

R

RA33-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen RA33

5'/3'-RACE-PCR

J. Arnemann

Synonym(e) [Rapid Amplification of cDNA Ends](#)

Englischer Begriff 5'/3'-RACE-PCR; rapid amplification of cDNA ends

Definition RACE-PCR ist eine Sonderform der PCR zur „Rapid Amplification of cDNA Ends“, die eingesetzt wird, um bei unbekanntem, oftmals unvollständigen mRNA-Transkripten bzw. cDNAs das fehlende 5'- aber auch 3'-Ende zu identifizieren.

Beschreibung Bei der 5'-RACE-PCR geht man von der bekannten Teilsequenz der cDNA aus und synthetisiert einen Antisense-Primer, den man in eine unidirektionale ▶ [PCR \(Polymerase-Kettenreaktion\)](#) mit der cDNA einsetzt, um das 5'-Ende als DNA-Strang zu synthetisieren. Durch Einsatz des Enzyms TdT („terminale deoxynucleotidyl transferase“) und entsprechenden Nukleotiden wird dem 5'-Ende ein Homopolymer-Ende, z. B. Poly(G), angefügt. Im nächsten Schritt wird eine PCR-Reaktion mit einem Antisense-Primer, der in der bekannten cDNA-Sequenz etwas weiter in 5'-Richtung liegt, und einem Sense-Primer (sog. Adaptor-Primer) durchgeführt, der dem Poly(G)-Tail des neu synthetisierten 5'-Endes reziprok ist, d. h. poly(C) enthält. Das nun in großer

Zahl vermehrte 5'-Ende kann nun entweder kloniert oder direkt sequenziert werden.

Die 3'-RACE-PCR läuft ähnlich, lediglich, dass man Sense-Primer für die bekannte cDNA-Sequenz einsetzt und als Homopolymer am 3'-Ende direkt auf den Poly(A)-Schwanz des Transkripts zurückgreifen kann und einen Poly(T)-Antisense-Primer (Adaptor-Primer) für die PCR-Reaktion einsetzt.

Literatur

Frohman MA et al (1988) Rapid production of full-length cDNAs from rare transcripts: amplification using a single gene-specific oligonucleotide primer. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:8998–9002

Radiale Doppeldiffusion

- ▶ [Immundiffusion, zweidimensionale](#)

Radiale Immundiffusion

- ▶ [Immundiffusion, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans](#)

Radioautographie

- ▶ [Autoradiographie](#)

Radioenzymassay (REA)

W. Hubl

Synonym(e) Radioenzymatische Bestimmung; Radioenzymatischer Assay; REA

Englischer Begriff radioenzymatic assay

Definition Beim Radioenzymassay (REA) wird eine radioaktiv markierte funktionelle Gruppe, z. B. eine Methylgruppe, mithilfe eines Enzyms auf die zu bestimmende Substanz (Analyt) übertragen. Nach Reinigung und Auftrennung der radioaktiven Endprodukte wird das isolierte Endprodukt des Analyten mit einem Messgerät für die verwendete Radioaktivität, z. B. Gamma- bzw. Beta-Zähler, quantitativ bestimmt.

Beschreibung Eine häufige Anwendung des REA lag in der Zeit vor den direkten Immunoassays bzw. den heutigen HPLC-Verfahren im Einsatz zur Bestimmung der Katecholamine. Hierbei erfolgte die radioenzymatische Methylierung mittels der Catechol-O-Methyltransferase (COMT). Die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin wurden dabei in die Metanephine umgewandelt und radioaktiv gemessen. Über Standardkurven wurden die Ausgangsprodukte Adrenalin und Noradrenalin quantitativ bestimmt. Ein weiteres Anwendungsgebiet des REA war beispielsweise die Bestimmung von ► **Carnitin** im Rahmen des Fettsäurenmetabolismus.

Heute besitzt der REA keine Praxisrelevanz mehr, weil zahlreiche neue Verfahren eingeführt wurden (Immunoassay, HPLC-MS), die eine bedeutend höhere diagnostische Relevanz besitzen.

Literatur

- Barth A (1984) Comparative evaluation of two radioenzymatic procedures designed to determine noradrenaline in the plasma (COMT assay and PNMT assay) Dissertation, Universität Köln, Medizinische Fakultät
- Kennedy B, Ziegler MG (1990) A more sensitive and specific radioenzymatic assay for catecholamines. *Life Sci* 47:2143–2153
- Vomez L (2005) Analysis of carnitine and acylcarnitines in biological fluids and application to a clinical study. Dissertation, Philosophisch-Naturwissenschaftliche Fakultät Genf

Radioenzymatische Bestimmung

► [Radioenzymassay \(REA\)](#)

Radioenzymatischer Assay

► [Radioenzymassay \(REA\)](#)

Radioimmunoassay

W. Stöcker

Synonym(e) RIA

Englischer Begriff radioimmunoassay

Definition Test zum Nachweis und zur quantitativen Bestimmung von Antigenen oder Antikörpern, bei dem radioaktiv markierte ► **Isotope** (β -Strahler: ^3H , ^{14}C und ^{35}S ; γ -Strahler: vorwiegend ^{125}I) zur Markierung eines der beiden Reaktionspartner verwendet werden.

Physikalisch-chemisches Prinzip Es werden 2 Ausführungsvarianten unterschieden: Der klassische RIA zeigt einen kompetitiven und der immunoradiometrische Assay (IRMA) einen nichtkompetitiven Testaufbau.

Beim klassischen RIA nach Yalow (► [Yalow, Rosalyn](#)) und Berson konkurrieren eine definierte Menge radioaktiv markierten Antigens (Tracer) und das gesuchte Antigen um eine definierte, begrenzte Anzahl Antikörperbindungsstellen. Je mehr Antigen die Probe enthält, umso weniger Tracer wird gebunden.

Beim IRMA wird das gesuchte Antigen unter Verwendung eines nicht markierten Fängerantikörpers und eines radioaktiv markierten Nachweisantikörpers (Antikörpertracer) dargestellt. Nach Entfernung der freien Reaktionspartner wird die im Immunkomplex enthaltene Radioaktivität gemessen, sie ist hier direkt proportional zur Antigenkonzentration in der untersuchten Probe.

Der IRMA wird entweder als Festphasentest (► [Solid-phase Micro-Extraction](#)) oder als Flüssigphasentest (► [Flüssig-Flüssig-Extraktion](#)) ausgelegt: Beim Festphasentest wird der Fängerantikörper vor der Reaktion z. B. an einer Röhrchenwand oder einer Kugel immobilisiert, an die sich das gesuchte Antigen und der gegen dieses Antigen gerichtete Nachweisantikörper (Antikörpertracer) nacheinander binden. Ungebundene Komponenten werden gewaschen, und am Ende wird die Radioaktivität der festen Phase im Gammazähler gemessen. Beim Flüssigphasentest wird der Immunkomplex aus markierten Antikörpern und gesuchtem Antigen durch sogenannte Brückenantikörper ausgefällt, wobei Polyethylenglykol (PEG) als Reaktionsbeschleuniger wirkt. Nach einem

Zentrifugationsschritt wird die Radioaktivität des Sediments gemessen.

Instrumentierung RIA werden vorwiegend manuell durchgeführt. Die Messung der Radioaktivität erfolgt in Beta- und Gammazählern. Während γ -strahlende Isotope direkt gemessen werden können, ist zur Erfassung der β -Strahlung aufgrund ihrer Reichweite von nur wenigen Millimetern eine Vermischung der radionuklidhaltigen Probe mit einem Szintillationscocktail erforderlich (organische, Szintillatoren enthaltende Flüssigkeit).

Sensitivität RIA sind außerordentlich empfindlich, ihre analytische Sensitivität liegt bei 10^{-16} – 10^{-18} mol/L.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Zu den Vorteilen der Radioimmuntests zählen vor allem die niedrigen Nachweisgrenzen für γ -(^{125}I) und β -(^3H , ^{14}C , ^{35}S)-Strahler und die konzeptionelle Einfachheit der Systeme. Die radioaktive Markierung ist in den meisten Fällen ohne großen Aufwand möglich. Zu Lasten des RIA gehen die Entsorgungskosten und die zu treffenden Maßnahmen für den Strahlenschutz. Ferner kann die energiereiche radioaktive Strahlung auf die beteiligten Reagenzien selbst zerstörend wirken und die Messung verfälschen.

Die \blacktriangleright **Halbwertszeit**, d. h. der Zeitraum, in dem die Hälfte der ursprünglichen radioaktiven Teilchen zerfallen ist, liegt für ^{125}I bei 60 Tagen, für ^3H bei 12 Jahren und für ^{14}C bei 5736 Jahren. Die geringe Halbwertszeit begrenzt die Lagerungsfähigkeit der ^{125}I -RIA, auf der anderen Seite ist die Beseitigung ^{125}I -haltigen Abfalls einfacher als bei anderen Radionukliden: Man wartet ab, bis die Radioaktivität unter einen Schwellenwert abgeklungen ist.

RIA werden im Allgemeinen als umweltfeindlich eingestuft und aus dem Verkehr gezogen – zu Unrecht: Sofern mit ^{125}I gearbeitet wird, stellen die Abfallprodukte nach ausreichender Lagerzeit keine Belastung dar, was man von den verbrauchten hochgiftigen Substratlösungen, die bei ELISA- und Blot-Techniken anfallen, nicht behaupten kann.

Literatur

Yalow RS, Berson SA (1959) Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. *Nature* 184(Suppl 21):1648–1649

Radiometrischer Assay

W. Stöcker

Englischer Begriff radiometric assay

Definition Ein radiometrischer Assay ist eine bioanalytische Nachweismethode unter Verwendung einer radioaktiven Substanz zur Erzeugung des Messsignals.

Physikalisch-chemisches Prinzip Beispiele für radiometrische Assays sind der „klassische“ \blacktriangleright **Radioimmunoassay** (RIA) und der immunoradiometrische Assay (IRMA).

Einsatzgebiet Bestimmung von Biomolekülen.

Sensitivität Hochsensitive Methode aufgrund der Verwendung von Radioaktivität als Messsignal.

RAGE

\blacktriangleright **Receptor of advanced glycation end-products**

Ragozyten

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) Rhagozyten

Englischer Begriff ragocytes

Definition In der Synovialflüssigkeit vermehrt bei entzündlichen und septischen Gelenkerkrankungen auftretende neutrophile Granulozyten oder \blacktriangleright **Makrophagen**, die distinkte zytoplasmatische Einschlüsse (Granula) enthalten.

Beschreibung Ragozyten sind Leukozyten (\blacktriangleright **Leukozyt**) mit zytoplasmatischen Granula, die aus Immunkomplexen (mit antinukleären Antikörpern, Rheumafaktor), DNA-Partikeln oder Fibrin bestehen sollen. In der normalen Synovialflüssigkeit fehlen die Zellen, bei nicht entzündlichen Gelenkerkrankungen ist ihr Anteil $<10\%$, bei entzündlichen und septischen Gelenkerkrankungen 10 – 40% bzw. $>40\%$. Ihre differenzialdiagnostische Bedeutung ist relativ gering, obwohl sie gehäuft bei entzündlichen Gelenkerkrankungen (z. B. rheumatoider Arthritis) vorkommen (\blacktriangleright **Synovia-Analyse**).

Literatur

Kleesiek K (1980) Gelenkerkrankungen: Klinisch-chemische und pathobiochemische Befunde zur Differentialdiagnose der Gelenkerkrankung. *Med Welt* 31:1609–1617

RAID-System

O. Colhoun

Englischer Begriff redundant array of independent disks

Definition Ein RAID-System dient zur Organisation mehrerer physischer Festplatten eines Computers, etwa eines ▶ **Labor-EDV-Servers**, zu einem logischen Laufwerk, das eine höhere Datensicherheit bei Ausfall einzelner Festplatten erlaubt. Aus Sicht des Benutzers oder eines Anwendungsprogramms unterscheidet sich ein logisches RAID-Laufwerk nicht von einer einzelnen Festplatte.

Beschreibung Der Begriff wurde von D.A. Patterson, G.A. Gibson und R. Katz 1987 an der University of California, Berkeley, in ihrer Arbeit „A Case for Redundant Array of Inexpensive Disks (RAID)“ zum ersten Mal verwendet. In ihrem ursprünglichen Papier schlugen sie insgesamt 5 verschiedene Methoden vor, mit denen sich einzelne Platten zu einem Array zusammenfassen lassen. Sie nummerierten sie in einer bis heute gültigen Terminologie als RAID-Level 1 bis 5 durch. Trotz der Bezeichnung „Level“ handelt es sich nicht um stufenweise aufbauende Verfahren, sondern um von einander völlig unabhängige Techniken. Die Möglichkeit, in einem solchen System einzelne Festplatten im laufenden Betrieb zu wechseln, entspricht der heute gebräuchlichen Übersetzung des Begriffes RAID.

Von Hardware-RAID spricht man, wenn das Zusammenwirken der Festplatten von einem speziell dafür entwickelten Hardwarebaustein, einem RAID-Controller, organisiert wird. Von Software-RAID spricht man, wenn das Zusammenwirken der Festplatten komplett softwareseitig organisiert wird. Die meisten modernen Betriebssysteme sind dazu in der Lage.

Literatur

<http://www.tecchannel.de/storage/grundlagen/401665/index.html>. Zugriffen am 27.4.2018

Raketen-Elektrophorese nach Laurell

▶ **Elektroimmundiffusion**

Rang

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

Englischer Begriff rank

Definition Unter dem Rang eines Messergebnisses (s. ▶ **Messergebnis**) versteht man die Position dieses Wertes in der geordneten Liste aller beobachteten Messergebnisse.

Beschreibung Der kleinste Wert erhält den Rang 1, der zweitkleinste Wert den Rang 2, usw. Treten einzelne Werte mehrfach in der untersuchten ▶ **Stichprobe** auf, so spricht man von Bindungen. In solchen Fällen stehen mehrere Verfahren zur Rangberechnung zur Verfügung, z. B. die Berechnung des arithmetischen Mittelwerts (▶ **Mittelwert, arithmetischer**) der Rangzahlen, die auf die gleich großen Werte entfallen. Sind in einer ▶ **Rangliste** der dritte und vierte Wert identisch, erhält jeder der beiden Werte den Rang 3,5.

Ränge bilden die Grundlage für sog. nichtparametrische statistische Verfahren.

Literatur

Büning H, Trenkler G (1994) Nichtparametrische statistische Methoden, 2. Aufl. W. de Gruyter, Berlin

Range

▶ **Spannweite**

Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman

▶ **Korrelationskoeffizient nach Spearman**

Rangliste

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

Englischer Begriff rank list

Definition Unter einer Rangliste versteht man die Liste der der Größe nach geordneten Messergebnisse (s. ▶ [Messergebnis](#)).

Beschreibung Die Positionen der beobachteten Messergebnisse in der Rangliste werden als Ränge (▶ [Rang](#)) bezeichnet. Die Rangliste spielt unter anderem bei der Berechnung von p -Quantilen sowie des Rangkorrelationskoeffizienten (▶ [Korrelationskoeffizient nach Spearman](#)) eine wichtige Rolle.

Literatur

Büning H, Trenkler G (1994) Nichtparametrische statistische Methoden, 2. Aufl. W. de Gruyter, Berlin

RANK(L)

- ▶ [Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand](#)

Rapid Amplification of cDNA Ends

- ▶ [5'/3'-RACE-PCR](#)

Rapid Evaporative Ionization Mass Spectrometry

- ▶ [Ionisationsmethoden \(Massenspektrometrie\)](#)

Raster-Mutation

- ▶ [Leseraster-Mutation](#)

Ratio-Skala

- ▶ [Verhältnis-Skala](#)

Ratnoff-Menzie, Methode nach

- ▶ [Fibrinogen](#)

Rauchen als Einflussgröße

- ▶ [Einflussgrößen](#)

Rauch-Opium

- ▶ [Mohn](#)

Rauschen

- ▶ [Grundrauschen](#)

Rauschpilze

- ▶ [Pilze als Rauschmittel](#)

Rautenberg-Antigen

- ▶ [Kell-Blutgruppensystem](#)

Rave-Drogen

- ▶ [Clubdrogen](#)

Rayleigh-Debye-Streuung

T. Arndt

Englischer Begriff Rayleigh-Debye scattering

Definition Lichtstreuung an Partikeln (einer Lösung oder eines Aerosols), deren Durchmesser (d) ungefähr gleich groß wie die Wellenlänge (λ) des Lichtes ist ($d \leq \lambda$).

Beschreibung Das Licht wird stärker in die Vorwärtsrichtung als in die Rückwärtsrichtung gestreut. Die Rayleigh-Debye-Streuung wird häufig zur quantitativen Analyse von Antigen-

Antikörper-Komplexen genutzt (► [Immunnephelometrie](#), ► [Immunturbidimetrie](#)).

Literatur

Greiling H, Gressner AM (Hrsg) (1995) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. Schattauer Verlag, Stuttgart/New York

Rayleigh-Streuung

T. Arndt

Englischer Begriff Rayleigh scattering

Definition Lichtstreuung an Partikeln (einer Lösung oder eines Aerosols), deren Durchmesser (d) wesentlich kleiner als die Wellenlänge (λ) des Lichts ist ($d < 0,1 \lambda$).

Beschreibung Die Rayleigh-Streuung besitzt keine Bevorzugung der Streulichtrichtung. Stattdessen wird das Licht in alle Richtungen gestreut mit einem Minimum senkrecht (90°) zur Lichteinfallachse.

Literatur

Falbe J, Regitz M (Hrsg) (1990) Römpp Chemie Lexikon. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York

Greiling H, Gressner AM (Hrsg) (1995) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. Schattauer Verlag, Stuttgart/New York

Razemat

► [Enantiomere](#)

RBI

► [Retikulozytenproduktionsindex](#)

RBP

► [Retinol-bindendes Protein](#)

RDW

► [Erythrozytenverteilungsbreite](#)

REA

► [Radioenzymassay \(REA\)](#)

Reagenzienslides

► [Analyse mit trägergebundenen Reagenzien](#)

Reagin

► [Immunglobulin E](#)

Reaktive Sauerstoffspezies

H. Fiedler

Synonym(e) ROS

Englischer Begriff reactive oxygen species (ROS); oxidative stress-related molecules

Definition Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) sind hochaktive Sauerstoffabkömmlinge, die durch Ein-, Zwei- oder Drei-Elektronen-Reduktionen aus Sauerstoff (O_2) entstehen. Dazu gehören sowohl Radikale, wie Super(Hyper)oxidanion ($\cdot O_2^-$) und Hydroxylradikal ($\cdot OH$), als auch molekulare Oxidanzien, wie Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und Hypochloritanion (OCI^-) sowie Singuletsauerstoff (1O_2) und Ozon (O_3). (Tab. 1). Der Begriff umfasst singuläre chemische Einheiten mit spezifischer Kinetik der Bildung und Zerstörung, verschiedenen Eigenschaften (Haltbarkeit, Löslichkeit, Diffusion) und Wirksamkeit in unterschiedlichen Zellen und Organellen. Gleiches gilt für die Reaktionen mit Antioxidantien und vice versa: Ein ROS-Molekül wird entfernt, ein anderes nicht, oder ein Antioxidans wird sogar zum Oxidans. Daraus ergeben sich noch zu lösende Schwierigkeiten (und Überraschungen) in Forschung, Analytik und Interpretation.

ROS haben bei oxidativem Stress (► [Stress, oxidativer](#)) und zahlreichen Erkrankungen sowie im Alter und Tod wesentliche pathophysiologische Bedeutungen. Es bestehen wechselseitige Beziehungen mit reaktiven Stickstoffspezies (► [Reaktive Sauerstoffspezies](#)), sodass oxidativer und nitrosativer Stress (► [Stress, nitrosativer](#)) oft nicht zu unterscheiden sind. Weitere Interaktionen werden mit reaktiven Schwefelspezies gefunden.

Reaktive Sauerstoffspezies, Tab. 1 Reaktive Sauerstoffspezies

Sauerstoffspezies	Symbol	Bemerkung
Radikale		
Superoxidanion Hyperoxidanion Dioxid(⁻¹)	$\cdot\text{O}_2^-$	Ein-Elektronen-Reduktion, Bildung bei Autoxidation Vorläufer der $\cdot\text{OH}$ -Bildung Enzymatisch reguliert, Dismutation zu H_2O_2 ,
Hydroxylradikal	$\cdot\text{OH}$	Drei-Elektronen-Reduktion, Fenton-Reaktion, Zerfall von Peroxynitrit Extrem aggressiv, aber instabil Halbwertszeit 10^{-9} s, Redoxpotenzial +2300 mV
Hydroperoxyradikal	$\text{HOO}\cdot$	Redoxpotenzial +1000 mV, im Gleichgewicht mit Superoxid, Initiator der Lipidoxidation
Alkoxyradikal Peroxylradikal	$\text{RO}\cdot$ $\text{ROO}\cdot$	Lipidperoxidation durch Radikaladdition oder H-Abstraktion (s. Text)
Nichtradikale		
Wasserstoffperoxid	H_2O_2	Bildung durch Dismutation von $\cdot\text{O}_2^-$, membrangängig, frei diffusibel Halbwertszeit 10^{-3} s (konzentrationsabhängig)
Hydroperoxid	ROOH	Produkt der Radikalreaktion mit Lipiden und Nukleotidbasen
Ozon	O_3	Bildung exogen oder durch oxidativen Burst, bildet freie Radikale Reagiert mit Doppelbindungen und Steroiden
Singulett-Sauerstoff	$^1\text{O}_2$	Photochemische Bildung (Methylenblau, Porphyrine) und durch $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{NaOCl}$ (oxidativer Burst) Oxidiert Lipide, Nachweis mit Laserspektroskopie Halbwertszeit 10^{-6} s, Redoxpotenzial +2000 mV
Hypochloritanion	OCl^-	Oxidativer Burst mit Meloperoxidase und Laktoperoxidase Redoxpotenzial +2000 mV

Andererseits sind physiologische Konzentrationen von ROS als Messenger eingebunden in das sog. „redox signaling“ mit redoxsensitiven Proteinen, wie Phosphatasen, Mitogen-aktivierten Proteinkinase und Transkriptionsfaktoren. So reguliert H_2O_2 die neuronale Dopaminsekretion durch ATP-sensitive Kaliumkanäle, Angiogenese, zerebralen Blutfluss, synaptische Plastizität und Gedächtnis oder induziert Metastasierung und chronische Entzündungen. ROS sind auch produktiv und regulativ beteiligt an posttranslationalen Proteinmodifizierungen (► [Modifikation, posttranslationale](#)), besonders an Carbamylierungen („reactive carbonyl species“).

Beschreibung Endogene reaktive Sauerstoffspezies werden intrazellulär an Zellmembranen, in Mitochondrien, Peroxisomen und im endoplasmatischen Retikulum (ER) vorwiegend durch NADPH-Oxidase-Komplexe (NOX1-4 und „dual oxidase 1“ und „2“) gebildet. Mutationen der NADPH-Oxidase-Gene verursachen mehrere chronische Granuloma-Krankheiten (CDG) und das neutrophile Immundefizienzsyndrom. In der Atemkette werden in den Komplexen I und III etwa 0,5–2,5 % des O_2 nicht zu Wasser, sondern nur zum Superoxidradikal ($\cdot\text{O}_2^-$) reduziert, das bei physiologischem pH als Anion vorliegt. Die mitochondriale ROS-Emission ist vom Redoxstatus (NADH/NAD⁺ und GSH/GSSG) abhängig. Ein exzessiver Einfluss von mitochondrialem ► [Glutathion](#) und Thioredoxin-Reduktasen (s. ► [Thioredoxine](#)) oder Hypoxie mit erhöhtem NADH/NAD wird auch als reduktiver Stress bezeichnet. Bei maximalem Sauerstoffverbrauch und ATP-Synthese sinkt die ROS-Produktion auf ein Minimum, während gestresste Mitochondrien verstärkt ROS bilden (Cortassa et al. 2014). Entkopplungen der mitochondrialen Elektronentransportkette

(► [Entkopplungsproteine](#)) und der NO-Synthetase steigern die Produktion von ROS. Bei der oxidativen Proteinfaltung im ER durch die Proteindisulfid-Isomerase werden die entstandenen SH-Gruppen mittels des FAD-abhängigen Ero1p-Proteins reoxidiert und dabei ROS produziert (► [Endoplasmatischer Retikulumstress](#)). An Mitochondrienmembranen wird durch Hyperglykämie der Elektronentransport verzögert und die Bildung von Superoxid begünstigt sowie die Expression von antioxidativen Enzymen reduziert. Xanthinoxidase (► [Xanthin](#)) bildet neben den primären Oxidationsprodukten auch Superoxidanionen und Wasserstoffperoxid. Superoxidanionen und weitere ROS entstehen auch durch Autoxidation mithilfe von Chinonen, Flavinen und Übergangsmetallen (beispielsweise durch Cytochrom-P450-Reduktase) sowie durch Glykoxydation von Proteinen (► [Advanced glycation end products](#)) und Lipiden (ALE). In Granulozyten wird mit einer membranständigen NADPH-Oxidase und ► [Myeloperoxidase](#)/Laktoperoxidase extrazelluläres bakterizides Superoxid, Hypochlorit und Peroxynitrit in einem oxidativen Burst (► [Oxidativer Burst](#)) erzeugt. Die gebildeten ROS werden spontan oder enzymatisch ineinander umgewandelt oder abgebaut:

Superoxid-Dismutase katalysiert die Disproportionierung von $\cdot\text{O}_2^-$ mit H_2O in O_2 und H_2O_2 . In Peroxisomen zerlegt Katalase H_2O_2 in H_2O und O_2 , wie es auch durch Peroxiredoxine in Mitochondrien und im Zellkern geschieht. H_2O_2 kann in Gegenwart von Fe^{2+} in ein Hydroxylanion (OH^-) und das aggressive Hydroxylradikal ($\cdot\text{OH}$) gespalten werden (► [Fenton-Reaktion](#)). Durch Reaktion des Superoxidanions mit ► [Stickstoffmonoxid](#) entsteht Peroxynitrit, ein Vertreter der reaktiven Stickstoffspezies (RNS), der weitere reaktive Sauerstoff-Stickstoff-Spezies (RONS) bilden kann. Auch

reaktive Schwefelspezies (RSS, Thiylradikale, Sulfen- und Sulfinsäuren und Hypothiocyansäure aus Thiocyansäure und Laktoperoxidase) stehen in enger redoxaktiver Wechselwirkung mit den ROS.

Exogene reaktive Sauerstoffspezies entstehen durch Herbizide, Umweltgifte, Nitrate/Nitrite, Elektrosmog (?), Quarz, Asbest, Nanopartikel, Tabakrauch, Hyperoxie, Ozon und viele Medikamente. Durch ionisierende Strahlung werden im Wasser durch Entfernung von Elektronen (Radiolyse) neben Wasserstoffperoxid auch Hydroxylradikale und Superoxidanionen gebildet. ► **Antioxidantien** können unter bestimmten Bedingungen (Fenton-Reaktion) auch als Pro-oxidantien wirken, wie ► **Harnsäure** und Ascorbinsäure.

Reaktive Sauerstoffspezies haben in normalen oder gering erhöhten Konzentrationen physiologische Funktionen als Signaltransmitter und Transkriptionsfaktoren. Höhere Konzentrationen schädigen Zellstrukturen und -funktionen:

- Schädigung von DNA und RNA. Besonders das relativ stabile H_2O_2 hat ausreichend Zeit, in den Zellkern zu gelangen. Es kommt zu Strangbrüchen und Bildung von Thymin-dimeren, 5,6-Dihydroxy-5,6-dihydrothymine, 8-Oxo-7,8-dihydro-2'-desoxyguanosin und 8-Oxidihydroguanin. Sogar unter normalen Bedingungen sollen täglich ca. 20.000 Basen modifiziert werden.
- Oxidation von (poly-)ungesättigten Fettsäuren, Steroiden und Phospholipiden. Aus Lipiden und ROS-Radikalen gebildete Lipidradikale ($L\cdot$) reagieren mit Sauerstoff zu Lipidperoxyradikalen ($LOO\cdot$), die ein Wasserstoffatom aus einem weiteren Fettsäuremolekül abstrahieren unter Bildung von Lipidhydroperoxiden ($LOOH$) und einem neuen Lipidradikal ($L\cdot$) und damit eine Kettenreaktion auslösen. Die Lipidhydroperoxide zerfallen in Aldehyde (Malondialdehyd, 4-Hydroxynonenal), Kohlenwasserstoffe, Epoxide und Alkohole. Lipoxigenasen produzieren an verschiedenen Stellen (5, 12, 15) von polyungesättigten Fettsäuren, wie Arachidonsäure, über radikalische Intermediate wichtige Signalmoleküle, wie Leukotriene, Hepoxiline und 12- und 15-Hydroperoxyeikosatetraensäuren. Andererseits werden „specialized pro-resolving mediators“ (Resolvine, Protektine, Maresine) synthetisiert, die akute Entzündungsvorgänge unterbrechen und damit deren Chronifizierung verhindern (ein neues intensives Forschungsgebiet). Die spontane Reaktion von Lipidperoxid-abhängigen reaktiven Karbonylspezies (► **Malondialdehyd**, Glyoxal, 4-Hydroxynonenal) mit Proteinen/Aminosäuren führt bei oxidativem Stress zu „advanced lipid oxidation endproducts“ (ALEs).
- Oxidation von Aminosäuren und Proteinen (Enzymen und Kofaktoren). Betroffen sind besonders Methionin-, Tryptophan- und Histidinreste sowie die SH-Gruppen von Cystein und Glutathion. Es kommt zu Konformationsänderungen, Fragmentierungen oder „cross-linking“, zusammengefasst als „advanced oxidation protein products“ (AOPP). Außer-

dem sind verschiedene Carbonylproteine (reaktive Carbonyl-species) unter oxidativem Stress 2- bis 20-fach erhöht (► **Modifikation, posttranslationale**).

Als unspezifische ROS-Indikatoren werden verschiedene Fluoreszeine, wie Dichlordihydrofluoreszeindiazetat, benutzt, die jedoch keine spezifische Aussage über einzelne ROS erlauben. Höhere Spezifität wird durch Kopplung der Fluorophore mit Redox-sensitiven Proteinen oder Transkriptionsfaktoren erreicht: HyPer oder roGFP als Varianten des grün fluoreszierenden Proteins für H_2O_2 oder „circularly permuted yellow fluorescent protein“ (cpYFP) für Superoxidanionen. Arylborationate werden durch H_2O_2 in Phenole überführt und mit Fluoreszenz-, Biolumineszenz- oder MRT-Techniken detektiert. Quantitativ kann die Boronat-Modifizierung durch Massenspektroskopie analysiert werden. Elektronenspinresonanz ist für Radikale geeignet, wobei für Makromoleküle und besonders kurzlebige Radikale Spinmarker angeknüpft werden.

Die indirekte Messung von ROS ist wichtig für das Monitoring des oxidativen Stresses:

- Für Proteine sind geeignet Proteincarbonyl-ELISA-Kits, -Immunoblots oder HPLC nach Bildung der 2,4-Dinitrophenylhydrazonderivate, AOPP-Assays für hydroxyliertes Valin und Leuzin sowie Methioninsulfoxidreste. 3-, 5- und 3,5-Chlorotyrosine nach oxidativem Burst in Granulozyten und Makrophagen.
- Oxidative Schädigungen der Lipide werden gemessen mit ► **Malondialdehyd** (HPLC/GC-MS), 8-Isoprostan (8-iso-PGF_{2α}, auch für Antioxidantienstatus benutzt), 4-Hydroxynonenal (HPLC, GC-MS und oxidierte LDL (ELISA, auch für Autoantikörper gegen oxLDL).
- Für DNA-Schädigungen haben sich 8-Oxo-7,8-dihydro-2'-desoxyguanosin und 8-Oxidihydroguanin mittels HPLC-MS/MS-Messungen bewährt. Relativ unspezifisch ist die Einzelzell-Gelelektrophorese („comet assay“) für Strangbrüche der DNA, die unter dem Fluoreszenzmikroskop als „Kometenschweif“ erkennbar sind.

Insgesamt bedürfen viele Methoden noch der Standardisierung und Validierung, derzeit weichen die Ergebnisse zwischen den Laboratorien erheblich voneinander ab.

Literatur

- Brandt U (2014) Oxidoreduktasen und oxidativer Stress. In: Heinrich H, Müller M, Graeve L (Hrsg) Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie, 9. Aufl. Springer Medizin, Berlin/Heidelberg, S 252–256
- Cortassa S, O'Rourke B, Aon MA (2014) Redox-optimized ROS balance and the relationship between mitochondrial respiration and ROS. *Biochim Biophys Acta* 1837:287–295
- Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R (2003) Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta* 329:23–38

- Dean P, Jones, Helmut Sies, (2015) The Redox Code. *Antioxidants & Redox Signaling* 23(9):734–746
- Dickinson BC, Chang CJ (2011) Chemistry and biology of reactive oxygen species in signaling or stress responses. *Nat Chem Biol* 7:504–511
- Korge P, Calmettes G, Weiss JN (2015) Increased reactive oxygen species production during reductive stress: the roles of mitochondrial glutathione and thioredoxin reductases. *Biochim Biophys Acta* 1847:514–525
- Maiereau S, Serban MC, Rizzo Met al (2017) The potential role of mitochondrial ATP synthase inhibitory factor 1 (IF1) in coronary heart disease: a literature review. *Lipids Health Dis* 16(1):35

Reaktive Stickstoffspezies

H. Fiedler

Synonym(e) RNS; RSS

Englischer Begriff reactive nitrogen species; reactive nitrogen-containing species (RNS)

Definition Als reaktive Stickstoffspezies (RNS) bezeichnet man sauerstoffhaltige Stickstoffverbindungen, die eine wichtige Rolle bei (patho-)physiologischen und (patho-)biochemischen Vorgängen spielen. Verstärkte Bildung und Aktivität von RNS führen, oft gemeinsam mit reaktiven Sauerstoffspezies (ROS, ► [Reaktive Sauerstoffspezies](#)), zu nitrosativem Stress (► [Stress, nitrosativer](#)).

Beschreibung Wichtiges Ausgangsprodukt der RNS ist das kurzlebige Radikal ► [Stickstoffmonoxid](#) (NO), das aus Arginin und O₂ durch eine der 3 Isoformen der NO-Synthasen gebildet wird. Neben der Synthese durch die endothelialen und neuronalen Isoformen können in Phagozyten durch die induzierbare NO-Synthase größere Mengen NO als Immunantwort auf Bakterien und Parasiten produziert werden. Ein anderer Syntheseweg ist die stufenweise Reduktion (Nitratreduktase) von Nahrungsnitrat über Nitrit zu NO. Infolge der freien Diffusion und einer Halbwertszeit von ca. 1 Sekunde gelangt ·NO in die Mitochondrien und inhibiert die OXPHOS-Komplexe. Dadurch und auch durch Entkopplung der endothelialen NO-Synthase werden vermehrt Superoxidanionen (·O₂⁻) und weniger NO gebildet (► [Stress, oxidativer](#)). Das Superoxidanion oxidiert NO zu Peroxynitrit ONOO⁻ und hebt damit die Bioaktivität von NO auf. Peroxynitrit (Redoxpotenzial +1300 mV, Halbwertszeit ca. 10 ms) und daraus entstehende Radikale sind aggressive Oxidationsmittel, die mit (ungesättigten) Lipiden (zu Peroxiden und Nitraten), Proteinen (Nitrate, SH-Oxidation), DNA (zu 8-Hydroxydesoxyguanosin oder 8-Nitroguanin) und ► [Antioxidantien](#) (Glutathion und Thioredoxin) reagieren und in Hämproteinen Fe²⁺ zu Fe³⁺ oxidieren. Mit Kohlendioxid bildet Peroxynitrit ein Nitrosoperoxykarbonat (ONOOCO₂⁻),

das in die Radikale ·CO₃⁻ (Karbonatanion) und ·NO₂ (Stickstoffdioxid) zerfällt. Peroxynitrit (ONOOH) ist membrangängig und zerfällt in hydrophober Phase in NO₂ und ·OH (Hydroxylradikal) und oxidiert und nitiert Lipide und Proteine. Durch Reaktion mit anderen kleinmolekularen Verbindungen werden weitere RNS, ROS und freie Radikale gebildet, wie NO₂, N₂O₃, Karbonatradikal und Superoxidanion. In den Luftwegen reagiert das über NO gebildete NO₂ mit Lipiden und Antioxidantien und führt zu Bronchokonstriktion, reduzierter Schleimentleerung und allergischen Prozessen (Asthma).

Die reaktiven Stickstoffspezies nitrosylieren Proteine an SH-Gruppen (► [Modifikation, posttranslationale](#)). Die S-Nitrosylverbindungen (RSNO) können NO speichern und wieder abspalten (2RSNO → RSSR + 2NO), sind an Signalkaskaden und an der Regulierung von Ionenkanälen beteiligt. Fe- und Cu-haltige Enzyme, wie Aconitase und Ribonukleotid-Reduktase, werden durch Nitrosylierung und/oder Oxidation inaktiviert. Nitritativer Stress und das Folgeprodukt 3-Nitrotyrosin sind mit zerebraler Ischämie, Rheumatooidarthritis, Infektionen, terminaler Niereninsuffizienz und Sepsis assoziiert. Peroxynitrit aktiviert über den nukleären Faktor NFκB proinflammatorische Gene, inaktiviert die Calciumpumpe und erhöht die intrazelluläre Calciumkonzentration. Die veränderten Proteine unterliegen einer negativen Regulation durch denitrosylierende und (bisher wenig bekannte) denitrierende Enzyme, wie S-Nitrosoglutathion-Reduktase und ► [Thioredoxine](#).

Als Radikal wird ·NO durch Elektronenspinresonanz und Spin-Trapping mit Eisendithiocarbamatkomplexen erfasst. Das im Bronchialsystem gebildete und exhalierete NO wird mit Ozon in angeregtes NO₂ umgewandelt und mittels Chemolumineszenz gemessen (20–30 ppb). Dieser Atemtest ist für die Diagnose und Verlaufskontrolle von Asthma geeignet. Fluoreszenzindikator für NO ist 4,5-Diaminofluoreszein. Nitrotyrosin wird mit einem ELISA gemessen, der mit Rinderserumalbumin standardisiert wird. Im Plasma vieler gesunder Personen ist Nitrotyrosin nicht messbar, bei Patienten mit Diabetes, Zöliakie und Nierenversagen werden Werte um 0,25 µmol/L gefunden. Spezifischer sind allerdings Messungen mit HPLC oder GC-MS.

Literatur

- Augusto O, Bonini MG, Amanso AM et al (2002) Nitrogen dioxide and carbonate radical anion: two emerging radicals in biology. *Free Radic Biol Med* 32:841–859
- Goldstein S, Merényi G (2008) The chemistry of peroxynitrite: implications for biological activity. *Methods Enzymol* 436:49–61
- Pacher P, Beckman JS, Liaudet L (2007) Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev* 87:315–424
- White PJ, Charbonneau A, Cooney GJ, Marette A (2010) Nitrosative modifications of protein and lipid signaling molecules by reactive nitrogen species. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 299: E868–E878

REAL-Klassifikation

H. Baum

Englischer Begriff REAL classification

Beschreibung Die Revised-European-American-Lymphoma-(REAL-)Klassifikation ist eine überarbeitete und revidierte Klassifikation der Lymphome. Sie beruht auf der Kiel-Klassifikation und der „Working Formulation“. Durch die Einbeziehung von allen relevanten morphologischen, immunologischen, histopathologischen und genetischen Aspekten neben den klinischen Gesichtspunkten erfolgt eine diversifizierte Klassifikation. Die REAL-Klassifikation wurde von der WHO als Grundlage einer neuen ► [WHO-Klassifikation](#) der hämatologischen Systemerkrankungen herangezogen.

Literatur

Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al (1994) A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group. *Blood* 84:1361–1139

Real time PCR

► [PCR \(Polymerase-Kettenreaktion\)](#)

Realtime-PCR

► [PCR, quantitative in Echtzeit](#)

Reannealing

► [Annealing](#)

Receiver-Operating-Charakteristik-Kurve

► [ROC-Kurve](#)

Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand

H.-D. Haubeck

Synonym(e) [RANK\(L\)](#)

Definition RANKL ist an der Regulation der Osteoklastenaktivität und damit der Knochenresorption beteiligt.

Beschreibung Die Regulation der Knochendichte erfolgt durch die abgestimmte Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten. Für die Interaktion von Osteoblasten und Osteoklasten ist das RANKL/Osteoprotegerin-System (s. ► [Osteoprotegerin](#)) von entscheidender Bedeutung. RANKL wird von Osteoblasten sezerniert und bindet an seinen spezifischen Rezeptor RANK auf Osteoklasten. Hierdurch werden die Osteoklasten aktiviert, und es kommt zur Knochenresorption. Die Bedeutung des RANK/RANKL-Systems ergibt sich auch aus dem Phänotyp der RANKL-defizienten (Knock-out-) Maus. Diese Tiere zeigen neben immunologischen Störungen, die mit einer Expression von RANKL durch aktivierte ► [T-Lymphozyt](#) erklärt wird, eine ausgeprägte Osteopetrosis. Auch die Wirkung des ► [Parathormon](#) auf die Osteoklasten erfolgt über das RANK/RANKL-System. Sinkt die ► [Calcium](#)konzentration im Serum, wird von der Nebenschilddrüse vermehrt Parathormon sezerniert. Parathormon wirkt aber nicht auf die Osteoklasten, die keinen Parathormonrezeptor besitzen, sondern auf die Osteoblasten, die daraufhin RANKL sezernieren. RANKL bindet dann an seinen Rezeptor RANK auf Osteoklasten und osteoklastären Vorläuferzellen. Die erhöhte Knochenresorption durch die aktivierten Osteoklasten führt zum Anstieg der Calciumkonzentration im Serum. Die Synthese von RANKL durch Osteoblasten wird durch Zytokine, z. B. IL-1 β , IL-6, IL-11, IL-17 ► [Interleukine](#) und TNF- α , ► [Tumornekrosefaktor- \$\alpha\$](#) , stimuliert, gleichzeitig erfolgt eine Hemmung der Osteoprotegerinsynthese. Umgekehrt hemmt z. B. IFN- γ die Synthese von RANKL und stimuliert die Synthese von Osteoprotegerin. Störungen des Osteoprotegerin/RANKL-Systems können einerseits zu osteopenischen Erkrankungen wie der Osteoporose und andererseits zur Osteosklerose führen. Dementsprechend korrelieren die Serumkonzentrationen von RANKL und Osteoprotegerin positiv bzw. negativ mit dem Frakturrisiko. Darüber hinaus könnten die Knochenerosionen bei der rheumatoiden Arthritis u. a. durch eine Aktivierung des RANK/RANKL-Systems durch aktivierte T-Lymphozyten im Gelenk bedingt sein.

Für die Bestimmung der RANKL-Serumkonzentration stehen Enzymimmunoassays zur Verfügung.

Literatur

Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL (2003) Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 423:337–342

Receptor of advanced glycation end-products

S. Holdenrieder

Synonym(e) [RAGE](#)

Definition RAGE ist ein Typ-I-Transmembran-Protein aus der Immunoglobulin-Superfamilie, das aus 3 Immunoglobulin-ähnlichen, einer transmembranen und einer zytoplasmatischen Domäne aufgebaut ist.

Beschreibung RAGE fungiert als Multiligandrezeptor für „advanced glycation end-products“ (AGE), „high mobility group box 1“ (HMBG1), S100-Proteine (► [S100-Protein](#)), DNA, RNA, ► [Amyloid](#), Immunoglobulin-Leichtketten (► [Immunoglobulin-κ-Leichtketten](#); ► [Immunoglobulin-λ-Leichtketten](#)) und evtl. noch von weiteren Liganden. Hierbei vermittelt RAGE Signale zur Zellaktivierung, Zellmigration und Inflammation. RAGE spielt deshalb eine wichtige Rolle bei der Pathogenese von chronischen, degenerativen, entzündlichen und malignen Erkrankungen sowie bei der Reaktion des Immunsystems auf akute und chronische intrinsische und extrinsische Reize.

Lösliche RAGE-Moleküle (sRAGE) im Blut treten als Resultat eines alternativen Spleißens der RAGE prä-mRNA als endogen sezerniertes RAGE (esRAGE) oder nach proteolytischer Abspaltung des membrangebundenen Rezeptors (cRAGE) auf. Der klinische Stellenwert von sRAGE als diagnostischem Parameter ist noch unklar; ebenso ob sRAGE-Konzentrationen in Serum und Plasma lediglich die zelluläre Expression widerspiegeln oder ob sRAGE zusätzlich als Decoy-Rezeptor für ansonsten proinflammatorische Liganden wirkt. Bei einer Reihe von metabolischen Erkrankungen, u. a. bei Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wurden erniedrigte sRAGE-Level im Blut berichtet, die mit einer ungünstigen Prognose des Krankheitsverlaufs einhergehen. Ebenso wurden bei Patienten mit Tumorerkrankungen niedrige RAGE-Konzentrationen gemessen, die wiederum prognostisch ungünstig waren. Langlebige Personen wiesen hingegen überdurchschnittlich hohe sRAGE-Serumkonzentration auf.

Literatur

Bierhaus A et al (2005) Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *J Mol Med* 83:876–886

Pilzweiger C, Holdenrieder S (2015) Circulating HMGB1 and RAGE as Clinical Biomarkers in Malignant and Autoimmune Diseases. *Diagnostics* 5:219–253

Sims GP et al (2010) HMGB1 and RAGE in Inflammation and Cancer. *Annu Rev Immunol* 28:367–388

Yamagishi S, Matsui T (2010) Soluble form of a receptor for advanced glycation end products (sRAGE) as a biomarker. *Front Biosci* 2:1184–1195

Rechnungsstellung

► [Abrechnung](#)

Rechtsverschiebung

H. Baum

Englischer Begriff right shift

Definition Vermehrung der neutrophilen Granulozyten zu reifen bzw. übersegmentierten Formen.

Beschreibung Die Vermehrung reifer oder übersegmentierter Formen der neutrophilen Granulozyten wird als Rechtsverschiebung bezeichnet. Im peripheren Blut ist der Anteil der übersegmentierten neutrophilen Granulozyten (mehr als 5 Kernsegmente) erhöht. Der Nachweis einer Rechtsverschiebung kann Ausdruck einer Reifungsstörung, wie sie z. B. bei einem ► [Vitamin B₁₂](#)- oder ► [Folsäure](#)-Mangel vorkommt, sein. Aber auch bei der erblich konstitutionellen Hochsegmentierung (► [Hochsegmentierung, erblich konstitutionelle](#)) wird eine Rechtsverschiebung beobachtet. Die diagnostische Relevanz der Rechtsverschiebung ist jedoch gering.

Literatur

Begemann H, Begemann M (1997) *Praktische Hämatologie*, 10. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 127–128

Recoverin-Antikörper

► [Autoantikörper gegen neuronale Antigene](#)

Red Cell Distribution Width

► [Erythrozytenverteilungsbreite](#)

5- α -Reduktase-Genmutation

M. Bidlingmaier

Synonym(e) [Steroid-5-alpha-Reduktase-Genmutation](#)

Englischer Begriff 5-alpha reductase gene mutation

Definition Sammelbezeichnung für Mutationen in den Genen der Isoenzyme der 5- α -Reduktase. Klinisch relevant sind insbesondere Mutationen im Gen der 5-alpha-Reduktase Typ 2 (SRD5A2).

Beschreibung Die 5- α -Reduktase ist ein Enzym aus der Gruppe der Oxidoreduktasen. Im Steroidmetabolismus katalysiert es die Reduktion von 3-Oxo- Δ 4,5-Steroiden, insbesondere die Reduktion von Testosteron zum biologisch aktiveren Dihydrotestosteron (DHT). Es sind 3 Isoenzyme beschrieben (SRD5A1, SRD5A2 und SRD5A3), deren Gene auf unterschiedlichen Chromosomen liegen. Die Isoenzyme unterscheiden sich hinsichtlich Gewebesdistribution und Affinität zum Testosteron. Im Gen der 5- α -Reduktase Typ 2 sind über 50 autosomal rezessiv vererbte Mutationen beschrieben.

Der resultierende 5- α -Reduktase-Mangel stellt eine seltene Form der 46,XY-Varianten der Geschlechtsentwicklung („disorders of sex development“, DSD) dar, bei der es bei betroffenen männlichen Nachkommen abhängig vom Grad der Inaktivierung des Enzyms zum teilweisen oder kompletten Ausbleiben der normalen Entwicklung des männlichen Genitales kommt (männlicher Pseudohermaphroditismus). Die phänotypisch weiblichen Neugeborenen mit 46,XY-Karotyp haben häufig eine Pseudovagina, einen Mikropenis oder eine Hypospadie (pseudovaginale perineoskrotale Hypospadie), jedoch sind die aus dem Wolff-Gang abgeleiteten Strukturen (Samenblase, Ductus deferens und Epidymidis) entwickelt. Im Verlauf der Pubertät kommt es in testosterosensitiven Geweben durch die stark gestiegene Testosteronproduktion zu einer teilweisen Virilisierung mit Stimmbruch und muskelanabolen Effekten. Der Behaarungstyp bleibt jedoch aufgrund der DHT-Abhängigkeit der Haarwurzeln weiblich, ebenso besteht eine Prostatahypoplasie, die normale postpubertäre Vergrößerung bleibt aus. Labordiagnostisch finden sich hohe Testosteronkonzentrationen bei erniedrigtem DHT, der Nachweis einer DNA-

Mutation erfolgt durch die komplette Sequenzierung des aus 5 Exons bestehenden SRD5A2-Gens.

Eventuelle therapeutische Interventionen hängen stark vom Zeitpunkt der Diagnosestellung und von der Geschlechtsidentität der betroffenen Männer ab. Wachsen sie als Mädchen auf, kann die operative Entfernung der Gonaden zur Verhinderung einer weiteren Virilisierung und ggf. die operative Korrektur des äußeren Genitales erwogen werden. Bei bereits entwickelter klar männlicher Geschlechtsidentität kann die Virilisierung mit DHT-Präparaten unterstützt werden. Homozygote Frauen mit 5- α -Reduktase-Mangel zeigen eine unauffällig weibliche Entwicklung, die Fertilität ist nicht beeinträchtigt.

Literatur

Maimoun L, Philibert P, Cammas B, Audran F, Bouchard P, Fenichel P, Cartigny M, Pienkowski C, Polak M, Skordis N, Mazen I, Ocal G, Berberoglu M, Reynaud R, Baumann C, Cabrol S, Simon D, Kayemba-Kay's K, De Kerdanet M, Kurtz F, Leheup B, Heinrichs C, Tenoutasse S, Van Vliet G, Grüters A, Eunice M, Ammini AC, Hafez M, Hochberg Z, Einaudi S, Al Mawlawi H, Nuñez CJ, Servant N, Lumbroso S, Paris F, Sultan C (2011) Phenotypical, biological, and molecular heterogeneity of 5 α -reductase deficiency: an extensive international experience of 55 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 96(2):296–307. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1024>

Reduktionsproben

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [Reduktionsteste](#)

Englischer Begriff reduction tests

Definition Eine Gruppe von heute obsoleten, unspezifischen, semiquantitativen, kolorimetrischen Nachweisreaktionen von Glukose (und sonstigen reduzierenden Substanzen) im Urin, die auf der Eigenschaft von Glukose beruhen, Metallhydroxide in alkalischer Lösung und in Wärme zu reduzieren.

Beschreibung Zu den ein hohes Maß an Unspezifität und Empfindlichkeit gegenüber Störgrößen zeigenden semiquantitativen Nachweisreaktionen von ► [Glukose](#) im Urin gehören der ► [Nylander-Test](#) (Reduktion von basischen Wismutnitrat zu metallischen Wismut), ► [Fehling-Probe](#), ► [Trommer-Test](#), Benedikt- und Haines-Test (Reduktion von Kupfersulfat zu einwertigem Kupferoxid [Cu₂O] in alkalischer Lösung). Die Reduktionsproben zeigen sowohl falsch positive als auch falsch negative Reaktionen und können durch farblich ähnlich reagierende Substanzen, wenn sie in höherer Konzentration vorkommen (Harnsäure,

Kreatinin, Glukuronsäure) gestört werden. Heute keine Verwendung mehr, da durch enzymatische Bestimmungsmethoden der Glukose ersetzt.

Literatur

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

Reduktionsteilung

► Meiose

Reduktionsteste

► Reduktionsproben

Reed-Sternberg-Zelle

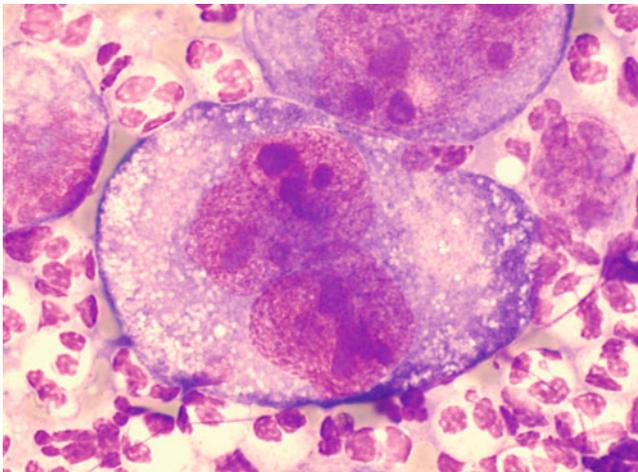
H. Baum

Synonym(e) Sternberg-Zelle

Englischer Begriff Reed-Sternberg cell

Definition Mehrkernige Riesenzelle mit grobbalkigem Chromatingerüst und sehr großen, unregelmäßig geformten tiefblauen Nukleolen bei Lymphogranulomatose (Morbus Hodgkin).

Die Abbildung zeigt eine mehrkernige Reed-Sternberg-Zelle bei Lymphogranulomatose (Morbus Hodgkin), Lymphknotenquetschpräparat (630×, May-Giemsa-Grünwald-Färbung):



Beschreibung Die nach D. Reed (1874–1964) und C. Sternberg (1872–1935) benannte Zelle ist, zusammen mit der einkernigen ► **Hodgkin-Zelle**, das morphologische Korrelat der malignen Zellpopulation bei Morbus Hodgkin. Es ist eine mehrkernige Riesenzelle mit einem retikulären ► **Kernchromatin**, deutlichen Nukleolen und einem weiten, unruhig basophilen Zytoplasmasaum. Neueste Untersuchungen deuten darauf hin, dass es sich um eine präapoptotische Keimzentrums B-Zelle handelt, die durch bisher nicht voll verstandene Mechanismen der negativen Selektion entkommt. Als mögliche pathophysiologische Korrelate wird u. a. eine Aktivierung durch NFκB diskutiert, die auch durch eine Epstein-Barr-(EBV-)Infektion getriggert werden kann. Auch scheint eine Resistenz des Apoptoserezeptors FAS oder Überexpression des antiapoptotischen c-FLIP in der Entstehung der Reed-Sternberg-Zelle und des Morbus Hodgkin beteiligt zu sein.

Literatur

Thomas RK, Re D, Wolf J et al (2002) Part I: Hodgkin's lymphoma – molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Lancet Oncol* 5:11–18

Referenzbereich, biologischer

G. Schumann

Englischer Begriff biological reference interval

Definition Festgelegter Bereich der Verteilung von Werten aus einer biologischen Referenzpopulation (ISO EN DIN 15189).

Beschreibung Bereich von Untersuchungsergebnissen einer ► **Messgröße** aus Primärproben einer ► **Referenzpopulation**, in dem ein jeweils anzugebender Anteil der Untersuchungsergebnisse dieser Population liegt (z. B. ein zentraler 95 %-Bereich), wobei die Probanden an keiner Krankheit leiden, die einen Einfluss auf die untersuchte Messgröße hat. Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

Medizinische Laboratorien (2014) Anforderungen an die Qualität und Kompetenz. ISO EN DIN 15 189:2014, 3, 4. Beuth-Verlag, Berlin
 Qualitätsmanagement in der Laboratoriumsmedizin (2001) Teil 2: Begriffe zur Qualität und Anwendung von Untersuchungsverfahren. DIN 58936-2, 6.1. Beuth-Verlag, Berlin

Referenzbereich, dosisbezogener

T. Arndt

Synonym(e) Dosisabhängiger Referenzbereich

Englischer Begriff dose-related reference range

Definition „Derjenige Konzentrationsbereich [eines Pharmakons im Blut], der sich für eine bestimmte Dosis unter Zugrundelegung der Clearance-Daten als Mittelwert \pm einfache Standardabweichung ($x \pm SD$) ergibt“ (Haen et al. 2008).

Beschreibung In ihm sollten sich 68,27 % der Wirkstoffkonzentrationen solcher Patienten befinden, die vergleichbar sind mit jenen, an denen die Pharmakokinetik des Medikaments in den klinischen Zulassungsstudien untersucht wurde. Dabei handelt es sich gewöhnlich um gesunde Erwachsene zwischen 18–65 Jahren ohne Komedikation, Stoffwechselerkrankungen, Leber- und Nierenfunktionsstörungen sowie ohne genetische Anomalien im Medikamentenstoffwechsel.

Abweichungen individueller Wirkstoffkonzentrationen unter gegebener Dosis vom dosisbezogenen Referenzbereich sollen „als Signal genutzt werden, um auf individuelle Veränderungen des Arzneimittelstoffwechsels aufmerksam zu werden“ (Haen et al. 2008). Dies können sein:

- Pharmakokinetische Interaktionen mit Arznei-, Nahrungs- und Genussmitteln, z. B. durch Induktion des Medikamentenabbaus bei Komedikationen
- Genetische Polymorphismen als Ursache für langsame oder schnelle Metabolisierung
- Abnormale Leber- und/oder Nierenfunktion, z. B. durch Alter und/oder Erkrankung
- Mangelnde Compliance des Patienten, z. B. unregelmäßige oder nicht rezeptkonforme Dosierung
- Blutentnahmen außerhalb des pharmakokinetischen Fließgleichgewichts („steady state“), z. B. nicht unmittelbar vor der nächsten Dosis („Talspiegel“), sondern nach der Dosis („Spitzenkonzentration“)
- Probennahmefehler, z. B. Entnahme aus dem Infusionszugang mit Eintrag des Wirkstoffs aus der Infusionslösung in die Blutprobe oder z. B. Verwendung von Gelröhrchen mit Adsorption des Analyten am Gel
- Präanalytikfehler, z. B. falsche Probenaufbewahrung mit Abbau des Analyten oder Aufkonzentrierung der (offenen) Probe durch Verdunstung
- Analysenfehler

Die Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) listet in u. g. Quelle u. a. für ca. 80 Psychopharmaka sog. C/D_{low} - und C/D_{high} -Faktoren

[ng/mL/mg] auf, aus denen durch Multiplikation mit der individuellen Medikamentendosis [mg] die untere und obere Grenze [ng/mL] des dosisabhängigen (individuellen) Referenzbereiches berechnet werden kann.

Mit dem Konzept der dosisbezogenen Referenzbereiche sollen die im therapeutischen Drug Monitoring (► **Therapeutisches Drug Monitoring**) erhaltenen Informationen umfassender ausgewertet und besser für die Therapie des Patienten genutzt werden, um nicht nur, wie bisher üblich, die Lage des Messergebnisses in Bezug auf den therapeutischen Bereich zu bewerten, sondern auch um Hinweise auf eine möglicherweise anormale Pharmakokinetik zu erhalten.

Literatur

- Haen E, Greiner C, Bader W, Wittmann M (2008) Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen zur Therapieleitung. Ergänzung therapeutischer Referenzbereiche durch dosisbezogene Referenzbereiche. *Nervenarzt* 79:558–566
- Hiemke C et al (2012) AGNP-Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie: Update 2011*. *Psychopharmakotherapie* 19:91–122. *Übersetzung von *Pharmacopsychiatry* 2011 44:195–235

Referenzbetriebsbedingungen

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff reference operating conditions; reference conditions

Definition Betriebsbedingungen, die vorgeschrieben sind, um die Leistungsfähigkeit eines Messgeräts oder Messsystems (s. ► **Messsystem**) zu bewerten oder um Messergebnisse (s. ► **Messergebnis**) zu vergleichen (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

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

Referenzelektrode

T. Arndt

Synonym(e) Kalomelektrode; Silber/Silberchlorid-Elektrode

Englischer Begriff reference electrode

Definition Elektrode mit definiertem und konstantem Gleichgewichtspotenzial, die zum Messen anderer Elektrodenpotenziale in einer elektrolytischen Zelle eingesetzt werden kann.

Beschreibung Wichtige Referenzelektroden sind die Kalomel-Elektrode (Hg/Hg₂Cl₂, ges. KCL) und die Silber/Silberchlorid-Elektrode (Ag/AgCl, ges. KCl). Beide sind sog. Elektroden 2. Art (s. Lehrbücher der Elektrochemie).

Die Anwesenheit eines Analyten in einer elektrochemischen Messzelle führt zu einer Potenzialänderung an der Messelektrode. Diese wird unter Bezug auf das definierte und konstante Potenzial der Referenzelektrode registriert. Aus der Potenzialänderung kann über eine geeignete Kalibrierfunktion (► [Kalibrierung](#)) die Masse (Konzentration, Aktivität) des Analyten abgeleitet werden.

Literatur

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

Referenzgrenze

T. Arndt

Englischer Begriff reference limit

Definition Begriff aus dem ► [Referenzwertkonzept](#). Eine aus der Referenzwertverteilung abgeleitete und für deskriptive Zwecke benutzte Grenze der Referenzwerte (► [Referenzwert](#)).

Beschreibung Gewöhnlich wird die Referenzgrenze so festgelegt, dass ein definierter Bruchteil der Referenzwerte mit einer vorgegebenen Wahrscheinlichkeit kleiner, größer oder gleich der Grenze ist. Referenzgrenzen sind z. B. die das ► [Referenzintervall](#) (Referenzbereich) einschließenden Grenzen.

Die Referenzgrenze muss nicht zwingend mit der Entscheidungsgrenze identisch sein, die zur Beurteilung einer Situation herangezogen wird. Ein typisches Beispiel hierfür sind die Entscheidungsgrenzen (► [Cut-off-Wert](#)) zum Nachweis eines Drogenkonsums, die, aus juristischen Gründen, regelmäßig höher angelegt werden als die Referenzgrenze. Diese wäre Null (kein Drogenkonsum).

Literatur

Arndt T (2016) Normalwerte und Referenzintervalle – Zur Transversalbeurteilung in der Labordiagnostik. Toxichem Krimtech 83:29–34

Stamm D, Büttner J (1995) Beurteilung klinisch-chemischer Analyseergebnisse. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. Schattauer Verlag, Stuttgart/New York

Referenzgruppe

► [Referenzstichprobe](#)

Referenzindividuum

T. Arndt

Englischer Begriff reference individual

Definition Ein nach genau definierten Kriterien ausgewähltes Individuum.

Beschreibung Aus dem ► [Referenzwertkonzept](#) stammender Begriff, der die in einer Referenzwertstudie zu integrierenden Individuen beschreibt. Danach ist es wichtig, den Gesundheitszustand durch Einschluss- und Ausschlusskriterien festzulegen. Der definierte Gesundheitszustand kann auch eine exakt benannte oder beschriebene Krankheit sein.

Ausschlusskriterien sind z. B. Knochenerkrankungen bei der Erstellung von Referenzwerten für z. B. alkalische Phosphatase (► [Phosphatase, alkalische](#)), ► [Osteocalcin](#) und Pyridinolin-Crosslinks (► [Desoxypyridinolin](#)) für gesunde Personen. Ein Einschlusskriterium wäre das Vorliegen einer Schwangerschaft bei der Ermittlung von Referenzbereichen des Choriongonadotropins (► [Choriongonadotropin, humanes](#)) oder von Sexualhormonen im Verlauf einer Schwangerschaft.

Literatur

Arndt T (2016) Normalwerte und Referenzintervalle – Zur Transversalbeurteilung in der Labordiagnostik. Toxichem Krimtech 83:29–34
Stamm D, Büttner J (1995) Beurteilung klinisch-chemischer Analyseergebnisse. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. Schattauer Verlag, Stuttgart/New York

Referenzinstitut für Bioanalytik

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [RfB](#)

Definition Das RfB ist Referenzinstitution im Sinne der jeweils geltenden Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung im medizinischen Laboratorium und wird getragen von der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL; ► [Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. \(DGKL\)](#)).

Beschreibung Das RfB entwickelt Verfahren zur internen und externen Qualitätssicherung (► [Ringversuch](#)) labordiagnostischer Methoden und führt in Zusammenarbeit mit den von der ► [Bundesärztekammer](#) (BÄK) ernannten Ringversuchsleitern Ringversuche zur externen Qualitätssicherung durch. Als Referenzinstitution arbeitet das RfB nach den jeweils gültigen Richtlinien der BÄK zur Qualitätssicherung im medizinischen Laboratorium. Zu den Aufgaben gehört weiterhin die Entwicklung von ► [Referenzmessverfahren](#) (Referenzmethoden) und Referenzmaterialien (► [Referenzmaterial](#)). Es ist in internationale Standardisierungsaktivitäten eingebunden und wird durch Mitglieder seines wissenschaftlichen Beirats in zahlreichen nationalen und internationalen Gremien, z. B. IFCC (► [International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine](#)), DIN/CEN/ISO vertreten. Die Geschäftsstelle in Bonn ist zuständig für die Organisation von Ringversuchen, wie Auswahl und Prüfung geeigneter Kontrollmaterialien, Ermittlung von Zielwerten, Verwaltung von Teilnehmerbestellungen, Probenversand sowie Präsentation und Kommentierung der Ringversuchsergebnisse.

Adresse der Geschäftsstelle:

DGKL-Referenzinstitut für Bioanalytik
Friesdorferstr. 153
D-53175 Bonn
Tel.: 0228 9268950
Fax: 0228 92689529
E-Mail: info@dgkl-rfb.de
Internet: www.dgkl-rfb.de

Literatur

Mitteilungen der Bundesärztekammer (2014) Neufassung der Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Dtsch Ärztebl 111(38):A1583–A1618
www.dgkl-rfb.de

Referenzinstitution

► [Ringversuchsorganisation](#)

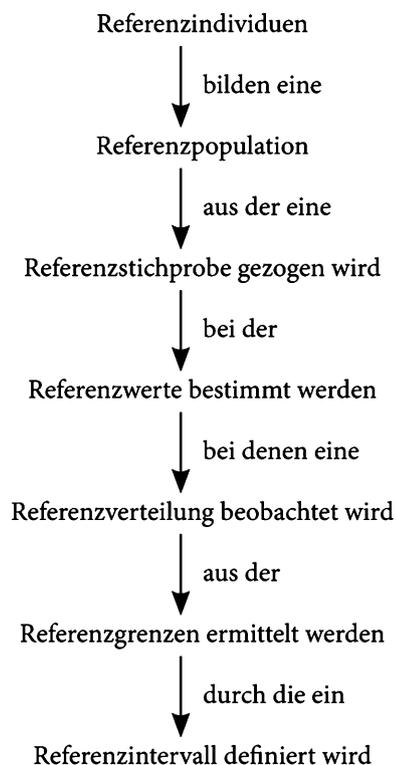
Referenzintervall

T. Arndt

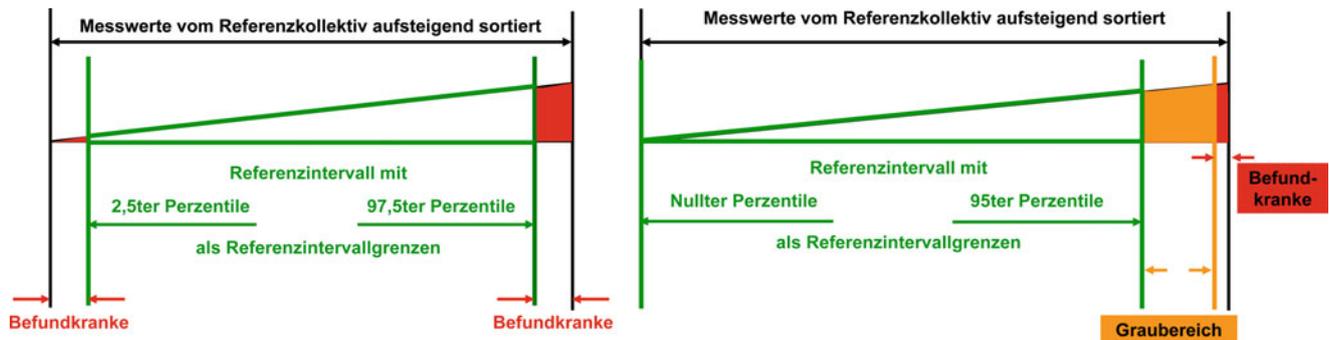
Definition Intervall zwischen zwei Referenzgrenzen, das diese Grenzen mit einschließt.

Beschreibung Das Referenzintervall wird nach dem in folgender Abbildung gezeigten Schema ermittelt. Es umfasst 95 % der Analyseergebnisse der Referenzstichprobe, im Regelfall die 2,5–97,5 Perzentile (► [p-Quantil](#)).

Ablaufschema der Referenzintervallbildung:



Dies wird erreicht, indem die für die Referenzindividuen (► [Referenzindividuum](#)) („Probanden“) einer ► [Referenzstichprobe](#) („Studienkollektiv“) ermittelten Analyseergebnisse zunächst der Größe nach sortiert werden. Anschließend werden insgesamt 5 % der Messergebnisse (► [Messergebnis](#)) aus der Datenreihe ausgeklammert: 2,5 % der Messergebnisse zur Ermittlung der unteren Referenzintervallgrenze, also z. B. die 5 niedrigsten Messergebnisse bei einer Referenzstichprobe von 200 Referenzindividuen und 2,5 % zur Festlegung der oberen Referenzintervallgrenze, also die 5 höchsten Messergebnisse derselben Referenzstichprobe. Die daraus resultierenden Grenzen (2,5–97,5 Perzentile) sind



Referenzintervall, Abb. 1 Ableitung eines Referenzintervalls aus den Messwerten einer Referenzstichprobe (Erläuterung siehe Text)

Bestandteil des Referenzintervalls. Sie kommen zur Anwendung für Parameter, für die erniedrigte und erhöhte Messergebnisse diagnostisch relevant sind (Abb. 1 links).

Liegen die niedrigsten Messergebnisse nahe Null oder nahe der ► [Nachweisgrenze](#) und/oder sind erniedrigte Werte diagnostisch uninteressant, kommt die 0,0–95,0 Perzentile zum Ansatz. Es werden dann 5 % der Messergebnisse nur am oberen Ende der sortierten Messwerte, also z. B. die 10 höchsten Messergebnisse einer Referenzstichprobe von 200 Referenzindividuen, ausgeklammert (Abb. 1 rechts). Beispiel: ► [Tumormarker](#) liegen gewöhnlich in erhöhten (und nicht erniedrigten) Blutkonzentrationen vor, weshalb für diese die 0,0–95,0 Perzentile eingesetzt werden kann. Dies gilt auch für das Kohlenhydrat-defiziente Transferrin (► [Carbohydrate-deficient transferrin](#)) als Kenngröße chronischen Alkoholmissbrauchs.

Aus dem hier dargestellten Konzept resultieren 5 % sog. Befundkranke (► [Befundkranker](#)), d. h. eigentlich gesunde (Referenz-)Individuen, für die aber unter Anwendung des Referenzintervalls pathologische Messwerte vorliegen. Der Anteil Befundkranker kann durch Einführung eines Graubereichs reduziert werden, der sich z. B. an der analytischen Unpräzision des Analysenverfahren orientieren kann (Abb. 1 rechts). Messwerte im Graubereich bedürfen gewöhnlich einer besonders sorgfältigen Interpretation.

Literatur

- Arndt T (2016) Normalwerte und Referenzintervalle – zur Transversalbeurteilung in der Labordiagnostik. *Toxichem Krimtech* 83(1): 29–34
- Stamm D, Büttner J (1995) Beurteilung klinisch-chemischer Analyseergebnisse. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*. Schattauer Verlag, Stuttgart/New York

Referenzkollektiv

- [Referenzstichprobe](#)

Referenzlaboratorium

- [DIN EN ISO 15195](#)

Referenzmarker

- [Kontrollplasmid](#)

Referenzmaterial

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff reference material; RM

Definition Material, das in Bezug auf spezifizierte Eigenschaften ausreichend homogen und stabil ist und sich für den beabsichtigten Verwendungszweck zur ► [Messung](#) oder zur Überprüfung von Nominalmerkmalen als geeignet erwiesen hat (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

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

Referenzmaterial, zertifiziertes

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff certified reference material; CRM

Definition Referenzmaterial mit Unterlagen, die von einer autorisierten Stelle herausgegeben wurden und das einen oder mehrere spezifizierte Merkmalswerte (s. ► [Merkmal](#)) mit beigeordneten Unsicherheiten und Rückführbarkeiten liefert, unter Anwendung gültiger Verfahren (Brinkmann 2012). Für Beispiel und Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

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

Referenzmaterials, Austauschbarkeit eines

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff commutability of a reference material

Definition Eigenschaft eines Referenzmaterials, nachgewiesen durch das Ausmaß der Übereinstimmung von Messergebnissen (s. ► [Messergebnis](#)) für eine angegebene Größe dieses Materials, erhalten durch zwei vorgegebene ► [Messverfahren](#), und der Beziehung zwischen den Messergebnissen für andere spezifizierte Materialien (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

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

Referenzmessverfahren

G. Schumann

Englischer Begriff reference measurement procedure

Definition Anerkanntes ► [Messverfahren](#), das Messergebnisse (s. ► [Messergebnis](#)) liefert, die für die beabsichtigte Anwendung geeignet sind, die Richtigkeit der Messwerte (s. ► [Messwert](#)) zu bewerten, die man mit anderen Messverfahren für Größen der gleichen Art durch ► [Kalibrierung](#) oder durch Charakterisierung von Referenzmaterialien (s. ► [Referenzmaterial](#)) erhalten hat (BIPM et al. 2010).

Literatur

BIPM, IEC, IFCC, ILAC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML (2010) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 3. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Referenzmethodenwert

G. Schumann

Englischer Begriff reference value

Definition Ein ► [Zielwert](#), der mittels ► [Referenzmessverfahren](#) ermittelt wurde.

Beschreibung Der korrekte Begriff ist Referenzwert, jedoch wird in Publikationen zur Abgrenzung gegen die Ausdeutung im medizinischen Bereich der Begriff Referenzmethodenwert verwendet.

Referenzpopulation

T. Arndt

Englischer Begriff reference population

Definition Die ausschließlich aus Referenzindividuen (► [Referenzindividuum](#)) bestehende Population.

Beschreibung Die Referenzpopulation hat gewöhnlich eine unbekannte Zahl von Mitgliedern und ist deshalb von hypothetischer Natur. Sie ist ein Teil der Gesamtpopulation z. B. eines Landes, die jedoch gewöhnlich für Referenzwertstudien nicht komplett zur Verfügung steht. Referenzwertstudien werden deshalb mit einer ► [Referenzstichprobe](#) durchgeführt.

Die Referenzpopulation kann auch aus nur einem Mitglied bestehen, z. B. wenn ein Referenzindividuum als Bezug dient, das zeitlich versetzt mehrfach untersucht wird. In diesem Fall spricht man von einer ► [Longitudinalbeurteilung](#).

Literatur

Arndt T (2016) Normalwerte und Referenzintervalle – Zur Transversalbeurteilung in der Labordiagnostik. *Toxichem Krimtech* 83:29–34
 Stamm D, Büttner J (1995) Beurteilung klinisch-chemischer Analyseergebnisse. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*. Schattauer Verlag, Stuttgart/New York

Referenzstichprobe

T. Arndt

Synonym(e) [Kontrollgruppe](#); [Referenzgruppe](#); [Referenzkollektiv](#)

Englischer Begriff reference group

Definition Eine adäquate Anzahl von Referenzindividuen (► [Referenzindividuum](#)), um eine ► [Referenzpopulation](#) zu verkörpern.

Beschreibung Da die Referenzpopulation, also jener Teil der Bevölkerung, der den Ein- und Ausschlusskriterien einer Referenzwertstudie entspräche, nicht erfassbar ist und deshalb nicht zur Verfügung steht, beschränkt man das Studienkollektiv auf eine repräsentative Anzahl von Studienpersonen, die die Referenzstichprobe bilden.

Was eine adäquate oder repräsentative Anzahl von Individuen in einer Stichprobe ist, kann über statistische Verfahren approximiert werden, ist jedoch noch immer nicht hinreichend definiert.

Literatur

Arndt T (2016) Normalwerte und Referenzintervalle – Zur Transversalbeurteilung in der Labordiagnostik. *Toxichem Krimtech* 83:29–34
 Stamm D, Büttner J (1995) Beurteilung klinisch-chemischer Analyseergebnisse. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*. Schattauer Verlag, Stuttgart/New York

Referenzwert

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff reference quantity value; reference value

Definition Größenwert, der als Grundlage für den Vergleich mit Werten von Größen der gleichen Art verwendet wird (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

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

Referenzwertkonzept

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

Definition Das Referenzwertkonzept beinhaltet die Theorie für die Beurteilung von klinisch-chemischen Analyseergebnissen und beschreibt die Prinzipien und die Verfahrensweisen für die Auswahl der ► [Referenzpopulation](#) und die Gewinnung von Referenzwerten.

Beschreibung Ziel der Angabe von Referenzwerten ist die Möglichkeit der Differenzierung zwischen den 2 Zuständen „krank“ und „gesund“ unter der Bedingung fließender Grenzen bei der Beurteilung klinisch-chemischer Analyseergebnisse. In diesem Zusammenhang interessieren Begriffe wie Sensitivität (► [Sensitivität, diagnostische](#)), Spezifität (► [Spezifität, diagnostische](#)) und diagnostische Effizienz (► [Effizienz, diagnostische](#)).

Um Referenzwerte angeben zu können, werden zunächst Referenzindividuen (► [Referenzindividuum](#)) benötigt, die eine ► [Referenzpopulation](#) bilden, aus der wiederum eine ► [Referenzstichprobe](#) gezogen wird. Anhand der Referenzstichprobe wird eine Verteilung geschätzt, die wiederum die Grundlage für die Definition von Referenzgrenzen (s. ► [Referenzgrenze](#)) und Referenzintervallen (s. ► [Referenzintervall](#)) bildet.

Literatur

Stamm D, Büttner J (1995) Beurteilung klinisch-chemischer Analyseergebnisse. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*. Schattauer Verlag, Stuttgart/New York

Refetoff-De-Wind-De-Groot-Syndrom

► [Schilddrüsenhormon-Rezeptor \$\beta\$ -Genmutation](#)

Refetoff-Syndrom

- ▶ [Schilddrüsenhormon-Rezeptor \$\beta\$ -Genmutation](#)

Reflektometrie

- ▶ [Reflexionsspektrometrie](#)

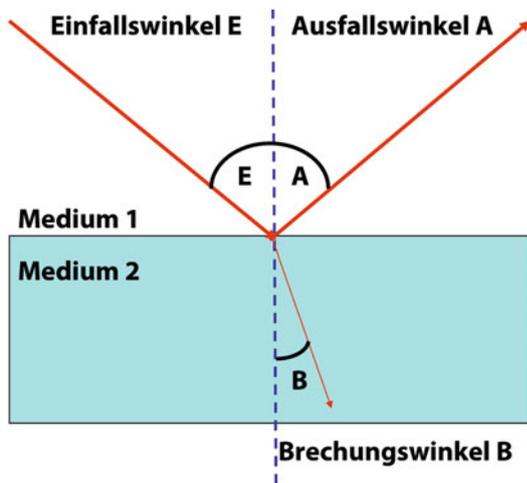
Reflexion

T. Arndt

Englischer Begriff reflection

Definition Reflexion (lat. reflectere = rückwärts biegen, zurückwenden) bezeichnet das in einem bestimmten Winkel vollständige oder teilweise Zurückwerfen eines Lichtstrahls bei dessen Auftreffen auf die Grenzfläche zwischen zwei optisch verschiedenartigen Medien (s. Abbildung).

Die folgende Abbildung zeigt Reflexion und Brechung an der Phasengrenze zweier optisch differenter Medien:



Beschreibung Man unterscheidet zwischen regulärer und diffuser Reflexion. Bei regulärer Reflexion wird die Strahlung spiegelnd von der Oberfläche zurückgeworfen, bei diffuser Reflexion dagegen gleichmäßig in alle Richtungen. Bei direkter Reflexion ist der Einfallswinkel (E) immer gleich dem Reflexionswinkel (Ausfallswinkel A). Diffuse Reflexion resultiert wenn die Strahlung zunächst in das Material eindringt, dort teilweise absorbiert und mehrfach gestreut wird und schließlich an die Oberfläche zurück gelangt. Die Theorie der diffusen Reflexion und ihr Zusammenhang mit der Absorption beschreibt die Funktion von Kubelka und Munk (s. Lehrbücher der Physik). Sie ist von Bedeutung für quan-

titative reflektometrische Analysen und hat dort den Stellenwert des Lambert-Beer-Gesetzes (▶ [Lambert-Beer-Gesetz](#)).

Im klinisch-chemischen Labor werden Reflexionsmessungen vor allem in der ▶ [Trockenchemie](#), d. h. der Analyse mit vorgefertigten Reagenzienträgern (▶ [Teststreifen](#)) angewandt. Diese Methoden werden als Reflexionsfotometrie, Reflexionsspektroskopie, ▶ [Reflexionsspektrometrie](#) oder Remissionspektroskopie bezeichnet.

Literatur

- Jakubke HD, Jeschkeit H (1987) Brockhaus ABC Chemie. F.A. Brockhaus Verlag, Leipzig
 Kortüm G (1962) Kolorimetrie, Photometrie und Spektrometrie. Eine Anleitung zur Ausführung von Absorptions-, Emissions-, Fluoreszenz-, Streuungs-, Trübungs- und Reflexionsmessungen. Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg

Reflexionsspektrometrie

T. Arndt

Synonym(e) [Reflektometrie](#); [Remissionspektroskopie](#); [Reflexionsspektroskopie](#)

Englischer Begriff reflectance spectroscopy; reflectance photometry

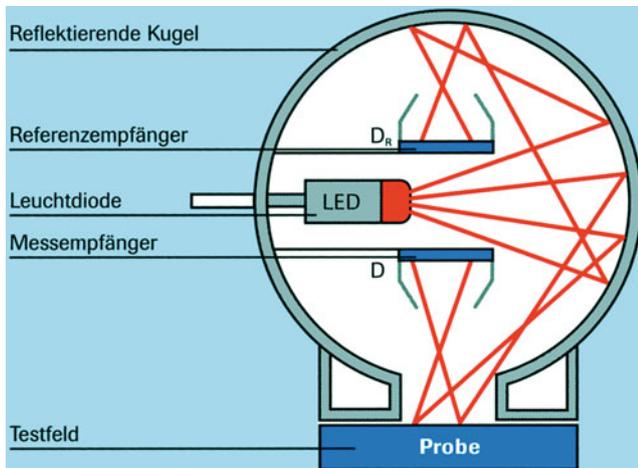
Definition Variante der ▶ [Spektrometrie/Spektroskopie](#), bei der Phänomene der Reflexion von Licht zur qualitativen oder quantitativen Analyse genutzt werden.

Beschreibung Trifft ein Strahlenbündel auf ein Objekt, wird in Abhängigkeit von den Oberflächeneigenschaften dieses Objekts ein bestimmter Anteil der Strahlung reflektiert (▶ [Reflexion](#)). Dieser Anteil ist im Allgemeinen bei dunklen Farben kleiner als bei hellen, das heißt bei schwarzer Oberfläche kleiner als bei weißer und bei dunkelblauer Oberfläche kleiner als bei einer hellblauen.

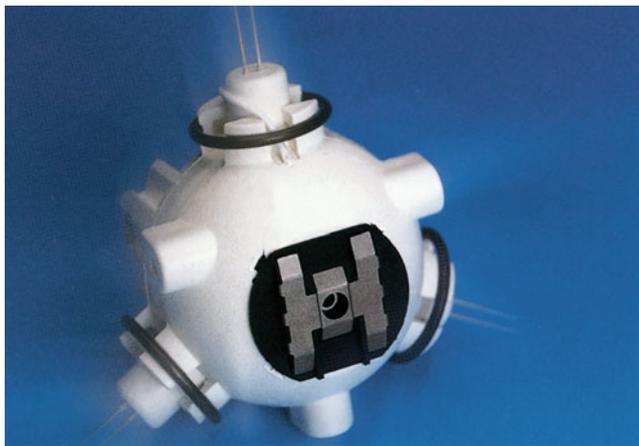
Dieses Phänomen wird bei der Analytik mit trägergebundenen Reagenzien genutzt. Hier wird nach dem eigentlichen Analysengang als dessen Ergebnis eine Farbänderung des Testfeldes resultiert, die Farbintensität durch Reflexionsspektrometrie gemessen, registriert und über entsprechende Kalibrationsfunktionen (▶ [Kalibrierung](#)) der Konzentration des Analyten im Untersuchungsmaterial zugeordnet. Der Aufbau eines Reflexionsphotometers (auch Remissionsphotometer, Reflektometer, Reflometer genannt, exakter wäre Reflexionsspektrometer) ist herstellerabhängig.

Einige Systeme arbeiten mit einer Ulbricht-Kugel (R. Ulbricht 1849–1923). Das Prinzip der Ulbricht-Kugel

im Reflotron-Analysengerät ist nachfolgend dargestellt (mit freundlicher Genehmigung von Roche Diagnostics):



Ulbricht-Kugel:



In dieser wird die von einer Strahlungsquelle emittierte Strahlung an der stark reflektierenden Innenauskleidung der Kugel so reflektiert, dass ein Teil der Reflexionsstrahlen auf das entsprechend positionierte Reagenzienfeld des Teststreifens (► **Teststreifen**) auftrifft und von diesem (in Abhängigkeit von Färbung und Farbdichte) in unterschiedlichem Maße auf einen Messempfänger (weiter)reflektiert wird. Der Anteil des in der Kugel unspezifisch (vom Testfeld unabhängig) reflektierten Lichts wird an einem Referenzempfänger gemessen. Aus der Differenz des Stromflusses zwischen beiden Dioden wird schließlich über geeignete Kalibrationsfunktionen auf die Farbintensität des Testfeldes bzw. die Analytmenge in der Probe geschlossen.

Literatur

Greiling H, Gressner AM (Hrsg) (1995) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. Schattauer Verlag, Stuttgart/New York
 Kortüm G (1962) Kolorimetrie, Photometrie und Spektrometrie. Eine Anleitung zur Ausführung von Absorptions-, Emissions-, Fluoreszenz-, Streuungs-, Trübungs- und Reflexionsmessungen. Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg

Reflexionsspektroskopie

► Reflexionsspektrometrie

Reflexetestung

► Stufendiagnostik

Reflextestungen

O. Colhoun

Englischer Begriff reflex testing

Definition Bestimmung diagnostisch weiterführender Messgrößen (s. ► **Messgröße**) aufgrund bestimmter (vorausgegangener) Messergebnisse (s. ► **Messergebnis**) oder Parameterkonstellationen der initialen Laboranforderung.

Beschreibung Reflextestungen dienen der Erweiterung der labordiagnostischen Information, die für die Behandlung des Patienten relevant ist (Beispiel: Anforderung des TSH für das Screening der Schilddrüsenfunktion mit pathologischem Messwert führt im Reflex zur Anforderung des fT4, dessen normales Messergebnis im weiteren Reflex zur Anforderung von fT3).

Refraktion

T. Arndt

Synonym(e) Brechung; Lichtbrechung

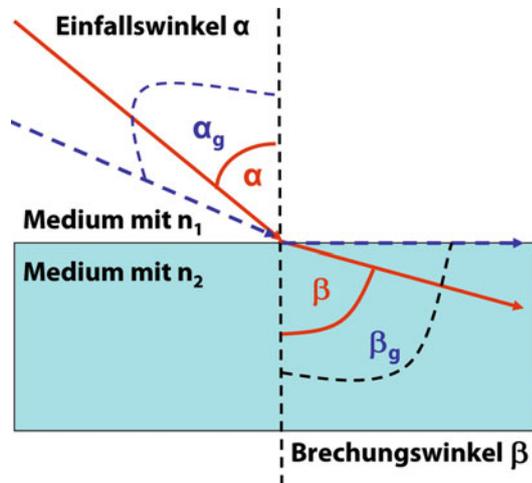
Englischer Begriff refraction

Definition Bezeichnet die Richtungsänderung (Brechung), die ein Lichtstrahl beim Durchtritt durch die Grenzfläche zwischen Medien mit unterschiedlichen Brechungsindizes erfährt.

In der nachfolgenden Abbildung ist dargestellt, wie beim Einfall eines Lichtstrahls von einem optisch dichteren Medium mit der Brechzahl n_1 auf die Grenzfläche gegen ein optisch dünneres Medium mit der Brechzahl n_2 ($n_2 < n_1$) dieser vom Einfallslot weggebrochen wird. Trifft das Licht unter dem Grenzwinkel α_g auf, wird der Austrittswinkel β mit



90° maximal. Der gebrochene Strahl tritt dann streifend zur Grenzfläche aus (nach Latscha et al. 2004).



Beschreibung Abgesehen von den reflektierten Lichtanteilen (► [Reflexion](#)) wird das Licht nach dem Brechungsgesetz von Snellius vom Einfallslot weg gebrochen, wobei folgender Zusammenhang gilt:

$$\frac{\sin \alpha}{\sin \beta} = \frac{c_1}{c_2} = n_D^{20}$$

Dabei $\sin \alpha$ und $\sin \beta$ der Eintritts- bzw. Austrittswinkel, c_1 und c_2 die Ausbreitungsgeschwindigkeiten des Lichts in Medium 1 und 2 und n_D^{20} die relative Brechungszahl (Brechungsindex) des Stoffes 2 gegen den Stoff 1 bei einer Temperatur von 20 °C und für eine Wellenlänge von 589 nm (D-Linie des Natriumlichts). Der Brechungsindex ist substanzspezifisch und konzentrationsabhängig. Verfahren zur Messung von Brechungsindizes können deshalb zur Bestimmung der Art und der Konzentration von Probenbestandteilen genutzt werden. Diese Verfahren werden unter dem Begriff Refraktometrie zusammengefasst. Zur Funktionsweise eines Abbe-Refraktometers sei auf die Spezialliteratur verwiesen.

Im klinisch-chemischen Labor wird die Refraktometrie, im Gegensatz zur Reflexionsmessung (Reflektometrie), kaum angewandt.

Literatur

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

Regan-Isoenzym

► [Phosphatase, alkalische](#)

Regelbasis

► [Befundregelwerk](#)

Regression

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

Englischer Begriff regression

Definition Regression beschreibt die Abhängigkeit zwischen einem quantitativen ► [Merkmal](#) – der Zielvariable – und einem oder mehreren quantitativen Merkmalen – den Einflussfaktoren – durch eine mathematische Funktion.

Beschreibung Im eigentlichen Wortlaut bedeutet Regression „Rückschritt“. Der Begriff Regression wurde von Galton in seinen Studien zur Vererbung geprägt. Als Gesetz der „universalen Regression“ formulierte er, dass jede von der Norm abweichende Eigenschaft eines Menschen in der nachfolgenden Generation zwar übernommen wird, aber im Durchschnitt in einem geringeren Maß. Es tritt also ein Rückschritt bezüglich dieser Eigenschaft ein.

Man unterscheidet nach der Anzahl der Einflussfaktoren zwischen einfacher und multipler Regression. Je nach Art der ► [Regressionsfunktion](#) spricht man z. B. von linearer Regression (► [Regression, lineare](#)), quadratischer Regression, polynomialer Regression oder nicht linearer Regression, z. B. logistischer Regression (► [Regression, logistische](#)).

Literatur

Hartung J, Elpelt B, Klösener KH (1995) Statistik, Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik. Oldenbourg Verlag, München

Regression, lineare

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

Englischer Begriff linear regression

Definition Lineare Regression beschreibt einen linearen funktionalen Zusammenhang zwischen einer abhängigen Größe und einer oder mehreren unabhängigen Größen.

Ein wichtiger Spezialfall der linearen Regression ist die einfache lineare Regression mit der ► [Regressionsfunktion](#)

$Y = a + bX$. Bei der Darstellung dieser Funktion in einem Koordinatensystem ergibt sich eine Gerade, die sog. ▶ [Regressionsgerade](#).

Literatur

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

Regression, logistische

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

Englischer Begriff logistic regression

Definition Das Verfahren der Logistischen Regression basiert auf einem Regressionsmodell, das den Zusammenhang zwischen einer abhängigen binären Variablen und einer oder mehreren unabhängigen Variablen beschreibt.

Beschreibung Bei der Modellbildung wird statt der binären Variablen selbst, die logistisch transformierte (▶ [Transformation, logistische](#)) Erfolgsrate verwendet. Ziel ist es, auf der Basis einer ▶ [Stichprobe](#) die gefundene Erfolgsrate (p) für das Vorliegen einer Erkrankung in Abhängigkeit einer oder mehrerer Einflussgrößen zu beschreiben. Wird als unabhängige Variable das Ergebnis eines (kontinuierlichen) diagnostischen Tests (▶ [Test, diagnostischer](#)) verwendet, so lässt sich mithilfe der logistischen Regression eine ROC-Analyse (▶ [ROC-Kurve](#)) durchführen. Die Ergebnisse einer logistischen Regression werden häufig in Form von Odds Ratios (▶ [Odds Ratio](#)) angegeben.

Regression nach Passing-Bablok

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

Englischer Begriff Passing-Bablok regression

Definition Die Regression nach Passing-Bablok ist ein spezielles Verfahren zur Testung der Gleichheit von Messungen zweier unterschiedlicher analytischer Methoden.

Beschreibung Die Regression nach Passing-Bablok ist ein Verfahren zum Nachweis der Gleichheit von Messungen (s. ▶ [Messung](#)) zweier unterschiedlicher analytischer Methoden, das keine Verteilungsannahmen an Einzelbeobachtungen

und Messfehler (▶ [Messgenauigkeit](#)) macht. Es handelt sich dabei um ein lineares Regressionsverfahren (▶ [Regression, lineare](#)), bei dem die ▶ [Schätzer](#) für den ▶ [Achsenabschnitt](#) und die Steigung (▶ [Regressionskoeffizient](#)) der Regressionsgeraden (s. ▶ [Regressionsgerade](#)) über die Berechnung des Medians (▶ [Median](#)) der Steigungsdreiecke aller möglichen Messwertpaare ermittelt werden. Anschließend wird die Gleichheit der Messungen der beiden Messmethoden durch 2 Hypothesentests (▶ [Test, statistischer](#)) überprüft. Werden die ▶ [Nullhypothese](#) beider Tests (Test A: Achsenabschnitt = 0; Test B: Steigung = 1) nicht verworfen, kann auf die Gleichheit der Messungen beider Messmethoden geschlossen werden.

Literatur

Passing H, Bablok W (1983) A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, part I. J Clin Chem Clin Biochem 21:709–720

Regression zur Mitte

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

Englischer Begriff regression to the mean

Definition Regression zur Mitte beschreibt den Effekt, dass Folgemessungen von Patienten mit initial extrem hohen (oder niedrigen) Werten häufig im Normbereich liegen.

Beschreibung Beschrieben wurde dieser Effekt erstmals von Galton, der Pearsons Untersuchung über die Körpergröße von Vätern und deren Söhnen analysierte. Bei einer ▶ [Regression](#) der Größe der Söhne auf die der Väter beobachtete er, dass große Väter erwartungsgemäß auch große Söhne haben. Jedoch fällt die mittlere Größe der Söhne großer Väter geringer aus als die mittlere Größe der großen Väter selbst.

Dies ist in der klinischen Forschung ein Phänomen von weitreichender Bedeutung. So werden beispielsweise in klinischen Studien häufig Patienten eingeschlossen, die extreme Werte aufweisen, etwa besonders hohe Blutdruckwerte. Soll nun die Behandlung zu einer Verbesserung der Blutdruckwerte führen, so ist zu erwarten, dass auch ohne spezifische Behandlung spontane Blutdruckverbesserungen auftreten werden. Nehmen wir an, es handelt sich bei der unbehandelten Erkrankung um ein längerfristig stabiles Phänomen, bei dem zwischenzeitlich immer wieder Höhen und Tiefen des

Blutdrucks auftreten. Wird ein Patient immer dann in die Studie eingeschlossen, wenn seine Blutdruckwerte gerade hoch sind, so ist die Chance für eine nachfolgend beobachtete Blutdrucksenkung höher als für eine Blutdrucksteigerung. In einer solchen Situation ist sicherzustellen, dass der Therapieeffekt größer ist als der spontan zu beobachtende Effekt.

Literatur

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

Regressionsanalyse

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

Englischer Begriff regression analysis

Definition Die Regressionsanalyse umfasst alle statistischen Verfahren, die sich auf die Regressionsfunktion beziehen.

Beschreibung Dazu gehört die Berechnung von Schätzern für die unbekanntes [Parameter](#) der [Regressionsfunktion](#), die Durchführung statistischer Tests ([Test, statistischer](#)) zum Vergleich der [Schätzer](#) sowie die Vorhersage zukünftiger Beobachtungen.

Literatur

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

Regressionsfunktion

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

Englischer Begriff regression function

Definition Die Regressionsfunktion spezifiziert den Zusammenhang zwischen einem quantitativen [Merkmal](#) – der Zielvariable – und einem oder mehreren quantitativen Merkmalen – den Einflussfaktoren.

Beschreibung Im einfachsten Fall von einem Einflussfaktor X und einem vermuteten linearen Zusammenhang zwischen dem Einflussfaktor und der Zielvariable Y, stellt sich die

Regressionsfunktion dar als $Y = a + bX$. Die in der Regressionsfunktion auftretenden unbekanntes [Parameter](#) werden als [Achsenabschnitt](#) (a) und [Regressionskoeffizient](#) (b) bezeichnet.

Literatur

Hartung J, Elpelt B, Klösener KH (1995) Statistik, Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik. Oldenbourg Verlag, München

Regressionsgerade

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

Englischer Begriff regression line

Definition Die Regressionsgerade ist die grafische Darstellung der geschätzten [Regressionsfunktion](#) in der einfachen linearen Regression ([Regression, lineare](#)).

Literatur

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

Regressionskoeffizient

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

Synonym(e) Geradensteigung

Englischer Begriff regression coefficient; slope

Definition Der Regressionskoeffizient beschreibt die Steigung der Regressionsgeraden (s. [Regressionsgerade](#)) einer einfachen linearen Regression.

Beschreibung Die [Schätzer](#) für den [Achsenabschnitt](#) und den Regressionskoeffizienten einer linearen Regression ([Regression, lineare](#)) sollen so bestimmt werden, dass die resultierende Regressionsgerade möglichst gute Schätzungen für die möglichen Ausprägungen des Y-Merkmal liefert. Als Kriterium zur Beurteilung der Güte dieser Schätzung eignet sich die [Residualquadratsumme](#). Die Schätzer für den Achsenabschnitt und die Regressionskoeffizienten werden dann so bestimmt, dass die Summe der vertikalen Abweichungen

der beobachteten Messwerte (s. ► [Messwert](#)) von den durch die Regressionsgerade vorhergesagten Werten minimal wird (Methode der kleinsten Quadrate).

Der Regressionskoeffizient gibt die mittlere Änderung der Zielvariablen Y pro Maßeinheit der Einflussvariablen X an.

Literatur

Hartung J, Elpelt B, Klösener KH (1995) Statistik, Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik. Oldenbourg Verlag, München

Reiber-Diagramm

► [Immunglobulinbestimmung, intrathekal empirisch](#)

Reiber-Felgenhauer IgG-, IgA-, IgM-Formeln

► [Immunglobulinbestimmung, intrathekal empirisch](#)

Reiber-Schema

► [Immunglobulinbestimmung, intrathekal empirisch](#)

Reichstein Q

► [11-Desoxykortikosteron](#)

Reichstein X

► [Aldosteron](#)

Reichstein, Tadeus

W. Hubl

Lebensdaten Polnischer Chemiker, geboren 20. Juli 1897 in Wtactawek (Polen, Leslau), gestorben 1. August 1996 in Basel. Reichstein absolvierte ein Chemiestudium an der Eid-

genössischen Technischen Hochschule (E.T.H.) in Zürich; Diplomabschluss 1920; Forschungstätigkeit bei Hermann Staudinger (Nobelpreis für Chemie 1953); im Jahr 1933 Synthese von ► [Vitamin C](#), unabhängig von Sir Norman Haworth in Birmingham. Unabhängig von Kendall (► [Kendall, Edward Calvin](#)) isolierte Reichstein das Nebennierenrindenhormon Kortison und bezeichnete es als Substanz Fa. In den Jahren 1937/38 isolierte Reichstein zusätzlich das biologisch wirksame ► [Kortisol](#) (Hydrokortison). Im Jahr 1938 erhielt er eine Professur und wurde Direktor des Pharmazeutischen Instituts der Universität Basel; 1946 zusätzlich Direktor des Instituts für Organische Chemie in Basel. 1947 erhielt Reichstein den Dr. hc. der Sorbonne in Paris und wurde 1952 als Mitglied der Royal Society London gewählt.

Verdienste Gemeinsam mit Simpson und Tait in London sowie Wettstein und Neher in Basel: Strukturaufklärung von ► [Aldosteron](#); in Zusammenarbeit mit Kendall und Hench Isolation und Strukturaufklärung von Nebennierenrindenhormonen (► [Kortikosteroide](#)) mit der Entdeckung des therapeutischen Werts (Kortison) für die rheumatoide Arthritis. 1950 erhielt Reichstein gemeinsam mit Kendall und Hench den Nobelpreis für Medizin: „Für die Entdeckungen bei den Hormonen der Nebennierenrinde, ihrer Struktur und ihrer biologischen Wirkungen.“ Reichstein war Träger zahlreicher weiterer Auszeichnungen, darunter der Copley-Medaille 1968, eine von der britischen Royal Society verliehene Auszeichnung für Wissenschaftler aller Fachrichtungen, sowie dem Marcel-Benoist-Preis, dem schweizerischen Wissenschaftspreis.

Literatur

Herder WW (2014) Heroes in endocrinology: nobel prizes. Endocr Connect 3:R98

Raju TN (1999) The Nobel Chronicles. 1950: Edward Calvin Kendall (1886–1972); Philip Showalter Hench (1896–1965); and Tadeus Reichstein (1897–1996). Lancet 353(9161):1370

Shampo MA, Kyle RA, Steensma DP (2013) Tadeus Reichstein-work on hormones of the adrenal glands. Mayo Clin Proc 88:e85

Tamm C (2003) Reichstein, Tadeus. In Neue Deutsche Biografie (2003) 21, S 321–322. <http://www.deutsche-biographie.de/pnd118934236.html>. Zugegriffen am 08.10.2017

Reichsteins Substanz M

► [Kortisol](#)

Reichsteins Substanz S

► [11-Desoxykortisol](#)

Reifungsdissoziation

► [Granulozytopoese](#)

Reifungsstörung

H. Baum

Englischer Begriff dysmaturity

Definition Morphologisch nachweisbare Störung in der normalen Reifung der hämatopoetischen Zellreihen.

Beschreibung Die normale Ausreifung der hämatopoetischen Zellen ist ein kontinuierlich verlaufender Prozess, der sowohl die Größe als auch den Kern und das Zytoplasma der Zellen betrifft. Diese Veränderungen können morphologisch erkannt werden, wobei die Zellen in Abhängigkeit ihres Reifegrades definierten Reifungsstufen innerhalb der einzelnen Zellreihen zugeordnet werden. Bei Störungen der normalen Hämatopoese kann dieser simultane Reifungsprozess von Zellkern, Zytoplasma und Granulation gestört sein, sodass spezifische Merkmale einer Reifungsstufe bereits in einem unreiferen Stadium oder aber noch in einer reiferen Zelle nachweisbar sind.

REIMS

► [Ionisationsmethoden \(Massenspektrometrie\)](#)

Reinelemente

B. Güssregen

Englischer Begriff monoisotopic elements

Definition Ein Reinelement ist ein chemisches Element, von dem in der Natur nur ein einziges Isotop existiert.

Beschreibung Ein Reinelement besteht aus identischen Atomen, die alle die gleiche Anzahl Protonen und Neutronen im Atomkern enthalten. Beispiele für Reinelemente sind ^{19}F , ^{31}P oder ^{127}I . Das in der Medizin eingesetzte ^{125}I ist künstlich erzeugt.

Reinerbigkeit

► [Homozygotie](#)

Reinstwasser

D. Meißner und T. Arndt

Synonym(e) [Wasser Typ I](#)

Englischer Begriff ultra pure water

Definition Reinstwasser ist ein Wasser, dessen Reinheit über den Reinheitsgrad von destilliertem und von entionisiertem Wasser hinausgeht, nach DIN ISO 3696 als Wasser Typ I bezeichnet (► [Wasserqualitäten im Labor](#)).

Beschreibung In Abhängigkeit von der Herkunft enthält ► [Wasser](#) als Fremdbestandteile unterschiedliche Mengen an Salzen (Mineralstoffen), organischen Verbindungen, Viren, Bakterien und sog. Schwebestoffen, die bei der Herstellung von Reinstwasser entfernt werden müssen. Die Reinheitsforderungen sind in Normen und Richtlinien festgelegt (► [Wasserqualitäten im Labor](#)).

Für die Herstellung von Reinstwasser existieren verschiedene Techniken, die je nach Anforderung einzeln oder kombiniert angewendet werden. Von der Industrie werden zahlreiche Geräte angeboten, die die Herstellung von gereinigtem Wasser im Labor ermöglichen.

Techniken zur Wasserreinigung:

- Destillation: Verdampfung und anschließende Kondensation des Dampfes. Das Verfahren ist energie- und zeitintensiv, flüchtige und verschiedene organische und anorganische Verbindungen gehen in das Destillat über.
- Demineralisierung (Ionenaustausch): Entfernung von Salzen durch Kationen- und Anionenaustauscher, die entweder nacheinander (Mehrbettanlage) oder gemischt (Mischbettanlage) angewendet werden. Bei der Vollentsalzung werden sämtliche Ionen gegen Wasserstoff- und Hydroxylionen ausgetauscht. Organische Stoffe und Bakterien werden nicht entfernt.
- Membrantrenntechnik: Das Wasser wird mithilfe eines Druckgefälles durch eine Membran (Flach- oder Hohlfasermembran) gepresst. In Abhängigkeit von Membranstruktur, Porengröße, Anzahl und Verteilung der Poren auf der Oberfläche sowie vom Arbeitsdruck unterscheidet man Mikro-, Nano- und Ultrafiltration (auch Molekularsiebfiltration). Dabei handelt es sich um eine mechanische Stofftrennung, wobei bei der Mikrofiltration Partikel ab

einer Größe von 0,1 µm und bei der Ultrafiltration $\leq 0,01$ µm zurückgehalten werden.

- Umkehrosmose (Reversosmose, Hyperfiltration): Die Umkehrosmose ist eine spezielle Form der Membrantrenntechnik, bei der Wasser mit hohem Druck durch eine semipermeable Membran gepresst und damit der Vorgang der natürlichen Osmose umgekehrt wird. Bei der Umkehrosmose wird auf der Seite der konzentrierten Lösung ein Druck angelegt, der größer als der osmotische Druck ist. Die Wassermoleküle der konzentrierten Lösung treten entgegen ihrem osmotischen Bestreben durch die Membran hindurch, während die Salze und Partikel bis zu einer Größe von $\geq 0,001$ µm zurückgehalten werden, sodass auf der einen Seite der Membran eine Aufkonzentrierung stattfindet und auf der anderen Seite reines Wasser entsteht.
- Elektrodeionisation: Es handelt sich um ein spezielles Verfahren der Membrantrenntechnik, bei dem Diffusion, ionensensitive semipermeable Membranen, Ionenaustauscherharz und ein Gleichspannungsfeld kombiniert sind. Mit entsprechenden Anlagen ist Wasser höchster Reinheit zu gewinnen.

Literatur

- Bendlin H, Essmann M (2004) Reinstwasser. Maas & Peither GMP-Verlag, Schopfheim
- Devaux C et al (2011) Reinstwasser für die Chromatographie. GIT-Labor 55:33–35
- Drechsel T (2002) Herstellung von Wasser mit höchstem Reinheitsgrad. Projektarbeit, Fachschule für Technik Dresden, BSZ für Metalltechnik

Reizformen, lymphatische

- ▶ Lymphozyten, gereizte

Relationale Datenbank

- ▶ Datenbank

Relative Dichte des Urins

- ▶ Gewicht, spezifisches des Urins

Relative elektrophoretische Mobilität

- ▶ Elektrophorese

Relaxin

W. Hubl

Synonym(e) Schwangerschaftshormon

Englischer Begriff relaxin

Definition Das Schwangerschaftshormon Relaxin wird im Reproduktionstrakt, der Plazenta und in den Myozyten gebildet und stellt ein Peptidhormon (▶ **Peptidhormone**) mit primär vasodilatatorischer Wirkung dar.

Beschreibung Relaxin ist ein Peptidhormon und gehört zur ▶ **Insulin**-artigen Superfamilie. Das Relaxindimer ist ca. 6 kDa groß und besteht aus einer α - und β -Kette, die über Disulfidbrücken verbunden sind. Es bindet jedoch nicht am Insulinrezeptor, sondern spezifisch an einem Relaxinrezeptor. Der Anteil identischer ▶ **Aminosäuren** zwischen Relaxin und Insulin beträgt nur 25 %.

Relaxin wird im weiblichen und männlichen Reproduktionstrakt exprimiert. Der Hauptsyntheseort ist die Plazenta, wobei die höchsten Relaxinkonzentrationen während der Schwangerschaft gemessen werden. Weitere Syntheseorte sind das Corpus luteum und der Uterus sowie das glanduläre Epithel der Prostata.

Relaxin kann in die Blutdruckregulation eingreifen und periphere vasodilatatorische Effekte entfalten. Zum anderen stimuliert es die Angiogenese, hemmt die ▶ **Histamin**-Freisetzung, fördert die glomeruläre Filtration (▶ **Filtration, glomeruläre**), vermindert die Kollagenbildung (▶ **Kollagene**) und erhöht die Kollagenaseproduktion. Choriongonadotropingaben (▶ **Choriongonadotropin, humanes**) in der späten Lutealphase stimulieren das Corpus luteum zur verstärkten Freisetzung von Relaxin.

Eine Hyperrelaxinämie im ersten Trimenon der Schwangerschaft scheint ein prognostischer Parameter zur Vorhersage einer möglichen Frühgeburt zu sein. Relaxin lockert das Gewebe im Geburtskanal und bereitet die Brustdrüse auf den Stillvorgang vor.

Therapiebedürftige diabetische Schwangere zeigen bis zu 3-fach erhöhte Relaxinkonzentrationen im Vergleich zu gesunden Schwangeren.

Relaxin konnte auch in den Myozyten des Herzmuskels von Patienten mit einer Herzinsuffizienz nachgewiesen werden. Das Signal zur Ausschüttung von Relaxin ist die krankhaft steigende Dehnung der Herzwand. Zwischen dem Schweregrad der Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium II–IV) und dem Relaxinanstieg konnte eine positive Korrelation gefunden werden. Relaxin hemmt die mit der Drucksteigerung verbundene Vermehrung von Bindegewebszellen

(Fibrosehemmung) im Herzmuskelgewebe. Relaxin fungiert als kompensatorisch wirksamer Mediator und Gegenspieler des Vasokonstriktors Endothelin 1.

Relaxin kann in Serum/Plasma mit Enzymimmunoassay zur Beurteilung der Plazentafunktion bestimmt werden.

Literatur

- Bathgate RA, Halls ML, van der Westhuizen ET (2013) Relaxin family peptides and their receptors. *Physiol Rev* 93:405–480
- Cernaro V, Lacquaniti A, Lupica R et al (2014) Relaxin: new pathophysiological aspects and pharmacological perspectives for an old protein. *Med Res Rev* 34:77–105
- Dschietzig T, Richter C, Bartsch C et al (2001) The pregnancy hormone relaxin is a player in human heart failure. *FASEB J* 15:2187–2195

Relefact-Stimulationstest

- ▶ GnRH-Test

Reliabilität

- ▶ Reproduzierbarkeit

Remissionsspektroskopie

- ▶ Reflexionsspektrometrie

Remnant

K. J. Lackner und D. Peetz

Englischer Begriff remnant particle

Definition Lipoproteine, die durch Einwirkung von Lipasen zu kleineren Partikeln umgewandelt wurden.

Beschreibung Unter Remnant-Partikeln werden in der Regel ▶ **Chylomikronen**-Remnants verstanden, die durch Einwirkung der ▶ **Lipoproteinlipase** aus Chylomikronen entstanden sind und als solche von der Leber aufgenommen werden. Gelegentlich wird auch ▶ **Intermediate density Lipoprotein** als Remnant von ▶ **Very low density Lipoprotein** bezeichnet.

Renale Säure-Basen-Regulation

- ▶ Säureausscheidung, renale

Renaler Plasmafluss

- ▶ *p*-Aminohippursäure-Clearance

Renin

W. Hubl

Synonym(e) EC 3.4.23.15; Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Englischer Begriff renin; plasma renin concentration (PRC); plasma renin activity (PRA)

Definition Renin ist ein proteolytisches Enzym, das aus dem in der Leber produziertem Glykoprotein Angiotensinogen das Dekapeptid Angiotensin I abspaltet. Im Rahmen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ist es primär an der Regulation des Blutdrucks sowie des Wasser-Elektrolyt-Haushaltes beteiligt.

Molmasse 35–55 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Der Synthesort für das Renin sind die juxtaglomerulären Zellen in der Niere. Renin entfaltet seine primäre Wirkung an dem Ausgangssubstrat Angiotensinogen, einem α_2 -Globulin aus der Leber, und spaltet das Dekapeptid Angiotensin I ab.

Halbwertszeit 10–20 Minuten.

Funktion – Pathophysiologie Das Angiotensin I wird danach mittels des „converting enzyme“ in das Octapeptid Angiotensin II umgewandelt, das eine blutdrucksteigernde Wirkung besitzt. Zum anderen stimuliert Angiotensin II die ▶ **Aldosteron**-Produktion in der Nebennierenrinde. Erhöhte Aldosteronkonzentrationen führen zu einer Steigerung der Natriumretention in der Niere, die eine Hemmung der Reninfreisetzung bewirkt. Auf diese Art und Weise kontrolliert das Renin-Angiotensin-System den Wasser- und Elektrolythaushalt mit den erforderlichen Veränderungen der Hämodynamik in den Nieren und des tubulären Natriumtransportes.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen EDTA-Plasma. Blutentnahme: Patient in liegender (mindestens 8 Stunden, z. B. nach der Nachtruhe) oder in aufrechter Körperhaltung (mindestens 2 Stunden). Die Reninkonzentration wird durch die Körperhaltung des Patienten beeinflusst (s. Referenzbereich).

Probenstabilität Stabilität im EDTA-Plasma: Raumtemperatur 4 Stunden, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ >3 Monate. Nicht im Kühlschrank aufbewahren (Gefahr der Kryoaktivierung des Prorenins).

Präanalytik Das EDTA-Plasma sollte innerhalb von 4 Stunden analysiert oder bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ eingefroren werden.

Einflussfaktoren mit erhöhten Reninwerten: Orthostase, Diuretika, Natriumentzug (natriumarme Diät), Gravidität, Calciumantagonisten, Hydralazin, Spironolactone.

Einflussfaktoren mit erniedrigten Reninwerten: Natriumzufuhr (natriumreiche Diät), β -Rezeptorenblocker, Reserpin, Clonidin.

Analytik Plasma-Renin-Konzentration: Immunoassays; Plasma-Renin-Aktivität: Messung der Angiotensin-I-Freisetzung nach einer bestimmten Inkubationszeit mit Immunoassays bzw. Flüssigkeitschromatographie-Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS).

Konventionelle Einheit Reninkonzentration: ng/L bzw. mIU/L; Reninaktivität: $\mu\text{g/L/h}$.

Internationale Einheit Reninkonzentration: mIU/L (Referenzstandard: WHO NIBSC code 68/356).

Referenzbereich – Erwachsene Reninkonzentration liegende Körperhaltung: 2,4–29 mIU/L (1,4–17 ng/L); aufrechte Körperhaltung: 3,3–41 mIU/L (2,0–25 ng/L).

Reninaktivität liegende Körperhaltung: 0,5–1,6 $\mu\text{g/L/h}$; aufrechte Körperhaltung: 2-bis 5-facher Anstieg.

Indikation

- Differenzialdiagnostik des Hyperaldosteronismus in Kombination mit Aldosteron und Funktionstesten
- Diagnose des isolierten Mineralokortikoidmangels
- Nachweis von Renin-produzierenden Tumoren
- Diagnose der malignen Hypertonie

Interpretation

Erhöht bei:

- Sekundärer Hyperaldosteronismus:
 - Renin-bildende Tumoren
 - Nierenarterienstenose
 - Maligne Hypertonie

- Herzinsuffizienz
- Nephrotisches Syndrom
- Leberzirrhose
- Flüssigkeitsverluste, Diuretika
- Bartter-Syndrom
- Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz, Morbus Addison
- Isolierter Mineralokortikoidmangel
- Aldosteronsynthetase-Typ-I- und -Typ-II-Defekt (18-Hydroxylasemangel Typ I und II).

Erniedrigt bei:

- Primärer Hyperaldosteronismus:
 - Conn-Syndrom, Aldosteron-produzierendes Adenom
 - Idiopathischer Hyperaldosteronismus
 - Primäre makronoduläre Hyperplasie der Nebennierenrinden
 - Glukokortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus

Diagnostische Wertigkeit Basisdiagnostik des Hyper- bzw. Hypoaldosteronismus. Weiterführende Differenzialdiagnostik mit ► [Aldosteron](#) und Funktionstesten.

Literatur

- Hubl W, Thomas L (2005) Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose, 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 1406–1424
- Rehan M, Raizman JE, Cavalier E (2015) Laboratory challenges in primary aldosteronism screening and diagnosis. Clin Biochem 48:377–387
- Viola A, Monticone S, Burrello J (2015) Renin and aldosterone measurements in the management of arterial hypertension. Horm Metab Res 47:418–426

Renin-Aldosteron-Orthostase-Test

- [Orthostase-Test](#)

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

- [Aldosteron](#)
- [Renin](#)

Reparatur durch Ausschneiden der DNA

- [Exzisionsreparatur](#)

Reportierung

- ▶ Befundübermittlung
- ▶ Ergebnisübermittlung

Reproduzierbarkeit

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

Synonym(e) [Konsistenz](#); [Reliabilität](#)

Englischer Begriff reproducibility; reliability; precision; consistency

Definition Die Reproduzierbarkeit einer ▶ [Messmethode](#) bezeichnet den Grad, zu dem die Resultate übereinstimmen, wenn der Messvorgang unter den gleichen Bedingungen wiederholt wird.

Beschreibung Da in praktischen Situationen Messvorgänge selten wiederholt werden, bezeichnet die Reproduzierbarkeit das Ausmaß, zu dem die Resultate bei Wiederholung der ▶ [Messung](#) übereinstimmen würden. Reproduzierbarkeit wird entweder durch zeitliche oder biologische Variation oder zufällige Messfehler (▶ [Messunsicherheit](#)) determiniert. In der Statistik würde man Reproduzierbarkeit mit dem Begriff Präzision oder Konsistenz übersetzen.

Literatur

Kramer MS (1988) Clinical epidemiology and biostatistics. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

Reprolysine

- ▶ [Disintegrin-Metalloproteinasen](#)

Reptilasezeit

- ▶ [Batroxobinzeit](#)

Residuale Standardabweichung

- ▶ [Standardabweichung, residuale](#)

Residualpotenzial

- ▶ [Ionenselektive Elektrode](#)

Residualquadratsumme

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

Synonym(e) [Quadratsumme der Residuen](#)

Englischer Begriff residual sum of squares; error sum of squares

Definition Die Residualquadratsumme bezeichnet die Summe der Quadrate der geschätzten ▶ [Residuen](#).

Beschreibung In der linearen Regression (▶ [Regression, lineare](#)) ist die Residualquadratsumme gleich der Summe der Abweichungsquadrate der Einzelbeobachtungen von der geschätzten Regressionsgeraden (s. ▶ [Regressionsgerade](#)).

Die ▶ [Schätzer](#) für den ▶ [Achsenabschnitt](#) und den Regressionskoeffizienten (s. ▶ [Regressionskoeffizient](#)) einer linearen Regression sollen so bestimmt werden, dass die resultierende Regressionsgerade möglichst gute Schätzungen für die möglichen Ausprägungen des Y-Merkmals liefert. Als Kriterium zur Beurteilung der Güte dieser Schätzung eignet sich die Residualquadratsumme. Die Schätzer für den Achsenabschnitt und die Regressionskoeffizienten werden dann so bestimmt, dass die Summe der vertikalen Abweichungen der beobachteten Messwerte von den durch die Regressionsgerade vorhergesagten Werten minimal wird (Methode der kleinsten Quadrate).

Literatur

Hartung J, Elpelt B, Klösener KH (1995) Statistik, Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik. Oldenbourg Verlag, München

Residuen

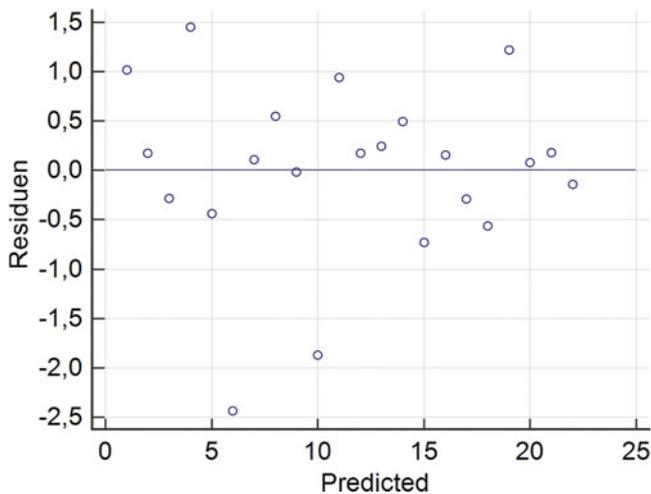
R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

Synonym(e) [Fehlerterme](#)

Englischer Begriff residuals; remainder

Definition Die Residuen beschreiben die Abweichungen der beobachteten Messwerte (s. ► [Messwert](#)) von den durch das Regressionsmodell vorhergesagten Werten (s. Abbildung).

Schematische Darstellung eines Residualplots:



Beschreibung Normiert man die Residuen mit dem ► [Schätzer](#) für die ► [Standardabweichung](#) der Beobachtungen und stellt sie grafisch durch eine Punktwolke in Abhängigkeit von den vorhergesagten Werten (Predicted) dar, so kann man aus dieser Darstellung Schlüsse über die Güte des statistischen Modellansatzes (► [Modell, statistisches](#)) ziehen.

Zeigt sich in der Punktwolke „Residuen vs. vorhergesagte Werte“ ein Trend, so ist von einem inadäquaten Modell auszugehen. Streuen die normierten Residuen dagegen willkürlich, kann man davon ausgehen, dass keine Abweichungen von den Modellvoraussetzungen vorliegen.

Literatur

Hartung J, Elpelt B, Klösener KH (1995) Statistik, Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik. Oldenbourg Verlag, München

Resistin

W. Hubl

Synonym(e) ADSF ([adipocyte-specific secretory factor](#)); FIZZ3

Englischer Begriff resistin; ADSF ([adipocyte-specific secretory factor](#))

Definition Resistin ist ein Proteohormon, das vorwiegend in den Fettzellen, den Adipozyten, synthetisiert wird. Die Resistinkonzentrationen scheinen in Zusammenhang mit der Insulinresistenz bei Adipositas und Diabetes mellitus Typ II zu stehen. Hiervon ist der Name Resistin abgeleitet: „resistance to insulin“.

Beschreibung Das Proteohormon besteht aus 114 Aminosäureresten (12,5 kDa). Erhöhte Resistinkonzentrationen sind im Tiermodell bei Adipositas mit einer ► [Insulin](#)-Resistenz und einem Diabetes mellitus Typ II assoziiert.

Medikamente zur Behandlung der Insulinresistenz, wie die Thiazolidindione Rosiglitazon und Pioglitazone, senken auch beim Menschen die Resistinkonzentration mit einer Verbesserung der Insulinempfindlichkeit. Hieraus wurde eine unmittelbare Verbindung zwischen Resistin und Adipositas sowie der Insulinresistenz beim Diabetes mellitus abgeleitet. Allerdings bedürfen diese Ergebnisse noch einer Bestätigung durch weitere Studien.

Bei Cushing-Patienten (► [Cushing, Harvey Williams](#)), die eine Insulinresistenz bei einem Glukokortikoidüberschuss aufweisen, wurden ebenfalls signifikant erhöhte Resistinwerte ermittelt. Bei Patienten ohne Adipositas wurde hingegen nur eine schwache Beziehung zwischen Resistin und der Insulinempfindlichkeit nachgewiesen.

Resistin scheint auch keine bedeutende Rolle bei der Insulinresistenz des polyzystischen Ovar-Syndroms zu spielen.

Literatur

- Bajaj M, Suraamornkul S, Ardies LJ, Pratipanawatr T, DeFronzo RA (2004) Plasma resistin concentration, hepatic fat content, and hepatic and peripheral insulin resistance in pioglitazone-treated type II diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28:783–789
- Fontana A, Spadaro S, Copetti M (2015) Association between resistin levels and all-cause and cardiovascular mortality: a new study and a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 10(3):e0120419
- 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

Resonanz

► [Infrarot-Spektrometrie](#)

Resonanzlinie

J. Knecht

Englischer Begriff (spectral) resonance line

Definition Unter Resonanzlinien versteht man Spektrallinien in atomaren Systemen, die in Resonanz versetzt werden. Wenn die Anregungslinien eines elektromagnetischen Spektrums die gleiche oder beinahe die gleiche Wellenlänge wie die atomaren Absorptionslinien haben, spricht man von Resonanzlinien.

Beschreibung Es handelt sich um einen Begriff aus der Spektrometrie (s. ► [Spektrometrie/Spektroskopie](#)). Bei einem Absorptionsvorgang entspricht die Wellenlänge der eingestrahlten elektromagnetischen Strahlung dann einer Resonanzwellenlänge, wenn sie gleich (oder nahezu gleich) dem durch die Energie dividierten Produkt aus dem Planck'schen Wirkungsquantum h und der Lichtgeschwindigkeit c ist:

$$\text{Wellenlänge } l = h \times c / E$$

Näheres über Resonanzlinien s. Lehrbücher der Atomphysik und der Spektroskopie.

Literatur

Kellner R et al (Hrsg) (2004) Analytical chemistry, 2. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim. (Wurde bereits im Eintrag online korrigiert)

Resorcinolphthalein

► [Fluoreszein](#)

Resorcinphthalein

► [Fluoreszein](#)

Resorzin-Probe

► [Seliwanoff-Test](#)

Respiratorischer Burst

► [Oxidativer Burst](#)

Respiratorische Synzytial-Viren

W. Stöcker

Englischer Begriff respiratory-syncytial virus (RSV)

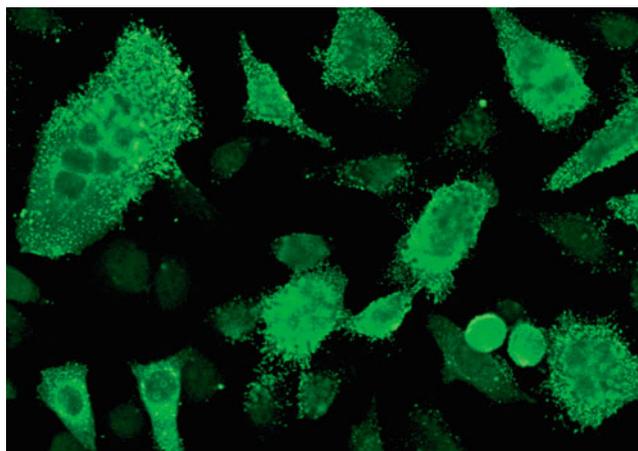
Beschreibung des Erregers Das respiratorische Synzytial-Virus (RSV) ist ein polymorphes RNA-Virus, das zur Familie der *Paramyxoviridae* gehört. Es wurde im Jahr 1956 von Robert M. Chanock identifiziert und charakterisiert. In der Zellkultur ruft RSV eine charakteristische Synzytienbildung mit eosinophilen zytoplasmatischen Einschlüssen hervor.

Erkrankungen RSV ist der bedeutendste Erreger rekurrender Infektionen der Atemwege bei Säuglingen und Kleinkindern, die sich als Krupp, Bronchitis, Bronchiolitis oder interstitielle Pneumonie darstellen. Die Hälfte der Bevölkerung hat die erste RSV-Infektion bereits während des ersten Lebensjahrs überstanden; spätestens am dritten Geburtstag war jeder einmal betroffen. In jedem Winter brechen Infektionen mit dem hochkontagiösen Erreger aus, der durch Tröpfchen auf die Schleimhäute übertragen wird. Der Mensch ist das einzige RSV-Reservoir. Die Immunität hält nur kurz an, daher sind Reinfektionen die Regel. RSV ist der relevanteste Verursacher nosokomialer Infektionen in der stationären Kinderheilkunde.

Die Therapie verläuft symptomatisch; in schweren Fällen wird Ribavirin als Aerosol eingesetzt. Kinder mit geschwächter Immunität können zur Prophylaxe passiv mit Hyperimmunsereen oder monoklonalen Antikörpern immunisiert werden.

Analytik Der Virusnachweis ist möglich mittels ► [PCR \(Polymerase-Kettenreaktion\)](#) oder Enzym- und Fluoreszenzfärbungen, alternativ oder ergänzend mittels Viruskultur. Für den Nachweis spezifischer Antikörper werden Komplementbindungsreaktion, ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#) oder indirekte Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) eingesetzt (s. Abbildung).

Indirekte Immunfluoreszenz: Antikörper gegen RSV:



Untersuchungsmaterial – Probenstabilität Direktnachweis und Kultur: Für den Virusnachweis kommt als Untersuchungsmaterial Nasopharyngealsekret infrage. Für die

Viruskultur eignet sich frisches, nicht mit anderen Erregern (z. B. Pilzen) kontaminiertes Material. Es sollte gekühlt transportiert und innerhalb von 4 Stunden analysiert 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 Da eine Infektion mit RSV keine typischen Krankheitserscheinungen verursacht, kommt der Labordiagnostik ein besonderer Stellenwert zu. Die RT-PCR und auch die anderen Direktnachweise gelten als schnelle und zuverlässige Nachweisverfahren für die klinische Praxis. Die Viruskultur erfordert Fachpersonal und ist zeitaufwendig, da die zytopathischen Effekte erst nach mindestens 4 Tagen zu erkennen sind.

Der Antikörpernachweis ist eher für epidemiologische Auswertungen als für die Akutdiagnostik geeignet. Die Komplementbindungsreaktion wird kritisiert wegen ihrer Inkompetenz, Antikörperklassen zu differenzieren. Die Verdachtsdiagnose kann durch einen Anstieg der Konzentration des spezifischen IgG innerhalb 2–3 Wochen bewiesen werden.

Literatur

- Allwinn R, Weber B (2006) Das Respiratory Syncytial Virus (RSV): Epidemiologie, Klinik und Labordiagnose. *J Lab Med* 30:13–17
 Robert-Koch-Institut (2004) Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Viren (RSV). *Epid Bull* 3:95–100

Resteliste

O. Colhoun

Englischer Begriff remainder list

Definition Zusammenfassung aller angeforderten Messgrößen (s. ► [Messgröße](#)) in der ► [Labor-EDV](#), für die nach jeweils in den Analysenstammdaten definiertem Zeitraum kein Ergebnis vorliegt.

Beschreibung Für jeden Analyten wird in den Analysenstammdaten festgelegt, innerhalb welchem Zeitraum die Anforderung befundet sein muss. Die Labor-EDV unterstützt die Fahndung nach offenen Anforderungen durch die Möglichkeit, Restelisten nach Parametern (s. ► [Parameter](#)), Laborbereichen oder Anforderungszeitpunkten zu filtern.

Rest-N

► [Reststickstoff](#)

Restrictin

► [Tenascin](#)

Restriktionsendonuklease

J. Arnemann

Synonym(e) [Restriktionsenzym](#); [Restriktionsnuklease](#)

Englischer Begriff restriction endonuclease

Definition Restriktionsendonukleasen, auch verkürzt Restriktionsenzyme oder Restriktionsnukleasen genannt, sind Enzyme, die doppelsträngige DNA an definierten Erkennungssequenzen schneiden können.

Beschreibung Restriktionsendonukleasen kommen nur in Mikroorganismen vor und werden aus diesen isoliert. Sie haben meist eine Abfolge von 4–8 Nukleotiden als spezifische Erkennungssequenz, an der sie binden und die DNA schneiden können. Als physiologische Funktion wird eine Erkennung und gezielte Zerstörung eingedrungener Fremd-DNA zum Schutz der Bakterienzelle diskutiert.

Bislang sind weit über 250 Restriktionsendonukleasen mit unterschiedlichsten Spezifitäten beschrieben. Diejenigen Restriktionsenzyme, die zwar aus unterschiedlichen Mikroorganismen isoliert worden sind, aber die gleiche Erkennungssequenz haben, werden Isoschizomere genannt.

Allgemein fasst man 4 Haupttypen zusammen:

- Typ I spaltet die DNA nach Zufall, weit von der Erkennungssequenz entfernt.
- Typ II spaltet die DNA innerhalb oder unmittelbar flankierend zur Erkennungssequenz.
- Typ III spaltet die DNA ca. 20–25 Basenpaare entfernt von der Erkennungssequenz.
- Typ IV spaltet nur methylierte DNA an den Erkennungssequenzen.

Die eigentliche Bedeutung der Restriktionsenzyme – und hier fast ausschließlich vom Typ II – liegt heutzutage im

Einsatz bei biotechnologischen Verfahren und der molekulargenetischen Diagnostik.

Mittels der kommerziell verfügbaren Restriktionsenzyme vom Typ II kann eukaryotische, insbesondere humane DNA gezielt gespalten werden, um beispielsweise diese DNA-Fragmente im Genom zu kartieren (Restriktionskartierung), um sie einer gezielten Diagnostik zuzuführen (Restriktionsfragmentlängenanalyse) oder diese Fragmente gezielt in Vektoren zu klonieren.

Die Erkennungssequenzen dieser Restriktionsenzyme stellen meistens eine Palindromstruktur dar, d. h. eine Sequenz, die vorwärts (sense) und rückwärts (antisense) die gleiche Sequenz ergibt. Die Anzahl der Nukleotide variieren meist zwischen 4, 6 und 8, aber auch ungerade Varianten mit 5 Nukleotiden gibt es, wobei das mittlere Nukleotid meist als sog. Füllung dient. Bei der Spaltung der DNA kann es zu „sticky ends“ kommen, wenn die Spaltung unsymmetrisch in der Erkennungssequenz erfolgt und die beiden resultierenden, doppelsträngigen DNA-Fragmente einen kurzen einzelsträngigen Überhang zeigen. Dies trifft beispielsweise zu auf das Restriktionsenzym BamHI mit der Erkennungssequenz G/GATCC, bei der der Schnitt nach dem ersten G erfolgt.

Findet die Spaltung jedoch in der Mitte der Erkennungssequenz statt, wie z. B. bei dem Restriktionsenzym PvuII mit der Erkennungssequenz CAG/CTG, erfolgt der Schnitt zwischen dem G und dem C. Daraus resultieren 2 doppelsträngige „Blunt-end“-DNA-Fragmente mit glatten Enden. Bei Klonierungs- und Ligationsarbeiten lassen sich DNA-Fragmente mit „sticky ends“ leichter bearbeiten, da durch die einzelsträngigen Überhänge diese Fragmente eine Orientierung zeigen und leichter kloniert werden können.

Eine gewisse Besonderheit stellen die methylierungssensitiven Restriktionsenzyme dar, die diagnostisch oftmals hilfreich bei der Untersuchung des Methylierungsstatus sind. Beispielhaft seien hier die beiden Isoschizomere MspI und HpaII genannt, die beide die Erkennungssequenz C/CGG haben und die DNA nach dem zweiten C spalten. Während MspI immer spaltet, kann HpaII nur unmethylierte DNA spalten. Hierdurch werden unterschiedliche Fragmente erzeugt.

Literatur

Knippers R (2001) Molekulare Genetik, 8. Aufl. Thieme-Verlag, Stuttgart

Restriktionsenzym

► [Restriktionsendonuklease](#)

Restriktionsnuklease

► [Restriktionsendonuklease](#)

Reststickstoff

G. Töpfer

Synonym(e) Rest-N

Englischer Begriff non protein nitrogen

Definition Die nach Enteiweißung des Serums oder Plasmas (Liquor, Urin) mit Trichloressigsäure in das Filtrat gehenden Stickstoffverbindungen – in erster Linie ► [Harnstoff](#), ► [Aminosäuren](#), ► [Harnsäure](#), Peptide, ► [Kreatinin](#), Kreatin, Ammoniak, Phenole und ► [Bilirubin](#) – werden nach Kjeldahl (► [Kjeldahl-Methode](#)) mit Schwefelsäure und Selendioxid verascht und das Ammoniak nach Freisetzen mit konzentrierter Lauge aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert, in 2 %iger Borsäure aufgefangen und mit 0,01 M Schwefelsäure gegen einen Mischindikator titriert.

Beschreibung Historische Methode (bis in die 1970er-Jahre verwendet), um die nach Ausfällung der Proteine im Plasma verbleibenden geringen Stickstoffanteile zu analysieren, wobei die Hälfte des Reststickstoffs aus dem Harnstoff kommt. Der überwiegende Teil gehört zu den Schlackenstoffen, obwohl auch wertvolle Substrate zum Reststickstoff gehören, wie Peptide und ► [Aminosäuren](#).

Die Zusammensetzung des Reststickstoffs ist in der folgenden Tabelle gezeigt.

	Anteil in (mg N/100 mL)
Rest-N gesamt	26
Harnstoff	13
freie Aminosäuren	6
Peptide	1,2
Harnsäure	1,5
Kreatinin	0,5
Kreatin	0,2
Ammoniak	0,1
Phenole	
Bilirubin	

Im Wesentlichen führen Erhöhungen von ► [Harnstoff](#), ► [Kreatinin](#) und ► [Harnsäure](#) zur Erhöhung des Reststickstoffs. Infolgedessen war früher die Hauptindikation für die Bestimmung im Plasma die Fragestellung Urämie.

Literatur

Richterich R (1965) Klinische Chemie. Karger, Basel/New York, S 197
 Winkler L (1975) Klinische Biochemie. Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, S 434–435

Retentionszeit

T. Arndt

Synonym(e) Elutionszeit; Nettoretentionszeit

Englischer Begriff retention time; netto retention time; effective retention time

Definition Bezeichnet in der Chromatographie die Zeit, die vom Start des Chromatographieprozesses (Probeneinlass) bis zum Auftreten des Analytmaximums im Detektor (im Chromatogramm) verstrichen ist.

Beschreibung Zieht man von der Retentionszeit die sog. Totzeit ab, erhält man die effektive Retentionszeit oder Nettoretentionszeit. Die Totzeit entspricht der Zeitspanne zwischen Probenapplikation und der Registrierung der mit der Trennsäule nicht in Wechselwirkung tretenden und deshalb faktisch frei eluierenden Probenbestandteile im Detektor. Die mit oder unmittelbar nach der Totzeit eluierenden Probenbestandteile fasst man unter dem Begriff Lösungsmittelfront zusammen.

Durch eine geeignete Kombination aus mobiler Phase (Eluent; ► [Mobile Phase](#)) und stationärer Phase (Säulenfüllmaterial; ► [Stationäre Phase](#)) gelingt es, die Analyte von der Lösungsmittelfront abzutrennen, als individuelle Signale im Chromatogramm darzustellen und dadurch einer quantitativen Analyse zugänglich zu machen.

Die Kenndaten können bei konstanter Aufzeichnungsgeschwindigkeit und isothermer Arbeitsweise direkt aus dem Chromatogramm abgelesen werden. In einem definierten chromatographischen System sind Tot-, Retentions- und Nettoretentionszeit substanzspezifische Konstanten. Sie können deshalb auch zur Signalidentifizierung, d. h. zur Zuordnung eines Messsignals (► [Peak](#)) zu einem Analyten, genutzt werden; s. Abbildung im Stichwort ► [Chromatogramm](#).

Literatur

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

Ret-H_e

► [Retikulozytenhämoglobin](#)

Retikulin-Antikörper

► [Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase](#)

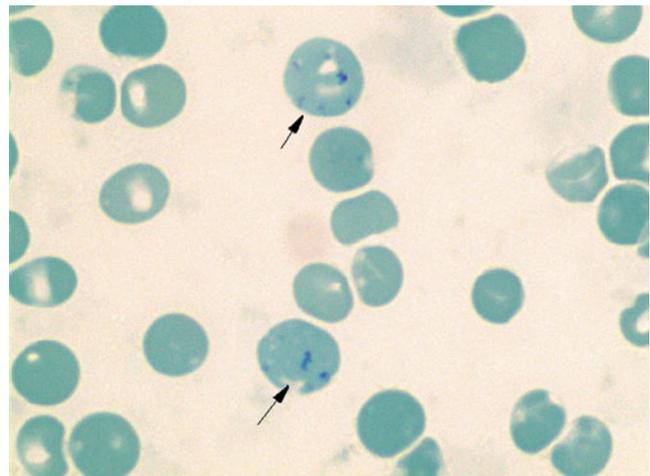
Retikulozyt

H. Baum

Englischer Begriff reticulocyte

Definition Junger Erythrozyt in dem durch Spezialfärbungen eine netzartige Struktur aus Ribonukleoproteinkomplexen und RNA nachweisbar ist.

In der Abbildung sind 2 Retikulozyten zu erkennen (*Pfeile*; 1000×, Brillantkresylblaufärbung):



Funktion – Pathophysiologie Retikulozyten sind junge Erythrozyten, die noch Ribonukleoproteinkomplexe und RNA enthalten. Diese Strukturen, die sog. ► [Substantia granulofilamentosa](#), kann durch basische Farbstoffe oder Farbstoffe, die an RNA binden nachgewiesen werden. Die Freisetzung der reifen ► [Erythrozyten](#) aus dem Knochenmark vollzieht sich im Stadium des Retikulozyten. Somit ist die Anzahl der Retikulozyten im peripheren Blut ein direktes Maß für die Kapazität der Erythropoese im Knochenmark. Der normale Anteil der Erythrozytenerneuerung pro Tag liegt bei ca. 1 %.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen EDTA-Blut, Kapillarblut.

Probenstabilität Die Stabilität ist stark abhängig von der Bestimmungsmethode. Bei Raumtemperatur ist eine Lagerung bis zu 24 Stunden unproblematisch, bei +4 °C bis >72 Stunden.

Präanalytik Keine besonderen präanalytischen Voraussetzungen.

Analytik

- Mikroskopische Zählung: Inkubation des Blutes mit einem basischen Supravitalfarbstoff (Brillantkresylblau, Methylenblau neu). Nach Inkubation Anfertigen eines Ausstrichpräparates und Auszählung der angefärbten Retikulozyten bezogen auf 1000 ▶ **Erythrozyten**.
- Automatisierte Zählung: Alle automatisierten Methoden messen die Retikulozyten in einer Durchflusszelle nach Anfärbung der Retikulozyten mit einem Farbstoff (z. B. Thiazolorange, Acridinorange, Methylenblau, Oxazin). Dabei wird entweder ein ▶ **Fluoreszenz**-Signal erfasst (Fluoreszenz-aktivierte Zytometrie), oder es wird das Streulicht oder die Absorption des Lichtes an den Präzipitaten gemessen (▶ **Durchflusszytometrie**). Gleichzeitig wird die Signalstärke in 3 Klassen eingeteilt (hoch, mittel, niedrig), die der Menge an Nukleinsäuren entspricht.

Konventionelle Einheit %.

Internationale Einheit %.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit × 10.

Referenzbereich – Frauen 0,8–4,1 %

Referenzbereich – Männer 0,8–2,5 %.

Referenzbereich – Kinder

Alter	%
Neugeborene	≤6
1. Woche	≤1,3
6. Woche	≤2,4

Indikation

- Differenzierung der Anämien (hypo-, normo- und hypergenerative Formen)

- Kontrolle des Ansprechens einer Therapie bei Mangelanämien (z. B. ▶ **Eisen-**, ▶ **Vitamin B₁₂-**, ▶ **Folsäure**-Mangel)
- Zur Beurteilung der Erythropoese nach Knochenmarkstransplantation, aplastischer Anämie
- Kontrolle einer Erythropoetintherapie

Interpretation

- Retikulozytosen. Sie sind ein Hinweis auf eine gesteigerte Erythropoese im Knochenmark. Ursächlich kommen dafür infrage:
 - Akute Blutung
 - Hämolytische Anämien
 - Hypersplenismus
 - Behandlung einer Mangelanämie
 - ▶ **Erythropoetin**-Therapie
 - Nach Knochenmarkstransplantation
 - Nach Knochenmarkaplasie
- Retikulozytopenien. Sie sind ein Hinweis auf eine ineffektive Erythropoese bei
 - hyporegenerativen Anämien (vor allem bei Eisenmangel, Vitamin-B₁₂-, B₆-, Folsäuremangel)
 - Anämien bei chronischen Erkrankungen (Tumoranämien, chronische Entzündungen, chronische Niereninsuffizienz, aplastische Anämie, endokrine Erkrankungen)

Diagnostische Wertigkeit Die Bestimmung der Retikulozytenzahl ist eine Screeningmethode zur schnellen Erkennung der erythropoetischen Kapazität des Knochenmarks bei Anämien.

Literatur

Thomas L (Hrsg) (1998) Retikulozyten. In: Labor und Diagnose, 5. Aufl. TH Books, Frankfurt am Main, S 495–498

Retikulozytenhämoglobin

H. Baum

Synonym(e) CHR; Ret-H_e

Englischer Begriff reticulocyte cell haemoglobin content; reticulocyte haemoglobin

Definition Mittlerer Hämoglobingehalt der Retikulozyten.

Beschreibung Der Hämoglobingehalt des Einzelerythrozyten (► [Erythrozyten-Indices](#)) verändert sich nicht während des Lebenszyklus vom Retikulozyten (► [Retikulozyt](#)) zum reifen Erythrozyten. Aus den Streulichteigenschaften der Retikulozytenpopulation kann auf den mittleren Hämoglobingehalt der Retikulozyten geschlossen werden. Beim Gesunden beträgt dabei das Verhältnis des mittleren Hämoglobingehaltes der Retikulozyten (Ret-H_c oder CHR) und des MCH ca. 1:1. Der Parameter gibt also eine Momentaufnahme der aktuellen erythropoetischen Leistungsfähigkeit des Knochenmarks wieder. In Kombination mit den Parametern löslicher Transferrinrezeptor (► [Transferrinrezeptor, löslicher](#)) und ► [Ferritin](#) kann das Retikulozytenhämoglobin zur Differenzierung des Eisenstatus bei Anämiepatienten und zum Therapiemonitoring der renalen Anämie unter Therapie mit ► [Eisen](#) und/oder ► [Erythropoetin](#) eingesetzt werden.

Literatur

- Brugnara C (2000) Reticulocyte cellular indices: a new approach in the diagnosis of anemias and monitoring of erythropoietic function. *Crit Rev Clin Lab Sci* 37:93–130
- Thomas C, Thomas L (2002) Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 48:1066–1076

Retikulozytenproduktionsindex

H. Baum

Synonym(e) RPI

Englischer Begriff reticulocyte index; RPI

Definition Kennzahl zur Abschätzung der Retikulozytenproduktion bei Anämien.

Beschreibung Bei Patienten mit einer Anämie ist das Reifestadium der Retikulozyten (► [Retikulozyt](#)) bei der Freisetzung aus dem Knochenmark abhängig vom Schweregrad der Anämie. So gelangen unreifere Retikulozyten bei einer ausgeprägten Anämie vermehrt ins periphere Blut. Der Retikulozytenproduktionsindex (RPI) berücksichtigt diese verlängerte Verweildauer der unreiferen Retikulozyten im Blutkreislauf. Zusätzlich wird die Retikulozytenzahl auf einen Standardhämatokrit von 0,45 % korrigiert. Der RPI ist definiert als

$$\text{RPI} = \frac{\text{Retikulozytenzahl [\%]}}{\text{Reifungszeit [Tage]}} \times \frac{\text{Hämatokrit [L/L]}}{0,45 \text{ [L/L]}}$$

Dabei gilt:

RPI = 1: Anzahl der gebildeten Retikulozyten entspricht dem Bedarf, der zur Aufrechterhaltung des momentanen ► [Hämatokrit](#)-Werts notwendig ist:

Hämatokrit (L/L)	Retikulozytenreifungszeit (Tage)
0,45	1,0
0,35	1,5
0,25	2,0
0,15	2,5

Literatur

- Kleesiek K (1995) Blutzellen und blutbildende Organe. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*. Schattauer Verlag, Stuttgart, S 831
- Thomas L (2008) *Labor und Diagnose*, 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main

Retikulozytenreifung

H. Baum

Englischer Begriff reticulocyte maturity

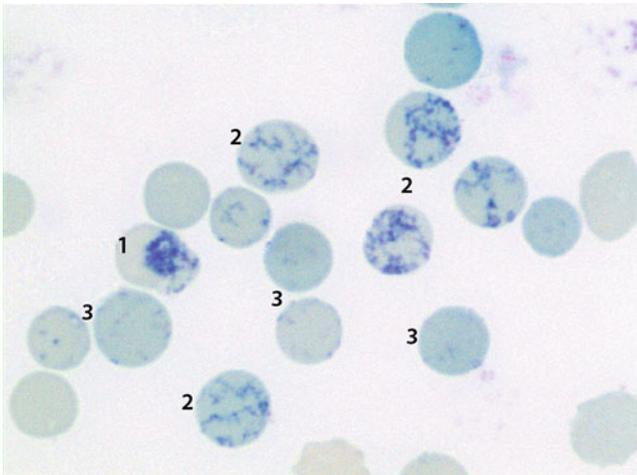
Definition Einteilung der Retikulozyten in Abhängigkeit ihres Nukleinsäuregehalts in 4 Reifestadien (I–IV).

Beschreibung Der relative Reifungsgrad der Retikulozyten (► [Retikulozyt](#)) im peripheren Blut kann durch die semiquantitative Bestimmung der Menge an nachweisbaren präzipitierten Nukleinsäuren im Einzelretikulozyten erfolgen. Dabei ist die nachweisbare Menge umso größer, je jünger der Retikulozyt ist. In der von Heilmeyer beschriebenen Einteilung werden die Retikulozyten in insgesamt 4 Reifestadien eingeteilt:

- I: Retikulum besteht aus dichten Klumpen
- II: locker organisiertes Retikulum
- III: diffus organisiertes Retikulum
- IV: einige verstreute retikuläre Granula

Die Abbildung zeigt die Retikulozytenreifung nach Heilmeyer. Dargestellt sind verschiedene Reifestadien: 1 Stadium II: locker organisiertes Retikulum; 2 Stadium III: diffus

organisiertes Retikulum; 3 Stadium IV: einige verstreute retikuläre Granula (1000×, Brillantkresylblaufärbung):



Literatur

- Heilmeyer L, Westhäuser R (1932) Reifungsstudien an überlebenden Retikulozyten in vitro und ihre Bedeutung für die Schätzung der täglichen Hämoglobinbildung in vivo. *Z Klin Med* 121:361–365
- Thomas L (Hrsg) (1998) Retikulozyten. In: *Labor und Diagnose*, 5. Aufl. TH Books, Frankfurt, S 495–498

Retikulozytenzählung

► [Retikulozyt](#)

Retikulumzellen

H. Baum

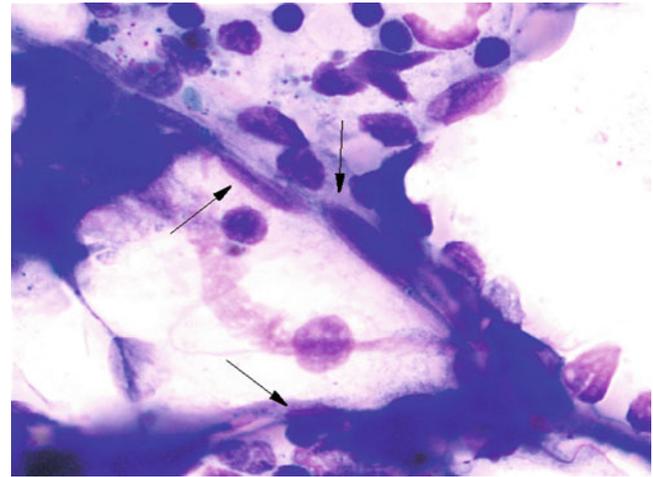
Englischer Begriff reticular cell

Definition Antigenpräsentierende Zellen in den lymphatischen Organen und im Knochenmark.

Beschreibung Retikulumzellen sind unter anderem Abkömmlinge des ► [Monozyten](#)-► [Makrophagen](#)-Systems. Sie können in den lymphatischen Geweben und im Knochenmark nachgewiesen werden. Morphologisch sind Retikulumzellen durch ein weites, unscharf begrenztes, schwach basophil anfärbbares Zytoplasma charakterisiert. Der Kern ist häufig un-

regelmäßig geformt mit einer lockeren ► [Chromatin](#)-Struktur. Nukleolen sind meist nicht sicher abgrenzbar.

Die Abbildung zeigt Retikulumzellen des Knochenmarks mit länglichen Kernen (*Pfeile*; 630 × May-Giemsa-Grünwald-Färbung):



Unterschieden werden können dabei dendritische und interdigitierende Retikulumzellen. Die interdigitierenden Retikulumzellen können in den T-Zell-abhängigen Regionen mit hoher T-Lymphozytendichte nachgewiesen werden. Die dendritischen Retikulumzellen hingegen können fast ausschließlich in den B-Zell-abhängigen Keimzentren der ► [Sekundärfollikel](#) und Primärfollikel der lymphatischen Organe gefunden werden. Alle Retikulumzellen sind durch eine nur geringe Phagozytoseaktivität gekennzeichnet. Sie üben jedoch, aufgrund ihrer Fähigkeit zur Antigenpräsentation, einen starken Wachstumsreiz auf T- und B-Lymphozyten aus. Zudem sind sie an der Steuerung der Immunantwort maßgeblich beteiligt.

Literatur

- Löffler H, Rastetter J (1999) *Atlas der klinischen Hämatologie*, 5. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 287–291

Retinal

► [Vitamin A](#)

Retinoid

► [Vitamin A](#)

Retinol

► [Vitamin A](#)

Retinol-bindendes Protein

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) RBP

Englischer Begriff retinol-binding protein

Definition Serumglykoprotein, das mit Präalbumin (Transthyretin) einen 1:1-Komplex bildet und in dieser Form das einzige Transportprotein für *all-trans*-Retinol (Vitamin-A-Alkohol) ist.

Molmasse 21 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Das in den Hepatozyten Zink-abhängig synthetisierte, gemeinsam mit α_1 -saurem Glykoprotein (► [Glykoprotein, \$\alpha_1\$ -saures](#)) und α_1 -Mikroglobulin (► [\$\alpha_1\$ -Mikroglobulin im Urin](#)) zur Lipocalinfamilie gehörende Glykoprotein (Molmasse 21 kDa; ► [Glykoproteine](#)) der α_2 -Globulinfraktion bildet im Plasma einen 1:1-Komplex mit dem Thyroxin-bindenden ► [Präalbumin](#) (Transthyretin) und bindet dann spezifisch im 1:1-molaren Verhältnis *all-trans*-Retinol (Vitamin-A-Alkohol; ► [Vitamin A](#)). Nicht komplexiertes RBP kann kein Retinol binden. Normalerweise sind 75 % der Retinolbindungskapazität von RBP ausgeschöpft. Nach Abgabe des Retinols an der Zielzelle dissoziiert der Komplex, und RBP wird über die Niere eliminiert. Die ► [Halbwertszeit](#) in der Zirkulation beträgt für RBP im Komplex 11 Stunden, für das nicht komplexierte, Retinol-freie Apo-RBP 3,5 Stunden. Die Komplexbildung verhindert die glomeruläre Filtration (► [Filtration, glomeruläre](#)) des RBP, das im freien Zustand glomerulär filtriert, komplett proximal tubulär reabsorbiert und katabolisiert wird.

Funktion – Pathophysiologie Aufgrund der kurzen Halbwertszeit und ausschließlichen Synthese in Hepatozyten reagiert die Serumkonzentration sensitiv auf Synthesestörungen in der Leber im Rahmen schwerer akuter und chronischer Lebererkrankungen und Proteinmangelernährungen. Verhält sich sehr ähnlich dem Präalbumin (Transthyretin). Im Urin tritt RBP vermehrt auf, wenn eine Schädigung des proximalen Tubulus vorliegt. Einschränkungen der glomerulären Filtrationsrate führen zur Retention und somit zur Konzentrationserhöhung im Blut.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, EDTA-, Heparin-, Citrat-Plasma.

Probenstabilität Analytstabilität bei 4 °C bis zu 3 Tage, bei –20 °C 6 Monate, bei –70 °C unbeschränkt.

Präanalytik Lipämie- und Hämolyse-freies Serum oder Plasma.

Analytik Immunologische Methoden:

- ► [Immunnephelometrie](#)
- ► [Immunturbidimetrie](#)
- Radiale Immundiffusion (► [Immundiffusion, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans](#))

Referenzbereich – Frauen 0,022–0,060 g/L (22–60 mg/L).

Referenzbereich – Männer 0,034–0,077 g/L (34–77 mg/L).

Referenzbereich – Kinder Kinder und Jugendliche: 0,022–0,045 g/L (22–45 mg/L).

Indikation Serum: Kontrolle des Ernährungsstatus bei langzeitiger parenteraler Ernährung und Überwachung der Leberzell(protein)-Syntheseleistung.

Urin: Nachweis einer proximalen Tubulusfunktionsstörung (Tubulopathie).

Interpretation Serumkonzentration und klinische Aussage von RBP-Veränderungen entsprechen denen von Präalbumin (Transthyretin) (s. Tabelle).

RBP-Konzentrationsveränderungen im Serum:

Erniedrigung	Erhöhung
Proteinmangelernährung - Malnutrition (Kwashiorkor) - Kachexie - Fasten Leberzellinsuffizienz - Akute und chronische Lebererkrankung Vitamin-A-Mangel Zinkmangel Massive Proteinurie	Chronische Niereninsuffizienz (verminderte Filtration des RBP) Diabetische Nephropathie Schwermetallvergiftung (z. B. Cadmium)

Durch seine kurze Halbwertszeit zeigt RBP eine Syntheseinsuffizienz der Leber aufgrund schwerer akuter und chronischer Lebererkrankungen oder Proteinmangelernährung wesentlich empfindlicher (zeitnaher) als ► [Albumin](#) mit einer Halbwertszeit von 20 Tagen an. ► [Zink](#)-Mangel führt ebenso zu einer Verminderung von RBP. Erhöhungen treten bei chronischer Niereninsuffizienz (Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate) und einigen Schwermetallvergiftungen auf.

Diagnostische Wertigkeit Im Vergleich zu Präalbumin (Transthyretin), das in 4- bis 5-fach höherer Konzentration in der Zirkulation vorliegt, hat RBP eine geringere diagnostische Bedeutung und kann durch Präalbumin ersetzt werden.

Literatur

Napoli JL (2017) Cellular retinoid binding proteins, CRBP, CRABP, FABP5: effects on retinoid metabolism, function and related diseases. *Pharmacol Ther* 01.004. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.01.004>. Epub vor Druck

Wolf G (2007) Serum retinoid binding protein: a link between obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes. *Nutr Rev* 65(5):251–256

Retinolbindungsprotein

- ▶ [Retinol-bindendes Protein](#)

Retinsäure

- ▶ [Vitamin A](#)

Reversed Phase Chromatographie

- ▶ [Chromatographie](#)
- ▶ [Stationäre Phase](#)

Reverses Triiodthyronin (rT3)

- ▶ [Triiodthyronin, reverses](#)

Reverse Transkriptase-PCR

J. Arnemann

Synonym(e) [RT-PCR](#)

Englischer Begriff reverse transcriptase PCR

Definition Die Reverse-Transkriptase-PCR (RT-PCR) ist eine Technik zum Expressionsnachweis und zur selektiven Vermehrung von Transkripten auf cDNA-Ebene.

Beschreibung Die RT-PCR („reverse transcriptase PCR“) besteht aus 3 Abschnitten, nämlich Isolierung der Gesamt-RNA bzw. der mRNA, einer Umschreibung der mRNA in komplementäre cDNA mittels des Enzyms reverse Transkriptase und einer nachfolgenden PCR-Reaktion.

Zur RNA-Isolierung existieren zahlreiche Protokolle und können mit den verfügbaren kommerziellen Kits gut abgearbeitet werden. Gewebestückchen oder Zellen werden lysiert, geschreddert und mit Proteinase K inkubiert, anschließend das Lysat durch Silica-Säulen zentrifugiert und die in der Silica-Membran gebundene Gesamt-RNA ausgelöst. Für eine Weiterverarbeitung kann aus der Gesamt-RNA z. B. mittels magnetischer Oligo-dT-Beads die Poly(A)-mRNA-Fraktion gezielt isoliert werden. Für die Umschreibung der Gesamt-RNA oder der Poly(A)-Fraktion werden in einem Ansatz entweder sog. Random-Primer, Oligo-d(T)-Primer oder auch eine Mischung aus beiden eingesetzt, um die eigentliche reverse Transkription zu initiieren. Die RNA-abhängigen DNA-Polymerasen oder reversen Transkriptasen sind i. d. R. modifizierte Varianten aus Retroviren, wie z. B. das Moloney Murine Leukemia Virus (MoMLV), die an die Primer binden und den zur RNA komplementären cDNA-Strang synthetisieren. Während die Oligo-d(T)-Primer bevorzugt die Sequenzen im 3'-Bereich des Gens umschreiben, wird der 5'-Bereich, besonders wenn die Transkripte länger sind, besser mit den Random-Primern abgedeckt.

Die resultierende cDNA kann nun als Matrize in die eigentliche PCR-Reaktion mit Primern spezifisch für die gesuchte Zielsequenz eingesetzt werden. Für den Expressionsnachweis eines Gens, qualitativ oder quantitativ, muss immer parallel ein interner Standard oder Referenzgen getestet werden, um den Erfolg des Assays zu überprüfen.

Für eine quantitative Testung zur Expression eines Gens wird i. d. R. immer eine quantitative Realtime-PCR (qPCR) mit fluoreszenzmarkierten Sonden am LightCycler oder einem ähnlichen Realtime-PCR-Gerät durchgeführt und die Expression des Zielgens in Relation zum Kontrollgen berichtet. Optimalerweise sollte der Ansatz doppelt getestet werden. Kritisches Qualitätskriterium zur Beurteilung einer qPCR ist hierbei die Reproduzierbarkeit der Werte für das Kontrollgen. Für eine sichere Quantifizierung des exprimierten Gens oder der getesteten Erreger (z. B. HCV) sollten mindestens 4 unterschiedliche Verdünnungsstufen des Standards oder des Referenzgens im Doppelansatz mitgeführt werden, um anhand dieser Eichgerade auch das eigentliche Zielgen sicher zu quantifizieren.

Literatur

Bustin SA (2002) Quantification of mRNA using real-time reverse transcription PCR (RT-PCR): trends and problems. *J Mol Endocrinol* 29:23–39

Reversosmose

- ▶ Reinstwasser

Rezeptorassay

- ▶ Liganden-Bindungsassay

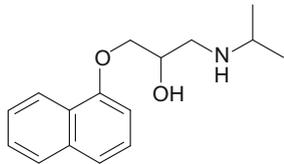
β-Rezeptorenblocker

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff β-receptor blocking drug

Definition Antiarrhythmika Klasse II (außer Sotalol: Klasse III), kompetitive Blocker der β-Rezeptoren (Struktur Propranolol s. Abbildung).

Strukturformel Propranolol:



Molmasse Atenolol 266,3 g, Metoprolol 267,4 g, Oxprenolol 265,4 g, Propranolol 259,3 g, Sotalol 272,4 g, Talinolol 363,5 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Es sind zurzeit ca. 20 verschiedene β-Rezeptorenblocker im Handel, die unterschiedlich metabolisiert und eliminiert werden.

Pathophysiologie Bei Vergiftung ist das Herzzeitvolumen reduziert. Lipophile Verbindungen führen über das Zentralnervensystem zu Krämpfen.

Untersuchungsmaterial Serum, Plasma.

Analytik Immunoassays (Gruppennachweis), HPLC, GC-MS, LC-MS/MS.

Indikation Therapeutisches Drug Monitoring, Verdacht auf Intoxikation.

Interpretation Plasmakonzentrationen:

	Plasmakonzentration (mg/L)		
	Therapeutisch	Toxisch	Komatös-letal
Atenolol	0,1–1,0	≥2–3	≥27
Metoprolol	0,035–0,500	≥0,65	≥5
Oxprenolol	0,05–0,30	≥2,0–3,0	≥10
Propranolol	0,02–0,30	≥1–3	≥4–10
Sotalol	0,5–3,0	≥7,5–16,0	≥40
Talinolol	0,04–0,15	?	≥5

Literatur

Meyer L von, Külpmann WR (2009) β-Receptor blocking drugs. In: Külpmann WR (Hrsg) Clinical toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, S 455–462

RF

- ▶ Rheumafaktoren

RfB

- ▶ Referenzinstitut für Bioanalytik

RFID-System

O. Colhoun

Definition Die Abkürzung RFID steht für „radio frequency identification“. Ein RFID-System besteht aus einem Transponder, der sich an oder in einem Gegenstand befindet, sowie einem Lesegerät zum Auslesen der Transponderkennung.

Beschreibung Durch die Miniaturisierung bei gleichzeitigem Preisverfall für die Komponenten finden RFID-Chips in zunehmendem Maße Anwendung im Bereich der Labormedizin, etwa zur Steuerung des Probenverkehrs in komplexen Verteilsystemen oder integrierten Laborstraßen oder der Vereinfachung und Sicherung der Logistik von Blutpräparaten in der Transfusionsmedizin.

Rf-Wert

- ▶ Dünnschichtchromatographie
- ▶ Retentionszeit

Rg (Rodgers)

- ▶ Chido/Rodgers-Blutgruppensystem

RH10

- ▶ V-Antigen

Rhagozyten

- ▶ Ragozyten

Rhesus-Blutgruppensystem

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

Synonym(e) Rh-System

Englischer Begriff rhesus system

Definition Umfangreiches System zur Einteilung von Blutgruppen, das bei Rhesusaffen entdeckt wurde und heute wichtiger Bestandteil der Transfusionsmedizin ist.

Beschreibung Das Rhesus-Blutgruppensystem ist mit Abstand das komplizierteste und, neben dem ▶ [AB0-Blutgruppensystem](#), das klinisch wichtigste Blutgruppensystem. Es wurde im Jahr 1940 von Karl Landsteiner (▶ [Landsteiner, Karl](#)) und Alexander S. Wiener (1907–1976) bei Experimenten mit Rhesusaffen entdeckt und nach diesen benannt (▶ [CDE-Nomenklatur](#)). Das Rhesus-Blutgruppensystem unterscheidet zwischen Rhesus-positiv (Rh+) und Rhesus-negativ (Rh–). Rh+ bedeutet, dass auf den Blutzellen ein bestimmtes Antigen vorkommt. Personen, die dieses Antigen nicht besitzen sind Rh–. Zum Rhesus-Blutgruppensystem gehören mehrere Antigene, die Epitope transmembraner Proteine sind, die auf den Erythrozyten vorkommen und gegen die IgG-Antikörper gebildet werden können. Am wichtigsten sind die Rhesus-Antigene C, D, E und c, d, e, die als Haplotypen vererbt werden. Das Rhesus-Antigen D ist ausgesprochen immunogen, es besitzt das stärkste antigene Potenzial.

Die Gene des Rhesussystems liegen auf dem kurzen Arm des Chromosoms 1. Es handelt sich um 2 benachbarte Genloci, wobei auf dem Locus 1 das Allel D vorhanden ist oder fehlt. Auf Locus 2 befinden sich die Allele C, c und E, e. Die

Antigene werden gemeinsam als Haplotypen vererbt, wobei ein Haplotyp jeweils eines der Antigene kodiert. Ein zu D antithetisches Antigen d gibt es nicht; der Buchstabe wird lediglich benutzt, um die Abwesenheit von D anzuzeigen. Deshalb muss allen Rhesus-negativen Phänotypen das Allel dd homozygot zugrunde liegen. Bei einem D-positiven Individuum ist anhand des Phänotyps nicht ersichtlich, ob auf dem D-Genort tatsächlich DD homozygot oder Dd heterozygot vorliegt. Bei den übrigen Antigenen ist aufgrund ihrer Kodominanz klar, dass auch die entsprechenden Allele auf dem Genort vorhanden sein müssen. Daneben kommen verschiedene transfusionsmedizinisch relevante Antigenvarianten vor, wobei die D-Varianten mit ▶ [D-Partial](#) und ▶ [D-Weak](#) am bedeutendsten sind.

Literatur

- Eckstein R (2005) Immunhämatologie und Transfusionsmedizin, 5. Aufl. Gustav Fischer, Stuttgart
 Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (Hrsg) (2004) Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik, 3. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

Rhesus-D-Antigen

- ▶ [Rhesus-Faktor](#)

Rhesus-Faktor

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

Definition Rh-Faktor

Englischer Begriff rhesus factor

Definition Rhesus-Faktor ist ein Protein in der Zellmembran der Erythrozyten und neben dem AB0-Blutgruppensystem das wichtigste Merkmal im menschlichen Blut.

Beschreibung Der Rhesus-Faktor wurde im Jahr 1940 von Karl Landsteiner (▶ [Landsteiner, Karl](#)) und Alexander S. Wiener (1907–1976) am New Yorker Rockefeller-Institut zum ersten Mal bei Experimenten mit Rhesusaffen entdeckt, nach denen er dann benannt wurde. Für den Rhesus-Faktor gibt es nur die Unterscheidung „vorhanden“ oder „nicht vorhanden“. Daher ist das Blut entweder Rhesus-positiv oder

Rhesus-negativ. Diese Bezeichnung wird normalerweise auch immer in Verbindung mit den Merkmalen der AB0-Blutgruppe (► [AB0-Blutgruppensystem](#)) angegeben. Insgesamt 85 % der europäischen Bevölkerung sind Rhesus-positiv.

Bei der Verträglichkeit verschiedener Blutgruppen spielt der Rhesus-Faktor eine wichtige Rolle, da Antikörper gebildet werden können, die als Anti-D-Antikörper bezeichnet werden. Das Besondere an diesen Antikörpern ist, dass sie nicht von Geburt an vorhanden sind, sondern erst gebildet werden, wenn ein Rhesus-negativer Mensch Kontakt mit Rhesus-positivem Blut bekommt. Das kann z. B. bei einer Bluttransfusion passieren.

Beim ersten Kontakt werden Anti-D-Antikörper gebildet, bei einem zweiten Kontakt kann es dann zu einer lebensbedrohenden Unverträglichkeitsreaktion kommen, wobei sich die Anti-D-Antikörper an die Rhesus-Antigene der übertragenen Erythrozyten binden und deren Zerstörung einleiten (Rhesus-Inkompatibilität). Daher ist es wichtig, bei Bluttransfusionen zu beachten, dass Spender- und Empfängerblut auch bezüglich des Rhesus-Faktors zueinander passen.

Ebenso kann es bei Schwangerschaften zu Komplikationen kommen, wenn eine Rhesus-negative Schwangere gegen das Rhesus-positive Blut des Fetus Antikörper bildet. Vor allem bei einer folgenden Schwangerschaft mit einem Rhesus-positiven Kind kann dies beim Kind zu schweren hämolytischen Krisen führen (► [Morbus haemolyticus fetalis/neonatorum](#)). Deshalb wird bei Rhesus-negativen Müttern von Rhesus-positiven Kindern eine ► [Anti-D-Prophylaxe](#) durchgeführt.

Literatur

- Eckstein R (2005) Immunhämatologie und Transfusionsmedizin, 5. Aufl. Gustav Fischer, Stuttgart
 Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (Hrsg) (2004) Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik, 3. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

Rhesus-Prophylaxe

- [Anti-D-Prophylaxe](#)

Rheumafaktoren

W. Stöcker und W. Schlumberger

Synonym(e) RF

Englischer Begriff rheumatoid factor(s)

Definition Rheumafaktoren sind Antikörper, die mit den körpereigenen Immunglobulinen des Patienten reagieren.

Funktion – Pathophysiologie Immunglobuline der Klasse G (IgG) werden durch Konformationsänderungen, z. B. infolge anomaler Glykosylierung, selbst zu Antigenen. Die am häufigsten von den RF erkannten Epitope (s. ► [Epitop](#)) liegen im Bereich der Domänen CH2 und CH3 des Fc-Fragments von IgG. Andere RF reagieren mit Fab-Fragmenten (s. ► [Fab-Fragmente](#)) oder Immunglobulinen, die mit Pepsin angedaut wurden. Die RF können den Klassen IgM, IgG, IgA oder IgE zugehören. IgM-RF werden am häufigsten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) gefunden. Sie werden dabei vor allem von Plasmazellen der Synovialmembran gebildet, sodass sie in der Synovialflüssigkeit früher und in höherer Konzentration als im Serum gefunden werden können. Die RF sind nicht pathognomonisch für RA, sie kommen auch bei anderen entzündlichen Bindegeweserkrankungen vor, wie z. B. beim systemischen Lupus erythematoses (SLE) und dem Sjögren-Syndrom, sowie bei einigen Infektionskrankheiten wie Röteln, Lepra und Malaria oder auch Tumoren.

Untersuchungsmaterial Serum.

Probenstabilität Autoantikörper 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.

Analytik RF lassen sich durch ► [Enzymimmunoassay](#) (► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay \[ELISA\]](#), Chemilumineszenz-Immunoassay [CLIA]), Nephelometrie oder Agglutinationstest mit Schafserythrozyten oder Latexpartikeln bestimmen. Mittels ELISA und CLIA lassen sich RF der Klassen IgM, IgA und IgG differenzieren.

Diagnostische Wertigkeit RF-Nachweis hat den größten Wert für die Diagnose der RA, wobei überwiegend die Bestimmung der IgM-Isotypen erfolgt. Obwohl RF nicht auf die RA begrenzt sind, stützt ihr Vorkommen bei einem Patienten die Diagnose der RA, insbesondere bei einem hohen Titer. RF werden meist gemeinsam mit Antikörpern gegen CCP (► [Autoantikörper gegen citrullinierte Peptide](#)) bestimmt, die man nahezu ausschließlich bei RA findet. Beide Parameter können sich daher ergänzen. Im Vergleich zu Antikörpern gegen CCP besitzen Rheumafaktoren bei gleicher Sensitivität (80 %) allerdings eine geringere Spezifität (62 vs. 97 %) für die RA. Darüber hinaus spricht ein positiver RF-Befund für eine schlechte Prognose mit Gelenkdestruktionen.

Literatur

- Bas S, Genevay S, Meyer O, Gabay C (2003) Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 42:677–680
- Jonsson T, Steinsson K, Jonsson H, Gerisson AJ, Thorsteinsson J, Valdimarsson H (1998) Combined elevation of IgM and IgA rheumatoid factor has a high diagnostic specificity for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 18:119–122
- Nakamura RM (2000) Progress in the use of biochemical and biological markers for evaluation of rheumatoid arthritis. *J Clin Lab Anal* 14:305–313

Rh-System

- ▶ Rhesus-Blutgruppensystem

RIA

- ▶ Radioimmunoassay

Ri-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Ri

Riboflavin

- ▶ Vitamin B₂

5'-Ribonukleotid-Phosphohydrolase

- ▶ 5'-Nukleotidase

Ribosom

- ▶ Proteinbiosynthese

Ribosomale Phosphoprotein-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen ribosomale Phosphoproteine

Ribosomale RNA

J. Arneemann

Synonym(e) rRNA

Englischer Begriff ribosomal RNA

Definition Die in zahlreichen Kopien geclustert auf akrozentrischen Chromosomen vorliegenden Gene für ribosomale DNA (rDNA) dienen als Matrize für die ribosomale RNA (rRNA) und lagern sich zur Transkription und weiteren Prozessierung der rRNA im Zellkern zum Nukleolus (Kernkörperchen) zusammen, die wiederum nach Transport ins Zytoplasma zusammen mit ribosomalen Proteinen zu die Ribosomen als Translationsmaschinerie der Zelle zusammengesetzt wird.

Beschreibung Bis zu 90 % der Gesamt-RNA einer Zelle besteht aus ribosomaler RNA. Um diese große Menge an Transkripten generieren zu können, liegen die hierfür kodierenden Gene als polycistronische Transkriptionseinheit beim Menschen geclustert auf den akrozentrischen Chromosomen 13, 14, 15, 21 und 22 vor. Die rDNA-Transkriptionseinheiten sind 13 kb lang und bestehen jeweils aus einer externen transkribierten Spacer-Einheit (ETS), der 18S-rDNA, der 5,8S-rDNA und der 28S-rDNA, die durch die intern transkribierten Spacer-Einheiten ITS1 und ITS2 voneinander abgegrenzt werden, sowie aus einem ca. 27 kb großen nicht transkribierten Spacer als Verbindung zur nächsten Transkriptionseinheit. Diese insgesamt 40 kb großen Einheiten liegen ca. 30- bis 40-fach geclustert hintereinander auf dem jeweiligen Chromosom und bilden einen Abschnitt von 1,5 Mb. Diese Abschnitte werden als „nucleolus-organising region“ (NOR) bezeichnet. In der zytogenetischen Chromosomenanalyse lassen sich diese Regionen durch spezifische Färbemethoden darstellen. Zwischen einzelnen Individuen können die chromosomal darstellbaren Clustergrößen variieren.

Die NORs einzelner oder auch mehrerer Chromosomen können sich zusammenlagern und mit weiteren essenziellen Komponenten, wie u. a. RNA-Polymerase I, Transkriptionsfaktoren und die aus dem Zytoplasma eingeführten ribosomalen Proteine, dann den Nukleolus bilden. Im Zellkern können variabel ein bis mehrere Nukleoli vorliegen, wobei Größe und Anzahl ein indirekter Hinweis auf die in der Zelle stattfindende Syntheseaktivität darstellt.

Im Nukleolus, der nicht durch eine Membran begrenzt ist, wird das Primärtranskript der rDNA in mehreren Schritten in die Untereinheiten 18S-, 5,8S- und 28S-rRNA gespalten, wobei anschließend die 5,8S-Einheit mit einem zentralen Abschnitt der 28S-Einheit hybridisiert. Die 18S- und 28S-Einheiten werden mit den entsprechenden ribosomalen Pro-

teinen zu den 40S- bzw. 60S-Ribosomenuntereinheiten verpackt und anschließend ins Zytoplasma geschleust, wo sie sich zu einem 80S-Ribosom zusammenlagern. Die Größenangaben bezeichnen hierbei den Sedimentationskoeffizienten (Svedberg-Einheiten).

An den Ribosomen findet dann die Translation der mRNA in eine Aminosäureabfolge, die Biosynthese, statt, wobei die rRNA als Katalysator der Peptidbindung fungiert.

Literatur

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

Ribosomale Typisierung

► [Ribotyping](#)

Ribotyping

J. Arnemann

Synonym(e) [PCR-Ribotyping](#); [Ribosomale Typisierung](#)

Englischer Begriff ribotyping

Definition Ribosomale Typisierung ist eine bevorzugt in der medizinischen Mikrobiologie eingesetzte Methode, Krankheitskeime derselben Spezies im Falle eines Krankheitsausbruchs, aufgrund einer genetischen Variabilität in der Spacer-Region zwischen den 16S- und 23S-rDNA-Genen bezüglich Identität, Herkunft und Überwachung zu typisieren.

Beschreibung Im Bakteriengenom gibt es mehrere rDNA-Operon-Abschnitte, die übereinstimmend aufgebaut sind mit Spacer, 16S-rDNA, Spacer, 23S-rDNA, Spacer, 5S-DNA. Während die transkribierten Gene für 16S-rDNA, 23S-rDNA und 5S-rDNA in ihrer Sequenzabfolge sehr stark konserviert sind, können die nicht transkribierten Spacer-Abschnitte eine gewisse Variabilität in der DNA-Sequenz zeigen, die man für eine individuelle Typisierung von Bakterienkeimen, insbesondere für *Clostridium (C.) difficile*, einsetzen kann.

C. difficile ist ein sehr häufiger enteropathogener Keim des Darms, der ursächlich ist für ca. 95 % aller Fälle von pseudomembranöser Kolitis, einer Entzündung, die sowohl Dickdarm als auch Dünndarm befallen kann, oftmals als Folge eine Antibiotikaresistenz, die die *C. difficile*-Toxine A und

B freisetzen. Dieses Bakterium ist die häufigste Ursache für Ausbrüche von Diarrhoe. Mittels Ribotypings der *C. difficile*-Keime versucht man die Verbreitung und klinische Charakterisierung zu verfolgen.

Ribotyping kann man mit unterschiedlichen Methoden durchführen, wie z. B. PFGE (Pulsfeldgelelektrophorese), Polyacrylamidgele nach Behandlung mit Restriktionsenzymen oder aktuell PCR-Ribotyping mit Kapillarelektrophorese.

Bei letzterem Verfahren werden ausgewählte 16S-23S-Spacerbereiche mittels PCR amplifiziert, wobei ein Primer fluoreszenzmarkiert ist und so das Produkt auf einem DNA-Sequencer nach Kapillarelektrophorese in seiner Größe exakt bestimmt werden kann und international vergleichbar ist. So wurden in einer internationalen Multicenterstudie weit über 100 *C. difficile*-Isolate typisiert und in einer Datenbank erfasst, die zur Auswertung der jeweiligen Daten benutzt wird.

Literatur

Bouchet et al (2008) Molecular genetic basis of ribotyping. Clin Microbiol Rev 21:262–273

Richtiger Wert

► [Wahrer Wert einer Größe](#)

Richtigkeit

► [Messrichtigkeit](#)

Richtigkeit, diagnostische

► [Accuracy, diagnostische](#)

Richtigkeit der Messung

► [Messrichtigkeit](#)

Richtigkeitskontrolle

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

Englischer Begriff correctness control

Definition Ziel der Richtigkeitskontrolle ist die Überwachung systematischer Fehler (► [Messabweichung, systematische](#)).

Beschreibung Die Richtigkeitskontrolle erfolgt durch Analyse einer ► [Kontrollprobe](#), für die der Sollwert angegeben ist, und muss über den gesamten klinisch relevanten ► [Messbereich](#) erfolgen. Hierfür werden abwechselnd verschiedene Kontrollproben mit unterschiedlichen Konzentrationen verwendet. Der Sollwert sollte dem Analytiker nicht bekannt sein. Man unterscheidet prinzipiell zwischen laborinterner (interner) Richtigkeitskontrolle und externer Richtigkeitskontrolle im Rahmen der Durchführung von Ringversuchen (s. ► [Ringversuch](#)). Zu den Anforderungen zu Kontrollprobenmessungen s. die jeweils aktuelle Richtlinie der Bundesärztekammer Rili-BÄK.

Literatur

Qualitätskontrolle im Medizinischen Laboratorium von A bis Z – Ein Leitfaden in Schlagworten, 2. Aufl. Behring Diagnostika. <https://doi.org/10.1515/labm.1995.19.1-12.218>

Richtigkeitskontrollmaterial

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff trueness control material

Definition ► [Referenzmaterial](#), das zur Bestimmung der systematischen Abweichungskomponente eines Messsystems (s. ► [Messsystem](#)) verwendet wird.

Literatur

EN ISO 17511 2003

Richtig-negativer Test

► [Testergebnis, richtig-negatives](#)

Richtig-negatives Testergebnis

► [Testergebnis, richtig-negatives](#)

Richtig-positiver Test

► [Testergebnis, richtig-positives](#)

Richtig-positives Testergebnis

► [Testergebnis, richtig-positives](#)

Richtlinie

► [Verordnungen und Vorschriften in der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik](#)

Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen

G. Schumann

Synonym(e) RiLiBÄK

Definition Gesetzlich vorgeschriebene Richtlinie zur Qualitätssicherung.

Beschreibung Die RiLiBÄK besteht aus einem allgemeinen Teil A, in dem „grundlegende Forderungen an die Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“ gestellt werden. Dieser Teil ist sehr stark an ISO 15189 angelehnt. In den mehreren Teilen B1–B5 sind spezielle Anforderungen an die Qualitätskontrolle für viele in einem medizinischen Laboratorium angebotene Analysenverfahren festgelegt. Ein Teil C beschreibt Aufgaben und personelle Zusammensetzung eines Beirats. Die Teile D befassen sich mit spezifischen Fachgruppen für die Teile B. Die Teile E regeln die Bedingungen für B-spezifische Ringversuche. So gibt es beispielsweise für die quantitativen Laboratoriumsuntersuchungen B1 die speziellen Teile D1 und E1. In der Richtlinie werden Mindestanforderungen an die Qualitätssicherung, insbesondere an die Messgenauigkeit von quantitativen laboratoriumsmedizinischen Analysen festgelegt.

Mithilfe von Fehlergrenzen (zulässige maximale Messabweichungen) erfolgt eine Bewertung der Ergebnisse der internen und externen Qualitätssicherung. Die externe Qualitätssicherung besteht in der Teilnahme an einem ► [Ringversuch](#). Die Einhaltung der Richtlinie ist für alle medizinischen Labo-

ratorien, die der Patientenversorgung dienen, aufgrund der Medizinprodukte-Betreiberverordnung vorgeschrieben.

Literatur

Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (2014) Dtsch Ärztebl 111: A1583–A1618

Richtlinientreue

► Compliance, Labor-EDV

RID

► Immundiffusion, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans

Riesenerythroblast

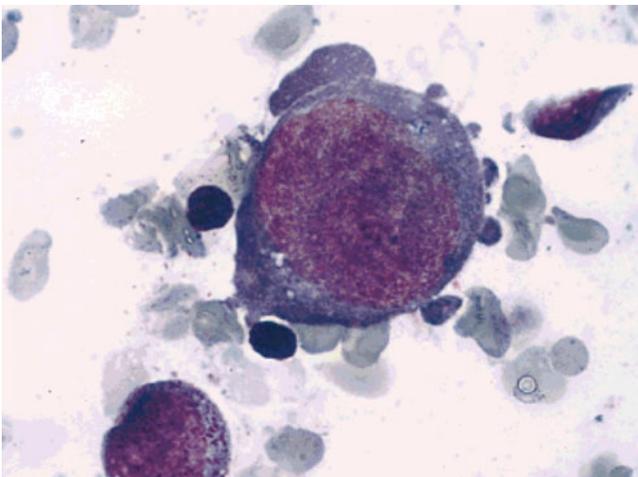
H. Baum

Englischer Begriff giant erythroblast

Definition Sehr große erythrozytäre Vorläuferzelle bei Parvovirus-B19-Infektion.

Beschreibung Riesenerythroblasten sind sehr große erythrozytäre Vorläuferzellen im Knochenmark mit einer Größe zwischen 25 und 45 µm.

Die Abbildung zeigt einen Riesenerythroblasten im Knochenmark (aus: Koduri 1998, mit freundlicher Genehmigung von John Wiley & Sons):



Ihr Nachweis ist ein Hinweis auf eine Infektion mit dem Parvovirus B19. Dabei zeigen die Riesenerythroblasten ein weites Spektrum an morphologischen Veränderungen: Frühe, basophile Riesenerythroblasten haben eine Größe von 25–32 µm und sind gekennzeichnet durch einen großen Kern mit einem feinen, kompakten ► **Kernchromatin** und wenig dunkelbasophilem Zytoplasma, häufig mit einem zipfligen Saum. Intermediäre Riesenerythroblasten sind größer. Das Zytoplasma verliert die Basophilie, das Kernchromatin wird größer und zeigt häufig 1–3 prominente Nukleoli oder Einschlüsse. Späte Riesenerythroblasten sind durch ein graublaues, ausgefranztes Zytoplasma gekennzeichnet, der Kern zeigt 1 oder 2 prominente, blasse Nukleoli oder Einschlüsse. Daneben kommen auch nackte Kerne von Riesenerythroblasten vor.

Literatur

Koduri PR (1998) Novel cytomorphology of the giant proerythroblasts of parvovirus B19 infection. Am J Hematol 58:95–99

Riesenformen

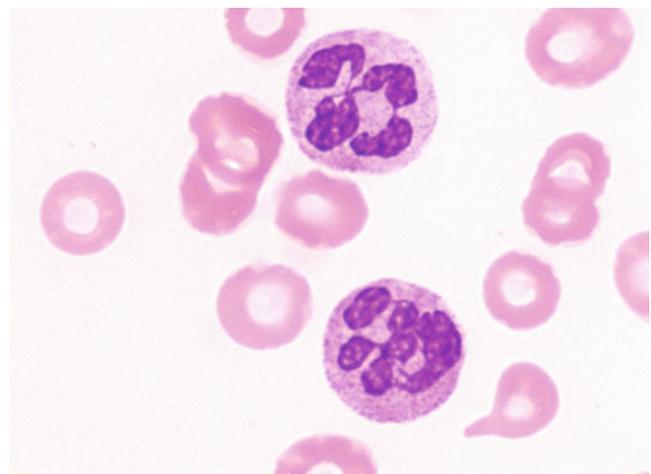
H. Baum

Englischer Begriff giant cells

Definition Abnorm große Zellen der Hämatopoese aufgrund von Reifungsstörungen.

Beschreibung Gegenüber der Norm vergrößerte Zellen der Hämatopoese werden als Riesenformen (Riesenmetamyelozyten, Riesenstabskernige, Riesensegmentkernige, ► **Riesenerythroblast**) bezeichnet. Zusätzlich ist in diesen Zellen das ► **Kernchromatin** oft lockerer als in den normal reifen Zellen.

Die Abbildung zeigt 2 Riesenformen der neutrophilen Granulozyten (1000×, May-Giemsa-Grünwald-Färbung):



Ihr Nachweis im Knochenmark und peripherem Blut ist ein Hinweis auf eine gestörte Zellreifung und -teilung. Ursächlich kommen in erster Linie ein Mangel an ▶ **Vitamin B₁₂** oder ▶ **Folsäure**, aber auch myeloproliferative Erkrankungen infrage. Beim Nachweis von Riesenerthroblasten ist an eine Infektion mit dem Parvovirus B19 zu denken.

Riesenmetamyelozyten

▶ **Riesenformen**

Riesenstabkernige

▶ **Riesenformen**

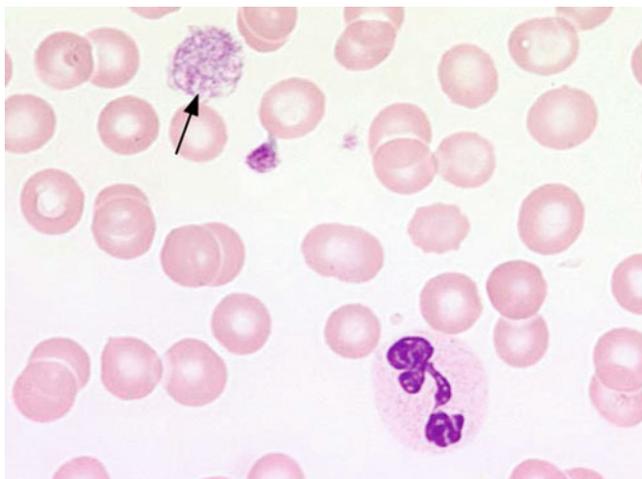
Riesenthrombozyten

H. Baum

Englischer Begriff giant thrombocytes

Definition Abnorm großer Thrombozyt.

Beschreibung Riesenthrombozyten sind abnorm große ▶ **Thrombozyten** mit einem Volumen von ca. >20 fl (s. Abbildung; *Pfeil*):



Der Nachweis von Riesenthrombozyten ist ein unspezifischer Hinweis auf eine gestörte Thrombopoese, wobei häufig auch die Funktion dieser Riesenthrombozyten gestört ist. Beim Nachweis von Riesenthrombozyten in der morphologi-

schen Differenzierung muss darauf geachtet werden, dass die automatisierte Thrombozytenzählung falsch niedrig sein kann, da diese fälschlicherweise als ▶ **Erythrozyten** gezählt werden. Differenzialdiagnostisch muss die seltene ▶ **May-Hegglin-Anomalie** abgegrenzt werden, eine genetisch bedingte Variante aus Thrombozytopenie mit Riesenthrombozyten und typischen intrazytoplasmatischen bläulichen Einschlüssen in den neutrophilen Granulozyten.

Rift-Valley-Fieber-Viren

W. Stöcker

Englischer Begriff Rift Valley fever virus

Beschreibung des Erregers Familie: *Bunyaviridae*; Gattung: *Phlebovirus*; Spezies: *Rift-Valley-Fieber-Virus*. Minusstrang-RNA-Genom, behüllt, 80–120 nm Durchmesser.

Erkrankungen Rift-Valley-Fieber.

Verbreitung: Afrika, Arabische Halbinsel.

Vektoren: Stechmücken (*Aedes*- und *Culex*-Arten, Sandfliegen).

Wirte: Wiederkäuer (Rinder, Schafe), Nagetiere, Mensch (Risikogruppen: in der Landwirtschaft oder in Schlachthöfen tätige Personen – Gefahr durch Aerosole).

Übertragung auch direkt durch Kontakt mit Körperflüssigkeiten oder Gewebe infizierter Tiere möglich.

Klinik: plötzlich auftretendes hohes Fieber und grippeähnliche Symptomatik. In 1 % der Fälle: Hämorrhagien und Hepatitis, selten Meningoenzephalitis, mit jeweils hoher Letalität; als Spätkomplikation Uveo-Retinopathie.

Therapie und Prophylaxe: bisher nur symptomatische Behandlung möglich; es gibt in der Humanmedizin (noch) keine Schutzimpfung. Prävention von Mückenstichen, Bekämpfung der Vektoren, Vermeidung des Kontaktes mit infizierten Tieren. Schutzimpfung der Nutztiere.

Analytik Das Arbeiten mit dem Erreger erfordert ein Laboratorium der Sicherheitsklasse 3.

Direktnachweis des Virus in Blut oder Gewebe mittels RT-PCR (▶ **Polymerase-Kettenreaktion**) oder Virusanzucht in Zellkultur. Serologie: Nachweis spezifischer Antikörper (IgG, IgM) durch indirekte Immunfluoreszenz (▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**), ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)**, Hämagglutinationshemmtest, Komplementbindungsreaktion (veraltet) und Western Blot (▶ **Immunblot**).

Untersuchungsmaterial – Probenstabilität Direktnachweis: untersucht werden Blut und Gewebeprobe. Sie sollten

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 Zur vollständigen Diagnostik gehört der Nachweis sowohl von Virusbestandteilen als auch spezifischer Antikörper – in bestimmten Krankheitsphasen lässt sich nur mit einem der beiden diagnostischen Prinzipien das Vorliegen einer spezifischen Infektion beweisen. Die Vermehrung in Zellkultur und die sich anschließende positive spezifische Immunreaktion ebenso wie eine positive PCR beweisen die Anwesenheit der Viren. Im negativen Fall kann die Infektion aber nicht ausgeschlossen werden, insbesondere da der Organismus bereits innerhalb weniger Tage spezifische Antikörper bildet, die das Virus neutralisieren.

Der Direktnachweis ist während der ersten 2–7 Krankheitstage möglich. Spezifisches IgM, das bereits ab dem 2.–4. Tag gebildet wird, lässt sich durch indirekte Immunfluoreszenz zuverlässig nachweisen. Sein Maximum erreicht das IgM etwa 2 Wochen nach Einsetzen der Krankheitssymptome, es bleibt 2–6 Monate lang präsent. Spezifisches IgG erscheint bei Infektion nicht vor dem 9. Krankheitstag. In Zweifelsfällen ist ein signifikanter Anstieg des spezifischen IgG-Titers innerhalb von 2 Wochen ein eindeutiges Zeichen einer frischen Infektion.

Differenzialdiagnosen: andere Virus-bedingte hämorrhagische Fieber (hämorrhagisches Krim-Kongo-, Dengue-, Ebola-, Marburg-, Lassa-Fieber), sonstige Infektionen, die mit hämorrhagischen Manifestationen einhergehen können (Rickettsiosen, Leptospirosen, Läusefieber, Malaria, Meningokokken-Infektionen).

Durch die Verordnung zur Anpassung der Meldepflichten nach dem Infektionsschutzgesetz an die epidemische Lage (IfSG-Meldepflicht-Anpassungsverordnung), die am 01.05.2016 in Kraft getreten ist, wurde die Meldepflicht für Labore nach § 7 Abs. 1 Satz 1 Infektionsschutzgesetz (IfSG) auf den direkten oder indirekten Nachweis von ► [Chikungunya-Viren](#), ► [Dengue-Viren](#), ► [West-Nil-Fiebertoren](#), ► [Zika-Viren](#) und sonstige Arboviren ausgedehnt, soweit der Nachweis eine akute Infektion anzeigt. Darüber hinaus können allgemeine nicht erreger- oder krankheitsspezifische Meldepflichten bestehen.

Literatur

Bird BH, Ksiazek TG, Nichol ST, Maclachlan NJ (2009) Rift Valley fever virus. J Am Vet Med Assoc 234(7):883–893

Flick R, Bouloy M (2005) Rift Valley fever virus. Curr Mol Med 5(8):827–834

World Health Organization (2008) Rift Valley fever fact sheet. Wkly Epidemiol Rec 83(2):17–22

RiLiBÄK

► [Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen](#)

Ringelröteln

► [Parvo-Viren](#)

Ringsideroblasten

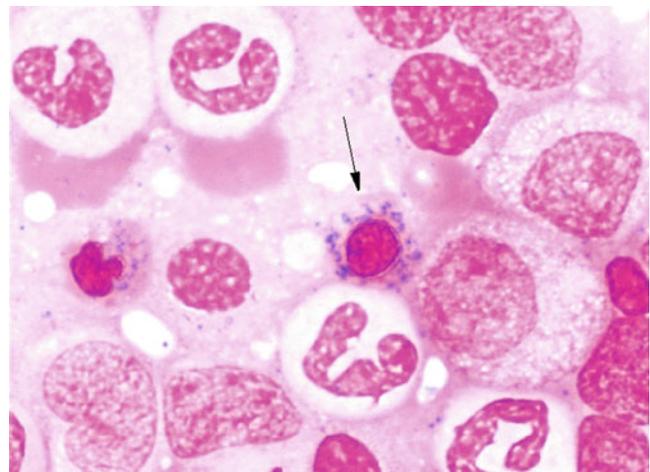
H. Baum

Englischer Begriff ring sideroblast

Definition Kernhaltige erythrozytäre Vorstufe mit in der Berlinerblau-Färbung nachweisbaren Siderosomen, die den Kern mindestens zu einem Drittel oder ringförmig umgeben.

Beschreibung Ringsideroblasten sind kernhaltige erythropoetische Vorstufen, bei denen in der ► [Berlinerblau-Reaktion](#) meist etwa 10–15 eisenhaltige Körperchen (Siderosomen) nachweisbar sind. Dabei liegen diese Siderosomen mindestens zu einem Drittel oder vollständig kreisförmig um den Kern der Zelle.

Die Abbildung zeigt einen Ringsideroblasten (*Pfeil*) mit typischer ringförmiger Lagerung der Siderosomen um den Zellkern (1000×, Berlinerblau-Färbung):



Der Nachweis von Ringsideroblasten ist ein Hinweis auf eine gestörte Erythropoese, wobei in erster Linie an eine refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS) zu denken ist. Seltener sind hereditäre (Thalassämien) oder exogene (Ethylismus, Bleiintoxikation) Erkrankungen Ursache für das Vorkommen von Ringsideroblasten.

Literatur

Löffler H, Rastetter J (1999) Atlas der klinischen Hämatologie, 5. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 10–11

Ringversuch

G. Schumann

Englischer Begriff interlaboratory survey; ring trial

Definition Ringversuch ist eine – wenn möglich, statistisch geplante – externe Genauigkeitskontrolle, bei der ein Versuchsleiter Kontrollmaterial unter Angabe der zu bestimmenden Messgröße oder Messgrößen, jedoch ohne Angabe der Zielwerte, an die teilnehmenden Laboratorien verteilt und die vom Laboratorium mitgeteilten Untersuchungsergebnisse bewertet (DIN 58936-2).

Beschreibung Ringversuche sind in der neuen RiliBÄK (► [Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen](#)) für einige Messgrößen vierteljährlich vorgeschrieben.

Zur Durchführung erhalten klinisch-chemische Laboratorien Abfüllungen derselben Kontrollprobe zwecks Analyse der vereinbarten Analyte. Die Analysenergebnisse und die dazu angewandten Methoden werden dem Versuchsleiter zur statistischen Auswertung übermittelt. Abhängig von der Versuchsanordnung können kurzfristige und langfristige Ringversuche unterschieden werden. Während kurzfristige Ringversuche durch Einfachbestimmungen der in den Ringversuch eingeschlossenen Bestandteile in einer Analysenserie charakterisiert sind, werden im Rahmen langfristiger Ringversuche Abfüllungen derselben Kontrollprobe an mindestens 10 verschiedenen Werktagen analysiert. Jede Sollwertermittlung in Richtigkeitskontrollproben ist ein solcher langfristiger Ringversuch.

Literatur

Qualitätsmanagement in der Laboratoriumsmedizin (2001) Teil 2: Begriffe zur Qualität und Anwendung von Untersuchungsverfahren. DIN 58936-2, 4.5.1. Beuth-Verlag, Berlin
Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (2014) Dtsch Arztebl 111:A1583–A1618

Ringversuchsorganisation

G. Schumann

Englischer Begriff Organisation for external quality assurance programs (EQAS)

Definition Eine institutionelle Organisation, die Ringversuche (s. ► [Ringversuch](#)) organisiert.

Beschreibung Die Anforderungen an Ringversuchsorganisationen wurden in einer Euronorm festgelegt. Es gibt nationale und internationale Ringversuchsorganisationen, die von Fachgesellschaften oder der Industrie initiiert und unterstützt werden. In Deutschland hat die Bundesärztekammer die Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) und INSTAND als Referenzinstitutionen zur Durchführung der Ringversuche bestellt. Die Teilnahme an diesen Ringversuchen ist gesetzlich vorgeschrieben.

Literatur

Verwendung externer Qualitätssicherungsprogramme zur Bewertung von Untersuchungsverfahren in der In-vitro-Diagnostik (2004) DIN EN 14136, S 4–5. Beuth-Verlag, Berlin

Risikoindex

K. J. Lackner und D. Peetz

Englischer Begriff risk-score

Definition Risikoindex ist ein allgemeiner Begriff, der die Beziehung zwischen einer Variablen, häufig aus einer Gruppe von Risikofaktoren zusammengesetzt, und dem Risiko für eine bestimmte Erkrankung beschreibt.

Beschreibung Klinisch-diagnostisch wird der Begriff des Risikoindex häufig im Zusammenhang mit den Lipoproteinen verwendet und gibt dort das Verhältnis von Gesamtcholesterin bzw. LDL-Cholesterin zu HDL-Cholesterin an. Aufgrund der inversen Korrelation von HDL-Cholesterin mit dem kardiovaskulären Risiko wird von verschiedenen Autoren die Verwendung dieses Quotienten zur Risikoabschätzung empfohlen. Ein allgemein anerkannter Zielwert existiert nicht. Meist wird für LDL-/HDL-Cholesterin ein Wert <2,5–3,0 als wünschenswert angegeben. Im Gegensatz zum LDL-Cholesterin hat dieser Risikoindex keinen Eingang in die Empfehlungen der verschiedenen Fachgesellschaften gefunden.

Risk of ovarian malignancy algorithm

S. Holdenrieder

Synonym(e) ROMA

Definition Der ROMA-Index kombiniert die Aussagekraft der Marker ▶ [Carbohydrate antigen 125](#) (CA 125) und „human epididymis 4“ (HE4) zu einem ▶ [Risikoindex](#) für das Vorliegen eines Ovarialkarzinoms. Beide Marker haben eine zueinander additive Sensitivität (▶ [Sensitivität, diagnostische](#)).

HE4 ist zudem seltener bei differenzialdiagnostisch relevanten benignen gynäkologischen Erkrankungen erhöht, was zu einer höheren Spezifität v. a. bei prämenopausalen Frauen beiträgt. Der ROMA berechnet sich für prä- und postmenopausale Frauen verschieden:

- Prämenopausal:

$$PI = -12,0 + 2,38 \times \ln(\text{HE4}) + 0,0626 \times \ln(\text{CA 125}).$$

- Postmenopausal:

$$PI = -8,09 + 1,04 \times \ln(\text{HE4}) + 0,732 \times \ln(\text{CA 125}).$$

Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Ovarialkarzinoms ist dann:

$$\text{ROMA - Wert (\%)} = \exp(PI) / [1 + \exp(PI)] \times 100$$

Hierbei werden je nach Testhersteller unterschiedliche Grenzwerte für die Risikostratifizierung angegeben.

Diagnostische Wertigkeit Risikostratifizierung, Differenzialdiagnose.

Literatur

Moore RG et al (2008) *Gynecol Oncol* 108:402–408
Moore RG et al (2010) *Am J Obstet Gynecol* 203(228):e1–e6

Ristocetin-Cofaktor

- ▶ [Von-Willebrand-Faktor](#)

Ristocetin-induzierte Thrombozyten-Aggregation (RIPA)

- ▶ [Von-Willebrand-Faktor](#)

Rivalta-Test

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) Trübungstest nach Rivalta

Englischer Begriff Rivalta's test

Definition Nach dem italienischen Pathologen Fabio Rivalta (1867–1959) benannter, geeigneter, einfacher, qualitativer, jedoch unspezifischer und daher heute nicht mehr gebräuchlicher Test zur Differenzierung einer Punktionsflüssigkeit aus einer Körperhöhle (z. B. Herzbeutel, Pleura- und Peritonealraum) in ein ▶ [Transsudat](#) und ▶ [Exsudat](#).

Beschreibung Nach Zugabe eines Tropfen Punktionsflüssigkeit zu etwa 10 mL verdünnter Essigsäure (1 Tropfen konzentrierte Essigsäure in ca. 15 mL Wasser) ergibt sich bei positivem Testausfall eine opaleszierende, zigarettenrauchähnliche Trübung (Proteinfällung), bei negativem Ausfall bleibt die Flüssigkeit klar. Der Test liefert eine grob-orientierende Differenzierung pathologischer Flüssigkeitsansammlungen in Körperhöhlen in Transsudate (≤ 30 g/L Protein) und Exsudate (> 30 g/L Protein), kann jedoch eine quantitative Proteinbestimmung nicht ersetzen. Exsudate sind Rivalta-positiv, Transsudate hingegen Rivalta-negativ. Letztere stellen Ultrafiltrate des Plasmas infolge von Hämozirkulationsstörungen (z. B. Stauungen) und/oder Abnahme des onkotischen Drucks (▶ [Kolloidosmotischer Druck](#)) des Plasmas (z. B. starke Hypalbuminämie) dar. Exsudate sind durch entzündliche Permeabilitäts erhöhungen der Endothelzellbarriere hervorgerufene Plasmaextravasationen.

Literatur

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

RKI

- ▶ [Robert Koch-Institut](#)

R-Koeffizient

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

Englischer Begriff R-coefficient

Definition Der R-Koeffizient ist ein Maß für die Reliabilität quantitativer Messungen.

Beschreibung Der R-Koeffizient lässt sich berechnen durch

$$R = 1 - \frac{\text{beobachtete Nichtübereinstimmung}}{\text{erwartete Nichtübereinstimmung}}$$

Dabei ist die beobachtete Nichtübereinstimmung die Varianz der Differenzen zwischen wiederholten Beobachtungen

$$\frac{\sum (\text{Differenzen})^2}{2n}$$

und die erwartete Nichtübereinstimmung die Gesamtvarianz aller Messungen. Der R-Koeffizient variiert zwischen 0 (keine Reliabilität) und 1. Der R-Koeffizient hängt von der ▶ **Variabilität** der Messungen in der ▶ **Stichprobe** ab. Weist eine Messung wenig Variabilität in einer Population auf, so wird man eine geringe Reliabilität kaum akzeptieren. Ein anderes Maß für die Reliabilität ist der Intraklass-Korrelationskoeffizient (▶ **Korrelationskoeffizient**, **Intraklass-**).

Literatur

Pereira-Maxwell F (1998) A–Z of medical statistics. Arnold, London

RM

- ▶ [Referenzmaterial](#)

RNA-Blockierung

- ▶ [Capping](#)

RNA blot

- ▶ [Northern blot](#)

RNA-Polymerase-Antikörper

- ▶ [Autoantikörper gegen Nukleoli](#)

RNAs ohne Aminosäure-kodierende Funktion

- ▶ [Nicht-kodierende RNA](#)

RNase 3

- ▶ [Eosinophiles kationisches Protein](#)

RNA-Synthese

- ▶ [Transkription](#)

RNS

- ▶ [Reaktive Stickstoffspezies](#)

Ro52-Antikörper

- ▶ [Autoantikörper gegen SS-A](#)

Ro60-Antikörper

- ▶ [Autoantikörper gegen SS-A](#)

Robert Koch-Institut

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [RKI](#)

Englischer Begriff Robert Koch-Institute

Definition Das nach dem deutschen Mikrobiologen Robert Koch (▶ [Koch](#), [Robert](#)) benannte Institut ist die zentrale

Forschungs- und Referenzeinrichtung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) auf dem Gebiet der biometrischen Wissenschaften, insbesondere der Infektionskrankheiten, und hat den Auftrag, sowohl das Auftreten von Krankheiten und relevanter Gesundheitsgefahren in der Bevölkerung zu beobachten als auch erforderliche Maßnahmen zum wirkungsvollen Schutz der Bevölkerung zu entwickeln und wissenschaftlich zu begründen.

Beschreibung Das RKI hat folgenden Zuständigkeiten:

- Maßnahmenorientierte Analyse gesundheitsbezogener Daten
- Referenzeinrichtung des BMG für Qualitätskriterien und Verfahrensstandards in der Gentechnologie und Umweltmedizin
- Zentrale Einrichtung des BMG im Bereich des öffentlichen Gesundheitswesens

Der Auftrag des RKI umfasst die Beobachtung des Auftretens von Krankheiten oder anderer relevanter Gesundheitsgefahren in der Bevölkerung und die Entwicklung erforderlicher Maßnahmen zum wirkungsvollen Schutz der Bevölkerung, z. B. diagnostischer, experimenteller oder epidemiologischer Methoden. Diesen Aufgaben entsprechend verfügt das RKI u. a. über Abteilungen für Infektionskrankheiten, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung, Infektionsepidemiologie, Biologische Sicherheit und Gentechnologie.

Das RKI unterhält eine umfangreiche, themenbezogene Bibliothek, die nach Anmeldung auch externen Nutzern zur Verfügung steht. Robert Koch, der das Institut seit seiner Gründung 1891–1904 geleitet hat, ist in einem für ihn geschaffenen Mausoleum beigesetzt. Am 04.12.1910 wurde die kupferne Urne mit der Asche Robert Kochs in das Mauerwerk des Mausoleums eingefügt. Ein angeschlossenes Museum ist dem Werk und Wirken Robert Kochs gewidmet und kann nach Anmeldung besichtigt werden (Tel. 030 1875 2678).

Adresse:

Robert Koch-Institut Nordufer 20, 13353 Berlin Postfach 650261D-13302 Berlin Tel.: 030 1875 40. Fax: 030 1875 42328. E-Mail: zentrale@rki.de Internet: <http://www.rki.de>

Definition Robotics beschreibt sich wiederholende mechanische Vorgänge unter Verwendung von Robotern, d. h. programmierten Arbeitsabläufen unter Kontrolle elektronischer und computerisierter Programme.

Beschreibung Mithilfe computerisierter mechanischer Analysenstraßen wurden nicht nur analytische, sondern zunehmend auch präanalytische Vorgänge der klinisch-chemischen Befunderstellung Gegenstand der Mechanisierung. Ähnlich wie in der Herstellung von Automobilen oder anderen Prozessen werden Proben kontinuierlich bearbeitet. Dabei unterscheidet man verschiedene Formen des Roboters:

- Kartesianische Roboter können sich im dreidimensionalen Raum bewegen, jedoch nicht um die eigene Achse drehen.
- Zylindrische Roboter erlauben neben Bewegungen im dreidimensionalen Raum zusätzlich die axiale Drehung.
- Kombinierte Roboter können 5 Freiheitsebenen erreichen und sind in der Lage, auch verborgene Plätze im dreidimensionalen Raum zu finden.

Prozesse des Probentransports, der Zentrifugation, der Entfernung und des Wiederaufsetzens von Gefäßverschlüssen und der Pipettiervorgänge sind Gegenstand der Robotics im klinischen Laboratorium geworden, seit M. Sasaki 1988–1990 zeigte, dass alle Vorgänge vom Eingang der Probe bis zur Erstellung des Befunds Gegenstand einer Analysenstraße sein können. Die robotischen Verfahren wurden erfolgreich zur Abarbeitung von serologischen, klinisch-chemischen, Blutgruppenanalysen einschließlich Kreuzproben und Hormonanalysen verwendet.

Die zunächst weltweit positive Reaktion auf diese dritte Generation der Laborautomatisierung wich inzwischen der Erkenntnis, dass die Anwendung komplexer mechanischer Straßen auf Laboratorien mit sehr hoher Durchsatzrate beschränkt bleiben, wenn ein wirtschaftlich und qualitativ sinnvoller Einsatz gewährleistet werden soll. Die Erkenntnisse nützen vor allem im Bereich der präanalytischen Labororganisation, Verwaltung großer Konserven- und Probenmengen sowie der Zusammenführung bisher getrennt arbeitender Laborbereiche wie Hämostaseologie und Klinische Chemie, Immunologie und Klinische Chemie etc.

Literatur

- Hoffmann G (1998a) Integrierte Automationssysteme. Die dritte Generation der Laborsysteme. Videofilm Grafrath, Trillium GmbH
 Hoffmann G (1998b) Concepts for the third generation of laboratory systems. Clin Chim Acta 278:203–216
 Sasaki M, Ogura K (1990) A fully robotic assay for human hormone analysis. Clin Chem 36:1567–1571

Robotics

W. G. Guder

Englischer Begriff robotics

Robustheit eines Messverfahrens

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff robustness of a measurement procedure

Definition Fähigkeiten einer Methode, den interessierenden Analyten zuverlässig zu bestimmen, auch wenn die Anforderungen an das Messverfahren insgesamt technisch einfach gehalten sind und es bei der Durchführung der Methode zu leichten Abweichungen kommt.

Literatur

Gaus W, Muche R (2013) Medizinische Statistik: Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe. Schattauer Verlag, Stuttgart, S 135

Rochalimaea

► [Bartonella](#)

Rocket-Immunelektrophorese nach Laurell

► [Elektroimmundiffusion](#)

ROC-Kurve

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

Synonym(e) [Receiver-Operating-Charakteristik-Kurve](#)

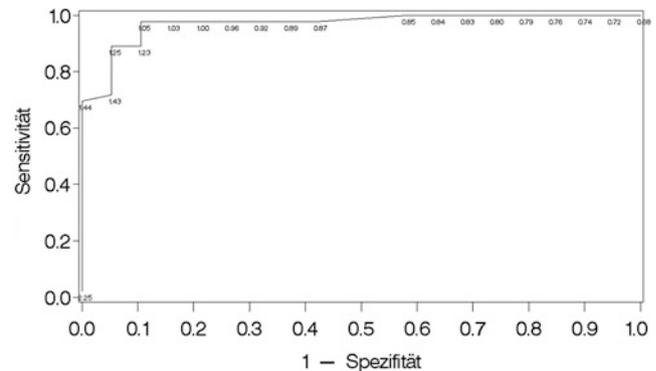
Englischer Begriff receiver-operating characteristic curve; ROC curve

Definition Die ROC-Kurve beschreibt den Zusammenhang zwischen den richtig-positiven Fällen unter den Erkrankten und den falsch-positiven Fällen unter den Gesunden.

Beschreibung Die ROC-Kurve (s. Abbildung) resultiert aus der Betrachtung mehrerer Paare von Sensitivität (► [Sensitivität, diagnostische](#)) und Spezifität (► [Spezifität, diagnostische](#)),

die sich durch Variation des Schwellenwertes (► [Schwellenwert der ROC](#)) ergeben.

Skizze einer ROC-Kurve:



In einem (x,y)-Koordinatensystem wird die Sensitivität (y) gegen 1-Spezifität (x) aufgetragen. Offensichtlich verläuft die Kurve in einem Quadrat, das durch die Wertepaare (0,0) und (1,1) begrenzt ist. Sprechen hohe Werte für die Erkrankung, diskriminiert ein Test (► [Test, diagnostischer](#)) perfekt, wenn seine ROC-Kurve entlang der linken und oberen Seite des Quadrats verläuft. Eine Kurve eines vollständig uninformativen Tests hingegen verläuft entlang der Winkelhalbierenden. Die ROC-Kurve wird, wenn sie direkt aus den Daten ermittelt wird, als Treppenfunktion dargestellt. Dies ist immer dann zulässig, wenn keiner der Schwellenwerte zugleich als Messwert unter den Erkrankten und unter den Gesunden auftritt (Bindung). Liegt ein solcher Fall vor, wird zwischen den benachbarten Wertepaaren von Sensitivität und Spezifität interpoliert. Alternativ werden auch statistische Modelle (► [Modell, statistisches](#)) zur Anpassung an die Wertepaare von Sensitivität und Spezifität verwendet, sodass sich eine geglättete Kurve ergibt (► [Regression, logistische](#), s. a. ► [AUC](#)).

Die ROC-Kurve ist besonders hilfreich für den Vergleich mehrerer diagnostischer Tests. Liegt eine ROC-Kurve vollständig oberhalb einer anderen Kurve, impliziert dies eine bessere globale Leistungsfähigkeit.

Literatur

Altmann DG, Bland JM (1994) Statistical notes: diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots. *BMJ* 309:188

Zweig MH, Campbell G (1993) Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 39:561–577

Rodentizide

► [Pestizide](#)

Rodgers: Rg, Rga, C4B

- ▶ Chido/Rodgers-Blutgruppensystem

Rodgers-(Rg^a-)Antigen

- ▶ Chido/Rodgers-Blutgruppensystem

Röhrchen zur Blutentnahme

- ▶ Probenröhrchen

Röhrchen zur Thrombozytenstabilisierung

- ▶ CTAD-Röhrchen

Röhrchen-Agglutinationstest

- ▶ Röhrchentest

Röhrchentest

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

Synonym(e) Röhrchen-Agglutinationstest; Schütteltest

Englischer Begriff tube test

Definition Der Röhrchentest ist eine klassische Technik zur makroskopischen Präsentation einer erythrozytären Agglutinationsreaktion in der immunhämatologischen Diagnostik. Er wird in kleinen durchsichtigen Glasröhrchen, die dem Test den Namen gegeben haben, durchgeführt und vor allem bei manuellen Methoden der ▶ **Blutgruppenbestimmung**, des Antikörpersuchtestes (s. ▶ **Antikörpersuchtest**) und der ▶ **Antikörperdifferenzierung** eingesetzt.

Beschreibung Funktion: Die Agglutinationsreaktion des Röhrchentests erfolgt meist methodenabhängig im direkten oder indirekten Antihumanglobulintest. Die Agglutinationsstärken werden in der Regel als semiquantitatives Ergebnis in folgender Graduierung angegeben:

- Negativ: – oder 0
- Diskret positiv: (+) oder 0–1
- Schwach positiv: + oder 1
- Deutlich positiv: ++ oder 2
- Stark positiv: +++ oder 3
- Maximal positiv: ++++ oder 4

Methode: 1–2 Tropfen eines zu untersuchenden Serums/ Plasmas werden zu einem Tropfen Erythrozytensuspension (3–5 % in physiologischer Kochsalzlösung) hinzugefügt und gemischt. Je nach Antikörperavidität (▶ **Avidität**) ist eine Agglutinationsreaktion sofort, nach kurzer (5–10 min), längerer (30 min) Inkubation oder nach Zugabe von Antihumanglobulin nachweisbar. Beim Röhrchentest lassen sich die Reaktionen durch kurzes Zentrifugieren (150 g, 30 s) und anschließendes vorsichtiges Aufschütteln verstärken.

Ein negativ ausgefallener indirekter Antihumanglobulintest (indirekter Coombs-Test) ist bei Durchführung im Röhrchentest mithilfe von antikörperbeladenen Testerythrozyten (Coombs-Kontrollzellen) zu überprüfen. Diese Coombs-Kontrollzellen gehören in der Regel der ▶ **Blutgruppe** 0 an und dienen der Überprüfung der Wirksamkeit vom ▶ **Anti-globulinserum**. Ein initial negatives Ergebnis ist daher erst dann bestätigt, wenn im Reaktionsgemisch nach Zugabe der Coombs-Kontrollzellen eine Agglutination nachweisbar ist. Für die Qualitätssicherung der serologischen Nachweismethoden von erythrozytären Antigenen und Antikörpern sind die Richtlinien der Bundesärztekammer rechtlich verbindlich.

Der Röhrchentest zur Darstellung einer Agglutinationsreaktion wird heute meist von anderen Techniken wie Festphasennimmungsglobulintest (▶ **Festphasenextraktion**), ▶ **Säulenagglutinations-Test** und Mikrotiterplattentest (s. ▶ **Mikrotiterplatte**) abgelöst. Diese Verfahren bieten hinsichtlich Mechanisierbarkeit, Sensitivität (▶ **Sensitivität, diagnostische**) und Spezifität (▶ **Spezifität, analytische**) Vorteile.

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, Zimmermann 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

ROMA

- ▶ [Risk of ovarian malignancy algorithm](#)

Romanowsky, Dimitri

H. Baum

Lebensdaten Russischer Arzt, geboren 1861, gestorben 1921.

Verdienste Romanowsky entwickelte im Jahr 1891 in St. Petersburg eine neue Färbetechnik mit einer Mixtur aus Eosin Y und Methylenblau (Romanowsky-Färbung). Durch Weiterentwicklung dieser Methode entstanden die Färbungen nach Wright, Leishman und Giemsa (▶ [Giemsa-Lösung](#)).

Romanowsky-Giemsa-Lösung

- ▶ [Giemsa-Lösung](#)

ROS

- ▶ [Reaktive Sauerstoffspezies](#)

Rosenbach-Gmelin-Test

- ▶ [Gmelin-Probe](#)

Rosenthal-Faktor

- ▶ [Gerinnungsfaktor XI](#)

Rosin-Iodprobe

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [Iodprobe nach Rosin](#)

Englischer Begriff Rosin's test

Definition Heute nicht mehr gebräuchlicher, einfacher Test zum Nachweis von Bilirubin im Urin.

Beschreibung Bei der von dem deutschen Internisten Heinrich Rosin (1863–1934) entwickelten Nachweisreaktion werden 3 mL frischer Urin im Reagenzglas vorsichtig mit 1 %iger alkoholischer Iodlösung überschichtet. Bei positivem Ergebnis bildet sich an der Berührungsfläche beider Flüssigkeiten ein grüner Ring, der auf die Oxidation von ▶ [Bilirubin](#) zu ▶ [Biliverdin](#) durch Iod zurückzuführen ist (s. a. ▶ [Fouchet-Test](#)).

Literatur

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

Rosner-Index

- ▶ [Kaolin Clotting Time](#)

Ro/SS-A-Antikörper

- ▶ [Autoantikörper gegen SS-A](#)

Ross-River-Viren (RRV)

W. Stöcker

Englischer Begriff Ross River virus

Beschreibung des Erregers Familie: *Togaviridae*; Gattung: *Alphavirus*; Art: Ross-River-Virus. Plusstrang-RNA-Genom, behüllt, 60–70 nm Durchmesser; enge Verwandtschaft zu Barmah-Forest-Viren.

Erkrankungen Vorkommen: Australien.

Vektoren: Stechmücken (*Aedes* spp., insbesondere *Aedes vigilax*, *Culex* spp., z. B. *Culex annulirostris*).

Wirte: Menschen; Wallabys und die australische Rattenart *Rattus colletti* dienen vermutlich als Virusreservoir.

Klinik: endemische Polyarthrit; mit etwa 5000 Registrierungen pro Jahr gilt die RRV-Infektion als bedeutendste arbovirale Infektionskrankheit in Australien. Nach einer Inkuba-

tionszeit von 7–9 Tagen können Fieber, Arthralgie, häufig mit Arthritis, Myalgie, Hautausschlag und Lethargie auftreten; häufiger als bei BFV-(Barmah-Forest-Virus-)Infektionen persistieren Arthralgie und Myalgie für länger als 6 Monate.

Analytik Direktnachweis: Virusisolation oder Nachweis viraler RNA durch RT-PCR (Polymerase-Kettenreaktion).

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

Probenmaterial Direktnachweis: Blut und Blutbestandteile, Gewebe. 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 Die Anamnese, insbesondere Informationen über längere Aufenthalte in Endemiegebieten ist wichtig. Der direkte Virusnachweis ist grundsätzlich möglich, serologische Tests zum Nachweis von Antikörpern sind jedoch vorzuziehen. Zu Beginn der Symptomatik sind spezifische IgM-Antikörper bei der Mehrzahl der Patienten vorhanden. Ein gegenüber der ersten Probe gemessener signifikanter Anstieg des Anti-RRV-IgG-Titers in einer zweiten Serumprobe (Abstand zwischen den Blutentnahmen ca. 2 Wochen) gilt als sicherer Beleg für die Infektion. Kreuzreaktivitäten mit Antikörpern gegen koendemische Alphaviren sind möglich.

Literatur

- Dobler G, Aspöck H (2010) Durch Stechmücken übertragene Arboviren als Erreger von Infektionen des Menschen. In: Aspöck H (Hrsg) Krank durch Arthropoden, Denisia 30:501–553
- Jacups SP, Whelan PI, Currie BJ (2008) Ross River virus and Barmah Forest virus infections: a review of history, ecology, and predictive models, with implications for tropical northern Australia. Vector Borne Zoonotic Dis 8(2):283–297
- Robert-Koch-Institut (Hrsg) (2011) Steckbriefe seltener und importierter Infektionskrankheiten. Berlin

Rotationsschwingungen

- Infrarot-Spektrometrie

Rotationsthrombelastographie

- Thrombelastographie

Röteln-Viren

W. Stöcker

Englischer Begriff Rubella virus

Beschreibung des Erregers Familie: *Togaviridae*; Genus: *Rubivirus*.

Erkrankungen Röteln werden durch Tröpfchen übertragen. Etwa 50 % der Ansteckungen im Kindesalter verlaufen asymptomatisch. Im Falle einer Erkrankung kommt es zur Schwellung der nuchalen und retroaurikulären Lymphknoten sowie zu dem Röteln-typischen kleinfleckigen bis makulopapulösen Exanthem, das sich, im Gesicht beginnend, über Körper und Extremitäten ausbreitet und nach 1–3 Tagen wieder verschwindet. Mit einer Häufigkeit von 1:6000 kommt es zu Komplikationen wie Enzephalitis und Arthritis. Röteln während der Schwangerschaft führen je nach Infektionszeitpunkt zu schweren Embryopathien. Bei 90 % der Infektionen in den ersten 12 Schwangerschaftswochen (SSW) kommt es zu Herzmissbildungen, Katarakt, Innenohrschwerhörigkeit und Spontanabort. Bei Infektionen in SSW 11–17 findet man in etwa 20 % der Fälle Einzelmanifestationen. Nach der 20. SSW ist das Risiko einer Embryopathie nur noch gering. Die Seroprävalenz beträgt bei Frauen im gebärfähigen Alter 97 %, die Inzidenz der Röteln-Embryopathie liegt nur noch bei 0,1/100.000.

Präventiv ist eine aktive Immunisierung mit attenuierten Lebendimpfstoffen möglich; sie wird heute in der Regel mit einer simultanen Schutzimpfung gegen Masern, Mumps und Varizellen kombiniert. Die erstmalige Immunisierung erfolgt im Alter von 12–14 Monaten, sie wird nach einem Jahr wiederholt. Auch Knaben sollten gegen Röteln geimpft werden, um die Prävalenz der Röteln einzudämmen.

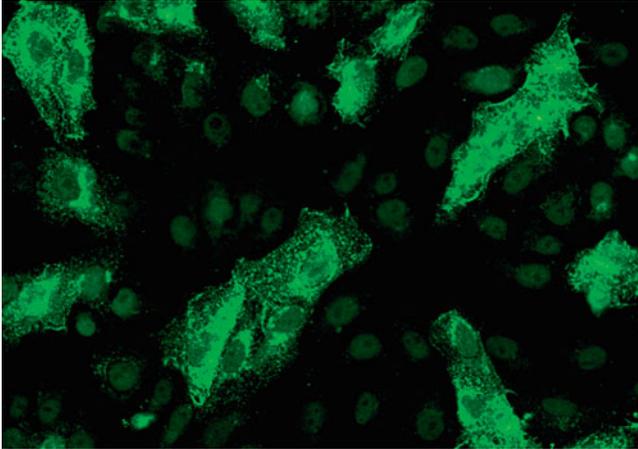
Bei seronegativen Schwangeren bietet sich als postexpositionelle Prophylaxe bis zu 48 Stunden nach Kontakt mit einem Rötelnpatienten die passive Immunisierung durch Gabe eines spezifischen Hyperimmunglobulins an.

Analytik Direktnachweis: Anzucht mittels Zellkultur, worauf die Röteln-Antigene immunzytologisch dargestellt werden. Deutlich schneller verfügbar sind Ergebnisse der Real-Time-PCR (► PCR (Polymerase-Kettenreaktion)), die sich heute weitgehend durchgesetzt hat, besonders bei der invasiven Pränataldiagnostik.

Serologie: Bestimmung postnatale Infektionen und Feststellung der Immunitätslage durch Hämagglutinationshemmtest (HAH), Hämolyse-im-Gel-Test (HiG) oder modernere Testsysteme, mit denen die Immunglobulinklassen der Antikörper identifiziert werden können: indirekte Immunfluoreszenz (► Immunfluoreszenz, indirekte, s. Abbildung) oder

► **Enzymimmunoassay** (u. a. ► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)**, Chemilumineszenz Immunoassays).

Indirekte Immunfluoreszenz: Antikörper gegen Röteln-Viren:



Prinzip des HAH: Im Serum enthaltene Antikörper gegen Röteln-Hämagglutinin verhindern eine Agglutination von Nachweis-(Hühner-)Erythrozyten bei Zugabe des Antigens. Immunität ist anzunehmen ab einem HAH-Titer von 1:32. Der HiG wird heute nur noch selten verwendet. Hier induzieren die Antikörper eines reaktiven Patientenserums die complementabhängige Lyse antigenbeschichteter Erythrozyten. Die Ergebnisse des ELISA werden in internationalen Einheiten (IE) angegeben, ab 15 IE/mL im IgG ist eine Immunität anzunehmen. Blot-Techniken (► **Immunblot**; ► **Immunodot**) ermöglichen eine separate Bestimmung von Antikörpern gegen die Röteln-Glykoproteine E1 und E2: Antikörper gegen das E2-Protein werden erst spät im Verlauf einer Erkrankung gebildet, ihre Anwesenheit schließt eine akute Erkrankung aus.

Spezifische Antikörper der Klasse IgM oder niedrig avide Antikörper der Klasse IgG weisen auf eine akute Infektion hin, ebenso ein IgG-Titeranstieg innerhalb zweier Wochen.

Vor der Bestimmung der spezifischen IgM-Antikörper muss das möglicherweise vorhandene spezifische IgG eliminiert werden, um durch ► **Rheumafaktoren** bedingten falsch positiven Reaktionen zu entgehen oder durch konkurrierendes IgG falsch negative IgM-Reaktionen zu vermeiden. Die Abtrennung erfolgt durch Ultrazentrifugation oder durch Absorption mittels eines IgG-präzipitierenden „RF-Absorbens“.

Untersuchungsmaterial – Probenstabilität Direktnachweis und Kultur: Untersucht werden Fruchtwasser, Chorionzottenbiopsate, Abortmaterial, fetales EDTA-Blut, Liquor, Rachenabstriche, Urin. 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 akuten Rötelninfektion wird abgesichert durch den Nachweis spezifischer Röteln-Antikörper der Klasse IgM und einen signifikanten Anstieg des IgG innerhalb zweier Wochen. Zusätzliche Bedeutung besitzt die Bestimmung der Avidität des spezifischen IgG. Bei Verdacht auf eine Beteiligung des zentralen Nervensystems werden die spezifischen Antikörper und die Gesamtantikörper parallel in Liquor und Serum bestimmt und der spezifische Liquor-Serum-Quotient errechnet. Ein Wert deutlich >1 spricht für eine intrathekale Antikörpersynthese.

Indirekte Immunfluoreszenz und Enzymimmuntests erlauben eine Differenzierung der Immunglobulinklassen. Sie sind daher den HAH- und HiG-Tests vorzuziehen.

EBV- und Parvo-Virus-Infektionen können mit einer rötelnähnlichen Symptomatik verlaufen. Auch andere virale Exantheme (HHV 6, Masern, Parvo-Virus B19) sowie Arzneimittel-exantheme und sonstige allergische Hauterscheinungen müssen gelegentlich serologisch abgegrenzt werden.

Im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge dient die Analytik der Vorbeugung von Röteln-Embryopathien. Sowohl prä- als auch postnatal erlaubt die Kombination aus PCR und Bestimmung des spezifischen IgM sowie der Avidität des spezifischen IgG eine Bestätigung oder den Ausschluss einer kongenitalen Infektion.

Akute Röteln-Erkrankungen sind laut Infektionsschutzgesetz meldepflichtig.

Literatur

- Doerr HW, Gerlich WH (2002) Toga-Viren: Röteln-Virus. In: Medizinische Virologie, 1. Aufl. Thieme, Stuttgart, S 243–250
- Enders G (2005) Mütterliche Infektionen mit dem Risiko der prä- und perinatalen Übertragung – Teil 1. Labormedizinische Aspekte wichtiger Infektionen im Überblick. Gynäkol und Geburtsh 38–46
- Robert-Koch-Institut Berlin. RKI-Ratgeber für Ärzte, 26. Juni 2013. Röteln. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Roeteln.html#doc2394074bodyText9. Zugegriffen am 08.03.2017

Routinemessverfahren

G. Schumann

Englischer Begriff routine measurement procedure

Definition Ein Verfahren mit einer für den Einsatz im medizinischen Laboratorium hinreichenden Zuverlässigkeit und Durchführbarkeit.

Literatur

Management in der Laboratoriumsmedizin (2000) Teil 1: Grundbegriffe. DIN 58936-1, 3.2.2.2. Beuth-Verlag, Berlin

RP (reversed phase)

- ▶ Chromatographie
- ▶ Stationäre Phase

RPFA

- ▶ Ultegra rapid platelet function assay

R-Phycoerythrin

H. Baum

Synonym(e) PE

Englischer Begriff R-phycoerythrin

Definition Fluoreszenzfarbstoff für die Immunphänotypisierung.

Beschreibung R-Phycoerythrin ist ein Fluoreszenzfarbstoff, der durch einen Argonlaser bei 488 nm angeregt werden kann und ein Licht bei 578 nm emittiert. Der Farbstoff kann direkt als ▶ **Fluoreszenz**-Marker oder als erster, absorbierender Fluoreszenzfarbstoff in einem Tandemkonjugat (▶ **Tandemkonjugate**) eingesetzt werden. Verwendet wird R-Phycoerythrin zur Markierung von Antikörpern für die ▶ **Durchflusszytometrie** oder Fluoreszenzspektrometrie (▶ **Fluoreszenzspektrometrie/-spektroskopie**).

Literatur

Raffael A, Nebe T, Valet G (1994) Grundlagen der Durchflusszytometrie. In: Schmitz G, Rothe G (Hrsg) Durchflusszytometrie in der klinischen Zelldiagnostik. Schattauer Verlag, Stuttgart, S 8–12

RPI

- ▶ Retikulozytenproduktionsindex

RPP-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen ribosomale Phosphoproteine

rRNA

- ▶ Ribosomale RNA

RSS

- ▶ Reaktive Stickstoffspezies

rT3

- ▶ Triiodthyronin, reverses

RT-PCR

- ▶ PCR (Polymerase-Kettenreaktion)
- ▶ Reverse Transkriptase-PCR

Rubidium

D. Meißner und T. Arndt

Englischer Begriff rubidium

Definition Rubidium (chemisches Symbol: Rb) ist ein Element der Alkaligruppe des periodischen Systems der Elemente mit der Ordnungszahl 37 und einer relativen Atommasse von 85,4678.

Beschreibung Obwohl das Rubidium weit verbreitet ist und in der Häufigkeit der Elemente an 17. Stelle steht, ist dessen Essenzialität für den Menschen bisher nicht belegt; es ist nicht

geklärt, ob es einen Bedarf für dieses Element gibt. Eine normale Mischkost gewährleistet die ausreichende Zufuhr. Reich an Rubidium sind Kaffee, Schwarzer Tee und Kakao sowie Gemüse (besonders Spargel) und einige Obstarten (Orangen, Kiwi), während tierische und alle stärke- und zuckerreichen Lebensmittel rubidiumarm sind.

Im Tierversuch dagegen wurde gezeigt, dass ein Rubidiummangel die Trächtigkeit negativ beeinflusst (Fehl- und Frühgeburten). Als Alkalimetall kann es wegen seiner Ähnlichkeit mit Elementen der I. Hauptgruppe in biochemischen Strukturen das ► [Kalium](#) ersetzen, jedoch ohne dessen Funktionen zu übernehmen, und dem ► [Lithium](#) vergleichbare pharmakologische Wirkungen zu entwickeln. Es wirkt im ZNS und hat Einfluss auf ► [Neurotransmitter](#). In zahlreichen Versuchen wurde es als Antidepressivum eingesetzt und zur Behandlung manisch depressiver und später auch schizophrener Patienten angewendet. Weitere Berichte gibt es über die Anwendung als Schmerz- und als Beruhigungsmittel sowie bei Herzrhythmusstörungen und in der Krebstherapie.

Literatur

Angelow L (2001) Die biologische Bedeutung des Rubidiums in der Nahrungskette von Pflanze, Tier und Mensch. In: Reichlmayr-Lais AM, Windisch W (Hrsg) Spurenelemente. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S 115–134

Rückführbarkeit, metrologische

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) [Messtechnische Rückführbarkeit](#)

Englischer Begriff metrological traceability

Definition Eigenschaft eines Messergebnisses (s. ► [Messergebnis](#)), wobei das Ergebnis durch eine dokumentierte, ununterbrochene Kette von Kalibrierungen (s. ► [Kalibrierung](#)), von denen jede zur ► [Messunsicherheit](#) beiträgt, auf eine Referenz bezogen werden kann (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

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

Rückführungskette, metrologische

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) [Messtechnische Rückführungskette](#)

Englischer Begriff metrological traceability chain; traceability chain

Definition Folge von Normalen (s. ► [Normal](#)) und Kalibrierungen (s. ► [Kalibrierung](#)), die verwendet wird, um ein ► [Messergebnis](#) auf eine Referenz zu beziehen.

Literatur

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

Rückverfolgbarkeit

► [Rückführbarkeit, metrologische](#)

Ruhemanns Violett

► [Ninhydrin](#)

Rumack- und Peterson-Nomogramm

► [Paracetamol](#)

Russel Viper Venom

T. Stief

Synonym(e) [RVV](#)

Englischer Begriff Russell's viper venom

Definition Das Gift der Kettenviper (*Daboia russelii*) enthält 2 gut charakterisierte Enzyme, die die Gerinnungsfaktoren X (F10) und V (F5) spezifisch aktivieren können.

Beschreibung Das Gift der Kettenviper enthält 2 Proteine, RVV-10 (RVV-X) und RVV-5 (RVV-V), die menschliches Plasma durch Aktivierung von F10 und F5 gerinnen lassen. RVV-5 (2 Isoformen, RVV-5 α , RVV-5 γ , Glykoproteine, Molmasse: ca. 26 kDa) ist eine ▶ **Thrombin-ähnliche Serinprotease**, die im Gegensatz zu Thrombin den ▶ **Gerinnungsfaktor V** nur an einer der 3 Thrombinspaltstellen (Arg1545) spaltet, wodurch eine schwere und eine leichte Kette des F5a entsteht.

RVV-10 ist ein Dimer aus 2 Polypeptidketten (ca. 59 kDa und ca. 19 kDa). Im Gegensatz zu RVV-5 ist die Aktivierung von F10 und F9 durch RVV-10 stark Ca²⁺-abhängig. Die RVV-10-Protease wird im sogenannten „diluted Russell’s Viper Venom Time (dRVVT)“-Test eingesetzt, um Lupus-Antikoagulanzen zu finden.

Literatur

- Kisiel W, Hermodson MA, Davie EW (1976) Factor X activating enzyme from Russell’s viper venom: isolation and characterization. *Biochemistry* 15:4901–4906
- Lindquist PA, Fujikawa K, Davie EW (1978) Activation of bovine factor IX (Christmas factor) by factor XIa (activated plasma thromboplastin antecedent) and a protease from Russell’s viper venom. *J Biol Chem* 253:1902–1909
- Tokunaga F, Nagasawa K, Tamura S et al (1988) The factor V-activating enzyme (RVV-V) from Russell’s viper venom. Identification of isoforms RVV-V alpha, -V beta, and -V gamma and their complete amino acid sequences. *J Biol Chem* 263:17471–17481

Russell-Körperchen

H. Baum

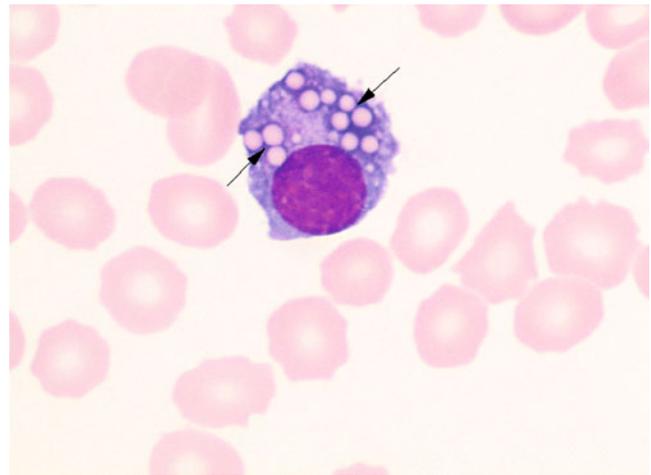
Synonym(e) Unna-Körperchen

Englischer Begriff Russell’s bodies; Unna bodies

Definition Von W. Russell (1852–1940) 1890 beschriebene vakuolige Eiweißeinschlüsse in Plasmazellen.

Beschreibung In der morphologischen Darstellung von Plasmazellen (▶ **Plasmazelle**) können vereinzelt wenige bis sehr viele runde Einschlusskörperchen im Zytoplasma nachgewiesen werden (Russell-Körperchen). Dabei handelt es sich um bläschenförmige Einschlüsse von Immunglobulin. Die klinische Signifikanz des Nachweises von Russell-Körperchen ist allerdings gering.

Die Abbildung zeigt Russell-Körperchen (*Pfeile*) in einer Plasmazelle (1000 \times , May-Giemsa-Grünwald-Färbung):



Literatur

- Russell W (1890) An address on a characteristic organism of cancer. *Br Med J* 2:1356–1360

Ružička, Leopold Stjepan

W. Hubl

Lebensdaten Schweizer Chemiker, geboren am 13. September 1887 in Vukovar (Kroatien), gestorben am 26. September 1976 in Mammern (Kanton Thurgau). Im Jahr 1906 schrieb sich Ružička an der Technischen Hochschule Karlsruhe zum Chemiestudium ein. Er promovierte 1910 bei Hermann Staudinger und ging mit ihm 2 Jahre später an die ETH Zürich. 1918 habilitierte er dort und wurde 1923 an der ETH zum Titularprofessor ernannt. 1926 erhielt er eine Berufung an die Universität Utrecht, wo er von 1926–1929 als Professor für organische Chemie lehrte. 1929 kehrte er als Nachfolger von Richard Kuhn an die ETH Zürich zurück. Er arbeitete in den folgenden Jahren mit zahlreichen bedeutenden Wissenschaftlern zusammen, z. B. mit Tadeus Reichstein (▶ **Reichstein, Tadeus**), der 1950 den Nobelpreis für Medizin erhielt.

Verdienste Ružička erwarb sich durch seine Arbeiten über Steroide und die Sexualhormone ▶ **Testosteron** und Androsteron (▶ **17-Ketosteroide**) hohes wissenschaftliches Ansehen. In seinem Labor wurden im Jahr 1931 erstmalig 50 mg Androsteron aus 25.000 L männlichen Harns isoliert. Drei Jahre später gelang es Ružička, Androsteron künstlich herzustellen. 1939 wurde ihm zusammen mit Adolf Butenandt (▶ **Butenandt, Adolf**) der Nobelpreis für Chemie für seine

Arbeiten über Polymethylene und höhere Terpenverbindungen und ferner 8 Ehrendoktorwürden verliehen.

Literatur

Lectures N (1966) Chemistry 1922–1941. Elsevier Publishing Company, Amsterdam

Oberkofler G (2001) Leopold Ruzicka (1887–1976): Schweizer Chemiker und Humanist aus Altösterreich. Studien Verlag Innsbruck, Wien/Bozen

Prelog V, Jeger O (1983) Leopold Ružička. 13. September 1887 bis 26. September 1976. Helvetica Chimica Acta 66:1307–1342

RVV

► [Russel Viper Venom](#)

Ryudocan

► [Syndecane](#)