte Isoform von  $\alpha$ ,  $\zeta$  phosphorylierte Isoform von  $\delta$ .

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** ZNS-14-3-3-Proteine, ca. 1 % des löslichen ZNS-Proteins, sind lokalisiert in Neuronenkörper und Fortsätzen, 14-3-3- $\gamma$ -,  $\varepsilon$ -,  $\beta$ -,  $\zeta$ -Isoformen in synaptischen Vesikeln und Membran, in einigen Gliazellen; Abgabe (z. B. durch Entleerung synaptischer Vesikel) in Interstitialflüssigkeit und CSF mit >1 % Anteil an Liquorprotein. 14-3-3-Proteine modifizieren Zellproliferation, -differenzierung, -transformation (► [Apoptose](#), Onkogenese) via transkriptionale Kontrolle, Signaltransduktion, intrazelluläres Trafficking, Regulation von Ionenkanälen.

**Funktion – Pathophysiologie** Deposition von 14-3-3-Isotyp  $\zeta$  mit sich selbst replizierendem Prion-Protein PrP<sup>Sc</sup> in diffusen ZNS-Amyloidplaques bei Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD) und neuen Variante von CJD, nicht bei anderen Demenzen, macht Beteiligung von 14-3-3-Protein (en) bei molekularen pathologischen Prozessen im CJD-ZNS wahrscheinlich, möglicherweise bei der Transformation von normalen löslichen PrP<sup>C</sup> zur wenig löslichen PrP<sup>Sc</sup>-Isoform, die Neuronenuntergang mittels Apoptose induziert; PrP<sup>Sc</sup>-Peptid aktiviert Glutamat-Rezeptorkanal von Neuronen; 14-3-3-Proteine werden kurz vor Erscheinen klinischer Zeichen und atypischer Erregungsmuster im EEG (PSWCs) in CSF nachweisbar.

Kolokalisation von  $\varepsilon$ -,  $\gamma$ -,  $\zeta$ -,  $\theta$ -Isotypen mit  $\alpha$ -Synuclein in Lewy-Körperchen im ZNS bei M. Parkinson und Hemmung der Tyrosinhydrolaseaktivität mit verminderter Dopaminproduktion.

14-3-3-Proteine in Astrozyten, Oligodendrozyten, Mikroglia, Makrophagen in Multiple-Sklerose-Plaques verhindern Apoptose von Oligodendrozyten.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Ventrikel-(V-), Subokzipital-(SOP-), Lumbal-Liquor.

**Probenstabilität** Sofort auf Trockeneis ohne Zusatz einfrieren, Lagerung bei  $-80^{\circ}\text{C}$ .

**Analytik** Quantitativer 14-3-3-Capture-Assay, der 14-3-3 an sein Phosphorylierungsregion-Peptid-Motiv im Monomer bindet; gebundenes Monomer aggregiert zu 14-3-3-Dimer, dessen freier C-terminaler Teil 226–245 mit Anti-14-3-3- $\gamma$  detektiert wird; Kreuzreaktion mit 14-3-3- $\eta$ . Nachweisgrenze Optical Density (OD): 27 OD<sub>405 nm</sub> bzw. >0,5  $\mu\text{g/L}$  14-3-3.

Semiquantitative 2-dimensionale ► [SDS-Elektrophorese](#) mit Silberfärbung und Detektion von zwei 30-kDa-Banden: p130 und p131.

Semiquantitative modifizierte Western-Blot-Technik mit Detektion von 14-3-3-Protein mittels polyklonaler Anti- $\beta$ -Isoform-Antikörper; Nachweisgrenze 4  $\mu\text{g/L}$  (► [Western blot](#)).

**Referenzbereich – Erwachsene** Semiquantitativ: negativ, keine p130- und p131-Banden bzw. 14-3-3-Banden; quantitativ: <27 OD<sub>405 nm</sub> (optical density) für 14-3-3- $\gamma$ -/ $\eta$ -Isoform in CSF.

**Referenzbereich – Kinder** S. Erwachsene.

**Indikation** Mensch: Verdacht auf transmissible spongiforme Enzephalitis (TSE): Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD; neue Variante: nvCJD), Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrom (GSS), fatale familiäre Insomnia (FFI), spinocerebellare Ataxie Typ 1 (SCA1), amyotrophe Lateralsklerose, Motoneuronen-Krankheit. Bei Schaf/Rind: Verdacht auf Scrapie, bovine spongiforme Enzephalitis.

**Interpretation** CSF-14-3-3-Isotypen in CSF nachgewiesen bei Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD) ( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\varepsilon$ ,  $\eta$ ), Alzheimer-Krankheit (AD) ( $\eta$ ), Herpes-Enzephalitis ( $\eta$ ). Modifizierte Western-Blot-Technik mit 14-3-3- $\beta$ -Immundefektion positiv bei ca. 50 % der CJD-Fälle, mit 14-3-3-Capture-Assay erhöhte Werte bei 95 % der CJD-Fälle inklusive sporadische und genetische CJD, nicht erhöht bei anderen neurodegenerativen Demenzformen mit 8 % falsch-positiven Ergebnissen; 14-3-3 erhöht bzw. positiv bei aktiver Multiple Sklerose (ca. 20 % der Fälle), seltener bei ZNS-Entzündungen (bakterielle, virale Meningitis, Neuroborreliose, transverse Myelitis, [Herpes-] Enzephalitis), hypoxischem ZNS-Schaden (akuter Insult), Subarachnoidalblutung, sekundären ZNS-Tumoren; Barbituratintoxikation, Parkinsonismus, progressive multifokale Leukenzephalopathie, Rett-Syndrom; Korrelation von CSF 14-3-3 und IgG-Index bei Multipler Sklerose.

**Diagnostische Wertigkeit** CSF-Prä-mortem-Diagnostik der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD) mit Predictive Value

<95 %, Sensitivität 90–95 %; bei CJD-Variante (nvCJD) Sensitivität 60–90 %; Sensitivität <70 % bei typischen periodischen „Sharp“- und „Slow-wave-Komplexen“ (PSWCs) im EEG; parallele CSF-Erhöhung von Destruktionsmarkern von Neuronen (CSF-NSE, CSF- $\tau$ -Proteine) und Gliazellen (► [Liquor-S100-Proteine](#)); deshalb blinde Probendiagnostik ohne klinischen Befunde nicht möglich (► [Prionen](#)). Kombiniertes 14-3-3-Protein-Nachweis mit Genanalysen zum Ausschluss von Mutationen. Günstiges Prognosezeichen bei bakterieller Meningitis: schnelle CSF-Clearance von 14-3-3-Isoform  $\beta$ .

## Literatur

Peoc'h K, Schröder HC, Laplanche JL, Ramljak S, Müller WEG (2001) Determination of 14-3-3 protein levels in cerebrospinal fluid from Creutzfeldt-Jakob patients by a highly sensitive capture assay. *Neurosci Lett* 301:167–170

## Liquorprotein-Labilitätsreaktionen

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** [Liquorprotein-Labilitätstest](#)

**Englischer Begriff** protein-turbidity tests of cerebrospinal fluid

**Definition** Heute obsolete chemische Fällungsreaktionen der Proteine im Liquor durch Zugabe von Salzen oder Säuren zum Nachweis von Verschiebungen des Globulin/Albumin (G/A)-Verhältnisses im Rahmen von akuten und chronischen Entzündungen (Meningitiden).

**Beschreibung** Verschiebungen des G/A-Verhältnisses von normal 1:4 bei akuten Entzündungen (Abnahme) und chronischen Entzündungen (Zunahme) werden je nach Test durch definierte Zugabe von Salpetersäure (► [Heller-Ringprobe](#)), Ammoniumsulfat (Liquor-Nonne-Apelt-Reaktion), Quecksilberchlorid (Weichbrodt-Reaktion), Karbolsäure (► [Liquor-Pandy-Reaktion](#)) oder (kolloidales) Mastix-Sol (Liquor-Mastix-Reaktion) durch die einsetzende Trübungsreaktion visuell qualitativ nachgewiesen. Eine semiquantitative (Stufen-)Bewertung der Trübung kann vorgenommen werden.

## Literatur

Hallmann L (1980) *Klinische Chemie und Mikroskopie*, 11. Aufl. Thieme-Verlag, Stuttgart

## Liquorprotein-Labilitätstest

- [Analytische Phase](#)
- [Liquorprotein-Labilitätsreaktionen](#)

## Liquor-p-tau-Protein

- [Liquor-tau-Protein, phosphoryliert](#)

## Liquorrhoe

- [Liquor-Fistel](#)

## Liquor-Sedimentierkammer-Verfahren

T. O. Kleine

**Englischer Begriff** Sayk's sedimentation technique of cerebrospinal fluid (CSF) cells

**Definition** Einfaches Routineverfahren zur Anreicherung von CSF-Zellen mittels Sedimentation auf Objektträger mit Zellverlusten und -denaturierung. Vorrichtung zum Absetzen von Zellen in CSF auf Objektträger.

**Einsatzgebiet** ► [Liquor-Basis-Programm](#), ► [Liquor-Spezialprogramm](#).

**Untersuchungsmaterial** >1 mL frischer Ventrikel-(V-), Subokzipital-(SOP-), Lumbal-liquor oder (subdurale) Zystenflüssigkeit. Sterile durchsichtige, Plastikröhrchen (Polypropylen) mit Verschluss. Proben bei 4 °C <1–2 Stunden lichtgeschützt gelagert.

**Instrumentierung** Liquor-Sedimentierkammer nach Sayk mit Zubehör, Färbvorrichtung für Liquorzellen (► [Liquor-May-Grünwald-Giemsas-Färbung](#)); binokulares Lichtmikroskop mit 400-facher Vergrößerung zur Durchmusterung, 800- bis 1000-facher Vergrößerung zur Differenzierung (Immersionsojektive), mechanisierte Zellzählvorrichtung, evtl. Photomikroskop zur Dokumentation.

**Fehlermöglichkeit** Degenerierung und Autolyse von CSF-Zellen in unterschiedlicher Weise während langer Sedimentier- und Trocknungszeiten bei Zimmertemperatur, weniger

im Kühlschrank; statistische Zählfehler bei bis zu 50 % und mehr nicht differenzierbaren Zellen besonders von zellarmen CSF Proben.

Relative Anreicherung von großen monozytären und granulozytären Zellen bei Verlust von kleinen lymphozytären Zellen (Verzerrung der ► [Liquor-Zellreaktionen](#)).

**Bewertung – Methodenhierarchie (allg.)** Teil von ► [Liquor-Basis-Programm](#)/► [Liquor-Spezialprogramm](#) zur Analyse von zellulären Entzündungsreaktionen, Tumorzellen, (► [Liquor-Zellreaktionen](#)); praktiziertes Routineverfahren mit mehr Probenvolumen, Zellverlusten und -denaturierungen im Vergleich zu ► [Liquor-Objektträger-Methode](#) oder ► [Liquor-Zytozentrifugen-Verfahren](#), jedoch mit der Möglichkeit von Spezialfärbungen ► [Liquor-Tumorzellen](#).

## Literatur

- Lehmitz R, Kleine TO (1994) Liquorzytologie: Ausbeute, Verteilung und Darstellung von Leukozyten bei drei Sedimentationsverfahren im Vergleich zu drei Zytozentrifugen-Modifikationen. Lab med 18:91–99
- Professor Dr. med. Dr. h. c. Johannes Sayk (28.09.1923–04.12.2005) deutscher Neurologe und Pionier der zytologischen Diagnostik der Cerebrospinal Flüssigkeit. Direktor der Abteilung für Neurologie, Universität Rostock 1961–1989. – Ehrenvorsitz des 1. Gesamtdeutschen Liquor-Symposiums 05.10.1990 in Marburg a. d. Lahn. Organisation: Prof. Dr. med. T.O. Kleine (1991) Lab med 15:29 ff
- Sayk J (1960) Cytologie der Cerebrospinalflüssigkeit. Gustav Fischer Verlag, Jena

---

## Liquor/Serum-Albumin-Quotient

► [QAlbumin](#)

---

## Liquor/Serum-Glukose-Quotient

► [QGlukose](#)

---

## Liquor/Serum-IgA-Quotient

T. O. Kleine

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

## Englischer Begriff

[QIgA](#)

**Definition** Liquor cerebrospinalis (CSF)/Serum-Quotient der IgA-Konzentration [IgA]: QIgA.

**Struktur** ► [Immunglobulin A](#).

**Molmasse** Monomer 160 kDa, Dimer 335 kDa (Immunglobulin A).

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** 1 mL native entzellte CSF (Ventrikel-, subokzipital (SOP-), Lumbal-Liquor) 1–2 Stunden alt, 0,5 mL simultan gewonnenes Blutserum, hämolysefrei.

**Probenstabilität** Lagerung bis zu 2 Monaten bei ca. 5 °C in sterilen verschlossenen Plastikröhrchen, z. B. aus Polystyrol.

**Analytik** ► [Immunnephelometrie](#).

**Referenzbereich – Erwachsene** Median, 0- bis 100-%-Bereich: Lumbal-Liquor  $0,8 (0,24–2,6) \times 10^{-3}$ , SOP-Liquor  $0,17 (0–0,77) \times 10^{-3}$ .

**Referenzbereich – Kinder** Nicht vorhanden; QIgA ist abhängig von der Blut-Hirn-Schranken- (BHS-)Funktion und damit ein Schrankenparameter, der von [Monomer-IgA + Dimer-IgA] im Serum beeinflusst wird. Dazu kommt Altersabhängigkeit von QIgA, die besonders bei Kleinkindern mit unreifer BHS-Funktion ausgeprägt ist.

**Diagnostische Wertigkeit** Erhöhte Konzentrationen von dimeren IgA bei Zentralnervensystem-Entzündungen in CSF liefern falsch-erniedrigte [IgA] und QIgA-Werte, wenn CSF-Dimer-IgA mit Monomer-IgA-Standard bestimmt wird mittels Serumstandard.

QIgA ist beeinflussbare und störanfällige Kenngröße des Liquor-Routineprogrammes, die bei der IgA-Bestimmung, intrathekal rechnerisch oder empirisch, benötigt wird. Bei Ringversuchen wird QIgA nicht zertifiziert, da in den Richtlinien der Bundesärztekammer hierzu keine Angaben gemacht werden.

## Literatur

- Kleine TO (2004) Qualitätskontrolle in der Liquordiagnostik: Anmerkungen zur Analyse von Proteinen und Interpretation von Liquor/Serum-Konzentrationsquotienten sowie zu Formeln bei der Diagnostik der Blut/Liquor-Schranken-Funktion und intrathekalen Immunglobulinproduktion. J Lab Med 28:6–13



## Liquor/Serum-IgG-Quotient

T. O. Kleine

**Synonym(e)** QIgG

**Englischer Begriff** QIgG

**Definition** Liquor cerebrospinalis (CSF)/Serum-Quotient der IgG-Konzentration [IgG]: QIgG.

**Struktur** ► [Immunglobulin G](#).

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** 1 mL native, entzellte CSF (Ventrikel, subokzipital (SOP), lumbal) 1–2 Stunden alt, 0,5 mL simultan gewonnenes Blutserum, hämolysfrei.

**Probenstabilität** Lagerung bis zu 2 Monaten bei ca. 5 °C in sterilen verschlossenen Plastikröhrchen, z. B. aus Polysterol oder Polypropylen.

**Analytik** ► [Immunnephelometrie](#), ► [Immunturbidimetrie](#); QIgG ist methodenabhängig.

**Referenzbereich – Erwachsene**

Liquor	Liquor/Serum-IgG-Quotient Median (0- bis 100%-Bereich)
Lumbal	$2,1 (1,2-3,5) \times 10^{-3}$
SOP	$1,0 \times 10^{-3}$
Ventrikel	$0,7 \times 10^{-3}$

**Referenzbereich – Kinder**

Alter	Liquor	Liquor/Serum-IgG-Quotient
Geburt bis 1 Monat	Lumbal	$4,0 \times 10^{-3}$
1–6 Jahre	Lumbal	$1,2 \times 10^{-3}$
7–15 Jahre	Lumbal	$1,3 \times 10^{-3}$

QIgG ist abhängig von der Blut-Hirn-Schranken- (BHS-) Funktion und damit ein Schrankenparameter, der von [IgG] im Serum beeinflusst wird. Dazu kommt eine Altersabhängigkeit von QIgG, die besonders bei Kleinkindern mit unreifer BHS-Funktion ausgeprägt ist.

**Diagnostische Wertigkeit** QIgG ist eine beeinflussbare und störanfällige Kenngröße des Liquor-Routineprogramms, die bei der IgG-Bestimmung, intrathekal rechnerisch oder empirisch,

benötigt wird. Bei Ringversuchen wird QIgG nicht zertifiziert, da in den Richtlinien der Bundesärztekammer hierzu keine Angaben gemacht werden.

## Literatur

Kleine TO (2004) Qualitätskontrolle in der Liquordiagnostik: Anmerkungen zur Analyse von Proteinen und Interpretation von Liquor/Serum-Konzentrationsquotienten sowie zu Formeln bei der Diagnostik der Blut/Liquor-Schranken-Funktion und intrathekalen Immunglobulinproduktion. J Lab Med 28:6–13

## Liquor/Serum-IgM-Quotient

T. O. Kleine

**Synonym(e)** QIgM

**Englischer Begriff** QIgM

**Definition** Liquor/Serum-Quotient der IgM-Konzentration [IgM]: QIgM.

**Struktur** ► [Immunglobulin M](#).

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** 1 mL native, entzellte cerebrospinale Flüssigkeit (CSF) (Ventrikel, subokzipital (SOP), lumbal) 1–2 Stunden alt, 0,5 mL simultan gewonnenes Blutserum, hämolysfrei.

**Probenstabilität** Lagerung bis zu 2 Monaten bei ca. 5 °C in sterilen verschlossenen Plastikröhrchen, z. B. aus Polystyrol.

**Analytik** ► [Immunnephelometrie](#).

**Referenzbereich – Erwachsene**

Liquor	Liquor/Serum-IgM-Quotient Median (0- bis 100%-Bereich)
Lumbal	$0,11 (0,04-0,38) \times 10^{-3}$
SOP	$<0,11 \times 10^{-3}$

**Referenzbereich – Kinder** Nicht vorhanden; QIgM ist abhängig von der Blut-Hirn-Schranken- (BHS-) Funktion und damit ein Schrankenparameter, der von [IgM] im Serum beeinflusst wird. Dazu kommt eine Altersabhängigkeit von QIgM, die besonders bei Kleinkindern mit unreifer BHS-Funktion ausgeprägt ist.

**Diagnostische Wertigkeit** Hohe Konzentrationen von Monomer-IgM in CSF liefern falsch-erhöhte [IgM] und QIgM-Werte, wenn CSF-Monomer-IgM mit Pentamer-IgM-Standard bestimmt wird mittels Serumstandard.

QIgM ist eine beeinflussbare und störanfällige Kenngröße des Liquor-Routineprogramms, die bei der IgM-Bestimmung, intrathekal rechnerisch oder empirisch, benötigt wird. Bei Ringversuchen wird QIgM nicht zertifiziert, da in den Richtlinien der Bundesärztekammer hierzu keine Angaben gemacht werden.

## Literatur

Kleine TO (2004) Qualitätskontrolle in der Liquordiagnostik: Anmerkungen zur Analyse von Proteinen und Interpretation von Liquor/Serum-Konzentrationsquotienten sowie zu Formeln bei der Diagnostik der Blut/Liquor-Schranken-Funktion und intrathekalen Immunglobulinproduktion. J Lab Med 28:6–13

## Liquor-Siderophagen

T. O. Kleine

**Synonym(e)** Hämosiderophagen im Liquor cerebrospinalis (CSF)

**Englischer Begriff** siderophages in CSF

**Definition** CSF-Makrophagen mit braun-schwarzen Hämosiderin-Granula im Zytoplasma (wahrscheinlich Hämoglobinabbauprodukt); Kenngröße für ältere Blutung (>3 Tage) bzw. alte Blutung (mehrere Monate alt) in die Liquorräume.

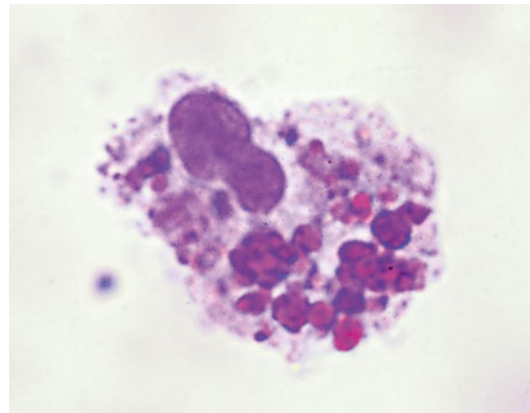
**Struktur** ▶ Siderophagen.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** >0,5 mL frischer Ventrikel-, Subokzipital-(SOP-), Lumbal-liquor oder (subdurale) Zystenflüssigkeit.

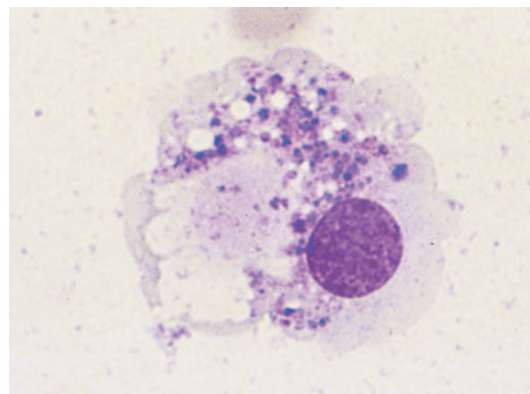
**Probenstabilität** Lagerung bei 4 °C <1–2 Stunden, lichtgeschützt.

**Analytik** Mikroskopie nach Zellanreicherung. ▶ [Liquor-Objektträger-Methode](#) (s. erste Abbildung), ▶ [Liquor-Zytozentrifugen-Verfahren](#) (s. zweite Abbildung), ▶ [Liquor-Sedimentierkammer-Verfahren](#), ▶ [Liquor-May-Grünwald-Giemsa-Färbung](#).

Liquor-Siderophagen, dargestellt mittels Liquor-Objektträger-Methode und Vitalfärbung; vitaler Makrophag einkernig mit verschiedenen großen braun-roten Granula im Zytoplasma:



Liquor-Siderophagen, dargestellt mittels Liquor-Zytozentrifugen-Verfahren und Liquor-Pappenheim-Färbung; große platte Zelle einkernig mit feinen braun-schwarzen Granula im Zytoplasma und großen und kleinen Vakuolen:



**Interpretation** Mehr als ein Siderophag im Zellpräparat beweisend für ältere Blutung  $\geq 3$  Tage in die Liquorräume, mehrere Monate nachweisbar.

**Diagnostische Wertigkeit** Sickerblutung/Blutungsrezidiv bei Siderophagen + Erythrophagen bis zu 8 Tage nach Ereignis nachweisbar.

In Melanophagen bei Melanoblastom(-Metastasen im Zentralnervensystem) feinere dunkel-braun bis grauschwarze Granula bei Pappenheim-Färbung; nach Berliner-Blau-Reaktion keine blaue Hämosiderin-Färbung.

## Literatur

Kleine TO (1980) Neue Methoden für die Liquordiagnostik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York

## Liquor-Spezialprogramm

T. O. Kleine

**Englischer Begriff** special program for cerebrospinal fluid (CSF) diagnosis

**Definition** Fakultatives Spezialprogramm der Liquordiagnostik mit zusätzlichen Kenngrößen: *Dritte* Stufe im Stufenprogramm der CSF-Diagnostik mit klinisch-chemischen Kenngrößen zur Charakterisierung von Kenngrößen des Liquor-Notfall- und Liquor-Basis-Programmes und Erweiterung der CSF-Diagnostik.

**Untersuchungsmaterial** Präanalytik ▶ [Liquor-Notfall-Programm](#), ▶ [Liquor-Basis-Programm](#), ▶ [Liquor-Drei-Gläser-Probe](#); Einfluss von Probenlagerung s. einzelne Kenngrößen.

**Analytik.** Begrenzte CSF-Probenmenge, die nicht beliebig oft gewonnen werden kann, erfordert Kenngrößenauswahl im Stufenprogramm unter Berücksichtigung von klinischer Fragestellung und Vorbefunden im Liquor-Notfall- und Liquor-Basis-Programm:

- Kenngrößen zur Charakterisierung von akuter Entzündung im ZNS: ▶ [Liquor-Polymerase-Kettenreaktion \(Liquor-PCR\)](#), ▶ [Liquor-D-Laktat](#), ▶ [Liquor-L-Laktat](#)
- Kenngrößen zur Charakterisierung von subakut-chronischer Entzündung im Zentralnervensystem (ZNS): ▶ [Liquor-IgG, oligoklonal](#), ▶ [Liquor-IgM, oligoklonal](#); ▶ [Liquor-IgA, oligoklonal](#); ▶ [Immunglobulinbestimmung, intrathekal empirisch](#), ▶ [Liquor-Antikörper, spezifischer Index](#), ▶ [Liquor-Immunglobulinklassenmuster](#), ▶ [Liquor-Leichtketten](#)
- Kenngrößen zur Charakterisierung von CSF-Zellen: ▶ [Liquor-Durchflusszytometrie \(FACS\)](#), ▶ [Liquor-B-Lymphozyten \(CD19-B-Zellen\)](#), ▶ [Liquor-CD3-T-Lymphozyten](#), ▶ [Liquor-CD4-T-\(Helfer\)-Lymphozyten](#), ▶ [Liquor-CD8-T-\(Suppressor\)-Lymphozyten](#), ▶ [Liquor-CD4/CD8-Quotient](#), ▶ [Liquor-natürliche Killerzellen \(NK-Zellen\)](#), ▶ [Liquor-Tumorzellen](#), ▶ [Liquor-Tumormarker](#)
- Kenngrößen der ZNS-Destruktion: ▶ [Liquor-Neurospesifische Enolase \(NSE\)](#), ▶ [Liquor-Glial fibrillary acidic protein \(GFAP\)](#), ▶ [Liquor-S100-Proteine](#), ▶ [Liquor-Prostaglandin-D-Synthetase](#), ▶ [Liquor-14-3-3-Protein](#); ▶ [Liquor, basisches Myeloprotein \(MBP\)](#), ▶ [Liquor-tau-Proteine, gesamt](#); ▶ [Liquor-tau-Protein, phosphoryliert](#)
- Kenngrößen von Demenzprozessen im ZNS: ▶ [Liquor-tau-Protein, phosphoryliert](#); [Liquor-Amyloid-β<sub>1-42</sub>-Peptid](#)

- Kenngrößen zum Nachweis von CSF in Flüssigkeiten: ▶ [Liquor-Prostaglandin-D-Synthetase](#), ▶ [Liquor-Asialotransferrin \(aTf\)](#), ▶ [Liquor-Glukose](#), ▶ [Liquor-Cystatin C](#)

**Referenzbereich** S. einzelne klinisch-chemische Kenngrößen des Liquor-Spezialprogramms (s. o.).

**Bewertung** Einmaligkeit der CSF-Probe und ihre begrenzte Menge erfordert optimalen Untersuchungsgang unter Evaluation der diagnostischen Effizienz der auszuwählenden Kenngrößen (bei Berücksichtigung der klinischen Fragestellung und Vorbefunde); analytische Wertung s. Reihung der Kenngrößen bei Analytik.

Bewertung einzelner Kenngrößen s. dort.

## Literatur

Kleine TO, Hackler R, Lehmitz R et al (1994) Liquordiagnostik: Klinisch-chemische Kenngrößen – eine kritische Bilanz. DG Klinische Chemie Mitteilungen 25:199–214

## Liquor-spezifische Proteine

T. O. Kleine

**Synonym(e)** [Proteine spezifisch für Liquor cerebrospinalis \(CSF\)](#)

**Englischer Begriff** proteins specifically found in cerebrospinal fluid (CSF)

**Definition** Proteine mit höherer Konzentration in CSF als im Blut-Plasma(-Serum), gleichzeitig gewonnen von Kontrollprobanden, infolge höherer Syntheserate im Zentralnervensystem (ZNS) im Vergleich zu extrazerebral.

**Bewertung** Zum Nachweis von CSF in Körperflüssigkeiten sind CSF-Proteine mit CSF/Blutserum-Konzentrationsquotienten >10 geeignet: quantitativ mit Prostaglandin-D-Synthetase (▶ [Liquor-Prostaglandin-D-Synthetase](#), ▶ [Liquor-Asialotransferrin](#)). Zur Evaluation der Öffnung von Him-Blut-Schranke (HBS) bzw. Liquor-Blut-Schranke (LBS) nach Infusion mit 1,4 mol/L Mannitol intraarteriell S100b-Protein in A.-carotis-Blut bei Zytostatikabehandlung des (ZNS) (▶ [Liquor-S100-Proteine](#)), „glial fibrillary acidic protein“ wegen fester intrazellulärer Bindung ungeeignet (▶ [Liquor-Glial fibrillary acidic protein](#)).

## Literatur

Felgenhauer K, Beuche W (1999) Labordiagnostik neurologischer Erkrankungen. Liquoranalytik und -zytologie, Diagnose- und Prozessmarker. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York

---

## Liquor-S100-Proteine

T. O. Kleine

**Englischer Begriff** CSF S100 proteins; S100; S100 protein family in cerebrospinal fluid (CSF)

**Definition** S100B-Proteine sind in CSF Kenngrößen für Destruktion von Zellen des zentralen Nervensystems (ZNS) (hauptsächlich von Astrozyten), im Serum – validiert mit anderen Zellmarkern – Kenngrößen für Multiorgandysfunktion bzw. Kenngröße für iatrogene Öffnung der Blut-Hirnschranke (BHS).

S100-Proteine sind löslich in gesättigter Ammoniumsulfatlösung.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Saure Calcium-bindende Proteine mit Monomeren S100A und S100B, Dimeren mit 21 kDa.

Vorkommen im ZNS: S100BB und S100A1B im Zytoplasma von Glia (Astrozyten), Schwann-Zellen, einigen Neuronen; extrazerebral: S100B Homo- und Heterodimere in Fettgewebe (Adipozyten), Knorpelgewebe (Chondrozyten), Epidermis und Dermis, S100A1A1 in Muskulatur.

**Halbwertszeit** Im Blutplasma ca. 60 Minuten, in CSF 6–8 Stunden.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** CSF: ca. 1 mL entzellerter Lumbal-(L-), Subokzipital-(SOP-), Ventrikel-(V-)Liquor und gleichzeitig gewonnenes venöses Serum. Kurze Lagerung bei ca. 5 °C, bei –20 °C >1 Monat, bei –80 °C länger in sterilen verschlossenen Plastikröhrchen, z. B. aus Polystyrol, fraktioniert eingefroren.

Blutserum: Als BHS-Marker ZNS → Blut: Serum aus A. carotis unmittelbar vor und nach intraarterieller Infusion von 1,4 mol/L Mannitol zur Öffnung der BHS, 45 Sekunden nach Zytostatikumapplikation, 4–6 Stunden später.

**Analytik** Immunologischer ▶ **Sandwich-Assay** mit monoklonalem Anti-S100B z. B. auf paramagnetischen Partikeln, Detektion mittels Lumineszenz (▶ **Luminex-Assay**); S100BB

und S100A1B werden detektiert, nicht S100A1; keine Interferenz mit Hämoglobin.

VK interseriell 9–13 %, Unrichtigkeit ≤3 %.

**Referenzbereich – Erwachsene** Lumballiquor Ausschlussgrenze: 0,5–6,8 µg/L mit Zunahme von ca. 1 % pro Lebensjahr.

Blutserum Ausschlussgrenze: 0,09–0,16 µg/L alters- und geschlechtsunabhängig.

**Referenzbereich – Kinder** Lumballiquor Ausschlussgrenze 2,6 µg/L.

**Diagnostische Wertigkeit** CSF: S100B-Proteine sind Destruktionskenngröße von ZNS-Zellen Astrozyten > anderen Gliazellen > Neuronen; Lumballiquor/Serum-Gradient von 40:1 geeignet für ZNS → Blut-Untersuchungen, dabei Diskriminierung von extrazerebralen S100B-Proteinen erforderlich.

Venöses Blut: Nachweis von S100B-Proteinen und ▶ **Liquor-Glial fibrillary acidic protein**-Abbauprodukt (pGFAP) für ca. 3 Wochen proportional zum Volumen des geschädigten ZNS-Gewebes (S100B-Peak später). Freisetzung von basischem Myelinprotein (BMP) aus Nervenscheiden in CSF erfolgt 1 Woche später. Bei der Evaluation von Infarktvolu- men und klinischem Outcome erscheinen in seriellen Serumbestimmungen S100B-Proteine besser geeignet als Liquor-Neuronenspezifische Enolase (NSE).

S-100B-Proteine im Blutserum sind keine spezifischen ZNS-Zellmarker: Evaluation von ZNS-Zellschaden nur zusammen mit anderen ZNS-Zellmarkern, Evaluation von peripheren Gewebe- und Organschäden mit anderen Zellmarkern.

Arteriell Blut: kurzer Anstieg von S100B-Proteinen in A.-carotis-Serum bei vorübergehender BHS-Öffnung nach Infusion mit 1,4 mol/L Mannitol, Indikator für effiziente arterielle medikamentöse ZNS-Therapie.

## Literatur

Kleine TO, Benes L, Zöfel P (2003) Studies of the brain specificity of S100B and neuro-specific enolase (NSE) in blood serum of care patients. Brain Res Bull 61:265–279

---

## Liquor-tau-Globulin

▶ **Liquor-Asialotransferrin**

## Liquor-tau-Protein, phosphoryliert

T. O. Kleine

**Synonym(e)** Liquor-p-tau-Protein

**Englischer Begriff** phosphorylated tau in cerebrospinal fluid (CSF)

**Definition** CSF-tau-Proteine sind Kenngröße spezifisch für Demenzerkrankungen mit überphosphorylierten tau-Proteinen in CSF und gleicher oder höherer Effizienz als klinische und neuropsychologische Demenz-Evaluation.

**Struktur** Basisches Protein mit bis zu 14 Arginin- und 44 Lysinresten in bis zu 6 Isoformen T1–T6 mit 55–60 kDa (► [Liquor-tau-Proteine, gesamt](#)).

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** In Neuronen und Glia-Zellen des Zentralnervensystems (ZNS) Synthese von bis zu 6 Isoformen T1–T6 durch alternatives Pro-mRNA-Spleißen von einem Gen auf Chromosom 1 mit posttranslationaler Phosphorylierung an selektierten Serin- und Threoninresten mittels „Routine“-Kinasen (► [Liquor-tau-Proteine, gesamt](#)).

Unter pathologischen Bedingungen Zunahme der Phosphorylierung anderer selektierter Ser-, Thr- und Tyr-Resten.

**Funktion – Pathophysiologie** „Paired helical filaments“ (PHFs), „neurofibrillary tangles“ (NTFs). 3 überphosphorylierte gekürzte tau-Proteine als Grundeinheit (Triplet) formen spontan unlösliche, helikal-gewundene, gepaarte Filamente von ca. 10 nm Länge („paired helical filaments“, PHFs) vermischt mit „straight filaments“ von ca. 15 nm Länge, wobei (Heparansulfat-)Proteoglykane, Aluminium, Mg, Ca, Fe eine Chaperon-ähnliche Wirkung an Samenfilamenten haben. Proteinase-resistente PHFs akkumulieren zu „neurofibrillary tangles“ (NTF) perikaryal sowie in Axonen dystrophischer Neuronen und induzieren Apoptose; hyperphosphoryliertes (holo-)tau-Protein diffundiert in CSF. Resultat: intrazelluläre Verminderung von tau-Protein → Destabilisierung von Zytoskelett mit Mikrotubuli-Dysfunktion (► [Liquor-tau-Proteine, gesamt](#)) → neuronale Malfunktion mit gestörtem vesikulären-tubulären Transport u. a. mit APP-Anhäufung → neuronaler Zelltod, eventuell Demenz.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Ventrikel-, Subokzipital-(SOP-), Lumballiquor, feste Abnahmezeiten, z. B. zwischen 10 und 12 Uhr in Polypropylen-Röhrchen in Eis in 0,5 mL Aliquots, entzellen bei  $10.000 \times g$ , 10 Minu-

ten, 4 °C, gelagert –70 bis –80 °C; zyklisches Auftauen-Frieren von Aliquots beeinflusst Ergebnisse.

**Analytik** Sandwich Enzyme-Linked Immunoassay bzw. ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#) (ELISA) mit monoklonalen Antikörpern bindet spezifisch an 1 phosphorylierte (p) Aminosäure – Thr<sub>181</sub> (p-tauThr<sub>181</sub>), Thr<sub>231</sub> (p-tauThr<sub>231</sub>), Ser<sub>199</sub> (p-tauSer<sub>199</sub>), Ser<sub>235</sub> (p-tauSer<sub>235</sub>) – oder 2 phosphorylierte Aminosäuren – Thr<sub>231</sub> plus Ser<sub>235</sub> (p-tauThr<sub>231</sub>/Ser<sub>235</sub>), Ser<sub>396</sub> plus Ser<sub>404</sub> (p-tauSer<sub>396</sub>/Ser<sub>404</sub>).

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit** Umrechnung von pg/mL in ng/L mit Faktor 1.

**Referenzbereich – Erwachsene** Referenzbereich Erwachsene für Lumballiquor:

	Liquor-tau-Protein-Konzentration (pg/mL)	Liquor-tau-Protein-Konzentration (pmol/L)
CSF-p-tauThr <sub>181</sub>	7–69	2,9–27,3
CSF-p-tauSer <sub>199</sub>	<100	0,2–1,6
CSF-p-tauThr <sub>231</sub>	<70	
CSF-p-tauThr <sub>181</sub> /Ser <sub>231</sub>	180–1100	
CSF-p-tauSer <sub>396</sub> /Ser <sub>404</sub>	<120	

**Referenzbereich – Kinder** Nicht vorhanden.

**Indikation** Alzheimer-Krankheit (AD), frontotemporale Demenz (FTD), vaskuläre Demenz (VD) mit 30–50 % der Fälle mit AD-Pathologie, Lewy-Body-Demenz (LBD), Depression, M. Parkinson (PD), progressive supranukleäre Lähmung, kortikobasale Degeneration.

**Interpretation** CSF-p-tauThr<sub>181</sub>-Protein erhöht bei AD im Vergleich zu LBD, FTD, VD, Demenz bei M. Parkinson, normal bei akutem Schlaganfall.

**Diagnostische Wertigkeit** CSF-p-tau-Protein-Test mit größerer Spezifität für Demenz-Pathologie ist weniger abhängig von Alter und Grad der kognitiven Abnahme als CSF-t-tau-Protein- und CSF-A $\beta$ <sub>1-42</sub>-Test: CSF-p-tauThr<sub>231</sub>-Test erhöht AD-Sensitivität von 58 auf 90 % bei 92 % Spezifität im Vergleich zu CSF-t-tau-Protein-Test; CSF-p-tauThr<sub>231</sub>-Test früher erhöht vor „minimal cognitive impairment“ (MIP), korreliert mit PHF-Bildung, Abnahme im AD-Verlauf; CSF-p-tauThr<sub>231</sub>/Ser<sub>235</sub> erkennt mit 65 % Sensitivität MIP-Patienten, die AD-entwickeln bei 100 % Spezifität. p-tauThr<sub>181</sub>-Protein-Test differenziert FTD von AD mit 42 % Sensitivität bei 85 % Spezifität, p-tauSer<sub>199</sub>-Protein-Test mit 79 % Sensitivität bei 85 % Spezifität.



Damit übertreffen CSF-p-tau-Protein-Tests klinische und neuropsychologische Evaluation von Demenzen mit 65–90 % diagnostischer Sicherheit in spezialisierten Zentren. Nicht standardisierte Methoden, Ausschlusswerte, Patientenkollektive machen p-tau-Protein-Bestimmung methoden- und laborabhängig.

## Literatur

Hampel H, Mitchell A, Blennow K et al (2004) Core biological marker candidates of Alzheimer's disease – perspectives for diagnosis, prediction of outcome and reflection of biological activity. *J Neural Transm* 111:247–272

---

## Liquor-tau-Proteine, gesamt

T. O. Kleine

**Synonym(e)** [Liquor-t-tau-Proteine](#); [Mikrotubulin-assoziiertes Protein tau \(MAP-tau\)](#)

**Englischer Begriff** total tau level in cerebrospinal fluid (CSF)

**Definition** CSF tau-Proteine sind Kenngröße für neuronale Degeneration im Zentralnervensystem (ZNS), unspezifisch für M. Alzheimer.

**Struktur** Basische tau-Proteine mit 6 Isoformen T1–T6 von 55–60 kDa durch alternatives Spleißen mit 3 Exons A, B, C, wenig phosphoryliert an Serin- und Threoninresten.

**Funktion – Pathophysiologie** Störungen der  $\alpha/\beta$ -Tubulin-Dimer-Bildung mittels GTP-Bindung bzw. des Mikrotubulin-Turnover setzen tau-Proteine frei und erhöhen den intrazellulären tau-Protein-Pool, aus dem bei vermehrter Durchlässigkeit der Plasmamembran tau-Proteine (mit physiologischem Phosphorylierungsmuster) extrazellulär diffundieren und in CSF vermehrt nachweisbar werden.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Ventrikel-(V-), Subokzipital-(SOP-), Lumbal-(L-)Liquor, feste Abnahmezeiten, z. B. zwischen 10 und 12 Uhr, sofortige Aliquotierung in nichtabsorbierende Röhrchen und Lagerung bei  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

CSF-tau-Proteingehalt bleibt konstant bei wiederholtem Einfrieren und Auftauen.

**Analytik** ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#) (ELISA) mit unterschiedlichen monoklonalen Fangantikörpern für **alle**

tau-Isoformen (phosphoryliert oder nicht) und C-terminal-gekürztes tau-Protein durch Bindung an nicht phosphorylierte und nicht gespleißte Bereiche der Polypeptidkette.

Nachweisgrenze 25 pg/mL, VK <13 %; Kalibrationsprobleme mit verschiedenen Standards.

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit** Umrechnungsfaktor von pg/mL in ng/L mit Faktor 1.

**Referenzbereich – Erwachsene** Im Lumballiquor altersabhängiger tau-Protein-Bereich: 9–833 pg/mL bzw. 1,3–1,7 pmol/L.

**Referenzbereich – Kinder** Nicht vorhanden.

**Diagnostische Wertigkeit** Klinische und neuropsychologische Evaluation von Demenz-Erkrankungen mit 65–90 % diagnostischer Sicherheit in spezialisierten Zentren vergleichbar mit Effizienz des tau-Protein-Tests: 57–99 % Sensitivität, 77–97 % Spezifität bei AD-Diskriminierung gegen Kontrollen.

CSF-tau-Protein nicht spezifisch für AD, da normal bis erhöht bei anderen Demenz-Erkrankungen (Vaskuläre Demenz, Lewy-Body-Demenz), Normaldruck-Hydrozephalus (NPH); stark erhöht bei Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD): Ausschlussgrenze 2130 pg/mL mit 93 % Sensitivität, 100 % Spezifität; selten erhöht bei alkoholischer Demenz, M. Parkinson, progressiver supranukleärer Lähmung, Depression. Keine deutlich verbesserte Diagnostik mit CSF-tau-Protein plus CSF- $A\beta_{1-42}$ .

Nicht standardisierte Methoden, Ausschlusswerte, Patientenkollektive machen tau-Protein-Bestimmung methoden- und laborabhängig.

## Literatur

Blennow K, Vanmechelen E (2003) CSF markers for pathogenic processes in Alzheimer's disease: diagnostic implications and use in clinical neurochemistry. *Brain Res Bull* 61:235–242

---

## Liquor-Transferrin (Tf)

T. O. Kleine

**Synonym(e)** [Transferrin im Liquor cerebrospinalis](#) (CSF)

**Englischer Begriff** CSF transferrin (Tf)

**Definition** Transferrin (Tf), Eisentransporter durch Blut-Hirn-Schranke (BHS) im Zentralnervensystem (ZNS), ist in

CSF ein Gemisch aus sialyliertem Plasma-Tf und Sialinsäurefreiem CSF-Tf (► [Liquor-Asialotransferrin](#)), das in Choroidplexus-Epithel durch Blut-Liquor-Schranke (BLS) Primärliquor zugegeben wird.

**Molmasse** ► [Transferrin](#).

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** ► [Liquor-Asialotransferrin](#) (aTf).

**Referenzbereich – Erwachsene** Lumballiquor 9–31 mg/L, Serum 2000–3600 mg/L.

**Referenzbereich – Kinder** S. Erwachsene.

**Indikation** Tf quantitativ als Kenngröße für Blut-Hirn-Schranken- (BHS)/Blut-Liquor-Schranken- (BLS)-Funktionsstörung; aTf als Kenngröße für Liquorrhoe (Rhinorrhoe, Otorrhoe).

**Interpretation** Plasma-Tf in Lumbal-Liquor erhöht bei ausgeprägten BHS/BLS-Funktionsstörungen wie bakterieller Meningitis, ZNS-Tumoren, weniger bei neuroimmunologischen Erkrankungen (multiple Sklerose, Optikusneuritis), Epilepsie, systemischer ZNS-Atrophie; erniedrigt bei verminderter Liquorproduktion in Choroid-plexus-Epithel.

**Diagnostische Wertigkeit** Geringe Validität von CSF und Plasma-Tf als BHS/BLS-Kenngröße; hohe Validität von Asialo-Tf als Liquorrhoe-Marker (► [Liquor-Prostaglandin-D-Synthetase](#), ► [Liquor-Asialotransferrin](#) Referenzwerte s. dort).

## Liquor-t-tau-Proteine

► [Liquor-tau-Proteine, gesamt](#)

## Liquor-Tumormarker

T. O. Kleine

**Englischer Begriff** tumor markers in cerebrospinal fluid (CSF)

**Definition** CSF-lösliche Protein-Substanzen aus primären Tumoren im Zentralnervensystem (ZNS) von Menschen, z. B. aus Chorionkarzinomen: Choriongonadotropin (HCG: 37,9 kDa); embryonalen Karzinomen:  $\alpha$ -Fetoprotein (AFT:

69 kDa); Zirbeldrüsentumor: carcinoembryonales Antigen (CEA: 95/170 kDa). Davon sind abzugrenzen ► [Tumormarker](#) von ZNS-Metastasen (leptomeningeal, epidural, parenchymal) von systemischen Tumoren mit 20–40 % Häufigkeit: z. B. CEA aus Kolonadenokarzinom.

**Bestimmung** Radioimmunoassay (RIA).

**Diagnostische Wertigkeit** CEA-Konzentrationen [CEA] in Ventrikel-CSF 1/5 bis 1/2 [CEA] in Lumbal-CSF indiziert wenig Blut-CEA bzw. viel Lymph-CEA, passiert durch Blut-Liquor-Schranke (BLS) bzw. CEA-Rückfluss aus Ductus-thoracicus-Lymphe in Lumballiquor (► [Liquor cerebrospinalis](#), ► [Blut-Hirn-Schranke-Funktionsteste](#)). HCG gelangt ca. 20-mal leichter in CSF, AFT wie Albumin (MG: 66,5 kDa). Tumormarker CEA zeigt ZNS-Tumor an, wenn [CEA] in CSF > [CEA] in Blutserum.

Folgerung: diagnostische Aussage von CSF-Tumormarker unsicher; ► [Liquor-Tumorzellen](#) im CSF haben eine größere Aussagekraft.

## Literatur

- Allen JC, Nisselbaum J, Epstein F et al (1979) Alphafetoprotein and human chorionic gonadotropin determination in cerebrospinal fluid. *J Neurosurg* 51:368–374
- Kleine TO (1980) Zelldiagnostik des Liquor cerebrospinalis, ein Methodenvergleich. In: Kleine TO (Hrsg) *Neue Labormethoden für die Liquordiagnostik*. G. Thieme, Stuttgart, S 76–92
- Schold SC, Wasserstrom WR, Fleisher M et al (1980) Cerebrospinal fluid biochemical markers of central nervous system metastases. *Ann Neurol* 8:597–604

## Liquor-Tumorzellen

T. O. Kleine

**Englischer Begriff** CSF tumor cells

**Definition** Mit konventioneller Liquorzytologie detektierte CSF-Tumorzellen in Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) sind Kenngrößen für Meningeosis carcinomatosa blastomatosa bzw. Meningoenzephalopathie bei Hämoblastosen (Meningeosis leucaemica), die primäre/sekundäre ZNS-Tumoren bzw. leukämische Infiltration in Zentralnervensystem (ZNS) anzeigen.

Acht Kriterien für tumorartige Zellen in CSF im Vergleich zu benignen CSF-Zellen:

- Zellpolymorphie: Isozytose oder Variation von Zellgröße > Makrophagen >20  $\mu$ m (Riesenzellen); Zellpyknose bei Leukämiezellen, Zellsynzytium, Zellverbände

- Kernpolymorphie: >1 Zellkern, hyperchrom, polyploid, Polychromasie bzw. Hyperchromasie (gesteigerte Anfärbbarkeit von Zellkern)
- Kernatypie: Kerneinkerbungen, Kernabschnürungen, Chromatinfragmentation „mit offenen Zonen“, schnurartiges Chromatinmuster bei Leukämiezellen
- Aneuploidie: Abweichung einzelner Chromosomen von normaler Zahl
- Mitotische und amitotische Teilungen mit  $\geq 0,5\%$  Häufigkeit
- Vermehrte Zahl und Größe der Nukleoli
- Gestörte Kern-Plasma-Relation mit größerem Zellkernanteil
- Basophilie des Zytoplasmas (Nukleinsäurenreichtum), Fehlen der acidophilen prinnuklearen Zone bei Lymphozyten, Zytoplasmaausstülpungen, -anhängsel, -vakuolen; Siegelringbildung von mukoiden Material

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Primäre ZNS-Tumoren metastasieren via CSF mit der Häufigkeit Medulloblastom > Glioblastom > Pinealom > Ependymom mit Tumorzellen in CSF (Meningeosis carcinomatosa blastomatosa); tertiäre Metastasen nach hämatogener Streuung und Tumorzellinfiltration in Leptomeningen mit Tumorzellen in CSF mit der Häufigkeit Bronchialkarzinom > Karzinome des Magen-Darm-Traktes > Mammakarzinom > Melanoblastom (Meningeosis carcinomatosa blastomatosa); Meningoenzephalopathie bei akuten (selten bei chronischen) Hämoblastosen mit Infiltration myeloischer/lymphatischer Zellen in Hirnhäute und Rückenmarksubstanz, davon wenige in CSF (Meningeosis leucaemica).

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Nativer Ventrikel-, Subokzipital-(SOP-) und Lumballiquor in sterilen beschrifteten Polypropylen-Röhrchen mit Verschluss und Lagerung bei 4 °C lichtgeschützt nicht älter als 1–2 Stunden; eventuell simultan gewonnenes EDTA-Vollblut.

**Analytik** ▶ [Liquor-Zytozentrifugen-Verfahren](#); ▶ [Liquor-Sedimentierkammer-Verfahren](#) bzw. mittels spezieller Techniken verifiziert: ▶ [Liquor-Durchflusszytometrie \(FACS\)](#); ▶ [Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung \(FiSH\)](#), Zellzyklusmarkierung-Indices (MIB-I), Immunphenotyping von Lymphomen.

Störgröße: artifizielle Blutbeimengung bei Leukämien, Knochenmarkkontamination.

**Referenzbereich – Erwachsene** Normale Zellgröße, Durchmesser <20 µm; Rate für mitotische und amitotische Teilungen <0,5 ‰; ca. 5 und >5 Leukozyten/µL ohne Tumorzellen/Leukämiezellen im Zellsediment.

Weniger als die Hälfte der Kriterien für tumorartige Zellen (s. o.) normal bei Zellen in CSF.

**Referenzbereich – Kinder** S. Erwachsene.

**Diagnostische Wertigkeit** Zur Diagnostik hirneigner Tumoren kann SOP- und Ventrikel-Liquor besser geeignet sein als Lumballiquor; Berücksichtigung der Blut-Hirn-Schranken-Reifung für Blutzellen bei Kindern.

Sensitivität bei hirneigenen Tumoren Liquorraum-fern 5–10 ‰; Liquorraum-nah bis 50 ‰; Artdiagnose eines Tumors selten möglich. Sensitivität bei Meningoenzephalopathie bei Haemoblastom (Meningeosis leucaemica)  $\geq 50\%$ . Bestätigung evtl. durch Biopsie.

## Literatur

Kölmel HW (1976) Atlas of cerebrospinal fluid cells. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

---

## Liquor-Xantochromie

▶ [Liquor, xanthochrom](#)

---

## Liquor-Zählkammer

▶ [Liquor-Fuchs-Rosenthal-Zählkammer](#)

---

## Liquor-Zellreaktionen

T. O. Kleine

**Synonym(e)** [Leukozyten-Reaktionen im Liquor cerebrospinalis \(CSF\)](#)

**Englischer Begriff** Reaction of white blood cells (WBC) in CSF

**Definition** Zelluläre Reaktionen in CSF, detektiert als Veränderung der relativen Anteile von lymphozytären, monozytären, granulozytären Leukozyten in % der CSF-Leukozyten, sind zelluläre Kenngrößen in CSF, die verschiedenartige Krankheitsprozesse im Zentralnervensystem (ZNS) anzeigen (▶ [Liquor cerebrospinalis](#)).

**Untersuchungsmaterial** >0,5 mL frischer Ventrikel-, Subokzipital-(SOP-), Lumbal-Liquor oder (subdurale) Zystenflüssigkeit.

**Liquor-Zellreaktionen, Tab. 1** Differenzierung und Ausbeute von Leukozyten in Lumbal-Liquor von Erwachsenen mittels 5 Verfahren A-E

Verfahren	Zellart			
	Lymphozytäre (%)	Monozytäre (%)	Makrophagen (%)	Nichtdifferenzierbare* (%) (Ausbeute in %)
A: Phasenkontrastmikroskop nativer Zellen	63–99	0–28	0–9	1 (52–74)
B: Liquor-Objektträger-Methode	79	18	3	4 (>50)
C: Zytozentrifuge Cytospin I, II (Shandon)**	70	29	1	11 (<10, <50)
D: Zytozentrifuge (Hettich) PDDA-beschichtete Objektträger**	77–91	8–22	–	15 (37–59)
E: Sedimentierkammer nach Sayk, nicht beschichtete Objektträger**	33	67	–	>25 (<10)

\*Nichtdifferenzierbare Zellen (Zellschatten) wurden bei Differenzierung nicht berücksichtigt

\*\* ▶ [Liquor-May-Grünwald-Giems-Färbung](#)

**Analytik** Präanalytik: durchsichtige, farblose Polypropylenröhrchen, steril mit Verschluss.

Probenstabilität: Lagerung bei 4 °C, <1–2 Stunden, lichtgeschützt.

▶ [Liquor-Objektträger-Methode](#), ▶ [Liquor-Zytozentrifugen-Verfahren](#), ▶ [Liquor-Sedimentierkammer-Verfahren](#), ▶ [Liquor-May-Grünwald-Giems-Färbung](#).

**Referenzbereich** Referenzbereiche von Leukozytenpopulationen in % im Lumballiquor von Erwachsenen in Abhängigkeit von Präparationstechniken A–E (Mittelwerte bzw. 5.–95. Perzentil;  $\Sigma$  aller differenzierbaren Leukozyten = 100 %); s. folgende Tab. 1.

Referenzbereiche von Leukozytenpopulationen im SOP- und Ventrikel-Liquor von Erwachsenen (Zytozentrifugen-Verfahren, Pappenheim-Färbung):

CSF	Lymphozytäre Zellen (%)	Monozytäre Zellen (%)
SOP-Liquor	80–95	20–5
Ventrikelliquor	90–100	10–0

$\Sigma$  aller differenzierbaren Leukozyten = 100 % ohne Berücksichtigung von liquorraumbegrenzenden Zellen

**Bewertung** Ausreichende Validität der Leukozyten-Differenzierung im Lumbal-Liquor, der Zellausbeuten, der differenzierten Zellen und nicht differenzierten Zellen:

- Zelluläre Kenngröße von *akuter ZNS-Entzündung*: granulozytäre Reaktion mit segmentkernigen und stabförmigen granulozytären Leukozyten bei  $\geq 50$  % der differenzierten CSF-Leukozyten
- Zelluläre Kenngröße von *subakuter ZNS-Entzündung*: lymphozytäre Reaktion mit kleinen, großen und transformierten (lymphoiden) lymphozytären Zellen bei  $> 80$  % der differenzierten CSF-Leukozyten
- Zelluläre Kenngröße von *meningealer Reizung*: monozytäre Reaktion mit monozytären, aktivierten monozytären Zellen und Makrophagen bei  $> 40$  % der differenzierten CSF-Leukozyten

- Zelluläre Kenngröße von *streuendem Prozess im ZNS*: Zellen der granulozytären, lymphozytären und monozytären Reaktion zu etwa gleichen Teilen (gemischtzellige Reaktion auch bei sich wiederholenden Reizeinwirkungen im ZNS)
- Zelluläre Kenngröße von *Fremdkörperreaktion im ZNS*: eosinophile Granulozyten bis zu  $> 50$  % der differenzierbaren CSF-Leukozyten (eosinophile Reaktion)
- Zelluläre Kenngröße von *neuroimmunologischen Reaktionen im ZNS*: Plasmazellen und große, transformierte (lymphoide) neben kleinen lymphozytären Zellen (plasmazelluläre Reaktion) bis zu  $> 80$  % der differenzierbaren CSF-Leukozyten
- Zelluläre Kenngröße von *Gewebeabbau im ZNS*: monozytäre Reaktion mit Speicherzellen (Lipophagen, Siegelring-Zellen u. a.)
- Zelluläre Kenngrößen von *Blutungen in die Liquorräume* ▶ [Liquor-Erythrophagen](#), ▶ [Liquor-Siderophagen](#)
- Zelluläre Kenngröße von *Tumoren in ZNS* ▶ [Liquor-Tumorzellen](#)

## Literatur

Lehmitz R, Kleine T O (1999) Routine cytodiagnosis and immunocytoanalysis in cerebrospinal fluid (CSF). In: Melo E (ed) XX World Congress of Pathology and Laboratory Medicine. IV Mercosil, XXXIII Brazilian III Laboratory Management. Monduzzi Editore International Proceedings Division, Bologna, S 157–161

## Liquor-Zellzählung, mechanisiert

T. O. Kleine

**Englischer Begriff** mechanized counting and differentiation of cerebrospinal fluid (CSF) cells

**Definition** Mechanisierte Zählung und Differenzierung von nativen CSF-Zellen in Hämatologie-Analysern mittels Streuung am Laserstrahl oder elektrischer Impedanzmessung und chemischer Zellpräparation oder Fluoreszenz-Durchflusssytemetrie von Kern-gefärbten CSF-Zellen mit erhöhter Sensitivität in offenen Systemen durch Vermehrung des Proben volumens. Fluorescence-activated cell sorting (FACS) zu gleichzeitiger Färbung, Analyse und Sortierung von lebenden Leukozyten.

**Physikalisch-chemisches Prinzip** ▶ [Liquor-Durchflusssytemetrie \(FACS\)](#).

**Untersuchungsmaterial** Präanalytik: durchsichtige, farblose Polypropylen-Röhrchen steril mit Verschluss.

Probenstabilität: lichtgeschützt bei 4 °C <1–2 Stunden gelagert.

Entnahmebedingungen: >0,5 mL frischer Ventrikel-, Subokzipital-(SOP-), Lumbal-Liquor oder (subdurale) Zystenflüssigkeit.

**Praktikabilität – Automatisierung – Kosten** Schnellere praktikablere Zellzählung mit größerem Probenvolumen ( $\geq 100 \mu\text{L}$ ) als mit zeitaufwendiger Kammerzählung (10–20  $\mu\text{L}$ ) bei vergleichbar hohen VK bei niedrigen und hohen Zellzahlen (30–90 % bzw. <10 %); hohe Anschaffungs- und Unterhaltungskosten von Hämatologie-Analysern.

**Bewertung – Methodenhierarchie (allg.)** Referenzwerte für Leukozyten und Erythrozyten in CSF ▶ [Liquor-Zellzählung, mikroskopisch](#); Leukozytenzählung geeignet im ▶ [Liquor-Notfall-Programm](#), Erythrozytenzählung und Leukozytendifferenzierung in geschlossenen Hämatologie-Analysern für zellarme CSF-Proben zu unempfindlich.

## Literatur

Kleine TO (1991) Mechanisierte Zählung und Differenzierung von Liquorzellen. Lab Med 15:51–59

## Liquor-Zellzählung, mikroskopisch

T. O. Kleine

**Synonym(e)** [Kammer-Zellzählung mit Liquor \(CSF\)](#)

**Englischer Begriff** cell counting of cerebrospinal fluid (CSF)

**Definition** Visuelle Zählung und Differenzierung von Leukozyten und Erythrozyten in CSF mittels geeichteter Zählkammer.

**Physikalisch – chemisches Prinzip** Visuelle Zellzählung mit Diskriminierung von Leukozyten und Erythrozyten nach Zellgröße, Form, Zellkern sowie Leukozytendifferenzierung in monokleäre und polynukleäre Zellen mittels Beschaffenheit des Zellkerns, Kern/Zytoplasma-Verhältnis und Zytoplasmabeschaffenheit.

Verbesserung der Leukozyten-/Erythrozytenspezifität

- durch Zellkernanfärbung der Leukozyten mit Vitalfarbstoffen (Liquorzellvitalfärbung),
- durch Erythrozytenlyse mit verdünnter Essigsäure (1–3 mL Eisessig in 100 mL Aqua dest.).

**Untersuchungsmaterial** Präanalytik: Durchsichtige, farblose Polypropylen-Röhrchen, steril mit Verschluss.

Probenstabilität: Lagerung bei 4 °C, <1–2 Stunden, lichtgeschützt.

Entnahmebedingungen: 0,5 mL frischer Ventrikel-, Subokzipital-(SOP-), Lumbal-Liquor oder (subdurale) Zystenflüssigkeit.

**Instrumentierung** Geeichte Fuchs-Rosenthal-Zählkammer, Eppendorf-Mikropipetten und -Reaktionsgefäße für Liquor-Zellzählung mit Vitalfärbung, Mikroskop mit 40-facher Vergrößerung (Objektiv), ca. 400-fache Endvergrößerung.

**Praktikabilität – Automatisierung – Kosten** Schnelles, einfaches, manuelles Verfahren ohne großen technischen Aufwand bei geringer Probenzahl kostengünstig im Vergleich zu ▶ [Liquor-Zellzählung, mechanisiert](#).

**Bewertung – Methodenhierarchie (allg.)** Mikroskopische Liquor-Zellzählung ist Teil von ▶ [Liquor-Notfall-Programm](#), ▶ [Liquor-Basis-Programm](#) und kann mechanisiert werden (▶ [Liquor-Zellzählung, mechanisiert](#)); s. Tabelle.

Referenzbereiche für frische Cerebrospinalflüssigkeit (1–2 Stunden alt):

Leukozyten	Liquor			
	Erwachsene	Lumbal- (pro $\mu\text{L}$ )	Subokzipital- (pro $\mu\text{L}$ )	Ventrikel- (pro $\mu\text{L}$ )
		0–5	0–3	0–1
Kinder (Alter)	Lumbal-Liquor (pro $\mu\text{L}$ )			
1. Monat	1–27			
2. Monat	0–6			
3. Monat	0–6			
4. Monat	0–9			
5.–6. Monat	0–11			
7.–12. Monat	0–5			
2.–16. Jahr	0–9			

Erythrozyten 0/ $\mu\text{L}$  CSF; <50/ $\mu\text{L}$  CSF gering artifiziell blutig



## Literatur

Kleine TO (1984) Liquor. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 2. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 939–940

---

## Liquor-Zentrifugationsverfahren

► [Liquor-Zytozentrifugen-Verfahren](#)

---

## Liquor-Zytozentrifuge

► [Liquor-Zytozentrifugen-Verfahren](#)

---

## Liquor-Zytozentrifugen-Verfahren

T. O. Kleine

**Englischer Begriff** cerebrospinal fluid (CSF) cytocentrifugation

**Definition** Anreicherung zellarmer nativer CSF-Proben mittels Zentrifugalkraft auf Objektträgern in Spezialzentrifuge zur Zellanalyse.

**Physikalisch – chemisches Prinzip** Anreicherung von nativen CSF-Zellen durch Zentrifugationskraft (bis 200 g tolerierbar für native CSF-Zellen) mittels:

- Shandon-Zytozentrifuge Cytospin I, II vertikal auf Objektträger bei 50–80 g (800–1000 rpm) für 6–10 Minuten von  $\leq 400\text{-}\mu\text{L}$ -Aliquot von nativer CSF (keine entzellte CSF);
- Hettich-Zytozentrifuge: Vorzentrifugation der gesamten CSF-Probe mit  $\leq 50$  Leukozyten/ $\mu\text{L}$  20 Minuten bei 220 g zur Gewinnung von zellfreiem Überstand und Zellsediment; Resuspension des Zellsedimentes mit entzelltem Liquor zu 200- $\mu\text{L}$ -Zellportionen + 50  $\mu\text{L}$  steriles Medium mit Rinderserumalbumin (50 g/L Endkonzentration) und Antibiotikazusatz (bei  $> 50$  Leukozyten/ $\mu\text{L}$  200  $\mu\text{L}$  native CSF-Probe + 50  $\mu\text{L}$  Medium ohne Anreicherung). Anheften der CSF-Zellen auf Polykationen-beschichteten Objektträgern vertikal 5 Minuten bei 220 g; Abpipettieren von 200  $\mu\text{L}$  Überstand, Trockenzentrifugation von  $< 50$   $\mu\text{L}$  Rest auf Filterpapier 1 Minute  $800 \times g$ .

Resultat: luftgetrocknete, abgeflachte CSF-Zellen ohne alkohollösliches Material nach Alkoholfixation, Darstellung mittels ► [Liquor-May-Grünwald-Giemsä-Färbung](#).

**Untersuchungsmaterial**  $> 0,5$  mL frischer Ventrikel-, Subokzipital-(SOP-), Lumbal-Liquor oder (subdurale) Zystenflüssigkeit. Lichtgeschützt in durchsichtigen, farblosen Polypropylenröhrchen steril bei  $4\text{ }^\circ\text{C}$   $< 1\text{--}2$  Stunden gelagert.

**Instrumentierung** Polykationen-beschichtete Objektträger, beschichtet mit Poly-Dimethyl-Diallyl-Ammoniumchlorid (PDDA ca. 100 kDa); entfettete Objektträger 45 Minuten in wässriger PDDA-Lösung (0,4–1,0 g/L) inkubieren, spülen mit Aqua dest., Lufttrocknen) oder Poly-L-Lysin. Zytozentrifuge mit Zubehör von Shandon Cytospin I, II bzw. von Hettich mit Ausschwingrotor.

**Bewertung – Methodenhierarchie (allg.)** Teil von ► [Liquor-Basis-Programm](#) zur Analyse von Entzündungsreaktionen, Tumorzellen, Liquor-Zellreaktionen; praktikables Routineverfahren mit hohen Ausbeuten differenzierbarer CSF-Zellen in weniger Probenvolumen als mit ► [Liquor-Sedimentierkammer-Verfahren](#) mit hohen Zellverlusten und -denaturierungen; Möglichkeit von Spezialfärbungen (► [Liquor-Tumorzellen](#)).

## Literatur

Lehmitz R, Kleine TO (1994) Liquorzytologie: Ausbeute, Verteilung und Darstellung von Leukozyten bei drei Sedimentationsverfahren im Vergleich zu drei Zytozentrifugen-Modifikationen. Lab Med 18:91–99

---

## Liquor- $\gamma$ -trace-Protein

► [Liquor-Cystatin C](#)

---

## LIS

► [Labor-EDV](#)

---

## LISS

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

**Synonym(e)** [Lösung mit geringer Ionenstärke](#)

**Englischer Begriff** low ionic strength solution

**Definition** LISS bezeichnet eine Lösung mit geringerer Ionenstärke als physiologischer NaCl-Lösung. LISS-Reagenzien wurden in der experimentellen Forschung zur Verbesserung des Agglutinationsverhaltens von Erythrozyten entwickelt und enthalten neben NaCl häufig auch Zucker- und Glycerinanteile. Lösungen mit geringer Ionenstärke werden in der immunhämatologischen Diagnostik eingesetzt, um Reaktionen von Antikörpern mit ihren korrespondierenden Antigenen auf Erythrozyten zu verstärken.

**Funktion** Die Ionenstärke einer Lösung beeinflusst wesentlich die physikochemische Bedingung, unter der die Bindung eines Antikörpers an das Erythrozytenantigen erfolgt. Sie bestimmt das Maß für die elektrische Ladung auf der Oberfläche von Zellen und Makromolekülen. So besitzen Erythrozyten eine hohe negative Ladung, die eine spontane ▶ **Agglutination** (Aggregation) verhindert. In einer Suspension lagern sich Kationen an die negativ geladenen Erythrozytenoberfläche und bilden so eine diffuse Ionenwolke/Scheroberfläche, die gleichförmig den Erythrozyten umgibt. Die effektive Ladung der Erythrozytenoberfläche kann als ▶ **Zetapotenzial** gemessen werden und ist für die elektrostatische Abstoßung zwischen den einzelnen Erythrozyten verantwortlich.

Im LISS-Milieu einer Erythrozytensuspension verringert sich die Kationenwolke, die den Erythrozyten umgibt, und erleichtert somit in der ersten Phase einer Agglutination die Wechselwirkung zwischen elektropositivem Antikörper und den negativ geladenen Erythrozyten. Zudem reduziert die Adsorption des Antikörpers an den Erythrozyten weiter die negative Ladung des Erythrozyten/das Zetapotenzial und beschleunigt die zweite Phase der Agglutination. Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass durch eine Reduzierung der Ionenstärke (LISS-Effekt) die erste Phase der Agglutination, die Anlagerung des Antikörpers an das entsprechende Antigen (z. B. Anti-D mit RhD-positiven Erythrozyten), um das 1000-Fache im Vergleich zu physiologischer Kochsalzlösung erhöht werden kann.

Die zweite Phase einer Agglutination entscheidet, ob die Erythrozyten nach Adsorption des Antikörpers direkt agglutinieren (häufig bei Antikörpern der Immunglobulinklasse IgM) oder erst nach Zusatz von ▶ **Antiglobulinserum** (Coombs-Test).

## Literatur

- Bundesärztekammer (2005) Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie), Aufgestellt gemäß Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut, Zweite Richtlinienanpassung 2010, Deutscher Ärzteverlag, Köln
- Eckstein R, Zimmerman R (2015) Immunhämatologie und klinische Transfusionsmedizin, 7. Aufl. Urban & Fischer/Elsevier Verlag, München

- Kiefel V (Hrsg) (2010) Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik, 4. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York
- Klein HG, Anstee DJ (2014) Blood transfusion in clinical medicine, 12. Aufl., first edition by Mollison. Blackwell, London

---

## Listengenerator

O. Colhoun

**Englischer Begriff** listings generation program

**Definition** Definitionsdatei der Labor-EDV für die Steuerung der Befundausgabe, Definition und Formatierung der Befunde.

**Beschreibung** Listengeneratoren sind Textdateien, die im proprietären Format des ▶ **Labor-EDV**-Systems oder in standardisierter Syntax wie ▶ **XML** den Inhalt (Datenfelder, Textzeilen) und das Layout der Laborbefunde definieren (Einzel- oder Kumulativbefund, Anordnung der Patienten- und Labordaten).

---

## Listeria monocytogenes

W. Stöcker

**Englischer Begriff** Listeria monocytogenes

**Klassifikation** Familie: *Listeriaceae*; Gattung: *Listeria* (*L.*); Spezies: *L. monocytogenes*, *L. ivanovii*, *L. seeligeri*, *L. welshimeri*, *L. innocua*, *L. grayi*, *L. rocourtiae*.

**Beschreibung des Erregers** Die Gattung *Listeria* umfasst diverse Arten, von denen nur *Listeria monocytogenes* humanpathogene Bedeutung hat, sehr selten *Listeria ivanovii* oder *seeligeri*. *Listeria monocytogenes* lässt sich in 13 Serovaren subdifferenzieren. Hauptsächlich die Serovaren 1/2a, 1/2b und 4b sind mit Erkrankungen des Menschen assoziiert.

Listerien sind kurze, bewegliche (bis 28 °C), aerobe oder fakultativ anaerobe, grampositive Stäbchenbakterien. Sie sind unbekapselt, bilden keine Sporen und sind in der Lage, sich fakultativ intrazellulär zu vermehren. Ihre Befähigung, auch bei 4 °C zu wachsen, wird zur selektiven Anreicherung ausgenutzt.

**Erkrankungen** Listerien sind anspruchslose Bakterien, die überall in der Umwelt vorkommen. Das Wirtsspektrum ist breit gefächert. *L. monocytogenes* ist ein fakultativ-

pathogener Keim, sowohl für Tiere (Haus- und Wildtiere, Nager, Vögel, Reptilien, Fische, Krustentiere, Arthropoden etc.) als auch für Menschen. Die Übertragung erfolgt in erster Linie über kontaminierte Lebensmittel, wie Kohl, Salat, Produkte aus Rohmilch, Fleisch und Fisch. Obwohl Listerien weit verbreitet sind, kommt es selten zur manifesten Listeriose, die besonders für Schwangere und deren ungeborene Kinder (koninatale Listeriose), Neugeborene, immunsupprimierte und alte Menschen dramatische Folgen haben kann. Beruflich Exponierte wie Metzger oder Tierärzte unterliegen ebenfalls einem erhöhten Infektionsrisiko. Neben uncharakteristischen Allgemeininfektionen, Enteritis und lokalen Wundinfekten kann es zu schweren Verläufen mit Meningitis, Enzephalitis und Sepsis kommen. Infektionen in der Schwangerschaft können zu Fehl-, Früh-, Mangel- und Totgeburten führen. Im Jahr 2015 wurden vom Robert Koch-Institut 662 Listeriosefälle registriert. Darunter waren 22 Schwangerschafts-Listeriosen, bei denen 5 Kinder starben. Die Gesamt-Letalität lag bei 7 %.

Der Kontakt mit Listerien lässt sich nicht generell vermeiden, sie vermehren sich in Biofilmen auf der Oberfläche diverser Lebensmittel, auch bei Kühlschranktemperatur. Das Risiko einer Infektion kann jedoch durch Einhaltung hygienischer Standards bei der Lebensmittelherstellung minimiert werden. Für Risikopatienten gilt, vor dem Verzehr rohes Gemüse besonders gründlich zu waschen und auf den Genuss tierischer Rohprodukte wie Rohmilch, Rohmilchkäse, Salami, Mett, Meeresfrüchte zu verzichten.

Listerien sind empfindlich gegen diverse Antibiotika wie Amoxicillin, Aminoglykoside, Erythromycin, Co-Trimoxazol; unwirksam sind Cephalosporine und Fluorchinolone. Aufgrund der unklaren Symptomatik beginnt die Therapie aber oft zu spät. Zudem können sich die Bakterien teilweise dem Angriff der Antibiotika entziehen, indem sie sich im Wirt intrazellulär vermehren. Die Infektabwehr findet vornehmlich T-Zell-vermittelt und durch Makrophagen statt.

**Analytik** Der Direktnachweis von Listerien in Patientenproben durch molekularbiologische Techniken (z. B. ► **PCR (Polymerase-Kettenreaktion)**) ist möglich, in der Hauptsache werden jedoch kulturelle Nachweissysteme eingesetzt. Im Phasenkontrastmikroskop erkennt man die Listerien an ihrer taumelnden Beweglichkeit. Es können Ausstriche angefertigt und durch Gramfärbung dargestellt werden. Die anspruchlosen Bakterien lassen sich unkompliziert auf Blut- und selektiven Nährböden züchten. Eine Kälteanreicherung bei Proben mit Begleitflora ist sinnvoll. Die isolierten Stämme werden biochemisch charakterisiert und typisiert: *L. monocytogenes* lässt sich von anderen Listerien-Spezies durch das Zuckerwertungsmuster (Rhamnose +, Xylose –) und den positiven CAMP-Test differenzieren.

Nur *L. monocytogenes* zeigt eine  $\beta$ -Hämolyse auf Blutagar und ist positiv im CAMP-Test gegen einen  $\beta$ -Hämolysin-

produzierenden *Staphylococcus aureus* (stark) und gegen *Rhodococcus equi* (schwach). Die  $\beta$ -Hämolyse gilt als wichtiges Pathogenitätsmerkmal, Lysteriolysin als Virulenzfaktor. Eine Einteilung in Serovare wird mit oligoklonalen spezifischen Antikörpern gegen O- und H-Antigene durchgeführt. Die Feintypisierung von Isolaten ist mit molekularbiologischen Verfahren schnell und sicher möglich.

Die Serumantikörper können mittels Widal-Reaktion, Komplementbindungsreaktion, indirekter Immunfluoreszenz (► **Immunfluoreszenz, indirekte**) und anderen Methoden bestimmt werden, was aber diagnostisch wenig hilft.

#### **Untersuchungsmaterial – Probenstabilität Ausstrich und**

**Kultur:** Blut, Liquor, Amnionflüssigkeit, Mekonium, Biopsiematerial und Eiter, Vaginalsekret. Stuhlproben sind weniger geeignet, da Listerien auch bei Gesunden (ca. 10 %) vorkommen können. Listerien stellen angesichts ihrer Umweltstabilität keine besonderen Bedingungen an Probenahme, Transport und Lagerung. Probenmaterial kann bei 4 °C transportiert und bis 24 Stunden gelagert werden.

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

**Diagnostische Wertigkeit** Der PCR-Direktnachweis hat sich hauptsächlich zur Identifizierung von Listerien in Lebensmitteln und Umweltproben etabliert. Als möglicher Erreger von Meningitis, Enzephalitis, Sepsis oder intrauterinen Infektionen in der Schwangerschaft sollte *Listeria monocytogenes* kulturell identifiziert und ein Antibiogramm für die antibiotische Therapie erstellt werden. Die Serologie spielt für die Diagnose allenfalls eine untergeordnete Rolle. Meldepflichtig nach § 7 IfSG.

#### **Literatur**

- Hof H (2009) *Listeria* spp. In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (Hrsg) Mikrobiologische Diagnostik, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart/New York, S 364–368
- Robert Koch Institut, Berlin (2016) Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015, Robert Koch-Institut, Berlin, S 146–151

---

## **Lithium**

D. Meißner und T. Arndt

**Englischer Begriff** lithium

**Definition** Lithium (chemisches Symbol: Li) gehört zu den Alkalimetallen. Es hat die Ordnungszahl 3. Für den Menschen ist es ein nicht essenzielles Ultrapurenelement (► [Ultrapurenelementen](#)).

**Struktur** Lithium liegt im Organismus in der Oxidationsstufe +1 vor.

**Molmasse** Relative Atommasse 6,941.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Lithium wird bei oraler Gabe fast vollständig resorbiert. Die physiologische Lithiumkonzentration des Serums liegt bei 0,1–0,3 µmol/L. Unter Lithiumtherapie wurden Serumspitzenkonzentration nach ca. 1–2 Stunden, bei Retardpräparaten nach ca. 5 Stunden beobachtet. Die Ausscheidung erfolgt zu 95 % über die Nieren. Sie ist von der Natriumkonzentration abhängig, da beide Elemente bei der Rückresorption konkurrieren. Physiologische Lithiumkonzentrationen im Urin lagen zwischen 1–7 µmol/L. Ca. 97 % einer Lithiumdosis wurden innerhalb von 10 Tagen ausgeschieden (Baselt 2014).

**Halbwertszeit** Halbwertszeit 16–24 Stunden, nach Schulz et al. (2012) 8–50 Stunden für biologische Effekte bzw. 16–78 Stunden als terminale Halbwertszeit, nach Baselt (2014) sinkt die Plasmakonzentration innerhalb der ersten 20 Stunden mit einer Halbwertszeit von ca. 5 Stunden und in den folgenden 6 Tagen von 17–24 Stunden.

**Funktion – Pathophysiologie** Beim Menschen konnte für Lithium, im Gegensatz zum Tier, bisher keine essenzielle Funktion gefunden werden. Lithium hat vorrangig als Therapeutikum Bedeutung. Indikationen sind die Prophylaxe und Therapie manischer Schübe, die Prophylaxe depressiver Erkrankungen und der Clusterkopfschmerz (Horton-Neuralgie). Über die Wirkung des Lithiums bestehen verschiedene Theorien, der Mechanismus ist noch nicht vollständig geklärt.

Die unerwünschten Nebenwirkungen sind vielfältig. Bei Langzeittherapie wird die Kontrolle der Nieren- und der Schilddrüsenfunktion empfohlen. In den ersten 4 Monaten der Schwangerschaft, zur Zeit der Geburt und in der Stillzeit darf Lithium nicht angewendet werden. Da die Ausscheidung des Lithiums vorwiegend renal erfolgt, können bei eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. auch bei älteren Menschen) und der damit verbundenen Lithiumretention bereits unter niedrigen Dosierungen hohe Lithiumserumkonzentrationen mit toxischen Wirkungen auftreten.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Serum, Plasma. Blut 12 Stunden nach letzter Gabe bzw. unmittelbar vor nächster Gabe nehmen. Keine Lithiumheparinat-Röhrchen.

**Probenstabilität** Vollblut: 1h (Diffusion in die Erythrozyten), Serum: 22°C 1 Tag, 4°C 7 Tage, -22°C 6 Monate (Guder 2005).

**Präanalytik** Keine besondere Patientenvorbereitung nötig.

**Analytik** Flammenphotometrie, Atomabsorptionsspektrometrie und ionensensitive Elektroden.

**Konventionelle Einheit** mg/L.

**Internationale Einheit** mmol/L.

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit** mmol/L = 0,144 × mg/L, mg/L = 6,941 × mmol/L.

**Referenzbereich – Erwachsene und Kinder** s. o., diagnostisch ohne Bedeutung, da gewöhnlich nur zum therapeutischen Drug Monitoring bestimmt.

**Indikation** Therapeutisches Drug Monitoring.

**Interpretation** Während Lithiumtherapie ist die Kontrolle der Lithiumkonzentration im Serum erforderlich. Kontraindikationen für die Lithiumtherapie sind Niereninsuffizienz, schwere Herzfunktionsstörungen, ein gestörter Natriumhaushalt, die ersten 4 Monate der Schwangerschaft, die Zeit um die Geburt und Stillen.

Der therapeutische Bereich ist streng begrenzt und liegt, abhängig von der Erkrankung, zwischen 0,4–1,2 mmol/L. Toxische Wirkungen sind bereits ab einer Serumkonzentration von ca. 2 mmol/L zu erwarten. Nach Schulz et al. (2012) wurden komatös-letale Konzentrationen schon ab 2 mmol/L beschrieben, nach anderen Quellen gelten 4 mmol/L als potenziell letal.

Ältere Menschen haben im Durchschnitt ein vermindertes Verteilungsvolumen und eine reduzierte renale Clearance mit einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit des Lithiums. Abhängig von der Schwere der Nierendysfunktion kann eine Reduktion der Dosis um 50–75 % im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion erforderlich sein.

Der BAR-Wert (Urin) beträgt 50 µg/L (BAT-Liste in DFG 2017).

## Literatur

- Baselt RC (2014) Disposition of toxic drugs and chemicals in man, 10. Aufl. Biomedical Publications, Seal Beach
- DFG (2017) Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 53. MAK- und BAT-Werte-Liste 2017. Wiley-VCH, Weinheim
- Guder WG, Nolte J (2005) Das Laborbuch für Klinik und Praxis. Urban & Fischer, München/Jena, S 813

- Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A (2012) Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. Crit Care 16:R136
- Schümann K, Hunder G, Adam O (2002) Lithium. In: Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K (Hrsg) Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York, S 244–246

---

## Lithocholsäure

- ▶ Gallensäuren

---

## Lloyds-Reagenz

- ▶ Fullererde

---

## L/M-Quotient

- ▶ Laktulose-Mannitol-Test

---

## L/M-Test

- ▶ Laktulose-Mannitol-Test

---

## Local area network

- ▶ LAN

---

## LOCI-Assay

- ▶ Luminescent Oxygen Channeling Immunoassay

---

## Locking

O. Colhoun

**Definition** Sicherheitsmaßnahmen eines Labor-EDV-Systems, um bei simultaner Arbeit mehrerer Benutzer fehlerhafte Daten zu vermeiden, die durch gleichzeitigen Zugriff auf denselben Datensatz entstehen können.

---

## Lock-Masse

B. Güssregen

**Englischer Begriff** Lock Mass

**Beschreibung** Bei der Präzisionsmassenbestimmung in der Massenspektrometrie wird zur internen Massenkalisierung ein interner Standard mit bekannter Molmasse (Lock-Masse) zugesetzt.

---

## Logarithmische Normalverteilung

- ▶ Log-Normalverteilung

---

## Logarithmische Transformation

- ▶ Transformation, Log-

---

## Logical Observation Identifiers Names and Codes

- ▶ LOINC

---

## Logistische Regression

- ▶ Regression, logistische

---

## Logistische Transformation

- ▶ Transformation, logistische

---

## Logit-Transformation

- ▶ Transformation, logistische



## Log-Normalverteilung

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

**Synonym(e)** Logarithmische Normalverteilung

**Englischer Begriff** log normal distribution; logarithmic normal distribution

**Definition** Die Messergebnisse in der Grundgesamtheit entstammen einer Log-Normalverteilung, wenn die logarithmierten Messergebnisse normalverteilt sind.

**Beschreibung** Der große Beliebtheitsgrad der [Normalverteilung](#) in der angewandten Statistik begründet sich unter anderem darin, dass die Normalverteilung als Voraussetzung für die Durchführung vieler statistischer Tests ([Test, statistischer](#)) sowie zur Berechnung von Konfidenzintervallen (s. [Konfidenzintervall](#)) benötigt wird. Allerdings sind im Bereich der Biowissenschaften viele Merkmale (s. [Merkmal](#)) nicht symmetrisch, sondern rechtsschief verteilt. In diesen Fällen ist es häufig möglich, durch eine Log-Transformation ([Transformation, Log-](#)) der Messergebnisse eine angenäherte Normalverteilung der logarithmierten Messergebnisse zu erhalten. Die gemäß dieser Log-Transformation veränderten ursprünglichen Messwerte werden als log-normalverteilt (logarithmisch normalverteilt) bezeichnet.

### Literatur

Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

## LogP

B. Güssregen

**Synonym(e)** *n*-Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient

**Englischer Begriff** logP

**Definition** *n*-Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient einer chemischen Verbindung.

**Beschreibung** Der *n*-Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient logP ist ein dimensionsloser Verteilungskoeffizient, der den Logarithmus des Verhältnisses der Konzentrationen einer Che-

mikalie in einem Zweiphasensystem aus 1-Oktanol und Wasser angibt ( $\log c_{\text{Oktanol}}/c_{\text{Wasser}}$ ). Dieser Wert kann entweder gemessen oder berechnet werden. Bei dem berechneten Wert spricht man vom clogP („computed logP“). Der logP oder clogP ist ein Maß für die Hydrophilie einer chemischen Verbindung. Sehr polare Substanzen wie Methanol zeigen einen negativen Wert ( $\log P = -0,824$ ), unpolare Substanzen besitzen deutlich höhere Werte.

## LOINC

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Synonym(e)** Logical Observation Identifiers Names and Codes

**Englischer Begriff** LOINC

**Definition** Datenbank, die als Grundlage für eine standardisierte Identifikation von Untersuchungsergebnissen dient, z. B. zum Austausch von Laborwerten zwischen Analysegeräten und Labor-EDV.

**Beschreibung** In der Praxis verwenden medizinische Laboratorien jeweils eigene interne Verschlüsselungssysteme, welche die Messgrößen meist über eine eindeutige Kurzbezeichnung in der Labor-EDV kodieren. Analysegeräte und nachgeschaltete Informationssysteme können daher Anforderungen, Ergebnisse und Werte nur über jeweils spezifische Zuordnungstabellen (integriert in Schnittstellen und Online-Geräte-Anschlüsse) korrekt zuordnen.

LOINC-Codes sind Universalbezeichner für Laborwerte und klinische Befunde. Der Laborteil der LOINC-Datenbank enthält die Analyte aller labormedizinisch relevanten Kategorien wie Klinische Chemie, Hämatologie, Serologie, Mikrobiologie (einschließlich Parasitologie und Virologie) und Toxikologie sowie Drogenbestimmungen und Zellzählungen.

Die Entwicklung des LOINC-Systems wurde im Jahr 1994 vom Regenstrief-Institut ([www.regenstrief.org](http://www.regenstrief.org)) initiiert und seither zusammen mit dem LOINC-Komitee weiterentwickelt. Die formulierten Laborbezeichner stellen einen Standard für die Identifikation individueller Laborergebnisse zur Verfügung.

Die Datenbank enthält derzeit über 38.000 Einträge; gut 20.000 davon beziehen sich auf Messgrößen im medizinischen Labor. Jeder Bezeichner besteht aus einem individuellen Nummerncode plus angehängter Prüfziffer, einem formalen Namen sowie Codes für Eigenschaft, Zeitbezug, Probenmaterial, Skala und Methode (Beispiel: 5193-8:HEPATITIS B SURFACE AB: ACNC:PT:SER:QN:EIA). LOINC-Bezeichnungen treffen auf

alle Tests mit gleichwertigen klinischen Resultaten zu, unabhängig von Analysegerät und Testhersteller. Von ▶ C-NPU, einem von IUPAC (▶ [International Union of Pure and Applied Chemistry](#)) und IFCC (▶ [International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine](#)) getragenen Komitee, wurde eine Datenbank für denselben Zweck entwickelt.

## Literatur

<http://www.regenstrief.org/loinc>

## Longitudinalbeurteilung

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** [Längsschnittbeurteilung](#); [Verlaufskontrolle klinisch-chemischer Messgrößen](#)

**Englischer Begriff** longitudinal judgement

**Definition** Sie erfolgt durch Betrachtung der zeitlichen Abfolge (Zeitreihen) spezifischer Analyseergebnisse eines Individuums (eines Patienten).

**Beschreibung** Es gibt 2 Arten der medizinischen Beurteilung von Analyseergebnissen:

- Transversalbeurteilung
- Longitudinalbeurteilung

Bei der Longitudinalbeurteilung wird das aktuelle Analyseergebnis  $x_1$  mit den diesbezüglichen früheren Ergebnissen ( $x_2$ – $x_n$ ) desselben Patienten verglichen, die während einer längeren Beobachtungszeit gewonnen worden sind. Die Streuung der Analyseergebnisse einer Messgröße von demselben Individuum ist wesentlich geringer als die Streuung der Ergebnisse eines alters- und geschlechtsentsprechenden Referenzintervalls (▶ [Referenzintervall](#)), was zur Definition individueller Referenzwerte (▶ [Referenzwert](#)) geführt hat. In diesem Falle ist der Patient ein eigenes ▶ [Referenzindividuum](#). Die Longitudinalbeurteilung ermöglicht die Erkennung sich langsam entwickelnder Veränderungen des Stoffwechsels früher als die Transversalbeurteilung. Voraussetzungen der Longitudinalbeurteilung sind:

- Das analytische System muss während der ganzen Beurteilungszeitspanne unverändert sein.
- Kontinuierliche Maßnahmen der Qualitätssicherung zur Erkennung systematischer Fehler und Trends müssen durchgeführt werden.

- Mögliche Einflussgrößen müssen ausgeschlossen oder zumindest standardisiert sein, z. B. standardisierte Blutentnahmebedingungen.
- Bedingungen der Präanalytik müssen normiert sein.
- Die der Longitudinalbeurteilung unterworfenen Ergebnisse sollten aus demselben Laboratorium stammen, da die Streuung der Ergebnisse aus verschiedenen Laboratorien auch bei kontrollierter gleicher Analysenmethodik etwa doppelt so groß ist, wie die Streuung von Tag zu Tag in einem Laboratorium.

Für die Longitudinalbeurteilung von 2 Analyseergebnissen ( $x_1$ ,  $x_2$ ) ist die kritische Differenz (▶ [Differenz, kritische](#)) oder das ▶ [Konfidenzintervall](#) zu berücksichtigen: Zwei Analyseergebnisse  $x_1$  und  $x_2$  sind unter analytischen Gesichtspunkten signifikant verschieden, wenn der Absolutbetrag ihrer Differenz größer ist als die kritische Differenz. Die Ergebnisse  $x_1$  und  $x_2$  sind unter analytischen Gesichtspunkten signifikant verschieden, wenn sich deren Vertrauensbereiche nicht überdecken.

Eine eingeschränkte Form der generellen Longitudinalbeurteilung ist der ▶ [Delta-Check](#), bei dem ein Vergleich eines aktuellen Messwertes(-ergebnisses) mit den Vorwerten der gleichen Messgröße, erstellt mit der gleichen analytischen Methode, vorgenommen wird.

## Literatur

Stamm D, Büttner J (1995) Beurteilung Klinisch-Chemischer Analyseergebnisse. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart

## Longitudinalverlauf

- ▶ [Wertehistorie](#)

## Long range PCR

J. Arnemann

**Synonym(e)** [Distanz-PCR](#)

**Englischer Begriff** long range PCR

**Definition** Die Long range PCR ermöglicht die Amplifikation von größeren und komplexen DNA-Abschnitten von über 30 kb Länge.

**Beschreibung** Die klassische PCR-Reaktion (s. ► [PCR \(Polymerase-Kettenreaktion\)](#)) amplifiziert sicher DNA-Targets mit einer durchschnittlichen Länge von 3–4 kb. Bei Amplifikation von größeren Targetlängen unter Standardbedingungen kann wegen vermehrt unspezifischer Reaktionen eine Zunahme der Fehlerrate auftreten. Bei einer Amplifikation größerer Templates von 5–30 kb Länge müssen spezielle (Taq-)Polymerasen oder auch Kombinationen davon mit spezifischen Protokollen eingesetzt werden. Verschiedene „Long range PCR“-Kits sind kommerziell verfügbar und auf die Amplifikation größerer DNA-Abschnitte zugeschnitten. Zuverlässige Protokolle werden dabei gestellt.

Allgemein gilt, dass der Reaktionsansatz auf Eis zu erfolgen hat und anschließend schnellstmöglich in einen auf 94 °C vorgeheizten Cycler überführt und das Cycler-Programm gestartet werden muss. Die eingesetzten Primer sollten zwischen 20–40 bp lang sein und einen GC-Gehalt von 40–60 %, optimalerweise über 50 %, sowie einen Schmelzpunkt ( $T_m$ ) von über 60 °C haben. Bei problematischen Templates mit einem sehr hohen GC-Gehalt empfiehlt sich oftmals eine Zugabe von Additiven, wie z. B. DMSO, Formamid oder einem Spezialmix des Kitherstellers. Im PCR-Protokoll sollte die Elongationstemperatur 68 °C statt 72 °C betragen und die Elongationszeit entsprechend der Größe des Templates nach der Faustformel 2,5 s/100 bp individuell berechnet werden.

## Literatur

Cheng S, Fockler C, Barnes W, Higuchi R (1994) Effective amplification of long targets from cloned inserts and human genomic DNA. Proc Natl Acad Sci 91:5695–5699

---

## Loschmidt'sche Zahl

► [Masse, molare](#)

---

## Löslicher CD14-Subtyp

► [Presepsin](#)

---

## Löslicher Serum-Transferrinrezeptor

► [Transferrinrezeptor, löslicher](#)

---

## Löslicher vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-1

► [fms-like tyrosine kinase 1, lösliche](#)

---

## Löslichkeitskoeffizienten für O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub>

► [Partialdruck](#)

---

## Lösung mit geringer Ionenstärke

► [LISS](#)

---

## Lösungsmittelfront

► [Retentionszeit](#)

---

## Low Copy Repeat

J. Arneemann

**Synonym(e)** [Mäßig wiederholte DNA-Sequenzen](#)

**Englischer Begriff** low copy repeats (LCRs)

**Definition** Als Low Copy Repeats (LCR) bezeichnet man in der humanen genomischen DNA Sequenzabschnitte von 1–400 kb Länge, die dupliziert und mit sehr hoher Homologie (>90 %) an einer oder mehreren Stellen im Genom vorkommen.

**Beschreibung** Evolutionär haben sich die Low Copy Repeats durch segmentale Duplikationen von DNA-Abschnitten während der Genomevolution der Primaten entwickelt. Diese Low Copy Repeats lokalisieren in Genomabschnitten des Menschen, die durch eine chromosomale Instabilität und durch Bruchpunkte von evolutionären Chromosomenrearrangements charakterisiert sind. Ungefähr 5 % der humanen DNA bestehen aus Low Copy Repeats.

Low Copy Repeats werden kausal mit der Entstehung von über 25 genomischen Erkrankungen in Verbindung gebracht. So wurde in zahlreichen Studien publiziert, dass Low Copy

Repeats, die einen intervenierenden Locus flankieren, eine illegale nicht homologe Rekombination eingehen können und es als Ergebnis dieses Prozesses zur Deletion, Duplikation oder Inversion dieser intervenierenden Sequenz kommen kann. Diese Rearrangements müssen nicht zwingend einen pathogenen Effekt haben, sondern können auch einen genomischen Polymorphismus, „copy-number polymorphism“ (CNP) genannt, darstellen.

Grundsätzlich gilt, dass die Wahrscheinlichkeit für ein illegales meiotisches Rekombinationsereignis umso höher ist, wenn die duplizierten Segmente zwischen 10–400 kb groß sind und eine Homologie von über 96 % Sequenzidentität haben. Eine mit 1:3000 Geburten häufige Mikrodeletion sind das velokardiofaziale (VCF) und DiGeorge- (CATCH22) Syndrom, deren flankierende duplizierte Segmente über 300 kb groß sind, mit einer Sequenzidentität von 99,7 %.

## Literatur

Stankiewicz P et al (2012) Recurrent deletions and reciprocal duplications of 10q11.21q11.23 including CHAT and SLC18A3 are likely mediated by complex low-copy repeats. Hum Mutat 33:165–179

## Low density lipoprotein

K. J. Lackner und D. Peetz

**Synonym(e)**  $\beta$ -Lipoproteine; LDL

**Englischer Begriff** low density lipoprotein

**Definition** Lipoproteinfraktion mit einer Dichte zwischen 1,019 und 1,063 g/mL.

**Struktur** LDL besteht zu ca. 25 % aus Protein, vorwiegend ApoB-100, zu ca. 50 % aus Cholesterin, das zu 80 % verestert ist, zu ca. 20 % aus Phospholipiden und 5 % Triglyzeriden. Die Partikel haben eine Molmasse von ca.  $2,5 \times 10^6$  Da und einen Durchmesser von etwa 20 nm.

**Molmasse** Ca.  $2,5 \times 10^6$  Da.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** LDL entstehen überwiegend aus der plasmatischen Konversion von VLDL durch die Einwirkung von  $\blacktriangleright$  [Lipoproteinlipase](#) und hepatischer Lipase. Eine direkte hepatische Sekretion wird postuliert, spielt aber quantitativ keine größere Rolle. LDL wird zu etwa zwei Drittel hepatisch abgebaut. Dabei spielt der LDL-Rezeptor, der für die Internalisierung von LDL und den

lysosomalen Abbau verantwortlich ist, eine entscheidende Rolle. Allerdings konnte gezeigt werden, dass auch Abbauwege für LDL existieren, die nicht vom LDL-Rezeptor abhängen.

**Halbwertszeit** 12–24 Stunden.

**Funktion – Pathophysiologie** Die genaue Stoffwechselrolle von LDL jenseits der von VLDL und HDL ist ungeklärt. Der Transport von Lipiden könnte auch ohne LDL effizient bewerkstelligt werden. Seine klinische Bedeutung erlangt LDL durch seine kausale Rolle in der Entstehung der Atherosklerose.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Serum, Plasma. Zu beachten ist, dass die Konzentration des LDL-Cholesterins aufgrund von Flüssigkeitsverschiebungen zwischen Intra- und Extravasalraum bei Blutentnahme im Sitzen um ca. 5 % höher sein kann als bei Blutentnahme im Liegen.

**Analytik** Die LDL-Konzentration kann über die  $\blacktriangleright$  [Friedewald-Formel](#) errechnet oder direkt gemessen werden. Als beste Methode gilt die sog.  $\beta$ cd-Quantifizierung, bei der triglyzeridreiche Partikel durch Ultrazentrifugation bei einer Dichte von 1,006 g/mL abgetrennt werden und im Unterstand HDL-Cholesterin nach Ausfällung der ApoB-haltigen Partikel gemessen wird  $\blacktriangleright$  [High Density Lipoprotein](#). LDL-Cholesterin wird aus der Differenz zwischen der Konzentration von Cholesterin im Unterstand und von HDL-Cholesterin errechnet. Die Entfernung der VLDL ist für eine optimale Fällung erforderlich. Eine Reihe von Methoden zur direkten Bestimmung von LDL wurde beschrieben. Gegenüber der Friedewald-Formel ergeben sie meist um ca. 5–10 % niedrigere Werte.

**Konventionelle Einheit** mg/dL.

**Internationale Einheit** mmol/L.

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit** mg/dL  $\times 0,02586 =$  mmol/L.

**Referenzbereich – Erwachsene** Referenzbereiche werden für LDL-Cholesterin nicht angegeben. Es gibt umfangreiche Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften bezüglich anzustrebender Zielwerte, die von der individuellen Risikokonstellation der betreffenden Person abhängen. Für Hochrisikopersonen (z. B. Personen mit koronarer Herzerkrankung) werden Zielwerte  $<70$  mg/dl angestrebt.

**Indikation** Bestimmung des kardiovaskulären Risikos. Sollte bei jedem Erwachsenen zumindest einmal durchgeführt werden. Bei Kindern besteht eine Indikation i. d. R. nur

bei klinischem Verdacht auf eine Fettstoffwechselstörung oder einer familiären Fettstoffwechselstörung bei einem Elternteil.

**Diagnostische Wertigkeit** Die Bewertung erfolgt gemäß internationaler Leitlinien zur Prävention atherosklerotischer Gefäßerkrankungen und insbesondere der koronaren Herzerkrankung. Die derzeit am weitesten verbreiteten Leitlinien wurden von der European Society of Cardiology und European Atherosclerosis Society 2016 und vom American College of Cardiology und der American Heart Association 2013 publiziert. Die Leitlinien werden regelmäßig aktualisiert. Ziel ist eine risikoadaptierte Senkung des LDL-Cholesterins, wobei einige Unterschiede in den Vorgehensweisen zwischen europäischen und US-amerikanischen Leitlinien bestehen.

## Literatur

- Lackner KJ, Schmitz G (2007) Labordiagnostik. In: Schwandt P, Parhofer KG (Hrsg) Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Schattauer Verlag, Stuttgart/New York, S 377–409
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al (2016) 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 37:2315–2381
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al (2014) 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. J Am Coll Cardiol 63:2889–2934

## Low density lipoprotein receptor adaptor protein 1

K. J. Lackner und D. Peetz

**Synonym(e)** ARH (autosomal recessive hypercholesterolemia)-Protein; LDLRAP1

**Englischer Begriff** low density lipoprotein-receptor adaptor protein 1

**Definition** Zytoplasmatisches Protein, das an den LDL-Rezeptor bindet.

**Beschreibung** LDLRAP1 ist ein 308 Aminosäuren langes, in allen untersuchten Zelltypen exprimiertes, ca. 32 kDa großes Protein, das an die zytoplasmatische Domäne des LDL-Rezeptors bindet und in das Clustering des Rezeptors in „coated pits“ und die Internalisierung des Rezeptors in die endosomale Route involviert ist. Die Bindung an den LDL-Rezeptor erfolgt über eine Phosphotyrosin-bindende Domäne an das Motiv NPXY im LDL-Rezeptor. Diese Domäne teilt LDLRAP1 mit zahlreichen anderen Adapterproteinen. Geneti-

sche Defekte führen zu einer autosomal rezessiven Form der Hypercholesterinämie („autosomal recessive hypercholesterolemia“, ARH). Da die anderen familiären Hypercholesterinämien meist dominant vererbt werden, gibt der Stammbaum einen ersten Hinweis auf ARH, der durch Sequenzierung des Gens bestätigt werden kann. ARH-Patienten sprechen i. d. R. besser auf lipidsenkende Medikamente an als Patienten mit der klassischen familiären Hypercholesterinämie (LDL-Rezeptor-Defekte).

## Literatur

- Fellin R, Arca M, Zuliani G et al (2015) The history of Autosomal Recessive Hypercholesterolemia (ARH). From clinical observations to gene identification. Gene 555:23–32

## Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor

- ▶ LDL-Rezeptor

## Low-frequency antigens

- ▶ Seltene Antigene, erythrozytäre

## Lowry-Methode der Proteinbestimmung

- ▶ Folin-Ciocalteu-Methode

## LOX

- ▶ Lysyloxidase

## Lp X

- ▶ Lipoprotein X

## Lp(a)

- ▶ Lipoprotein(a)



## LpA-I

K. J. Lackner und D. Peetz

**Englischer Begriff** LpA-I

**Definition** HDL-Partikel, der nur ApoA-I und kein ApoA-II enthält.

**Beschreibung** Über Immunaффinitätsmethoden lassen sich HDL-Partikelfraktionen mit bestimmten Apolipoproteinzusammensetzungen identifizieren, denen unterschiedliche Funktionen im Stoffwechsel zukommen. Die Methode wurde von der Arbeitsgruppe um J.C. Fruchart in Lille beschrieben. Sie wird bisher nur in wissenschaftlichen Untersuchungen eingesetzt.

### Literatur

Fruchart JC, De Geteire C, Delfly B et al (1994) Apolipoprotein A-I-containing particles and reverse cholesterol transport: evidence for connection between cholesterol efflux and atherosclerosis risk. *Atherosclerosis* 110(Suppl):S35–S39

## LpA-I:A-II

K. J. Lackner und D. Peetz

**Englischer Begriff** LpA-I:A-II

**Definition** HDL-Partikel, der ApoA-I und ApoA-II enthält.

**Beschreibung** HDL-Partikelpopulation, die ApoA-I und ApoA-II enthält und weitgehend der HDL3-Fraktion (d = 1,125–1,210) entspricht.

### Literatur

Fruchart JC, De Geteire C, Delfly B et al (1994) Apolipoprotein A-I-containing particles and reverse cholesterol transport: evidence for connection between cholesterol efflux and atherosclerosis risk. *Atherosclerosis* 110(Suppl):S35–S39

## LP-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen SLA

## Lp(a)-Polymorphismus

- ▶ Lipoprotein(a)-Polymorphismus

## LPL

- ▶ Lipoproteinlipase

## Lp-PLA2

- ▶ Phospholipase A2, Lipoprotein-assoziierte

## Lp-PLA2 IIA

- ▶ Phospholipase A2, Lipoprotein-assoziierte

## L1-Protein

- ▶ Calprotectin

## LPS

- ▶ Endotoxin-Reaktivität

## LPS-Rezeptor

- ▶ CD14, lösliches

## LPS-Vollblut-Stimulationstest

- ▶ Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -ex-vivo-Stimulationstest

## Lp-X

- ▶ Lipoprotein X

**LR–**

- ▶ Likelihood Ratio, negatives

**LR+**

- ▶ Likelihood Ratio, positives

**LRC**

- ▶ Lipid research clinics

**LSA**

- ▶ Sialinsäure, lipidgebundene

**LSD**

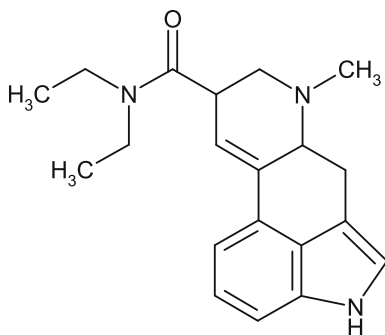
C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Synonym(e)** Lysergsäurediethylamid; Lysergid

**Englischer Begriff** lysergic acid diethylamide; lysergide

**Definition** Halluzinogen.

Strukturformel:



**Molmasse** 323,44 g.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Nach Zufuhr von 50–300 µg p.o. wird LSD rasch resorbiert, sodass die maximale Plasmakonzentration nach 30–60 Minuten auf-

tritt. LSD wird hepatisch hydroxyliert und glukuronidiert. Die Metabolite werden überwiegend mit der Galle ausgeschieden. Geringe Mengen LSD erscheinen 1–5 Tagen nach Einnahme unverändert im Urin.

**Halbwertszeit** 3 Stunden (Plasma).

**Funktion – Pathophysiologie** Ca. 1 Stunde nach Einnahme treten Störungen der optischen und akustischen Wahrnehmung auf sowie eine Aufhebung der Persönlichkeitsgrenzen. Es werden Tachykardie, Hyperthermie, Speichelfluss, Parästhesien, Hyperreflexie und Störung der Atmung beobachtet. Todesfälle durch LSD selbst sind selten, häufiger kommt es zu tödlichen Unfällen infolge der durch LSD gestörten Wahrnehmung oder von LSD-bedingten Wahnvorstellungen.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Urin, Plasma (P), Serum (S), Haare.

**Analytik** Immunoassay (Urin), HPLC, GC-MS, LC-MS/MS.

**Indikation** Verdacht auf LSD-Einnahme. Die Immunoassays ergeben bei Anwesenheit einiger Pharmaka ein falsch positives Ergebnis (z. B. Fentanyl). Deshalb ist eine Bestätigungsanalyse zur Absicherung besonders wichtig.

**Interpretation** Therapeutischer Bereich (S, P): 0,0005–0,005 mg/L; toxisch: >0,001 mg/L; komatös/letal: >0,002–0,005 mg/L.

**Literatur**

Meyer L von, Külpmann WR (2009) Lysergic acid diethylamide. In: Külpmann WR (Hsrg) Clincial toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, S 494–498

**L/S-Ratio im Fruchtwasser**

- ▶ Lecithin-Sphingomyelin-Ratio im Fruchtwasser

**L2-Statistik**

O. Colhoun

**Definition** Statistik der Leistungsarten und -mengen sog. Sekundärleistungen im Krankenhaus, zu denen die Labordiagnostik gezählt wird.

**Beschreibung** Dient der Beurteilung der Wirtschaftlichkeit nicht bettenführender Abteilungen. Es werden die erbrachten Analysen anhand der Hinterlegung mit Gebührenpunkten nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) aufgeführt.

## LTT

► [Lymphozyten-Proliferation](#)

## LUC

H. Baum

**Synonym(e)** [Large unstained cells](#)

**Englischer Begriff** large unstained cells

**Definition** Im Peroxidasekanal des ADVIA 120-Blutanalysators nicht anfärbare, große Zellen.

**Beschreibung** Die Differenzierung der Leukozyten erfolgt im ADVIA 120 in verschiedenen Kanälen. Zur Differenzierung der neutrophilen und eosinophilen Granulozyten wird deren Gehalt des Enzyms ► [Myeloperoxidase](#) herangezogen. In der zweidimensionalen Darstellung (Leukogramm) sind diese dann abgrenzbar, wobei die neutrophilen Granulozyten als Myeloperoxidase-positive und im Streulicht als große Zellen imponieren. Zellen, die an Hand ihrer Größe ein gleiches Streulichtsignal haben wie neutrophile Granulozyten, aber Myeloperoxidase negativ sind, werden dementsprechend als „große, nicht gefärbte Zellen“ oder als „large unstained cells“ (LUC) bezeichnet.

Diese LUC können verschiedenen Populationen angehören. Differenzialdiagnostisch kommen große Lymphozyten (► [Lymphozyt](#)), lymphozytäre Reizformen, ► [Lymphoblasten](#) und ► [Myeloblasten](#) sowie hämatopoetische Stammzellen infrage. In seltenen Fällen kann auch ein Defekt in der Myeloperoxidase der neutrophilen Granulozyten Ursache sein. Werden mehr als 4,5 % LUC detektiert, muss eine morphologische Differenzierung durchgeführt werden.

## Luciferin-Luciferase-System

T. Arndt

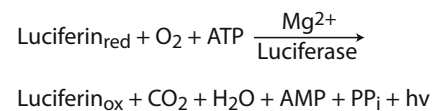
**Englischer Begriff** luciferin luciferase system

**Definition** Kombination von Luciferinen und Luciferasen mit dem Ziel der Erzeugung von Biolumineszenz z. B. zum Nachweis ATP- oder NADH-abhängiger Reaktionen.

**Beschreibung** Luciferine (lat.: lucifer = lichtbringend) sind Verbindungen, die unter Einwirkung einer Luciferase Biolumineszenz (► [Biolumineszenz](#), [allgemein](#), s. a. ► [Lumineszenz](#)) erzeugen. Luciferine kommen in verschiedenen Organismen, wie Bakterien, Krebsen, Muscheln, Quallen, Tiefseefischen, Würmern und Käfern vor – ein allgemein bekanntes Beispiel ist das Glühwürmchen (*Lampyris noctiluca*) – und sind entsprechend strukturell sehr heterogen. Die Biolumineszenz von Käfern ist relativ gut untersucht. Sie geht von der Startsubstanz Luciferin I aus, das enzymatisch oxidiert wird. Luciferin I ist der Namensgeber der strukturell heterogenen Gruppe der Luciferine.

Luciferase ist die Sammelbezeichnung für eine Gruppe von Enzymen aus verschiedenen Organismen, die zu den Oxidoreduktasen gehören und durch Oxidation von Luciferinen Biolumineszenz auslösen können.

Im Allgemeinen wird für die Lichterzeugung der in der nachstehenden Formel gezeigte Reaktionsmechanismus der Luciferin-Luciferase-Reaktion angegeben:



Eine klassische Anwendung von Luciferin-Luciferase-Systemen ist der Nachweis von ATP- und NADH-abhängigen Reaktionen. Bei entsprechender Reaktionsführung, bei der die Stärke der Biolumineszenz der Substratmenge proportional ist, kann ein Luciferin-Luciferase-System auch zur quantitativen Bestimmung von ATP eingesetzt werden.

Anwendungsbeispiele der Luciferin-Luciferase-Reaktion sind Hygienekontrollen auf der Basis von ATP-Bestimmungen (Zerstörung der im Prüfmateriale enthaltenen Bakterien, Freisetzung von ATP, Luciferin-Luciferase-Reaktion unter ATP-Verbrauch führt zu Biolumineszenz, deren Intensität der ATP-Menge proportional ist). In der Gentechnik werden sog. Reportergene mit dem in eine Zelle (Organismus) zu übertragenden Gen gekoppelt und zusammen eingeschleust. Im Falle der Luciferase bedeutet dies, dass nach einer erfolgreichen Genübertragung die entsprechende Zelle oder der Organismus nach Zugabe von Luciferin Licht emittiert.

Im klinisch-chemischen Routinelabor kommen Biolumineszenz bzw. Luciferin-Luciferase-Systeme nicht zum Einsatz.

## Literatur

- Falbe J, Regitz M (Hrsg) (1996) Römpp Chemie Lexikon, 10. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York  
 Sonnenwirth AC, Jarett L (Hrsg) (1980) Gradwohl's clinical laboratory methods and diagnosis, Bd 2. CV Mosby, St. Louis

## Luciferin-System

- ▶ Biolumineszenz im klinisch-chemischen Labor

## Lumballiquor

- ▶ Liquor cerebrospinalis

## Lumbalpunktionssnadel

- ▶ Liquor-Gewinnung
- ▶ Sprotte-Nadel

## Luminescent Oxygen Channeling Immunoassay

W. Stöcker und C. Krüger

**Synonym(e)** LOCI-Assay

**Definition** Der Luminescent Oxygen Channeling Immunoassay (LOCI) ist ein homogener ▶ **Immunoassay** unter Verwendung der ▶ **Chemolumineszenz** als Detektionssystem. Er basiert auf dem Zusammenwirken zweier unterschiedlicher Populationen von Mikropartikeln (Beads) in Suspension.

**Physikalisch-chemisches Prinzip** Eine der beiden Bead-Populationen („donor beads“, „sensitizer beads“) enthält eine lichtempfindliche Substanz, z. B. einen Photosensibilisator wie Phthalocyanin, die bei Bestrahlung mit Licht dazu in der Lage ist, Sauerstoff vom elektronischen Grundzustand (Triplettzustand) in den ersten elektronischen Anregungszustand (Singulettzustand) zu überführen (▶ **Lumineszenz**). Die andere Beadpopulation („acceptor beads“, „chemiluminescer beads“) enthält ein Olefin, das mit dem entstandenen Singulett-Sauerstoff unter Bildung eines Dioxetans reagiert (Fotooxygenierung). Das gebildete Dioxetan zersetzt sich spontan unter Emission von Licht (Chemilumineszenz).

Die Donor- und Akzeptor-Beads sind mit Antigenen bzw. spezifischen Antikörpern beschichtet. Bei kompetitiven Assays kann z. B. eine Bead-Population mit Antigen und die andere mit dem korrespondierenden Antikörper, bei nicht-kompetitiven Assays können z. B. beide Bead-Populationen mit spezifischen Antikörpern beschichtet sein. Während der

Inkubation der beschichteten Donor- und Akzeptor-Beads mit der Probe werden infolge spezifischer Wechselwirkungen beide Bead-Populationen in räumliche Nähe zueinander gebracht. Die in der Probe suspendierten Beads werden mittels ▶ **Laser** bestrahlt (680 nm; 0,1–1 s). Der in den Donor-Beads unter Lichteinfluss freigesetzte Singulett-Sauerstoff diffundiert in den Innenraum der Akzeptor-Beads und bewirkt dort die Chemilumineszenzreaktion. Die darauf folgende, innerhalb einer definierten Zeitspanne auftretende Chemolumineszenzemission bei 550–650 nm wird gemessen. Das Messsignal ist proportional zur Anzahl der innerhalb einer bestimmten Zeit auftretenden Donor-Bead-Akzeptor-Bead-Wechselwirkungen und damit zur Konzentration des zu bestimmenden Analyten.

**Einsatzgebiet** Der LOCI wird zur Bestimmung von Antigenen mit großer und kleiner Molekularmasse sowie Antikörpern eingesetzt. Da sich die Chemilumineszenzreaktion im Inneren der Beads abspielt, wird sie nicht von höhermolekularen Bestandteilen der flüssigen Probe beeinflusst, was den LOCI sehr sensitiv, spezifisch und wenig störanfällig macht.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma, Urin.

**Instrumentierung** Der LOCI kann manuell und automatisiert durchgeführt werden. Entsprechende Geräte zur Automatisierung des Tests sind auf dem Markt erhältlich.

**Sensitivität** Der LOCI ermöglicht den sehr sensitiven Nachweis einzelner Analyte. Die mit kompetitiven Immunoassays nachgewiesenen Konzentrationen liegen im pmol/L-Bereich und die mittels nichtkompetitiver Immunoassays nachgewiesenen Konzentrationen im fmol/L-Bereich.

**Fehlermöglichkeit** Bei zu langer Inkubationsdauer kommt es zu unspezifischer Aggregation der Beads und damit zu falsch positiven Reaktionen. Hohe Konzentrationen von Ascorbinsäure im Urin stören den LOCI, weshalb hier verdünnte Urinproben (<1 %) eingesetzt oder Oxidationsmittel zugesetzt werden müssen.

**Praktikabilität – Automatisierung – Kosten** Der LOCI ermöglicht den schnellen (5–15 Minuten) Nachweis einzelner Analyte unter Verwendung geringer Probenvolumina (20 µL).

## Literatur

- Ullman EF, Kirakossian H, Singh S et al (1994) Luminescent oxygen channeling immunoassay: measurement of particle binding kinetics by chemiluminescence. Proc Natl Acad Sci 91:5426–5430
- Wild D (2001) The immunoassay handbook. Nature Publishing Group, New York, S 192–194

## Lumineszenz

T. Arndt

**Englischer Begriff** luminescence

**Definition** Lumineszenz ist eine spontane Emission von Strahlung von Objekten, die sich in einem angeregten Zustand und nicht im thermischen Gleichgewicht mit ihrer Umgebung befinden (IUPAC 2014).

**Beschreibung** Atome und Moleküle liegen normalerweise im Grundzustand vor, das heißt im Zustand kleinster potenzieller Energie. Bei Aufnahme (Absorption) von Energie (z. B. Licht) durch einen Dipol, d. h. ein Objekt mit räumlich ungleichmäßiger Ladungsverteilung, können nicht nur die äußeren Elektronen von Atomen auf ein höheres Energieniveau gehoben werden, sondern auch die Molekülschwingungen und/oder -rotationen verstärkt werden. Die Energiezustände für die elektronischen und vibratorischen Niveaus eines Moleküls lassen sich nach dem Jablonski-Termschema (Abb. 1) charakterisieren.

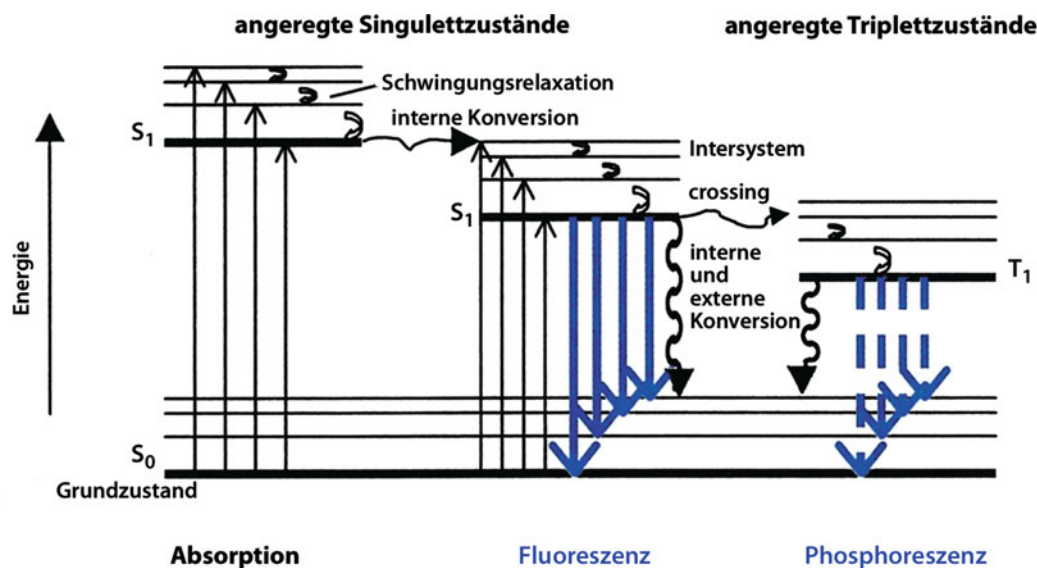
Man unterscheidet zwischen Singulett- ( $S_0$ ,  $S_1$ ,  $S_2$ ; Elektronen haben antiparallelen Spin) und Triplett-Zuständen ( $T_1$ ,  $T_2$ ; Elektronen haben parallelen Spin). Bricht die Anregung ab, kehren die Moleküle in den Grundzustand zurück. Dies geschieht durch Schwingungsrelaxation, das heißt einen strahlungsfreien Übergang aus dem angeregten in den normalen Schwingungs- und/oder Rotationszustand und dann, unter Emission von Strahlung, durch Rückkehr der Elektronen auf

ihre Ausgangsniveau. Die strahlungsfreie Schwingungsrelaxation ist die Ursache für eine Differenz zwischen der Energie der Anregungsstrahlung und jener der emittierten Strahlung. Infolge dessen ist die Wellenlänge des emittierten Lichts größer (d. h. nach Rot verschoben) als jene des anregenden Lichts:

- $\text{Energie}_{\text{Anregung}} > \text{Energie}_{\text{Emission}}$
- $\text{Wellenlänge}_{\text{Anregung}} < \text{Wellenlänge}_{\text{Emission}}$  (Stokes-Regel)

In Abhängigkeit von der Verweildauer der Objekte im angeregten Zustand und daraus folgend der Sichtbarkeit des emittierten Lichts nach Abbruch der Anregungsstrahlung unterscheidet man ► **Fluoreszenz** (ca.  $10^{-8}$  s, d. h., die Lichtemission überdauert die Anregungsphase nicht) und ► **Phosphoreszenz** (bis zu Stunden Nachleuchten nach Abschalten der Anregung; sog. verbotener Übergang vom T- in den S-Zustand, der länger dauert). Fluoreszenz und Phosphoreszenz sind also Varianten der Lumineszenz.

In Abhängigkeit von ihrer Ursache unterscheidet man verschiedene Lumineszenztypen. Für das klinisch-chemische Labor sind die Photolumineszenz (Lichtanregung) und ► **Chemolumineszenz** (im Ergebnis chemischer Reaktionen) von Bedeutung. Biolumineszenz (► **Biolumineszenz, allgemein**), eine durch chemische Reaktionen in lebenden Organismen hervorgerufene Lumineszenz, hat dagegen keine Bedeutung im Routinelabor. Grundlage für die Nutzung von Lumineszenzeffekten in der klinisch-chemischen Analytik ist die Emission von Licht im UV/VIS- oder IR-Wellenlängenbereich: Lumineszenz kann auf die Präsenz einer bestimmten Verbindung hinweisen. Mit geeigneten Kalibrationsfunktionen kann man aus der Intensität der Lumineszenzstrahlung die Konzentration eines Analyten in der Probe bestimmen.



**Lumineszenz, Abb. 1** Jablonski-Termschema für ein photolumineszierendes System. (Aus: Latscha et al. 2004)



## Literatur

- Greiling H, Gressner AM (Hrsg) (1995) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart/New York
- IUPAC (2014) Luminescence. [www.iupac.org/goldbook/L03641.pdf](http://www.iupac.org/goldbook/L03641.pdf). Zugegriffen am 05.10.2017
- Latscha HP, Linti GW, Klein HA (2004) Analytische Chemie. Chemie – Basiswissen III. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

## Luminex-Assay

W. Stöcker und W. Schlumberger

**Synonym(e)** Multiplex-Assay

**Englischer Begriff** luminex assay; multiplexed particle-based flow cytometry assay

**Definition** Ein auf Kodierung und Dekodierung von Beads basierendes Analysesystem, mit dem eine Vielzahl von Proteinassays (sogenannte Multiplex-Assays), wie z. B. Immunoassays, Protein-Protein-Interaktionsassays und Enzymassays, synchron, schnell und effizient in Suspension durchgeführt werden können.

**Physikalisch-chemisches Prinzip** Die von der Firma Luminex Corporation (USA) entwickelte xMAP-Technologie bildet die Grundlage für eine neue, interessante Analysetechnik auf der Basis der Mehrkanal-Durchfluss-Fluorometrie. Als feste Phase werden hier mikroskopisch kleine sphärische Polystyrolpartikel eingesetzt, die mit 2 verschiedenen ▶ **Fluoreszenz**-Farbstoffen eingefärbt sind, die in unterschiedlichen Bereichen des optischen Spektrums emittieren. Die Kombination dieser beiden Farbstoffe in jeweils 10 verschiedenen Konzentrationsstufen führt zu 100 spektral unterscheidbaren Fluoreszenzkodierungen. Jede dieser Fluoreszenzkodierungen definiert eine Population von Polystyrolkugeln. Die interne Farbkodierung der Polystyrolkugeln gestattet deren präzise Identifizierung durch das Analysegerät und die exakte Zuordnung zu ihrer jeweiligen Population. Jede Population von Polystyrolkugeln kann mit einem anderen spezifischen Biomolekül, z. B. Antigen oder Antikörper, beladen werden und bildet die Festphase für einen individuellen Assay. In jedem Multiplex-Assay wird eine Mischung unterschiedlicher Polystyrolkugel-Populationen mit der zu analysierenden Probe inkubiert. Reaktanden der Probe binden sich in spezifischer Weise an die entsprechenden immobilisierten Biomoleküle und werden anschließend durch ein Nachweisreagenz mit einem weiteren Fluoreszenzfarbstoff dargestellt. Der spektrale Bereich dieses Fluoreszenzfarbstoffes unterscheidet sich von denen der für die Kodierung der Polystyrolkugeln verwendeten Fluoreszenzfarbstoffe, sodass die Klassifizierung der Polysty-

rolkugeln und die Quantifizierung der Analyten nebeneinander durchgeführt werden können. Die Analyse der Polystyrolkugeln und die Auswertung der Fluoreszenzintensitäten erfolgt in einem dreikanaligen Durchflusszytometer. Mittels der xMAP-Technologie ist es möglich, bis zu 100 verschiedene Analyte simultan innerhalb einer einzigen Probe zu detektieren und zu quantifizieren. Als Resultat eines Multiplex-Immunoassays erhält man ein Mehranalytenprofil.

**Einsatzgebiet** Luminex-Assays verfügen über vielfältige Anwendungsmöglichkeiten. Sie sind geeignet für Anwendungen in der medizinischen Diagnostik, im pharmazeutischen Hochdurchsatzscreening sowie in anderen verwandten Bereichen, wo mehrere unterschiedliche Proteine oder Nukleinsäuren simultan in einer Probe untersucht werden sollen.

**Untersuchungsmaterial** Protein- und Nukleinsäure-haltige Proben wie Körperflüssigkeiten, Zellkulturüberstände, Extrakte und Präparate.

**Instrumentierung** Luminex-Assays werden in Suspension mit oder ohne Waschen der festen Phase durchgeführt. Die feste Phase kann z. B. durch Filtration oder Zentrifugation abgetrennt werden. Zur Auswertung der Luminex-Assays wird ein Analysegerät benötigt, das auf der Methode der ▶ **Durchflusszytometrie** basiert.

**Praktikabilität – Automatisierung – Kosten** Der Luminex-Assay kommt speziell für Mehrparameterbestimmungen mit etwa 5–100 Parametern infrage. Luminex-Assays können manuell oder automatisiert durchgeführt werden. Sie setzen mit einem dreikanaligen Zytofluorometer ein aufwendiges Messsystem voraus, dessen Kapazität allerdings begrenzt ist.

**Bewertung – Methodenhierarchie (allg.)** Der Luminex-Assay ist als Mikropartikel-Array-Technologie eine Multiparametermethode, die zwischen den konventionellen Einzelparameter-Testsystemen wie dem konventionellen Immunoassay und den auf höchste Multiplexizität ausgelegten Mikroarraytechnologien eingeordnet werden kann.

## Literatur

- Fulton RJ, McDade RL, Smith PL et al (1997) Advanced multiplexed analysis with the FlowMetric™ system. Clin Chem 43:1749–1756
- Spain M, McDade R (2000) A workstation approach to bioassays. IVD Technol 6:35–42

## Luminex-Immunoassay

▶ **Immunoassay, heterogener**

## Lundh-Test

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** Exokriner Pankreasfunktionstest nach Lundh

**Englischer Begriff** Lundh pancreatic function test

**Definition** Eine Variante des Sekretin-Pankreozymin-Tests zur Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz, bei dem vor und nach Aufnahme einer standardisierten Lundh-Testmahlzeit über eine Sonde Duodenalsaft zur Bestimmung von Volumen, Bicarbonatgehalt und verschiedenen pankreatogenen Enzymaktivitäten aspiriert wird.

**Durchführung** Nach 12-stündiger Nahrungskarenz wird unter Röntgenkontrolle eine doppelläufige Lagerlöf-Sonde (wie beim ▶ [Sekretin-Pankreozymin-Test](#)) in Rechtsseitenlage des Patienten so eingeführt, dass am Sphinkter Oddi alkalischer, gallig gefärbter Duodenalsaft aspiriert werden kann (Abb. 1). Während der ersten 30 Minuten wird eine Plateauphase erreicht, der sich die Sammlung des Nüchternsekrets über 30 Minuten anschließt (Basalsekretion), danach orale Aufnahme einer Lundh-Testmahlzeit mit folgender Zusammensetzung: 5 % Proteine, 6 % Fette, 16 % Kohlenhydrate, 725 mosmol/L, pH 6,5 (entsprechend 15 g Milchei-

weiß, 18 g Sojaöl und 50 g Glukose in 300 mL Wasser), exakt 15 Minuten nach Einnahme der Testmahlzeit Aspiration der ersten Fraktion, gefolgt von 30-minütigen Sammelabständen bis zu 120 Minuten. Aspirate werden in eisgekühlten Messzylindern bis zur Messung der Bicarbonatkonzentration und -menge sowie Enzymaktivitäten und -menge asserviert.

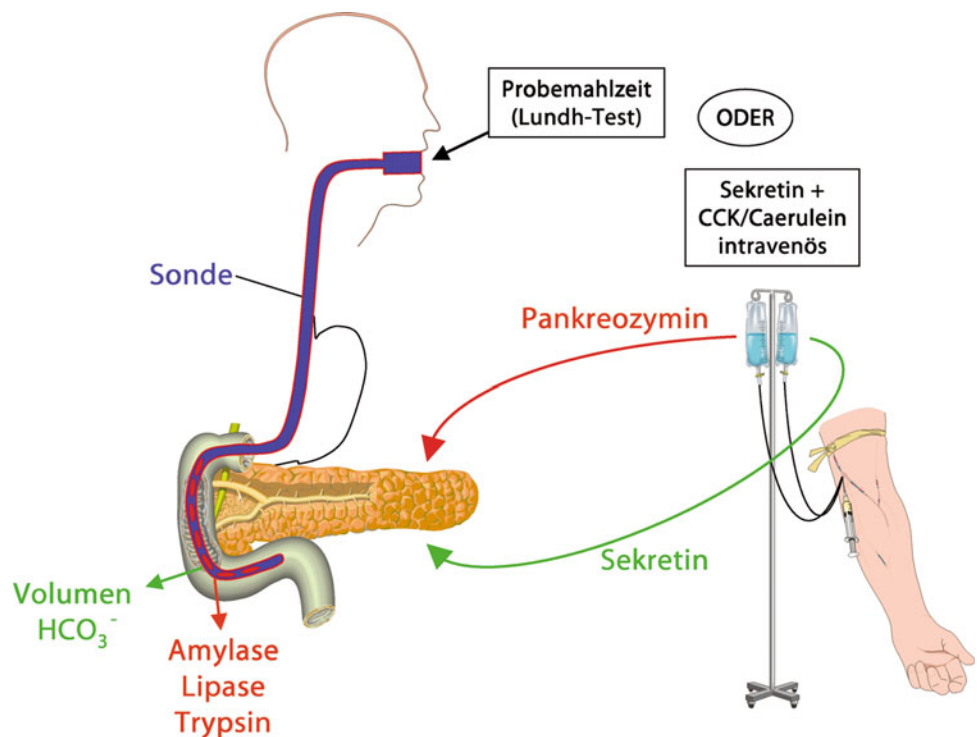
**Funktion – Pathophysiologie** Im Gegensatz zum Sekretin-Pankreozymin-Test erfolgt die Stimulation des exokrinen Pankreas endogen durch die Lundh-Testmahlzeit, somit werden nicht nur dessen Sekretionsleistung, sondern auch der nervale und humorale Stimulationsmechanismus geprüft. Die endogene Hormonfreisetzung kann bei Dünndarmerkrankungen (z. B. einheimische Sprue) beeinträchtigt sein und somit falsch pathologische Ergebnisse hervorrufen. Nach Vagotomie und Magenresektion ist der Test nicht anwendbar.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Aspirierter Duodenalsaft.

**Präanalytik** 3 Tage vorher Absetzen von Enzymsubstitutionspräparaten, 12-stündige Nahrungskarenz vor Testbeginn. Eisgekühlte Asservierung des Duodenalsafts bis zu 8 Stunden.

**Analytik** Messung von Volumen, Bicarbonatkonzentration und den Aktivitäten von ▶ [Trypsin](#), ▶ [Chymotrypsin](#), Amylase (▶ [Amylase, pankreasspezifische](#)) und ▶ [Lipoproteinlipase](#) (ggf. weiteren pankreatogenen digestiven Enzymen).

**Lundh-Test, Abb. 1** Lundh-Test  
- eine Variante des Sekretin-Pankreozymin-Tests



**Referenzbereich – Erwachsene** Methodenabhängig, nicht allgemeingültig.

**Referenzbereich – Kinder** S. Erwachsene.

**Indikation** Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz.

**Interpretation** Die Bewertung entspricht im Wesentlichen der des Sekretin-Pankreozymin-Tests, doch können sich aufgrund veränderter nervaler und/oder humoraler Stimulationsmechanismen (z. B. Sprue, Vagotomie, Magenresektion) deutliche Unterschiede in den Testergebnissen einstellen. Wegen der hohen funktionellen Reservekapazität des Pankreas fällt der Lundh-Test erst nach Verlust von deutlich mehr als 50 % pathologisch aus, ist damit jedoch sensitiver als indirekte Pankreasfunktionsteste und der Nachweis einer Steatorrhoe. Der Test erlaubt durch gleichzeitige Bestimmung von Glukose im Serum auch eine Beurteilung der endokrinen Funktionsleistung des Organs.

**Diagnostische Wertigkeit** Bei Berücksichtigung der zu falsch pathologischen Ergebnissen führenden Einflussgrößen (entzündliche Darmerkrankungen, Vagotomie, Magen-Darm-Operationen) entspricht der Lundh-Test dem Sekretin-Pankreozymin-Test, weist jedoch gegenüber diesem bei leichteren Formen eine geringere diagnostische Sensitivität (► [Sensitivität, diagnostische](#)) auf. Vergleichbar den Kriterien des PABA-Tests (► [PABA-Test](#)).

## Literatur

- Lankisch PG, Schmidt I (1999) Pankreasfunktionstests. Deutsches Ärzteblatt 96(6):A344–A346
- Lundh G (1957) Determination of trypsin and chymotrypsin in human intestinal content. Scand J Clin Lab Invest 9(3):229–232
- Stein J, Wehrmann T (Hrsg.) (2006) Funktionsdiagnostik in der Gastroenterologie-Medizinische Standards, 2. Aufl. Springer Medizin Verlag, Heidelberg

## Lupus-Antikoagulans

W. Stöcker und W. Schlumberger

**Synonym(e)** [Anti-Prothrombinase](#)

**Englischer Begriff** lupus anticoagulant

**Definition** Lupus-Antikoagulans sind Antikörper verschiedener Immunglobulinklassen (IgG, IgM, IgA), die sich an

Phospholipid-Protein-Komplexe binden und stark gerinnungsaktiv wirken.

**Funktion – Pathophysiologie** Als Lupus-Antikoagulans werden nur solche Antikörper bezeichnet, die die Phospholipid-abhängige Umwandlung von ► [Prothrombin](#) zu ► [Thrombin](#) verzögern. Sie können somit in vitro zu einer Verlängerung vor allem der partiellen Thromboplastinzeit (PTT), aber auch der ► [Thromboplastinzeit](#) (TPZ) führen. Klinisch resultiert jedoch selten eine Blutungsneigung, sondern bei Vorliegen dieser Antikörper findet man vielmehr arterielle oder venöse Thrombosen. Wenn die Plazenta der Ort der Thrombosierung ist, kommt es zu rezidivierenden Aborten.

**Analytik** Lupus-Antikoagulans wird mittels Gerinnungstests bestimmt. Suchtest ist die Phospholipid-abhängige PTT (partielle Thromboplastinzeit)-Bestimmung. Bei positivem Suchtest erfolgt ein Bestätigungstest (DRVVT, Dilute-Russell-Viper-Venom-Test). Die PTT erfasst die endogene Aktivierung des Gerinnungssystems sowie die gemeinsame Endstrecke. Verlängerung durch Mangel an den Faktoren I, II, V, VIII, IX, X, XI, XII, XIV und XV. Beim DRVVT führt das Schlangengift Russell-Viper-Venom zu einer direkten Aktivierung von FX. Wenn die Phospholipidkonzentration des Testansatzes gesenkt wird, bleibt die Gerinnung bei Anwesenheit von Lupus-Antikoagulans aus. Lupus-Antikoagulans sollte durch entsprechende Folgeuntersuchungen bestätigt sowie ein passageres Lupus-Antikoagulans durch Verlaufskontrollen ausgeschlossen werden.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Citrat-Plasma.

**Probenstabilität** 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** Lupus-Antikoagulans wird zur serologischen Diagnostik des Antiphospholipid-Syndroms (APS) bestimmt. Zur Abklärung einer Thromboseursache, einer klinisch nicht erklärbaren Thrombozytopenie oder von wiederholten Aborten ist eine Lupus-Antikoagulans-Diagnostik stets geboten. S. a. ► [Autoantikörper gegen Phospholipide](#).

## Literatur

- Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharer I (1995) Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. Thromb Haemost 74:1185–1190
- Tripodi A (2007) Laboratory testing for lupus anticoagulants: a review of issues affecting results. Clin Chem 53:1629–1635

## Lupus-erythemadodes-Zellen

- ▶ Autoantikörper gegen Zellkerne

## Luteinisierendes Hormon

M. Bidlingmaier

**Synonym(e)** LH; Lutropin

**Englischer Begriff** LH; luteinizing hormone; lutropin; historisch bei Männern auch: interstitial cell-stimulating hormone (ICSH)

**Definition** Eines der vom Hypophysenvorderlappen sezernierten Gonadotropine, reguliert zusammen mit dem follikelstimulierenden Hormon (FSH, s. ▶ [Follikelstimulierendes Hormon](#)) die Follikelreifung (Ovulation, Gelbkörperbildung) bzw. die Testosteronproduktion der Leydig-Zellen.

**Struktur** Aus 2 nichtkovalent verbundenen Untereinheiten (Polypeptidketten) bestehendes Glykoprotein. Die  $\alpha$ -Untereinheit mit 92 Aminosäuren kommt auch in anderen Hormonen vor (Choriongonadotropin, ▶ [Follikelstimulierendes Hormon](#), Thyreotropin), nur die aus 121 Aminosäuren bestehende  $\beta$ -Untereinheit ist spezifisch für das LH. Die Gonadotropine weisen wegen unterschiedlich starker Glykosylierung eine große molekulare Heterogenität auf.

**Molmasse** Ca. 30 kDa ( $\alpha$ - und  $\beta$ -Untereinheit zusammen).

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Die pulsatile ▶ [Gonadotropin-Releasing-Hormon](#)-Sekretion des Hypothalamus stimuliert am Hypophysenvorderlappen die Synthese und Sekretion von LH (und FSH). Da LH eine deutlich kürzere Halbwertszeit besitzt als FSH, reflektieren die LH-Konzentrationen im Serum auch deutlicher die Pulsatilität der hypothalamischen GnRH-Sekretion. LH wird zum Teil proteolytisch degradiert, die Elimination erfolgt renal.

**Halbwertszeit** Ca. 20 Minuten.

**Pathophysiologie** Wie beim FSH sind auch beim LH die zirkulierenden Konzentrationen bei Kindern physiologischerweise niedrig. Erst mit dem Einsetzen der pulsilen GnRH-Sekretion in der Pubertät steigen die Konzentrationen an, bei Mädchen entwickelt sich der charakteristisch zyklussynchro-

ne Konzentrationsverlauf. Ein kurzer, 24–46 Stunden andauernder steiler Anstieg der LH-Konzentrationen triggert die Ovulation. LH stimuliert bei der Frau über seinen spezifischen Rezeptor an den ovariellen Thekazellen die Produktion von Androgenen, die dann zu Estrogenen (s. ▶ [Estrogene](#)) metabolisiert werden. Kommt es nicht zu einer Schwangerschaft, erhält LH in der Lutealphase des Zyklus die Funktion des Gelbkörpers. Bei Eintritt einer Schwangerschaft übernimmt das in der Plazenta gebildete hCG (humanes Choriongonadotropin) diese Funktion. Beim Mann stimuliert LH die Leydig-Zellen des Hodens und reguliert so die Androgensynthese, insbesondere die Testosteronproduktion.

Die Gonadotropine LH und FSH wirken koordiniert als zentrale Regulatoren der reproduktiven Funktionen. Störungen der physiologischen Sekretion oder der Bindung und Wirkung der Gonadotropine führen daher zu Fertilitätsproblemen. Dabei bewegen sich LH und FSH in der Regel parallel. Bei der primären Insuffizienz der Keimdrüsen sind die Konzentrationen dauerhaft hoch, niedrige Gonadotropinkonzentrationen finden sich bei den sekundären bzw. tertiären Störungen (Hypophyse bzw. Hypothalamus).

Ähnlich wie beim FSH ist auch die therapeutische Verwendung. Aus Urin aufgereinigtes oder rekombinant hergestelltes LH kommt bei unerfülltem Kinderwunsch bzw. bei der Vorbereitung der In-vitro-Fertilisation (IVF) zum Einsatz.

**Untersuchungsmaterial** Serum.

**Probenstabilität** 24 Stunden bei Raumtemperatur, mehrere Tage bei 4 °C, mehrere Monate bei –20 °C.

**Präanalytik** Bei der Blutentnahme sind der Zyklustag bzw. die Einnahme von Ovulationshemmern zu erfragen. Außerdem ist – stärker als beim FSH – die Pulsatilität der Sekretion zu berücksichtigen.

**Analytik** Immunoassays. Nach wie vor besteht keine Harmonisierung der verschiedenen LH-Assays, Unterschiede bestehen wie beim FSH vor allem in der Spezifität der Antikörper sowie der verwendeten Standardpräparation. Es bestehen teilweise Kreuzreaktionen mit hCG, insbesondere wenn dieses in hoher Konzentration vorliegt. Bei LH sind zudem genetische Varianten häufig, diese werden von unterschiedlichen Assays unterschiedlich erkannt.

**Konventionelle Einheit** IU/L (die International Units beziehen sich auf die jeweilige Standardpräparation).

**Referenzbereich – Erwachsene** Aufgrund der Unterschiede der Assays sind jeweils methodenspezifische Referenzbereiche zu verwenden. Orientierend folgende Angaben:

Männer: 1–8 IU/L  
Frauen:

- Follikelphase: 3–15 IU/L
- Periovulatorisch: 20–200 IU/L
- Lutealphase: 5–10 IU/L
- Postmenopausal: >20 IU/L

**Referenzbereich – Kinder** Aufgrund der Unterschiede der Assays sind jeweils methodenspezifische Referenzbereiche zu verwenden. Orientierend folgende Angaben:

- Präpubertär: <0,8 IU/L
- 12–13 Jahre: <0,1–5,4 IU/L
- 14–18 Jahre: 0,5–12,9 IU/L

Nach der Menarche ist bei Mädchen die Zyklusabhängigkeit zu beachten.

### Indikation

- Beurteilung von Zyklusstörungen bei der Frau
- Fertilitätsdiagnostik bei Mann und Frau
- Differenzialdiagnostik des Hypogonadismus bei Mann und Frau
- Hypophysenerkrankungen
- Störung der Pubertätsentwicklung

**Interpretation** Erhöhte LH-Konzentrationen sprechen für einen primären, erniedrigte für einen sekundären oder tertiären Hypogonadismus.

**Diagnostische Wertigkeit** Der hohe LH-Peak um die Ovulation könnte eine Ovarialinsuffizienz vortäuschen. Zur Interpretation ist daher die klinische Information unabdinglich. Die parallele Bestimmung von Estradiol bzw. Progesteron hilft labordiagnostisch bei der Einordnung.

In der Sterilitätsbehandlung werden engmaschige LH-Bestimmungen zur Vorhersage des Ovulationszeitpunktes eingesetzt.

### Literatur

- Stamatiades GA, Kaiser UB (2017) Gonadotropin regulation by pulsatile GnRH: signaling and gene expression. *Mol Cell Endocrinol pii: S0303-7207(17)30552-X*
- Sturgeon CM, Ellis AR (2007) Standardization of FSH, LH and hCG-current position and future prospects. *Mol Cell Endocrinol* 260–262:301–309
- Themmen APN, Huhtaniemi IT (2000) Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. *Endocr Rev* 21(5):551–583

## Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon

► [Gonadotropin-Releasing-Hormon](#)

## Luteohormon

► [Progesteron](#)

## Lutheran-(LU-)Blutgruppensystem

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

**Synonym(e)** AU; Auberger; B-CAM; MSK19

**Englischer Begriff** Lutheran blood group system

**Definition** Das Protein, das die Antigene des Lutheran-Blutgruppensystems trägt, ist ein Typ-1-Membranprotein („single-pass protein“).

**Beschreibung** Das LU-Antigen kommt in 2 Isoformen mit einem Molekulargewicht von 85 bzw. 78 kDa vor. Dabei differieren die beiden Isoformen aufgrund von alternativem Splicen bei der Genexpression im C-Terminus des Proteins. Die 85-kDa-Isoform ist das vorherrschende Protein, wobei die 78-kDa-Variante auch als B-CAM bekannt ist. Die Lu-Glykoproteine gehören der Immunglobulin-Superfamilie an und weisen ähnliche extrazelluläre Domänen aus 5 Immunglobulin-homologen Domänen auf. Sie fungieren als Adhäsionsmoleküle bei der Zell-Zell- und Zell-Substrat-Adhäsion und sind der Rezeptor für Laminin während der Erythropoese. Lu-Glykoproteine werden in Erythrozyten und einer Vielzahl humaner Zellen und Gewebe exprimiert.

Derzeit sind 19 Antigene im Lutheran-Blutgruppensystem bekannt. Die meisten davon zeigen eine hohe Antigenfrequenz. Bisher sind 10 Paare von antithetischen Lu-Antigenen (s. ► [Antithetische Antigene](#)) beschrieben. Das Antigenpaar LU18/LU19, auch als Aua/Aub bekannt, wurde früher zu dem eigenständigen Auberger-Blutgruppensystem gezählt. Die Hauptantigene stellen antithetischen Antigene Lua (LU1, ISBT005.001) und Lub (LU2, ISBT005.002) dar, wobei Lua mit einer Antigenfrequenz von 8 % und Lub mit



99,8 % vorkommt. Wie in anderen Blutgruppensystemen kennt man im Lu-System ein Null-Phänotyp (Lunull; s. ► [Null-Phänotyp im Blutgruppensystem](#)), der beispielsweise in Großbritannien bei ca. 0,005–0,032 % vorkommt.

Lua-Antikörper sind selten, da das Lua-Antigen selten vorkommt und ein schwaches Antigen darstellt. Sie kommen häufig als reguläre ► [Antikörper](#) vor und sind meist vom IgM-Typ. Das Reaktionsoptimum dieser Antikörper liegt bei 12–18 °C, wodurch sie bei der Transfusion meist zu keinen Komplikationen führen. Neugeborenenerythroblastosen (MHN) durch Lua-Antikörper sind nicht bekannt. Das seltene Anti-Lub kann zu hämolytischen Transfusionsreaktionen führen. Ein Morbus haemolyticus neonatorum (Mhn; s. ► [Morbus haemolyticus fetalis/neonatorum](#)) ist auch aufgrund der schwachen Expression des Lub-Antigens auf fetalen Erythrozyten bisher nicht beschrieben worden. Meist kommen Anti-Lub als IgG-IgM-Gemisch vor. Die Beschaffung Lub-negativer Blutkonserven ist besonders schwierig, da die Frequenz Lub-Antigen-negativer Konserven bei etwa 0,15 % liegt (► [Seltene Antigene, erythrozytäre](#)).

## Literatur

- Blood Group Antigen Gene Mutation Database, NCBI, Bethesda, Maryland
- Klein HG, Anstee DJ (2005) Mollison's 11th edition, Blood transfusion in clinical medicine, a revision of the 10th edition written by Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M, Blackwell Publishing, Oxford
- Mankelov TJ, Burton N, Stefansdottir FO, Spring FA, Parsons SF, Pedersen JS, Oliveira CL, Lammie D, Wess T, Mohandas N, Chasis JA, Brady RL, Anstee DJ (2007) The Laminin 511/521-binding site on the Lutheran blood group glycoprotein is located at the flexible junction of Ig domains 2 and 3. *Blood* 110:3398–3406
- Parsons SF, Lee G, Spring FA, Willig TN, Peters LL, Gimm JA, Tanner MJ, Mohandas N, Anstee DJ, Chasis JA (2001) Lutheran blood group glycoprotein and its newly characterized mouse homologue specifically bind alpha5 chain-containing human laminin with high affinity. *Blood* 97:312–320
- Reid ME, Lomas-Francis C (2004) The blood group antigen facts book, 2. Aufl. Elsevier, New York

## Lutropin

- [Luteinisierendes Hormon](#)

## Ly-24

- [Hyaluronan-Rezeptor](#)

## Lymph

- [Lymph](#)

## Lymph

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** Chylus; Lymph; Lymphflüssigkeit

**Englischer Begriff** lymph

**Definition** Als Lymph (lat.: lymph = klares Wasser) wird die in den Lymphgefäßen enthaltene, wässrige, hellgelbe Flüssigkeit bezeichnet, die das Zwischenglied zwischen Interzellularflüssigkeit und Blutplasma darstellt.

**Beschreibung** Aus den Kapillaren gelangt ein Teil des Blutplasmas aufgrund der Differenz zwischen onkotischem Druck und Perfusionsdruck in das umliegende Gewebe. Mit den gelösten und zum Abtransport bestimmten Stoffwechselprodukten werden ca. 90 % dieser zellfreien Gewebsflüssigkeit wieder in den venösen Schenkel des Kapillarsystems rückresorbiert. Die übrigen 10 % (beim Menschen etwa 1,5–2 mL/min oder 2–3 L/Tag) werden als Lymph über das Lymphgefäßsystem in den Blutkreislauf transportiert. Das Lymphgefäßsystem bildet im Unterschied zu den Blutgefäßen kein geschlossenes System. Es beginnt blind endend („cul-de-sac“) oder als feines Netz („Plexus“) aus Lymphkapillaren im Gewebe, welche sich im weiteren Verlauf zu größeren Lymphgefäßen vereinigen. Mit dem Ductus thoracicus als gemeinsamen Lymphsammelstamm wird die Lymph schließlich im Truncus jugularis dem venösen Blutsystem zugeführt.

Lymph hat primär nährstoff- und exkrettransportierende Funktionen, insbesondere von Substanzen, deren große Molekularmasse den direkten Transport aus dem Gewebe in die Zirkulation durch die Kapillarwand nicht zulässt. Dazu gehören auch zahlreiche intestinal resorbierte Proteine und Lipide. Weiterhin kommt ihr eine zentrale immunologische Rolle zu, da sie Fremdkörper und Erreger den Lymphknoten zuführt, wo es im Rahmen der sog. Keimzentrumsreaktion zur spezifischen Vermehrung von T- und B-Lymphozyten (► [Lymphozyt](#)) kommt. Diese zellulären Strukturen werden wiederum in die Lymph aufgenommen und somit der Zirkulation zugeführt, um eine systemische Immunantwort zu ermöglichen.

Lympe besteht aus geformten Elementen und Lymphplasma. Erstere umfassen v. a. Lymphozyten (s. o.). Ihr pH-Wert beträgt 7,41. Anfangs besitzt die Lympe eine der Gewebsflüssigkeit, aus der sie ableitet, ähnliche Zusammensetzung. So enthält sie Harnstoff, Kreatinin, Glukose, Natrium-, Kalium-, Phosphat- und Calciumionen. Hinzu kommen zahlreiche Enzyme wie Diastase, Katalase, Dipeptidasen und Lipase, außerdem Fibrinogen und Fibrinvorläufer. Fibrinogen und Fibrin sind für die Gerinnung länger extrakorporal stehender Lympe verantwortlich. Dabei werden auch die Lymphozyten eingeschlossen, die überstehende Flüssigkeit wird Lymphserum genannt.

Die Konzentration von Proteinen in der Gewebsflüssigkeit beträgt etwa 2 g/L. In den Lymphgefäßen des Verdauungstraktes kann diese Konzentration auf bis zu 4 g/L, in denen der Leber auf bis zu 6 g/L ansteigen. Durch Vermischung beträgt der durchschnittliche Proteingehalt der Lympe 3–5 g/L. Nach einer lipidreichen Mahlzeit kann die Konzentration der Lipide in der Lympe 1–2 % betragen. Lipidreiche Lympe sieht milchig aus und wird als Chylus bezeichnet.

## Literatur

Schmidt RF, Lang F (2004) Lympe. In: Thews G (Hrsg) Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie. Springer, Berlin

## Lymphflüssigkeit

### ► Lympe

## Lymphoblasten

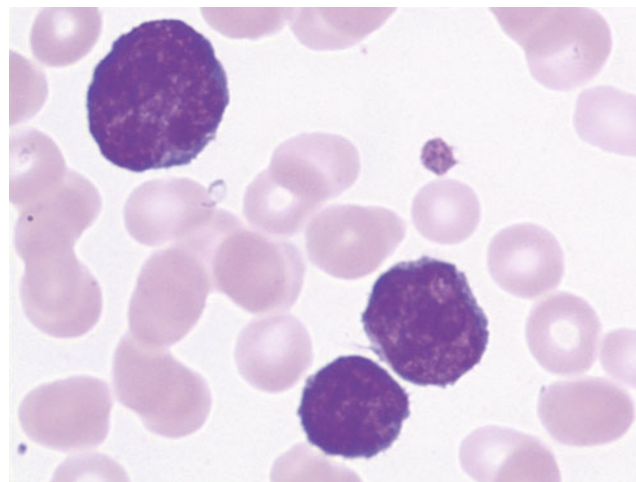
H. Baum

**Synonym(e)** Lymphozytoblast

**Englischer Begriff** lymphoblast

**Definition** Unreife blastäre Zelle (s. Abbildung) mit zytochemischen und immunologischen Eigenschaften der Lymphozyten (► Lymphozyt).

In der Abbildung sind Lymphoblasten vom Typ L1 in der FAB-Klassifikation dargestellt (1000×, May-Grünwald-Giemsa-Färbung):



**Beschreibung** Lymphoblasten sind unreife lymphatische Zellen und die vorherrschende Zellpopulation bei akuten lymphatischen Leukämien (ALL), aber auch bei einigen Formen der Non-Hodgkin-Lymphome. Lymphoblasten können aufgrund morphologischer Kriterien in 3 Typen (L1- bis L3-Blasten; s. Tabelle) eingeteilt werden.

Diese Kriterien beinhalten Größe, Chromatinstruktur, Vorhandensein von Nukleolen, Zytoplasmaanteil, Basophilie des Zytoplasmas und Vakuolisierung. Zytochemisch sind die Lymphoblasten durch eine positive, grob-granuläre ► **PAS-Reaktion** abgrenzbar. Die morphologisch unterscheidbaren Lymphoblastentypen sind jedoch nicht mit spezifischen akuten Leukämien oder Lymphomen assoziiert, sodass nur durch eine weiterführende immunologische und zytogenetische Differenzierung eine Klassifizierung möglich ist.

Einteilung und zytomorphologische Charakteristika der Lymphoblasten bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) nach der FAB-Klassifikation (Bennett et al. 1976):

	L1	L2	L3
Zellgröße	Überwiegend kleine Zelle bis zur doppelten Größe kleiner Lymphozyten	Größer als L1, von variabler Größe	Große Zellen
Chromatinstruktur	Homogen strukturiert, manchmal schollig	Variabel – überwiegend heterogen	Gleichmäßig fein
Kernform	Regelmäßig, gelegentlich Einkerbungen	Unregelmäßig mit häufig Einkerbungen	Regelmäßig rund bis oval
Nukleoli	Meist nicht vorhanden	Ein oder mehrere, oft groß	Ein oder mehrere vorhanden
Zytoplasmaanteil	Wenig Zytoplasma	Variabel, meistens aber reichlich	Reichlich vorhanden
Basophilie des Zytoplasmas	Schwach basophil	Variabel mit einigen intensiven Stellen	Sehr intensiv
Zytoplasmatische Vakuolen	Variabel	Variabel	Sehr häufig ausgeprägt

## Literatur

Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al (1976) Proposal for the classification of the acute leucaemias. *Brit J Haematol* 33:451

## Lymphoidzelle

► [Türk-Zelle](#)

## Lymphopoese

H. Baum

**Englischer Begriff** lymphopoiesis

**Definition** Ausdifferenzierung und Reifung der Lymphozyten aus der hämatologischen Stammzelle zu den Effektor- und Gedächtniszellen der T- und B-Lymphozyten.

**Beschreibung** Die pluripotente hämatopoetische Stammzelle des Knochenmarks ist die Vorläuferzelle der Lymphopoese. Nach spezifischer Induktion entsteht daraus die pluripotente lymphatische Vorläuferzelle, die sowohl zur B-Zelle als auch zur T-Zelle und NK-Zelle ausdifferenzieren kann. In Abhängigkeit der weiteren Migration dieser Vorläuferzelle erfolgt die Ausprägung. Im Thymus sich weiterentwickelnde Zellen werden zu T-Lymphozyten (s. ► [T-Lymphozyt](#)), während die Differenzierung zur B-Zelle im Knochenmark stattfindet. Beiden gemein ist die Ausreifung in 2 Schritten. Der erste Schritt beinhaltet das Rearrangement der antigenerkennenden Rezeptoren. Dieser Teilschritt ist antigenunabhängig. Diese reifen immunkompetenten Zellen werden vom Thymus bzw. dem Knochenmark in die Peripherie abgegeben und differenzieren sich nach Stimulation durch das für den jeweiligen Rezeptor spezifische Antigen in den sekundären lymphatischen Organen zu den Effektorzellen der Immunabwehr oder Memoryzellen aus.

## Literatur

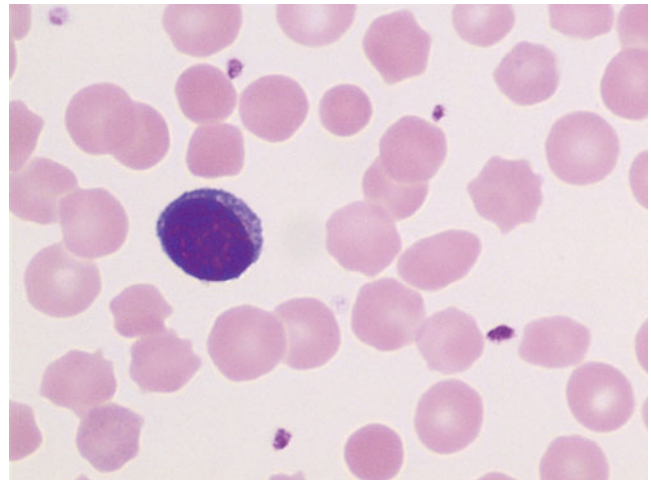
Mondelli MU, Parks DE, Chisari FV (1991) Cellular kinetics of lymphocytes and plasma cells. In: Williams WJ, Beutler E, Ersler AJ et al (Hrsg) *Hematology*, 4. Aufl. International Edition. McGraw-Hill, New York, S 945–949

## Lymphozyt

H. Baum

**Englischer Begriff** lymphocyte

**Definition** Morphologisch differenzierbare immunkompetente Zelle mit kleinem grobscholligem Kern und wenig basophilem Zytoplasmasaum, wie in der Abbildung dargestellt (1000×, May-Grünwald-Giemsa-Färbung):



**Beschreibung** Der Lymphozyt ist eine morphologisch einheitlich erscheinende Zellpopulation, die funktionell verschiedenen ► [Lymphozyten-Populationen](#) angehören kann. Die Zelle erscheint morphologisch etwa 7–9 µm groß, rund, mit einem runden Kern und grobscholligem, dunkelvioletterm ► [Kernchromatin](#). Das Zytoplasma ist basophil gefärbt und meist ohne Granula. Vereinzelt können sie auch etwas größer sein mit einem Zelldurchmesser von bis zu 13 µm. Diese Lymphozyten haben ein lockerer strukturiertes Kernchromatin und ein verbreitertes Zytoplasma sowie einzelne Granula (LGL-Zellen). Eine weitere Differenzierung ist nur durch eine ► [Lymphozyten-Phänotypisierung](#) möglich.

## Literatur

Koeppen KM, Heller S (1991) Differentialblutbild. In: Boll I, Heller S (Hrsg) *Praktische Blutzell Diagnostik*. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 181–182

## Lymphozyt, plasmozytoider

H. Baum

**Englischer Begriff** plasmocytoid lymphocyte

**Definition** Lymphozyt mit verbreitertem dunkelbasophilem Zytoplasmasaum und mehr randständig liegendem Kern.

**Beschreibung** Plasmozytoide Lymphozyten sind Lymphozyten, die morphologisch Plasmazellen (► [Plasmazelle](#)) äh-

neln. Sie haben einen etwas verbreiterten dunkelbasophilen Zytoplasmasaum, und ihr Kern kommt etwas randständig zum Liegen. Es handelt sich um Abkömmlinge von B-Lymphozyten (s. ► [B-Lymphozyt](#)). Sie können bei vielen verschiedenen Zuständen wie Infektionen, Entzündungen, aber auch bei Non-Hodgkin-Lymphomen nachgewiesen werden.

## Literatur

Theml H, Diem H, Haferlach T (2002) Taschenatlas der Hämatologie, 5. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 48–49

## Lymphozyten, gereizte

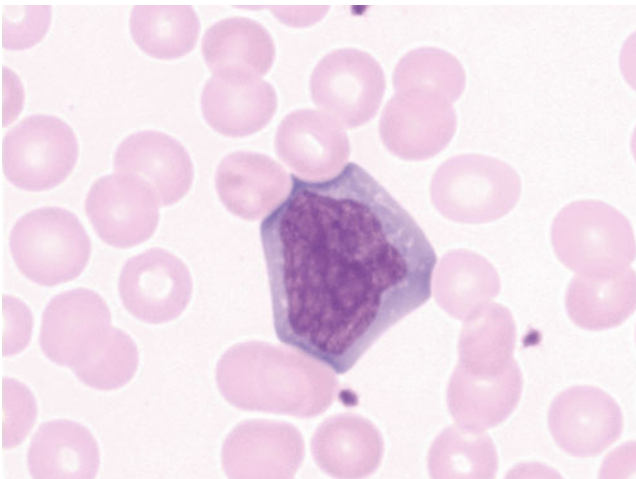
H. Baum

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

**Englischer Begriff** virocyte

**Definition** Große transformierte Lymphozyten bei Virusinfektionen.

Die Abbildung zeigt einen gereizten Lymphozyten, charakteristisch ist auch die Anschmiegung des Zytoplasmasaums an die Erythrozyten (1000×, May-Grünwald-Giemsa-Färbung):



**Beschreibung** Gereizte Lymphozyten sind morphologisch darstellbare größere Lymphozyten (s. ► [Lymphozyt](#)) mit einem verbreiterten hell- bis dunkelbasophilen Zytoplasmasaum und häufig feiner azurophiler Granulation. Der Nachweis dieser transformierten Lymphozyten im peripheren Blut ist ein Hinweis auf einen viralen Infekt, wobei differenzialdiagnostisch in erster Linie eine Toxoplasmose, Rubeolen, Hepatitiden und eine EBV-Infektion infrage kommen.

Gereizte Lymphozyten mit dunklerem, breiterem Zytoplasmasaum, die an Plasmazellen erinnern, werden als Türck'sche Reizformen bezeichnet. Differenzialdiagnostisch muss auch an eine Leukose gedacht werden, da die transformierten Zellen morphologisch Blasten ähneln können.

## Literatur

Theml H, Diem H, Haferlach T (2002) Taschenatlas der Hämatologie, 5. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 66–69

## Lymphozyten-Crossmatch

► [HLA-Crossmatch](#)

## Lymphozyten-Phänotypisierung

W. Stöcker

**Englischer Begriff** lymphocyte phenotype analysis

**Definition** Differenzierung der Subpopulationen von B-Lymphozyten und T-Lymphozyten.

**Beschreibung** Lymphozyten-Subpopulationen können morphologisch nicht voneinander unterschieden werden. Dazu bedarf es spezifischer Oberflächenmarker, wie der Proteine der CD („cluster of differentiation“-)Klassifizierung oder Immunglobulinen (nur B-Lymphozyten).

Die Lymphozyten werden zuerst mittels ► [Dichtegradientenzentrifugation](#) von den übrigen Blutbestandteilen getrennt (Separationslösung: Ficoll). Anschließend wird die Lymphozytenmischung mit einem oder mehreren spezifischen Antikörpern gegen die Oberflächenantigene inkubiert, die für die Diagnose relevant sind. Die Detektion der einzelnen Lymphozyten-Subpopulationen erfolgt mit ► [Durchflusszytometrie](#) anhand der Intensität der ausgesandten ► [Fluoreszenz](#). In einer Variante geht man von Vollblut aus und spart sich die Zentrifugation.

## Lymphozyten-Populationen

H. Baum

**Synonym(e)** [Lymphozyten-Subpopulationen](#)



**Englischer Begriff** subpopulations of lymphocytes

**Definition** Einteilung der Lymphozyten in distinkte Gruppen anhand immunologischer Marker.

**Beschreibung** Die Lymphogenese in den primären und sekundären lymphatischen Geweben führt zur Bildung unterschiedlicher Lymphozyten-Populationen mit definierten Aufgaben in der Immunabwehr. So können grundsätzlich 3 Subpopulationen abgegrenzt werden: T-Lymphozyten (► **T-Zell-Differenzierung**), B-Lymphozyten und NK-Zellen (► **Natural-Killer-Lymphozyt**). In Abhängigkeit der von den Zellen exprimierten Oberflächenantigenen können die Zellen dieser 3 Lymphozyten-Populationen weiter differenziert werden (s. Tabelle).

Oberflächenmarker für die Linienzuordnung und Referenzbereiche (Mittelwert  $\pm$  2s) der Lymphozyten im peripheren Blut (n = 30):

Zelltyp	Marker	Referenzbereich Erwachsene	
		Anteil (%)	Zellen (pro $\mu$ L)
Lymphozyten			1000–3500
B-Lymphozyten	CD19 positiv	6–24	90–580
T-Lymphozyten	CD3 positiv	57–85	850–2580
T-Helferzellen	CD3 und CD4 positiv	29–66	490–1760
T-Suppressorzellen/ zytotoxische T-Lymphozyten	CD3 und CD8 positiv	11–33	140–880
NK-Zellen	CD16 und/oder CD56 positiv	2–35	60–1020
Verhältnis CD4/CD8		1,0–5,8	

Dabei kann einerseits der Reifegrad anhand des Expressionsmusters erkannt werden, andererseits zum Teil die Funktion innerhalb der Immunabwehr sowie eine mögliche Aktivierung. Der Nachweis erfolgt durch die Immunphänotypisierung, wobei fluoreszenzmarkierte monoklonale Antikörper, die gegen spezifische Oberflächenantigene gerichtet sind, an einzelne Subpopulationen binden. Durch die simultane Verwendung mehrerer, mit verschiedenen Fluorochromen markierter monoklonaler Antikörper in einem Messansatz können simultan bis zu 4 oder mehr Oberflächenantigene identifiziert und eine Zuordnung zu definierten Subpopulationen erreicht werden.

Die Differenzierung der Lymphozyten-Subpopulationen dient vor allem

- der Erkennung von Vermehrungen oder Verminderungen einzelner Subpopulationen im Rahmen der Diagnostik von primären und sekundären Immundefekten,
- der Erkennung von akuten Leukämien und leukämisch verlaufenden Non-Hodgkin-Lymphomen,

- der Aktivitätsbeurteilung von rheumatischen Erkrankungen,
- der Transplantationsnachsorge.

## Lymphozyten-Proliferation

H. Renz und B. Gierten

**Synonym(e)** Lymphozytentransformationstest; LTT

**Englischer Begriff** lymphocyte proliferation assay; lymphocyte transformation assay

**Definition** In-vitro-Test mit vitalen Lymphozyten, die durch Antigen- oder Mitogenzugabe zur Proliferation angeregt werden. Die Proliferation der Lymphozyten kann durch verschiedene Methoden nachgewiesen werden.

**Durchführung** Zunächst werden mononukleäre Zellen aus heparinisierem Vollblut über Dichtegradientenzentrifugation isoliert und dann mit dem fraglichen Allergen/Antigen oder Mitogen inkubiert und deren Proliferation gemessen.

Zur Proliferationsmessung kann der Einbau von <sup>3</sup>H-Thymidin in die genomische DNA mit anschließender Messung der emittierten  $\beta$ -Strahlung genutzt werden. Neuere Methoden verwenden Oberflächenmarker aktivierter CD4-positiver Lymphozyten, wie z. B. CD69, das durch fluoreszenzmarkierte Antikörper durchflusszytometrisch gemessen wird.

Als Kontrollprobe sollte in jedem Ansatz eine Probe eines gesunden Spenders mitgeführt werden. Zusätzlich sollten die isolierten Lymphozyten mit dem Lösungsmittel des Allergens/Mitogens zur Kontrolle der Spontanproliferation inkubiert werden.

Ersatzmethoden für radioaktive Proliferationsmessungen sind auf dem Vormarsch. Gemessen werden (Fluoreszenz-) Farbstoffe, die in proliferierende Zellen eingebracht werden.

**Funktion – Pathophysiologie** Alle antigenspezifischen Immunreaktionen, auch Allergien, werden durch T-Zellen reguliert. Periphere sensibilisierte CD4-T-Zellen können besonders zur Diagnostik von Medikamentenallergien herangezogen werden, da sie nicht immer IgE-vermittelt sind und so nicht in RAST- oder ► **Basophilen-Degranulationstests** zu diagnostizieren sind.

Klassischer Test für T-Zell-vermittelte Allergien vom Spättyp ist die Epikutantestung. Bei negativem Testergebnis kann der Lymphozytenproliferationstest, als Voraussetzung einer Hautreaktion, direkt als Zeichen für eine substanzspezifische Aktivierung der T-Zellen eingesetzt werden. Der Test kann prinzipiell für alle wasserlöslichen Medikamente durchgeführt werden. Viele dieser Medikamente und deren Meta-



bolite liegen als Haptene vor. Der physiologische Mechanismus der T-Zell-Aktivierung über Haptene ist noch nicht endgültig geklärt. Dennoch ermöglicht der LTT eine diagnostische Aussage.

Als Marker für die Proliferation der CD4-T-Zellen kann die DNA-Synthese, indirekt über den Einbau von <sup>3</sup>H-Thymidin, herangezogen werden. Die maximale DNA-Synthese wird in vitro innerhalb 72–150 Stunden nach Antigenexposition erwartet. Schneller ist die Proliferation durchflusszytometrisch über Markierung verschiedene Oberflächenmarker zu detektieren. ▶ **CD69** ist der bei Aktivierung von Lymphozyten am schnellsten (bereits innerhalb von 8 Stunden) ansteigende Oberflächenmarker. Andere Aktivierungsmarker wie ▶ **CD25** (IL-2-Rezeptor), ▶ **CD71** (Transferrinrezeptor) oder ▶ **HLA-DR** werden erst später exprimiert.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** 10–20-mL Heparinblut.

### Probenstabilität

1. 24 Stunden bei Raumtemperatur.

**Präanalytik** Lagerung bei Raumtemperatur. Die Untersuchung sollte innerhalb von 24 Stunden durchgeführt werden.

### Analytik

- Zellkultur
- Proliferationskontrolle durch Messung radioaktiver Strahlung, Farbstoffeinbau oder Durchflusszytometrie

**Referenzbereich – Erwachsene** 2,5–3-fach gesteigerte Proliferationsrate der Lymphozyten gegenüber der Negativ- und Gesundkontrolle bei Antigenstimulation.

### Indikation

- Verdacht auf angeborene Immundefekte
- Überprüfung der zellulären Immunität nach Impfung
- Nicht-IgE-vermittelte allergische Reaktionen
- Verdacht auf Typ-IV-Allergie (Antigenstimulationstest)
- Immundefekte mit Ursprung im lymphozytären Zellsystem bei Patienten mit rezidivierenden Pilz- und Virusinfektionen

**Interpretation** Ein Lymphozytenproliferationstest sollte nur nach sorgfältiger Indikationsstellung und Anamneseerhebung durchgeführt werden. Nur so sind spezifische und sensitive Testergebnisse möglich. Er ermöglicht vor allem Aussagen über T-Zell-vermittelte Reaktivität in einem Zeitraum von 14 Tagen bis 3 Monaten nach dem Ereignis. Bei negativem Epikutantest bietet er die Möglichkeit, eine Sensibilisierung auf zellulärer Ebene zu diagnostizieren.

Der Einsatz verschiedener Kontrollproben in jedem Testansatz erleichtert die individuelle Festlegung eines Cut-off für jeden Patienten. Dennoch sind zweifelhafte Ergebnisse zu erwarten, die nur von erfahrenen Untersuchern interpretiert werden sollten.

Die aufwendige Präanalytik und Analytik stellen hohe Anforderungen. Der Test sollte daher nur von Laboratorien durchgeführt werden, die über entsprechende Erfahrung verfügen.

**Diagnostische Wertigkeit** Der LTT stellt eine komplexe und daher, auch bei korrekter Indikation, sehr von der Erfahrung des Untersuchers abhängige Testmethode dar. Sensitivität und Spezifität lassen sich durch genaue Anamneseerhebung und damit möglichst exakt eingegrenzte Fragestellung verbessern. Die Interpretation der Testergebnisse sollte anhand der mitgeführten Kontrollen erfolgen.

### Literatur

- Peter H-H, Pichler WJ (Hrsg) (1996) Klinische Immunologie, 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München, S 205  
 Weber-Mani U, Pichler WJ (2003) Der Lymphozytentransformationstest (LTT) in der Diagnostik von Medikamentenallergien. Schweiz Med Forum 15:357–361

---

## Lymphozyten-Subpopulationen

- ▶ [Lymphozyten-Populationen](#)

---

## Lymphozytentransformationstest

- ▶ [Lymphozyten-Proliferation](#)

---

## Lymphozytoblast

- ▶ [Lymphoblasten](#)

---

## Lymphozytotoxischer Test

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

**Synonym(e)** [LCT-Test](#); [Mikro-Lymphozytotoxizitätstest](#); [Terasaki-Test](#); [Zytotoxizitätstest](#)

**Englischer Begriff** lymphocyte toxicity test; microcytotoxicity assay

**Definition** In-vitro-Nachweis von zytotoxischen Antikörpern gegen Lymphozytenantigene durch komplementvermittelte Zytolyse und mikroskopischer Erfassung der lysierten Zellen.

**Funktion** Der lymphozytotoxische Test geht auf Terasaki zurück und wird in der Transplantations- und Tumorimmunologie zur Spezifizierung lymphozytärer Immunreaktionen eingesetzt. Die Bestimmung der verschiedenen Loci A, B, C, DR des HLA-Systems mit HLA-spezifischen Antikörpern erfolgt in diesem Test. Auch starke komplementaktivierende, zytotoxische HLA-Antikörper vom IgM- und IgG-Typ können so nachgewiesen werden.

**Methode** Lymphozyten werden mithilfe eines Dichtegradienten aus antikoaguliertem Blut gewonnen und auf Mikrotiterplatten mit antikörperhaltigem Serum inkubiert. Das Serum wird zuvor 30 Minuten auf 56 °C erhitzt, um eine noch im Serum vorhandene Komplementaktivität zu inaktivieren. Bei Anwesenheit eines korrespondierenden Antikörpers im Serum kommt es nach Zugabe von Komplement zur Lyse der Lymphozyten. Diese wird mit einem Farbstoff (z. B. Eosin) sichtbar gemacht. In die beschädigten Lymphozyten dringt der Farbstoff ein und färbt die Zellen an. Die Beurteilung der lysierten und vitalen Lymphozyten erfolgt mit dem inversen Phasenkontrastmikroskop.

## Literatur

- American Association of Blood Banks (2014) Technical manual, 18. ed., Bethesda, Maryland  
Terasaki PI, McClelland JD (1964) Microdroplet assay of human serum cytotoxins. Nature 204:998–1000

---

## Lyophilisation

T. Arndt

**Synonym(e)** Gefriertrocknung

**Englischer Begriff** lyophilisation

**Definition** Verfahrenstechnologie zur schonenden Trocknung und Haltbarmachung eines Materials im Vakuum, bei dem das Lösungsmittel (i. d. R. Wasser) ausgefroren und anschließend verdampft wird.

**Beschreibung** Die Lyophilisation ist ein weitverbreitetes Verfahren zur schonenden Konservierung temperaturempfindlicher Güter. Dabei wird das Ausgangsprodukt zunächst auf Temperaturen von bis zu –70 °C tiefgefroren. Anschließend werden ihm im Hochvakuum 95–98 % des Wassers durch ► [Sublimation](#) entzogen, wobei die Struktur und äußere Form der Inhaltsstoffe erhalten bleiben. Eingesetzt wird die Lyophilisation bei der Haltbarmachung von Lebensmitteln (Instantprodukten), Pharmazeutika und biologischen und medizinischen Materialien (z. B. Blutplasma, Seren, Viren, Qualitätskontrollmaterial). Gefriergetrocknete Güter sind sehr leicht und können leicht durch Wasserzugabe in ihre alte Form rekonstituiert werden.

## Literatur

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

---

## Lys

► [Lysin](#)

---

## Lysergid

► [LSD](#)

---

## Lysergsäurediethylamid

► [LSD](#)

---

## Lysin

A. C. Sewell

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

**Englischer Begriff** lysine

**Definition** Essenzielle, verzweigt-kettige  $\alpha$ -Aminosäure.

**Struktur** ► [Aminosäuren](#).

**Molmasse** 146,2 g.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Da Lys nicht synthetisiert wird, muss diese Aminosäure über die Nahrung aufgenommen werden (1–1,5 g/Tag).

**Funktion – Pathophysiologie** Lys ist eine Base und eine Aminosäure, die bevorzugt posttranslational modifiziert wird (Methylierung und Acetylierung). Im Kollagen (► [Kollagene](#)) wird ein modifiziertes Lys gefunden, das ► [Hydroxylysin](#). Glutarazidurie Typ 1 resultiert aus einem angeborenen Defekt im Lysinabbau. Erhöhte Werte im Urin können einen Hinweis auf zwei verschiedene angeborene Erkrankungen des Aminosäuretransports geben: Cystinurie (► [Cystin](#), ► [Cystin im Urin](#)) und lysinurische Proteinintoleranz.

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

**Analytik** ► [Aminosäuren](#).

**Referenzbereiche** ► [Aminosäuren](#).

## Literatur

- Duran M (2008) Amino acids. In: Blau N, Duran M, Gibson KM (Hrsg) Laboratory guide to the methods in biochemical genetics. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 53–90
- Mönch E, Link R (2006) Diagnostik und Therapie bei angeborenen Stoffwechselstörungen, 2., überarb. u. erw. Aufl. SPS-Verlag, Heilbronn

---

## Lysolecithin

► [Lysophosphatidylcholin](#)

---

## Lyso-PC

► [Lysophosphatidylcholin](#)

---

## Lysophosphatidylcholin

K. J. Lackner und D. Peetz

**Synonym(e)** [Lysolecithin](#); [Lyso-PC](#)

**Englischer Begriff** lysophosphatidylcholine

**Definition** Durch Einwirkung von ► [Phospholipase A2](#) auf Phosphatidylcholin (PC) entsteht Lyso-PC. Dabei wird die Fettsäure an der sn2-Position des Glycerins abgespalten.

**Beschreibung** Lysophosphatidylcholin ist ein biologisch relevanter Mediator besonders bei inflammatorischen Prozessen.

---

## Lysosomale Enzyme, Aktivitätsbestimmung

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

**Englischer Begriff** determination of activities of lysosomal enzymes (fluorimetric)

**Definition** Bestimmung der Aktivität einzelner lysosomaler Enzyme mittels fluorogen-markierten Substrats.

**Physikalisch-chemisches Prinzip** Jedes zu untersuchende lysosomale Enzym spaltet spezifisch ein bestimmtes Substrat. Bei der Bestimmung lysosomaler Enzymaktivitäten werden meist künstliche Substrate verwendet, die eine fluorogene Gruppe enthalten, z. B. eine 4-Methylumbelliferyl-(4-MU-) Gruppe.

Das Substrat wird mit dem jeweiligen Probenmaterial (Plasma, Serum, Trockenblut, Leukozytenhomogenat, Fibroblastenhomogenat) inkubiert. Anschließend wird die vom Enzym freigesetzte 4-MU-Gruppe durch Zugabe eines basischen Puffers in das 4-MU-Anion überführt. Dieses kann mittels Fluorimetrie bei  $\lambda_{\text{ex}} = 365 \text{ nm}$  und  $\lambda_{\text{em}} = 445 \text{ nm}$  detektiert werden. Die gemessene Aktivität wird anhand einer gleichzeitig gemessenen Eichgerade berechnet.

**Einsatzgebiet** Bei Verdacht auf Vorliegen einer speziellen lysosomalen Speichererkrankung oder einer Gruppe der lysosomalen Speichererkrankungen, wie z. B. Mukopolysaccharidosen, Sphingolipidosen, Mukolipidosen und Oligosaccharidosen.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Heparin-Plasma, Trockenblut, Leukozyten (Heparin-Vollblut), Fibroblasten (Hautstanze).

**Instrumentierung** Wasserbad, Trockenschrank, Fluorometer, Photometer, Ultraschallstab und pH-Meter.

**Spezifität** Abhängig vom untersuchten Enzym und dem jeweils verwendeten Substrat.

**Sensitivität** Abhängig vom untersuchten Enzym und dem jeweils verwendeten Substrat.

**Fehlermöglichkeit** Falsch angesetzte Puffer- und/oder Substratlösungen sowie falsch eingestellte Proteinkonzentrationen der Probe können am ehesten zu falsch positiven Ergebnissen führen. Ebenfalls kann Probenmaterial, das über einen zu langen Zeitraum und/oder nicht ausreichend temperiert transportiert oder schlecht aufgearbeitet wurde, zu falsch positiven Ergebnissen führen.

Des Weiteren gibt es Fälle, bei denen trotz Vorliegen eines Enzymdefektes ein falsch negatives Ergebnis bei der Bestimmung der Enzymaktivität erhalten wird (z. B. photometrischer Test auf Niemann-Pick Typ B mit der Mutation Q292K).

Eine weitere Fehlermöglichkeit ist, dass nicht das Enzym selbst, sondern das zugehörige Aktivatorprotein defekt ist. Dies kann z. B. bei der Arylsulfatase A (metachromatischen Leukodystrophie) in seltenen Fällen vorkommen.

Bei Vorliegen eines Defekts der Arylsulfatase A muss immer auch die Sulfatidausscheidung im Urin getestet werden. Ist die Sulfatidausscheidung normal, handelt es sich um eine Pseudodefizienz ohne klinische Relevanz.

Heterozygote weisen häufig erniedrigte Enzymaktivität auf, die jedoch ohne klinische Relevanz ist.

**Praktikabilität – Automatisierung – Kosten** Serum/Plasma:

- Leicht durchzuführen
- Automatisierung möglich
- Kosten sind abhängig vom jeweils verwendeten Substrat

Trockenblut:

- Probe muss erst extrahiert werden, Testdurchführen dann leicht machbar
- Automatisierung nach Extraktion möglich
- Kosten sind abhängig vom jeweils verwendeten Substrat

Leukozyten/Fibroblasten:

- Relativ aufwendig, da zunächst eine Proteinbestimmung des jeweiligen Homogenats durchgeführt werden muss. Anhand dieser müssen die für die jeweiligen Enzymaktivitätsbestimmungen benötigten Proteinkonzentrationen eingestellt werden. Erst dann kann die eigentliche Enzymaktivitätsbestimmung erfolgen
- Automatisierung nur bei sehr hohem Probendurchsatz sinnvoll
- Kosten sind abhängig vom jeweils verwendeten Substrat

**Bewertung – Methodenhierarchie (allg.)** Zur Diagnosestellung ist die Bestimmung des Enzymdefektes unbedingt erforderlich. Neben der Bestimmung des Enzymdefekts sollte auch der molekulargenetische Defekt bestimmt werden. Letzteres ist insbesondere bei weiblichen Patienten mit Morbus

Fabry notwendig, da diese in der Regel nur eine mäßig erniedrigte Aktivität der  $\alpha$ -Galaktosidase A aufweisen.

## Literatur

Mehta AB, Winchester B (Hrsg) (2012) Lysosomal storage disorders a practical guide. Wiley-Blackwell Verlag, New York

## Lysosomale Speicherkrankheiten, Diagnostik

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

**Englischer Begriff** diagnostics of lysosomal storage disorders

**Definition** Untersuchung lysosomaler Abbaustörungen komplexer Makromoleküle.

**Beschreibung** Lysosomale Speicherkrankheiten sind seltene, genetisch vererbte Stoffwechselkrankheiten. Sie werden autosomal rezessiv vererbt, mit Ausnahme von Morbus Fabry und Morbus Hunter, die beide X-chromosomal vererbt werden. Sie beruhen in der Regel auf einem Defekt eines einzigen lysosomalen Enzyms.

Lysosomen sind Zellorganellen und kommen in allen kernhaltigen Zellen vor. Ihre Aufgabe besteht vor allem im hydrolytischen Abbau komplexer Makromoleküle, wie z. B. Mukopolysaccharide (► **Mukopolysaccharide und Glykosaminoglykane**), Sphingolipide, Mukolipide und Oligosaccharide, in ihre einfachen Bausteine. Dieser Abbau erfolgt überwiegend durch eine Vielzahl von sauren Hydrolasen, wie z. B. Glykosidasen, Sulfatasen und Phosphatasen. Die meisten dieser Hydrolasen sind substratspezifische Exohydrolasen mit einem pH-Optimum bei etwa pH 4–5. Exohydrolasen spalten nur endständige Bausteine eines Makromoleküls ab. Folglich führt fehlende Aktivität eines solchen Enzyms zum unvollständigen Abbau eines Makromoleküls, das dann zur abnormen Speicherung von Makromolekülen in den Lysosomen führt.

Viele lysosomale Enzyme werden sezerniert und dann von anderen Zellen durch Endozytose aufgenommen; daher können sie auch in Körperflüssigkeiten untersucht werden.

Bisher sind etwa 50 lysosomale Speicherkrankheiten bekannt, die entsprechend des abnorm gespeicherten Materials wie folgt klassifiziert werden: Mukopolysaccharidosen, Sphingolipidosen, Mukolipidosen und Oligosaccharidosen. Darüber hinaus gibt es noch die lysosomalen Transportdefekte, die Glykogenose Typ II (Morbus Pompe) und den multiplen Sulfatasedefekt.

Die Akkumulation der unvollständig abgebauten Substrate führt zur Funktionsstörung betroffener Zellsysteme, was sich klinisch durch Anschwellen von Zellverbänden und Organen manifestiert.

Die Diagnostik dieser Krankheiten beginnt daher in der Regel aufgrund dieser typischen klinischen Symptome mit einem allgemeinen Urinscreening mittels ▶ [Oligosaccharid-Dünnschichtchromatographie](#), Bestimmung der Gesamtglykosaminoglykane und eventuell mittels ▶ [Mukopolysaccharid-Elektrophorese](#). Daran anschließend können spezifische zur klinischen Symptomatik passende Enzymaktivitäten bestimmt werden. Diese werden im Trockenblut, Plasma und in Leukozyten bestimmt, da diese Materialien relativ einfach zu erhalten sind und relativ schnell zu einem Ergebnis führen. Führt dies nicht zu einem befriedigenden Ergebnis, erfolgt weitere Diagnostik in Hautfibroblasten. Während früher ein Screening in Form des Methylamintests und/oder des Sulfatstoffwechseltests radioaktiv vorgeschaltet war, wird heute der Bestimmung einzelner Enzymaktivitäten der Vorzug gegeben, deren Auswahl sich nach der klinischen Symptomatik richtet.

Sobald die Diagnose einer lysosomalen Speicherkrankheit gestellt ist, sollte eine molekulargenetische Analyse bezüglich der verursachenden Mutation(en)/Deletion(en) erfolgen.

Ist ein Indexpatient, d. h. ein Familienmitglied, das an einer lysosomalen Speicherkrankheit erkrankt ist, in der Familie bekannt, kann bei Vorliegen einer Schwangerschaft eine Pränataldiagnostik nach erfolgter ▶ [Chorionzotten-Biopsie](#) und/oder ▶ [Amniocentese](#) auf biochemischer und/oder molekulargenetischer Ebene durchgeführt werden.

## Literatur

Weibel TD, Brady RO (2001) Systematic approach to the diagnosis of lysosomal storage disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 7:190–199

## Lysozym

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** [Muramidase](#); [Muraminidase](#); [EC 3.2.1.17](#)

**Englischer Begriff** lysozyme; muramidase

**Definition** In Plasma und anderen Körperflüssigkeiten auftretendes basisches, niedermolekulares Protein mit enzymatischer Aktivität gegenüber bakteriellen Zellwänden (Bakteriolyse), das der lokalen bakteriellen Abwehr dient und bei einigen hämatologischen Systemerkrankungen (monozytäre und mye-

lomonozytäre Leukämie) im Serum und bei Nierenerkrankungen im Urin stark erhöht ist.

**Molmasse** 14 kDa.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Vorwiegend in ▶ [Makrophagen](#), ▶ [Monozyten](#) und neutrophilen Granulozyten synthetisiertes und in spezifischem Granula der Neutrophilen gespeichertes, niedermolekulares (Molmasse 14 kDa), unglykosyliertes, sehr basisches Protein (P 10,5–11,0) mit enzymatischer Aktivität gegenüber *N*-Acetyl-Glukosamin-*N*-Acetyl-Muraminsäure-Bindungen. Dadurch Hydrolyse bakterieller Zellwände mit Bakteriolyse zur lokalen Abwehr bakterieller Pathogene. Elektrophoretische Lokalisation am kathodischen Ende der  $\gamma$ -Globulinfraktion oder dahinter. Vorkommen in zahlreichen Körperflüssigkeiten wie Urin, Sputum, Tränen, Speichel und Organen (Niere, Lunge). Entdeckung im Jahr 1922 durch Alexander Fleming (1881–1955).

**Funktion – Pathophysiologie** Synthese und Vorkommen in Monozyten/Makrophagen führt bei akuten monozytären und myelomonozytären Leukämien zu sehr stark erhöhten Serum- bzw. Plasmakonzentrationen, bei chronisch-myeloischer Leukämie zu etwas niedrigeren Erhöhungen. Komplette glomeruläre Filtration mit vollständiger Reabsorption im proximalen Tubulus. Bei Tubulusschädigung, z. B. Schwermetallintoxikation (z. B. ▶ [Cadmium](#)) und anderen Ursachen erhöhte renale Ausscheidung von Lysozym aufgrund verminderter tubulärer Reabsorption.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Serum, EDTA-Plasma, Urin, Speichel, Sputum, Fäzes.

**Probenstabilität** Analytstabilität bei Raumtemperatur weniger als 6 Stunden, bei 4 °C 6 Tage, bei –20 °C mindestens 1 Monat.

**Präanalytik** Hämolyse- und Lipämie-freies Serum/Plasma.

## Analytik

- Funktioneller Test (katalytische Aktivitätsbestimmung): turbidimetrische oder nephelometrische Messung der durch Lyse einer Suspension von *Micrococcus lysodeieticus* auftretenden Abnahme der Trübung durch Lysozym. Die Hydrolyse der  $\beta$  (1-4)-Glykosidbindungen im Polysaccharidgerüst des Peptidoglykans erzeugt Disaccharide aus *N*-Acetyl-D-Glukosamin und *N*-Acetyl-Muraminsäure mit gebundenen Peptidseitenketten, die die Suspension transparent machen. Die pro Zeiteinheit abnehmende Trübung ist der Lysozymaktivität proportional.
- Geldiffusionsassay: Ähnlich der radialen Immundiffusion wird die mit *M. lysodeieticus* imprägnierte Gelplatte in



einer ausgestanzten zylindrischen Kavität mit der zu untersuchenden Körperflüssigkeit beschickt. Durch radiale Diffusion des Lysozym-haltigen Materials kommt es zu einer kreisförmigen Bakteriolyse und Aufhellung, deren Durchmesser dem Logarithmus der Lysozymkonzentration proportional ist.

- Immunologische Methoden: ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay \(ELISA\)](#).

**Referenzbereich – Erwachsene** Referenzbereiche Erwachsene (methodenabhängig):

Serum/Plasma/ Liquor	4,0–13,0 mg/L
Urin	≤1,5 mg/L; 1,3–3,6 mg/Tag
Stuhl	<1,0 µg/g Stuhl (Transport/Lagerung tiefgefroren)

### Indikation

- Diagnose und Verlaufskontrolle der akuten monozytären oder myelomonozytären Leukämie
- Diagnose und Verlaufskontrolle der chronisch-myeloischen Leukämie
- Urin: Diagnose einer proximalen Tubulusschädigung
- Urin: Diagnose und Verlaufskontrolle einer Abstoßungsreaktion
- Liquor: Differenzialdiagnose bakterieller und viraler Meningitiden
- Stuhl: Diagnose entzündlicher Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa)

**Interpretation** Starke Erhöhungen im Serum/Plasma sind ein wertvoller Indikator für Monozytenproliferation, weniger für Neutrophilenproliferation. Ein über 3-facher Anstieg ist ein wichtiges Kriterium für die Diagnose der akuten monozytären oder myelomonozytären Leukämie, mäßige Erhöhungen bei der chronisch-myeloischen Leukämie, bei Polycythaemia vera und chronischen Infektionen wie Tuberkulose und Sarkoidose. Lymphatische Leukämien haben normale Konzentrationen. Neutropenie geht mit einer Verminderung einher. Im Urin starke Erhöhungen bei proximaler Tubulusschädigung, z. B. durch Schwermetalle (z. B. Cadmium), Nierentransplantatabstoßungen und anderen Schädigungen. Im Speichel Erhöhungen bei Sjögren-Syndrom. Im Liquor Erhöhungen (>1,5 mg/L) bei bakteriellen Meningitiden, Normalkonzentrationen bei viralen und tuberkulösen Meningitiden, bei ZNS-Tumoren und Guillain-Barré-Syndrom (Bewertung im Zusammenhang mit weiteren Entzündungsparametern). Im Stuhl Zunahme der Lysozymausscheidung bei entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) in Abhängigkeit von der Entzündungsaktivität.

**Diagnostische Wertigkeit** Nützliche Kenngröße für o. g. diagnostische und differenzialdiagnostische Fragestellungen.

### Literatur

Taylor PW (1983) Bacterial and bacteriolytic activity of serum against gram-negative bacteria. *Microbiol Rev* 47:46–83

## Lysyloxidase

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** EC 1.4.3.13; LOX

**Englischer Begriff** lysyl oxidase

**Definition** LOX ist ein extrazellulär wirkendes, kupferhaltiges Enzym der Kollagen- und Elastinsynthese, das die Quervernetzung der genannten Matrixmoleküle und damit deren mechanische Stabilität initiiert und mit erhöhter Serumaktivität bei fibroproliferativen Lebererkrankungen vorkommt (► [Fibrosekenngrößen](#)).

**Molmasse** 30 kDa.

**Synthese–Verteilung–Abbau–Elimination** Lysyloxidase, ein kupferhaltiges Glykoprotein der Molmasse 30 kDa, katalysiert die oxidative Desaminierung der ε-Aminogruppen von bestimmten Lysin- und Hydroxylysinresten in den Kollagen (► [Kollagene](#)) und ► [Elastin](#)-Polypeptidketten zu δ-Semialdehyden, die mit freien ε-Aminogruppen anderer Kollagen- bzw. Elastinketten Schiff-Basen oder Aldol-Crosslinks bilden und dadurch die tripel-helikalen Polypeptidketten quervernetzen und mechanisch stabilisieren. Gegenwärtig sind 4 LOX-Isoenzyme bekannt.

**Funktion – Pathophysiologie** Als ein von Fibroblasten sezerniertes extrazelluläres Enzym ist ihre Aktivität bei experimentellen Leberfibrosen und humanen fibroproliferativen Lebererkrankungen im Serum erhöht. Durch das Auftreten von Enzyminhibitoren im Serum ist seine direkte Aktivitätsbestimmung erschwert. LOX könnte eine direkte Funktion in der Tumorsuppression haben. LOX-Defekte liegen bei 3 X-chromosomalen, rezessiven Bindegewebskrankungen vor:

- Cutis laxa
- Menkes-Syndrom
- Ehlers-Danlos-Syndrom Typ V

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Serum.

**Analytik** Es stehen 2 Methoden zur Verfügung:

- Radioenzymatische Aktivitätsbestimmung des aus Serum chromatographisch partiell gereinigten Enzyms mit 3H-Lysin biosynthetisch markiertem Kollagen als Substrat („tritium-release assay“)
- Immunologische Quantifizierung des Enzymproteins

**Referenzbereich – Erwachsene** Methodenabhängig, nicht allgemeingültig.

**Indikation** Diagnostik und Verlaufskontrolle fibroproliferativer Lebererkrankungen.

**Interpretation** Das Enzym wurde bei experimentellen Fibrosen in 15-fach erhöhter Aktivität im Serum nachgewiesen, auch bei chronisch-aktiven Hepatitiden, primär biliärer

Zirrhose, Leberkarzinom und alkoholischen Lebererkrankungen sind signifikante Aktivitätsanstiege feststellbar. Normale Aktivitäten sind hingegen bei chronisch-persistierender Hepatitis und voll entwickelter Zirrhose messbar. Es besteht keine Korrelation zum histologischen Grad der Leberfibrose.

**Diagnostische Wertigkeit** Die Aktivitätsbestimmung hat in der klinischen Diagnose und Verlaufskontrolle fibroproliferativer (Leber-)Erkrankungen heute nur noch wissenschaftliche Bedeutung.

## Literatur

- Kanta J (2016) Elastin in the liver. *Front Physiol* 7:491. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00491>
- Murawaki Y, Kusakabe Y, Hirayama C (1991) Serum lysyl oxidase activity in chronic liver disease in comparison with serum levels of prolyl hydroxylase and laminin. *Hepatology* 14:1167–1173