

G

GABA

- ▶ γ -Aminobuttersäure als Neurotransmitter

GABA_BR-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen GABA_B-Rezeptoren

GABA_B-Rezeptor-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen GABA_B-Rezeptoren

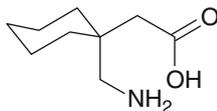
Gabapentin

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff gabapentin

Definition Antikonvulsivum.

Struktur Strukturformel:



Molmasse 171,24 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Die Bioverfügbarkeit von Gabapentin beträgt ca. 60 %, die Proteinbin-

dung 0 %. Gabapentin wird unverändert im Urin ausgeschieden, weshalb bei Nierenfunktionsstörungen die Dosierung reduziert wird.

Halbwertszeit 6 Stunden.

Pathophysiologie Gabapentin wird verordnet bei partiellen und tonisch-klonischen Anfällen. Nebenwirkungen sowie Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind kaum bekannt.

Untersuchungsmaterial – Probenstabilität Urin, Serum (S), Plasma (P).

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

Indikation Therapeutisches Drug Monitoring, Verdacht auf Intoxikation.

Interpretation Therapeutischer Bereich (S, P): 2–20 mg/L; toxisch: ab 25 mg/L (Hiemke et al. 2012), komatös-letal: unbekannt.

Literatur

Hannak D, Külpmann WR, Hallbach J (2009) Anticonvulsants: gabapentin. In: Külpmann WR (Hrsg) Clinical toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, S 287–300

Hiemke C et al (2012) AGNP-Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie: Update 2011. Psychopharmakotherapie 19:91–122

GAD

- ▶ **Glutamat-Decarboxylase**

GADA

- ▶ Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase

GAD65-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase

GAG

- ▶ Glykosaminoglykane

GAG-Elektrophorese

- ▶ Mukopolysaccharid-Elektrophorese

GAGs

- ▶ Mukopolysaccharide und Glykosaminoglykane

Galactose-specific soluble lectin 3

- ▶ Galectin-3

Galaktokinase

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) EC 2.7.1.6; Galaktosekinase

Englischer Begriff galaktosekinase; EC 2.7.1.6

Definition Enzym, das die Umwandlung von Galaktose zu Galaktose-1-Phosphat unter Verbrauch von ATP katalysiert.

Molmasse 42,3 kDa.

Beschreibung Galaktokinase katalysiert den ersten Schritt des Galaktosestoffwechsels. Defekte führen zur Galaktosämie (Typ II) mit angeborenen oder frühzeitig auftretenden

Katarakten infolge von Galaktitolablagerungen in der Linse. Die zelluläre Enzymaktivität kann durch Umsatz ¹⁴C-markierter Galaktose zu Galaktose-1-Phosphat gemessen werden.

Literatur

Holton JB, Walter JH, Tyfield LA (2001) Galactosemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al (Hrsg) The metabolic and molecular bases of inherited disease, Bd II, 7. Aufl. McGraw-Hill, New York, S 1553–1587

Galaktomannan-Test

T. Arndt

Synonym(e) GM-Test; Aspergillus-Galaktomannan-Test

Englischer Begriff galactomannan test

Definition Immunologischer Test zum Nachweis einer invasiven Aspergillose.

Beschreibung Der Test beruht auf dem immunologischen Nachweis von zirkulierendem Galaktomannan, einem Hauptbestandteil der Zellwand aller pathogenen *Aspergillus*-Arten. Neben Serum (Plasma), als derzeit wichtigstem Probenmaterial, werden auch bronchoalveoläre Lavage (BAL) oder Liquor als Untersuchungsgut empfohlen. Die Auswertung erfolgt als sog. Index in Bezug zu einem Standardserum. Für die Entscheidungsgrenzen z. B. zur Differenzierung zwischen den Kategorien erwiesene („proven“), wahrscheinliche („probable“) und mögliche („possible“) invasive Aspergillose wird von der EORTC/MSG Consensus Group (s. Literatur) in Ermangelung einer Einigung auf die Informationen der jeweiligen Testhersteller verwiesen. Eine abschließende Bewertung bzgl. der diagnostischen Sensitivität und Spezifität, insbesondere auch im Vergleich zur konventionellen mikrobiologischen Diagnostik, zum Nachweis von *Aspergillus* mit PCR oder MALDI-TOF scheint noch nicht möglich.

Literatur

Arvanitis M, Anagnostou T, Burgwyn Fuchs B, Caliendo AM, Mylonakis E (2014) Molecular and nonmolecular diagnostic methods for invasive fungal infections. Clin Microbiol Rev 27:490–526
de Pauw B et al (2008) Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 46:1813–1821

Galaktosämie-Screening

► Galaktosebestimmung, enzymatisch aus Trockenblut

Galaktose

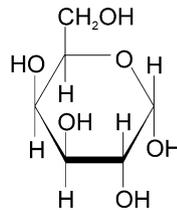
K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) Cerebrose

Englischer Begriff galactose

Definition Hexose mit der Summenformel $C_6H_{12}O_6$.

Struktur von α -D-Galaktose:



Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Galaktose ist Bestandteil des Milchzuckers. Sie unterscheidet sich von Glukose nur durch die Position der Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom 4. Intrazellulär sind Galaktose-1-Phosphat (Produkt der Galaktokinase-Reaktion) und UDP-Galaktose die wichtigsten Metabolite der Galaktose, die für deren weiteren Stoffwechsel von Bedeutung sind. Galaktose-1-P und UDP-Glukose werden von der Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase zu Glukose-1-P und UDP-Galaktose umgesetzt. Alternativ kann UDP-Glukose von der UDP-Galaktose-4-Epimerase direkt zu UDP-Galaktose umgewandelt werden. Letztere ist Ausgangspunkt für den Einbau von Galaktose in Glykolipide und Glykoproteine. Störungen der 3 genannten Enzyme führen zur Galaktosämie. Hier sind Galaktose im Blut oder Urin erhöht.

Präanalytik Blutentnahme zur Galaktosebestimmung bei Neugeborenen ist vor Fütterung mit Milch nicht sinnvoll.

Analytik Galaktose kann in Serum und Urin analog zur Glukose mit der Galaktose-Dehydrogenasereaktion bestimmt werden. Dabei wird Galaktose in Gegenwart von Galaktose-Dehydrogenase zu D-Galaktonolacton unter Bildung von $NADH + H^+$ umgesetzt. Die Zunahme des NADH wird gemessen.

Diagnostische Wertigkeit Indikation zur Bestimmung sind ausschließlich die verschiedenen Formen der Galaktosämie. Normwert beim Neugeborenen $<240 \mu\text{mol/L}$.

Literatur

Holton JB, Walter JH, Tyfield LA (2001) Galactosemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al (Hrsg) The metabolic and molecular bases of inherited disease, Bd II, 8. Aufl. McGraw-Hill, New York, S 1553–1587

Galaktosebelastungstest

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) Galaktoseeliminationstest; Galaktosetoleranztest

Englischer Begriff galactose elimination capacity test; galactose clearance test; galactose tolerance test

Definition Quantitativer Leberfunktionstest, bei dem die Clearancekapazität der Leber für oral oder intravenös applizierte ► Galaktose anhand der nach einer definierten Zeit im Serum verbleibenden Galaktosekonzentration oder der Galaktoseausscheidungsmenge in einem zeitlich definierten Sammelurin gemessen wird.

Durchführung Es sind mehrere Varianten der Testdurchführung im Gebrauch:

- Nach oraler Aufnahme von 40 g Galaktose in 200 mL Tee (Sättigungsdosis) innerhalb von 2 Minuten Bestimmung der Galaktosekonzentration im Serum 90 Minuten später oder Galaktoseausscheidungsmenge im 2-Stunden-Sammelurin
- Nach intravenöser Injektion von 0,5 g Galaktose/kg KG serielle Blutentnahme über 20–50 Minuten post injectionem und Bestimmung der Galaktosekonzentrationen
- Nach oraler Verabreichung von $[^{14}\text{C}]$ - oder $[^{13}\text{C}]$ -Galaktose Messung der exhalierten Menge von $[^{14}\text{C}]\text{O}_2$ bzw. $[^{13}\text{C}]\text{O}_2$ in der Atemluft

Funktion – Pathophysiologie Es handelt sich um den ältesten, bereits im Jahr 1906 von R. Bauer eingeführten quantitativen Leberfunktionstest. Die Elimination von Galaktose aus dem Blut hängt nahezu ausschließlich von ihrer Aufnahme in die Leber ab, wo sie durch zytosolische (geschwindigkeitsbestimmende) Galaktokinase in Hepatozy-

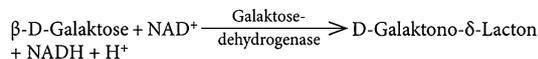
ten schnell zu Galaktose-1-Phosphat phosphoryliert und nachfolgend in UDP-Galaktose und schließlich in UDP-Glukose umgewandelt wird. Nur 5 % der oral verabreichten Galaktose wird durch die Nieren ausgeschieden. Bei Normalpersonen beträgt die maximale hepatische Eliminationskapazität 500–600 mg/Minute bei einer Plasmakonzentration von 50 mg/dL. Oberhalb dieser Plasmakonzentration ist die hepatische Eliminationsrate unabhängig von der Plasmakonzentration und reflektiert nur die funktionelle Lebermasse. Unterhalb von 50 mg/dL wird die Clearance wesentlich durch den hepatischen Blutfluss determiniert.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma, Hämolyt, Urin.

Präanalytik Mindestens 24 Stunden Alkoholkarenz.

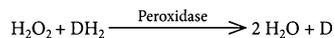
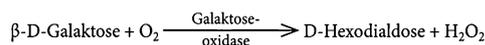
Analytik Die Galaktosebestimmung erfolgt im enzymatisch-optischen-Test, wozu 2 Methoden zur Verfügung stehen:

1. Die Galaktosebestimmung im entweißten Überstand erfolgt mit β -D-Galaktose-Dehydrogenase (EC 1.1.1.48):



Messgröße ist die während der Reaktionszeit von 30–40 Minuten gebildete NADH-Menge. Sie ist äquivalent der Galaktosemenge. Die Messung erfolgt durch Absorptionszunahme bei 340, 366 oder 334 nm.

2. Die Galaktose wird im entweißten Überstand mit Galaktose-Oxidase (EC 1.1.3.9) umgesetzt:



Als Chromogen (DH_2) wird o-Dianisidin und Peroxidase als Hilfsenzym verwendet. Die photometrische Bestimmung erfolgt bei 440–460 nm.

Galaktosedehydrogenase setzt außer Galaktose auch α -L-Arabinose, β -D-Fucose und Desoxy-D-Galaktose um, die im Blut jedoch nicht vorkommen. Beide Methoden haben eine gute Präzision (VK < 5 %).

Referenzbereich – Erwachsene Galaktosekonzentration im Serum nach 90 Minuten < 0,3 g/L; Eliminationskapazität > 7 mg Galaktose/kg KG/Minute; Galaktoseausscheidung im 2-Stunden-Sammelurin < 2,5 g.

Indikation Diagnose und Verlaufskontrolle der Leberzellinsuffizienz im Rahmen einer Hepatitis, Zirrhose und von Lebermetastasen.

Interpretation Die Aussagefähigkeit des Tests ist beschränkt, da in 30 % der Fälle von Leberzirrhose falsch normale und bei einem Drittel der Lebergesunden falsch pathologische Eliminationsraten zu erwarten sind. Darüber hinaus korreliert die Eliminationsrate nur bedingt mit anderen Parametern der Leberzellsynthesefunktion.

Diagnostische Wertigkeit Die Bedeutung des Tests, der nur noch sehr selten angewendet wird, liegt vorwiegend in der Longitudinaluntersuchung aufgrund geringer intraindividuel-ler Schwankungen. Die Abnahme der Eliminationskapazität ist prognostisch ungünstig, doch ergibt sich gegenüber dem **Child-Turcotte-Pugh-Score** keine zusätzliche prognostische Information.

Literatur

- Kuntz HD, Kuntz E (1983) Intravenöse Galaktosebelastung als Leberfunktionsprobe. Fortschr Med 101:999–1004
Stein J, Wehrmann T (Hrsg) (2002) Funktionsdiagnostik in der Gastroenterologie. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York

Galaktosebestimmung, enzymatisch aus Trockenblut

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

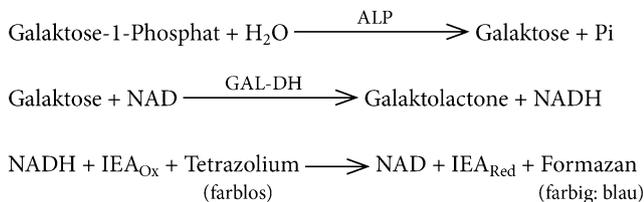
Synonym(e) Galaktosämie-Screening

Englischer Begriff total galactose in dried blood spot (DBS) specimen

Definition Bestimmung der Gesamtgalaktose (= freie Galaktose + Galaktose-1-Phosphat) im Trockenblut von Neugeborenen zum Screening auf das Vorliegen einer Galaktosämie.

Physikalisch – chemisches Prinzip Das Quantase-Gesamtgalaktose-Screening ist eine semiquantitative enzymatische kolorimetrische Endpunktmethode zur Bestimmung von Gesamt-D-(+)-Galaktose [D-(+)-Galaktose + Galaktose-1-Phosphat] in Trockenblutproben. Das Quantase-Gesamtgalaktose-Screening verwendet die Enzyme D-(+)-Galaktose-Dehydrogenase (Gal-DH) und alkalische Phosphatase (ALP). Durch die ALP wird zunächst die Galaktose aus Galaktose-1-Phosphat freigesetzt. Das aus zugesetztem NAD^+ durch die Gal-DH gebildete NADH wird kolorimetrisch gemessen, wobei Tetrazolium und ein intermediärer

Elektronenakzeptor (IEA) als Nachweissystem eingesetzt werden. Das so erhaltene Ergebnis repräsentiert die Konzentration der Gesamtgalaktose in der Probe. Zur Bestimmung von Galaktose-1-Phosphat wird der Assay zusätzlich ohne Verwendung von ALP durchgeführt. Die Konzentration von Galaktose-1-Phosphat ergibt sich dann aus der Differenz der molaren Galaktosekonzentration mit und ohne ALP. Die Abbildung zeigt das Prinzip der enzymatischen Gesamtgalaktosebestimmung:



Einsatzgebiet Neugeborenencreening, Stoffwechselfdiagnostik.

Untersuchungsmaterial Vollblut getrocknet auf Filterpapier (= Trockenblut).

Instrumentierung Mikrotiterplattenphotometer, Mikrotiterplattenzentrifuge, Mikrotiterplattenschüttler, Mikrotiterfilterplatten, Mikrotiterplatten, Multipuncher oder Handstanzen, Pipetten.

Spezifität Diagnostische Spezifität im Screening: 99,9 %.

Neben der klassischen Galaktosämie (Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferasemangel) werden auch der Galaktokinase- und der UDP-Galaktose-4-Epimerasemangel miterfasst.

Sensitivität Diagnostische Sensitivität im Screening: >99 %.
Analytische Sensitivität: 6,0 mg/L.

Fehlermöglichkeit Mögliches falsch negatives Ergebnis bei mangelnder Laktose-/Galaktosezufuhr, z. B. nach Frühentnahme oder bei Sojamilchernahrung

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Praktikabilität: sehr gut.

Kosten: ca. 2–3 Euro/Test (Chemikalien und Verbrauchsmaterialien im Screeningansatz).

Bewertung – Methodenhierarchie (allg.) Die enzymatische Bestimmung der Gesamtgalaktose aus Trockenblut stellt ein zuverlässiges Verfahren zum Ausschluss einer Galaktosämie im Neugeborenencreening dar.

Literatur

Kohlschütter A (2001) Galaktosämie. In: Zabransky S (Hrsg) Screening auf angeborene endokrine und metabolische Störungen. Springer, Wien/New York, S 227–232

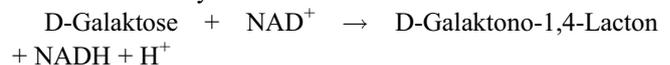
Galaktosedehydrogenase

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) EC 1.1.1.48

Englischer Begriff galactose-dehydrogenase

Definition Katalysiert die Reaktion:



Molmasse des Enzyms aus *Pseudomonas fluorescens*: 33 kDa, Homodimer.

Beschreibung Das Enzym wird zur Konzentrationsbestimmung von Galaktose eingesetzt. Wegen der relativ seltenen Anwendung ist die Methode weniger gut charakterisiert im Vergleich zur Glukosebestimmung.

Literatur

Xu J, Ma M, Purcell WM (2002) Optimizing the enzymatic determination of galactose in the culture medium of rat liver and HepG2 cell spheroids. Anal Biochem 311:179–181

Galaktoseeliminationstest

► Galaktosebelastungstest

Galaktosekinase

► Galaktokinase

Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) EC 2.7.7.12

Englischer Begriff galactose-1-phosphate-uridylyltransferase

Definition Enzym, das die Umwandlung von Galaktose-1-Phosphat und UDP-Glukose zu Glukose-1-Phosphat und UDP-Galaktose katalysiert.

Molmasse 43,4 kDa.

Beschreibung Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase katalysiert die Umwandlung von Galaktose-1-Phosphat in Anwesenheit von UDP-Glukose zu UDP-Galaktose und Glukose-1-Phosphat. Neben der UDP-Galaktose-4-Epimerase ist das der einzige Weg zur Synthese von UDP-Galaktose. Genetische Defekte führen zur klassischen Galaktosämie (Typ I) mit Hepatomegalie, Ikterus, geistiger Retardierung und Katarakten. Die Bestimmung der Enzymaktivität in Erythrozyten erfolgt z. B. durch Umsetzung des entstehenden Glukose-1-Phosphats mit Phosphoglukomutase zu Glukose-6-Phosphat, das mit der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasereaktion quantifiziert wird (Beutler-Test).

Literatur

- Holton JB, Walter JH, Tyfield LA (2001) Galactosemia. In: Scriver CR, Sly WS, Childs B, Beaudet AL et al (Hrsg) The metabolic and molecular bases of inherited disease, Bd II, 8. Aufl. McGraw-Hill, New York, S 1553–1587
- Varela-Lema L, Paz-Valinas L, Atienza-Merino G et al (2016) Appropriateness of newborn screening for classic galactosemia: a systematic review. *J Inherit Metab Dis* 39:633–649

Galaktose-spezifisches lösliches Lektin-3

► [Galectin-3](#)

Galaktosetoleranztest

► [Galaktosebelastungstest](#)

α-Galaktosidase

A. C. Sewell

Englischer Begriff alpha-galactosidase

Definition Lysosomale Hydrolase.

Beschreibung α-Galaktosidase ist eine Glykosidase, die die Hydrolyse der Glykosidbindung von α-Galaktopyranosiden

katalysiert. Substrate sind galaktosehaltige Oligo- (► [Oligosaccharide](#)) und Polysaccharide und Glykosphingolipide. Als Ceramidhexosidase spaltet das Enzym Glykosphingolipide, wie z. B. Globotriaosylceramid. Ist das Enzym nicht ausreichend vorhanden, kommt es zu einer Anreicherung der Glykosphingolipide, die zum Tode der Zelle führt. Ein genetisch bedingter Mangel an α-Galaktosidase führt zu Morbus Fabry.

Literatur

- Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G (2006) Fabry disease. Perspectives from 5 years of FOS. Oxford Pharmacogenesis, Oxford, UK

β-Galaktosidase

R. Tauber und F. H. Perschel

Synonym(e) [G_{M1}-β-Galaktosidase](#)

Englischer Begriff β-galactosidase

Definition Lysosomale Glykohydrolase, die bei saurem pH terminale β-glykosidisch gebundene Galaktosereste aus unterschiedlichen Glykokonjugaten (Glykolipiden, Glykoproteinen) und Oligosacchariden freisetzt.

Beschreibung Die lysosomale β-Galaktosidase-Aktivität umfasst 2 unterschiedliche Enzyme:

- G_{M1}-β-Galaktosidase (EC 3.2.1.23), die mit einem pH-Optimum von 4,5 Galaktose aus den Gangliosiden G_{M1} und G_{A1}, Lactosylceramid, Keratansulfat, Glykoproteinen und Galaktose-haltigen Oligosacchariden freisetzt.
- Galaktosylceraminidase (Galaktosylcerebrosidase) (EC 3.2.1.46), das Galaktosereste in Galaktosylceramid, Galaktosylsphingosin und Lactosylceramid hydrolysiert. In der Literatur wird G_{M1}-β-Galaktosidase mehrheitlich gleichgesetzt mit β-Galaktosidase. G_{M1}-β-Galaktosidase wird in zahlreichen Geweben und Zellarten exprimiert und ist in Körperflüssigkeiten nachweisbar.

Die Messung der Enzymaktivität erfolgt mit künstlichen Substraten (4-Methylumbelliferyl-β-D-Galaktopyranosid, p-Nitrophenyl-β-D-Galaktopyranosid). Genetisch bedingter β-Galaktosidasemangel liegt zwei unterschiedlichen, autosomal rezessiven Formen lysosomaler Speicherkrankheiten zugrunde, der G_{M1}-Gangliosidose und der Morquio-B-Krankheit.

Literatur

Suzuki Y, Sakuraba H, Oshima A (1995) b-galactosidase-deficiency (β -galactosidosis): GM1-gangliosidosis and morquio B disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al (Hrsg) The metabolic and molecular basis of inherited disease, Bd II. McGraw-Hill, New York, S 2785–2823

Galectin-3

O. A. Gressner und A. M. Gressner

Synonym(e) Galaktose-spezifisches lösliches Lektin-3

Englischer Begriff galectin-3

Definition Galectin-3 (Gal-3) gehört zur Proteinfamilie der Galectine, die β -galaktosidische Zucker erkennen.

Beschreibung Gal-3 besteht aus einer C-terminalen, 135 Aminosäuren umfassenden, evolutionär hoch konservierten Kohlenhydratbindungsdomäne („carbohydrate recognition domain“, CRD), einer kurzen N-terminalen Domäne, bestehend aus 20 Aminosäureresten und einer verbindenden Domäne, die wiederkehrende, jeweils aus 9 Aminosäuren bestehende Sequenzen aufweist, die reich an Prolin, Glycin und Tyrosin sind. Die Molekularmasse beim Mensch beträgt 26,2 kDa.

Gal-3 wird in vielen Organen und Geweben, wie in Darm, Herz, Leber, Lunge, Milz, Muskel und Niere, von zahlreichen Zelltypen gebildet und nimmt vielfältige biologische Funktionen im Zusammenhang mit Entwicklung, Differenzierung, Morphogenese, Tumormetastasierung, Apoptose und RNA-Splicing wahr. So konnte beispielsweise eine positive Korrelation zwischen Gal-3-Expression und dem Grad maligner Transformation in Tumorgewebe gezeigt werden (Einschätzung des Malignitätsgrades).

Literatur

Haudek KC, Patterson RJ, Wang JL (2010) SR proteins and galectins: what's in a name? *Glycobiology* 20:1199–1207

Liu FT, Rabinovich GA (2010) Galectins: regulators of acute and chronic inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 1183:158–182

Watanabe M, Takemasa I, Kaneko N, Yokoyama Y, Matsuo E, Iwasa S, Mori M, Matsuura N, Monden M, Nishimura O (2011) Clinical significance of circulating galectins as colorectal cancer markers. *Oncol Rep* 25:1217–1226

Galle

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) Gallenflüssigkeit

Englischer Begriff bile

Definition Galle ist eine gelb-orange Flüssigkeit, die spezifisch von der Leber mit einer täglichen Produktionsrate von ca. 600 mL gebildet und über die Gallenwege in das Duodenum ausgeschieden wird, wo sie u. a. für die Fettverdauung von großer Bedeutung ist.

Beschreibung Es werden 2 Fraktionen unterschieden:

- Primäre oder kanalikuläre Galle, die durch osmotische Filtration mit einer Gallensäure-abhängigen (ca. 400 mL/Tag) und einer Gallensäure-unabhängigen (225 mL/Tag) Unterfraktion gebildet wird. Die Gallensäure-abhängige Unterfraktion beruht auf der über spezifische kanalikuläre Transporter (z. B. MRP2, AE2) erfolgenden Exkretion von Gallensalzen aus den Hepatozyten in den Canaliculus (Gallekapillaren), der Gallensäure-unabhängige Gallefluss (Cholereese) erfolgt über die Exkretion von Bicarbonat (durch Carboanhydrase gebildet), Glutathion(-konjugaten) u. a. Anionen (Na^+ , K^+). Auch für den kanalikulären Membrantransport dieser Metabolite stehen spezifische Transporter im kanalikulären Membransegment der Hepatozyten zur Verfügung.
- Duktuläre Galle (ca. 150 mL/Tag) entsteht durch Modifikation der primären Galle in den abführenden Gallenwegen und der Gallenblase durch Reabsorption und Sekretion organischer und anorganischer Ionen, Bicarbonatsekretion unter Einfluss von Sekretin und durch eine bis zu 20-fache Konzentrierung in der Gallenblase.

Die Galle besteht zu 82 % aus Wasser und zu 18 % aus gelösten Teilchen, deren wichtigste Komponenten nachfolgend zusammengestellt sind:

Bestandteil	Anteil (%)
Gallensalze	67
Phospholipide	22
Protein	5
Cholesterin	4
Bilirubin	0,3

Die wichtigsten Funktionen der Galle sind:

- Verdauung: Gallensalzsekretion führt zur Aktivierung der Lipase und Bildung von Mizellen

- Enterohepatische Zirkulation der Gallensalze (Gallensäuren)
- Exkretion von Endobiotika wie Cholesterin, Bilirubin, Proteine
- Exkretion von Xenobiotika wie Medikamente, Toxine, Schwermetalle
- Mukosaimmunität durch Abgabe von sekretorischem Immunglobulin A in der Gallenflüssigkeit.

Literatur

Kullack-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ (2004) Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology* 126:322–342

Gallefarbstoffe

- ▶ Gallepigmente

Gallenflüssigkeit

- ▶ Galle

Gallengangsepithel-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Gallengangsepithel

Gallensalze

- ▶ Gallensäuren

Gallensäuren

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) Gallensalze; GS

Englischer Begriff bile acids; bile salts

Definition Amphiphile, biplanare Moleküle mit einem Steroidgrundgerüst, die als spezifisches Syntheseprodukt der Hepatozyten mit der Gallenflüssigkeit in den Darm ausgeschie-

den werden, dort Aufgaben in der Fettverdauung wahrnehmen, resorbiert und über eine enterohepatische Zirkulation erneut durch die Leber in die Galle eliminiert und während dieses Kreislaufes hepatisch und intestinal derivatisiert werden.

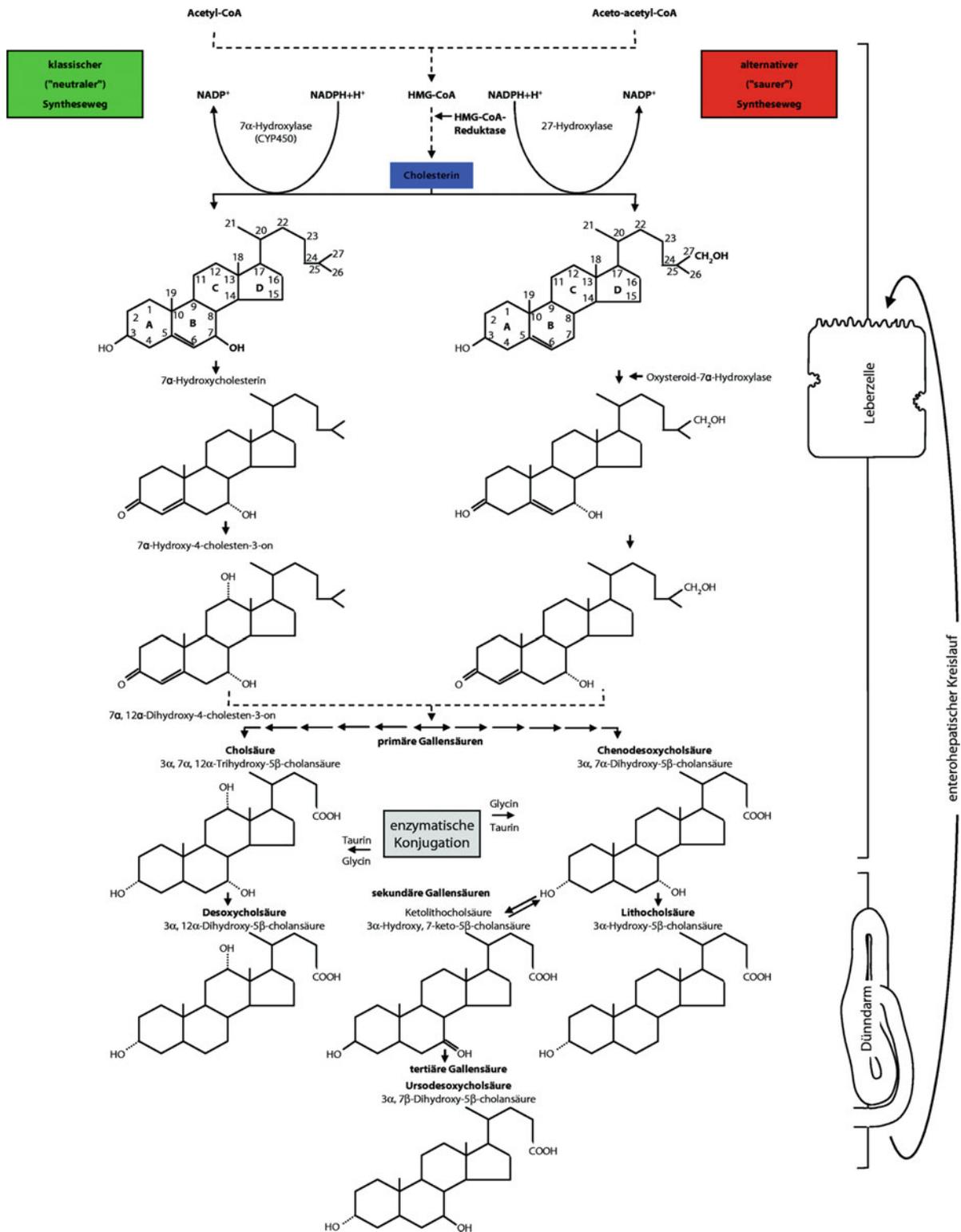
Molmasse Cholsäure: 408 g/mol; Lithocholsäure: 376 g/mol; Desoxycholsäure: 392 g/mol; Chenodesoxycholsäure: 392 g/mol.

Folgende Tabelle fasst das Vorkommen und die Bezeichnung wichtiger Gallensäuren (GS) zusammen:

Systemischer Name	Trivialname	Stoffwechselposition
Monohydroxy-5 β -Cholansäure		
3 α -Hydroxy-	Lithocholsäure	Sekundäre GS
Dihydroxy-5 β -Cholansäure		
3 α , 6 α -Dihydroxy-	Hyodesoxycholsäure	
3 α , 7 α -Dihydroxy-	Chenodesoxycholsäure	Primäre GS
3 α , 7 β -Dihydroxy-	Ursodesoxycholsäure	Tertiäre GS, Derivat der 7-Ketolithocholsäure
3 α , 12 α -Dihydroxy-	Desoxycholsäure	Sekundäre GS
Trihydroxy-5 β -Cholansäure		
3 α , 6 α , 7 α -Trihydroxy-	Hyocholsäure	Nur bei Cholestase und Neugeborenen
3 α , 6 β , 7 α -Trihydroxy-	α -Muricholsäure	Nur bei Ratten
3 α , 6 β , 7 β -Trihydroxy-	β -Muricholsäure	Nur bei Ratten
3 α , 7 α , 12 α -Trihydroxy-	Cholsäure	Primäre GS
3 α , 7 β , 12 α -Trihydroxy-	Ursocholsäure	Cholestase, Normalpersonen
Tetrahydroxy-5 β -Cholansäure		Auftreten bei Cholestase, nur geringe Mengen in Galle
Weitere Gallensäuren		
3 α -Hydroxy-7-Keto-	7-Ketholithocholsäure	Derivat der Lithocholsäure
3 α , 7 α , 12 α -Trihydroxy-	Dehydrocholsäure	Derivat der Cholsäure

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Es handelt sich um biplanare Moleküle mit einer Steroidgrundstruktur bestehend aus drei 6er-Ringen und einem 5er-Ring sowie Seitenketten unterschiedlicher Länge (Abb. 1). Sowohl Steroidanteil als auch Seitenketten tragen eine variable Anzahl von Hydroxyl- und Ketogruppen. Ihre amphiphilen Eigenschaften beruhen auf 2 funktionell unterschiedlichen Strukturen:

- Hydrophobe, unpolare Region
- Hydrophile, polare Oberfläche (Seitenketten)



Gallensäuren, Abb. 1 Biosynthese der Gallensäuren

Sie verleihen den GS die Fähigkeit zur Bildung einfacher Mizellen (hydrodynamischer Radius ca. 10 Å; ► Mizelle) und gemischter Mizellen (20–30 Å), wenn die kritische mizellare Konzentration (Maximum der monomeren Löslichkeit) erreicht

ist und molekulare Aggregation eintritt. Zusammen mit wesentlich größeren unilamellaren Vesikeln (hydrodynamischer Radius 300–400 Å) dienen sie dem Transport von ► Cholesterin und anderen wasserunlöslichen Molekülen in der ► Galle.

Die Biosynthese der GS ist eine spezifische Leistung der Leber (Hepatozyten), die von Cholesterin ausgeht, einen stufenweisen enzymatischen Prozess mit 14 Reaktionen in verschiedenen subzellulären Kompartimenten umfasst (endoplasmatisches Retikulum, Zytosol, Mitochondrien, Peroxisomen) und zu einer gesamten Tagesproduktion aller GS von ca. 1 mmol (0,4 g) führt (Abb. 1).

Die GS-Synthese stellt damit den wichtigsten Stoffwechselweg in der Regulation der hepatischen Cholesterinhomöostase dar, weil die Leber nicht nur das entscheidende Organ für dessen Synthese, sondern auch für dessen Abbau ist. Die primären GS Cholsäure und Chenodesoxycholsäure können grundsätzlich auf 2 Stoffwechselwegen entstehen:

- Bei dem klassischen („neutralen“) Weg wird Cholesterin durch die mikrosomale 7α -Hydroxylase in Position 7 zum 7α -Hydroxycholesterin oxidiert.
- Bei dem alternativen („sauen“) Stoffwechselweg erfolgt initial nach Transport in die Mitochondrien durch die mitochondriale 27 -Hydroxylase eine Oxidation in Position 27 des Cholesterinmoleküls (Abb. 1).

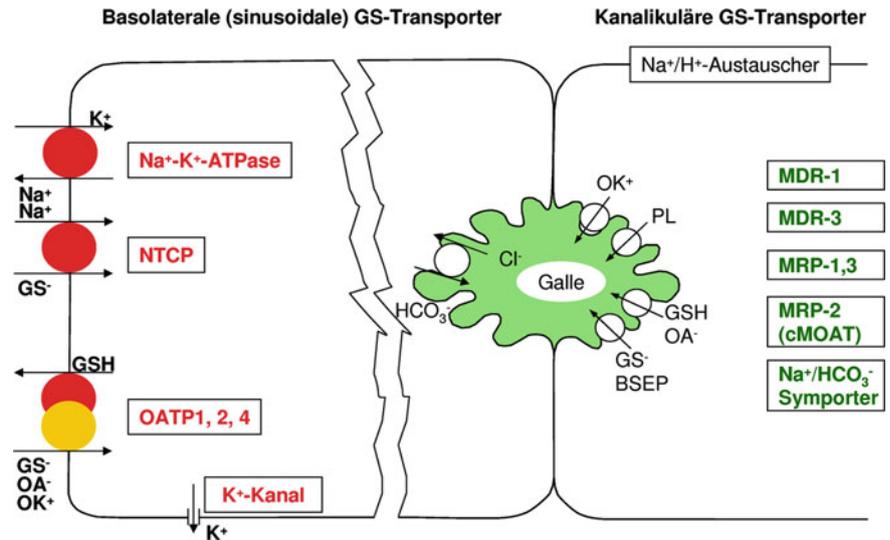
7α -Hydroxylase ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym, das transkriptionell durch hydrophobe GS, Cholesterin, Schilddrüsenhormone, Glukokortikoide, ► **Insulin** und ► **Glukagon** reguliert wird. Unterbrechungen des enterohepatischen Kreislaufs der GS (z. B. bei Gallengangsfistel, Ileumresektion) steigern die Aktivität der 7α -Hydroxylase und der GS-Synthese um ein Mehrfaches, während umgekehrt die exogene Zufuhr von GS zu einer Hemmung führt (negativer Feedback). Die primären GS werden vor ihrer Exkretion enzymatisch mit Glycin und Taurin konjugiert, wodurch 4 primäre GS-Konjugate entstehen: Glykocholsäure, Taurocholsäure, Glychenodesoxycholsäure, Taurochenodesoxycholsäure. Die konjugierten Dihydroxygallensäuren (Chenodesoxycholsäure, Desoxycholsäure) werden im oberen Intestinaltrakt in nur geringem Umfang resorbiert, sodass sie hier für ihre Funktion (Mizellenstruktur) in der Fettverdauung zur Verfügung stehen. Im terminalen Ileum erfolgt durch aktiven Transport eine über 5 %ige Resorption der enteralen GS. Während der Darmpassage werden im unteren Ileum und im Kolon durch bakterielle 7α -Dehydroxylierung Cholsäure in Desoxycholsäure und Chenodesoxycholsäure in Lithocholsäure umgewandelt (Abb. 1). Die so gebildeten sekundären GS Desoxycholsäure und Lithocholsäure werden zu etwa 30–50 % resorbiert. In geringem Umfang kann Chenodesoxycholsäure im Intestinum bakteriell zur 7-Ketolithocholsäure oxidiert werden, deren Ketogruppe nach enterohepatischer Zirkulation in der Leber reduziert wird. Die somit entstandene, tertiäre GS Ursodesoxycholsäure wird ebenfalls in die Galle ausgeschieden.

Eine weitere Modifikation der GS im distalen Ileum und Kolon betrifft deren partielle Dekonjugation mit Bildung freier GS. Die zur Resorption gelangenden, konjugierten

und freien primären, sekundären sowie tertiären GS werden via Pfortader, an ► **Albumin** und an die High Density Lipoproteine (HDL; ► **High Density Lipoprotein**) gebunden, zur Leber transportiert. Die Aufnahmefähigkeit des gesunden Organs für GS von 450 $\mu\text{mol/h}$ ist unter physiologischen Bedingungen weit vom Sättigungszustand entfernt. Deshalb finden sich trotz der über 6-fach höheren GS-Konzentration im Portalvenenblut üblicherweise nur sehr geringe Mengen im Lebervenenblut (1–4 $\mu\text{mol/L}$). Während der Passage durch die Leberzelle werden die im Darm dekonjugierten GS erneut mit Taurin und Glycin konjugiert. Zusätzlich kann eine Entgiftung durch Glukuronidierung und insbesondere der hepatischen Monohydroxygallensäure Lithocholsäure durch partielle Sulfatierung (Sulfolithocholsäure) erfolgen. Der Anteil sulfatierter GS im Serum (<9 % der Serumgallensäuren) und im Urin ist unter physiologischen Bedingungen sehr klein, kann jedoch bei verschiedenen Lebererkrankungen stark ansteigen. Da die renale Clearance (► **Clearance, glomeruläre**) der sulfatierten GS etwa 10-fach größer als die der entsprechenden nichtsulfatierten Moleküle ist und sulfatierte GS nicht resorbiert werden können und somit ohne enterohepatische Zirkulation direkt fäkal ausgeschieden werden, weisen die sulfatierten GS eine relativ kurze Halbwertszeit auf, die maßgeblich zur Verminderung ihrer Toxizität beiträgt.

Aufnahme und Exkretion in Hepatozyten erfolgt über aktive Transporter. An der basolateralen (sinusoidalen) Membrandomäne steht hierfür der Na^+ -Taurocholsäure-Co-transporter (NTCP) zur Verfügung, der in Verbindung mit Natrium mehrere konjugierte GS einschließlich Glykocholsäure, Taurocholsäure, Taurochenodesoxycholsäure und Tauroursodesoxycholsäure in das Zellinnere transportiert (Abb. 2). Neben NTCP existiert auch ein Na^+ -unabhängiges Transportsystem, der organische Anionentransporter OATP, der eine breite Palette amphipathischer Substrate einschließlich GS, Östrogenkonjugate, organische Anionen und zahlreiche Xenobiotika im Austausch mit reduziertem ► **Glutathion** (GSH) in das intrazelluläre Kompartiment befördert. Für die Aufrechterhaltung des extra- und intrazellulären Ionengradienten (Na^+ , K^+) ist eine Na^+/K^+ -ATPase am basolateralen Pol verantwortlich, die intrazelluläre pH-Homöostase erfolgt durch Na^+/H^+ -Austauscher und $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ -Symporter (Abb. 2). Unter Normalbedingungen ist der Transport der GS durch die kanalikuläre Membran der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Gallebildung. Er wird durch unidirektionale, ATP-abhängige Transportsysteme (Exportpumpen) bereitgestellt. Diese kanalikulären Membrantransporter gehören zur Superfamilie der ABC-Transporter („ATP-binding cassette transporter“). Hier übernehmen bevorzugt die Gallensalzexportpumpe BSEP, Mitglieder der Multi-Drug-Resistance-Proteine (MRP2) und die Multi-Drug-Export-Pumpe MDR1 die Aufgaben der aktiven GS-Exkretion. Die Transportfunktion beschränkt sich nicht auf GS, sondern betrifft ein weites Spektrum amphipathischer anionischer Substrate, auch Bili-

Gallensäuren, Abb. 2 Hepatozytäre Aufnahme und Exkretion der Gallensäuren (Abkürzungen s. Text)



rubindiglukuronid, Östradiolglukuronide und Sulfatkonjugate. Die genannten Transportmechanismen sind verantwortlich für die GS-abhängige Cholestase (ca. 60–70 % Anteil) die GS-unabhängige, durch Exkretion von anorganischen Ionen (Na⁺, K⁺, Cl⁻, HCO₃⁻) getriebene Cholestase mit einem etwa 30–40 %igen Anteil. Der GS-abhängige Mechanismus beruht vorwiegend auf der Exportpumpe MRP2 und auf dem Anionenaustauscher AE2.

Die Menge der zirkulierenden GS (= GS-Pool) beträgt etwa 5–10 mmol (2–4 g). Bei einer täglichen Syntheserate der gesamten GS von ca. 1 mmol (0,4 g) beträgt die GS-Exkretion in den Darm 30–60 mmol/Tag (12–24 g), sodass der GS-Pool täglich etwa 6- bis 10-mal, also ca. 3-mal während jeder Mahlzeit rezirkuliert. Der fäkale GS-Verlust von 1 mmol/Tag entspricht der täglichen Syntheserate. Die GS-Ausscheidung im Urin liegt bei Gesunden unter 8 µmol/Tag.

Halbwertszeit Die Halbwertszeiten der primären GS und der sekundären GS Desoxycholsäure betragen 2–3 Tage, die von Lithocholsäure weniger als 1 Tag.

Funktion – Pathophysiologie Beeinträchtigte Leberzellfunktion und Ausbildung portosystemischer Umgehungskreisläufe sind die wichtigsten Ursachen der Erhöhung der GS-Konzentration im Serum, Verlängerung ihrer Halbwertszeiten und Zunahme ihrer Ausscheidung im Urin bei nahezu allen akuten (z. B. Virushepatitis, toxische Leberschädigungen) und chronischen Lebererkrankungen (z. B. Zirrhose). Zusätzlich zu den quantitativen Veränderungen kommt es auch zu Verschiebungen des GS-Profiles, z. B. des Desoxycholsäure-zu-Chenodesoxycholsäure-Verhältnisses, die jedoch für die einzelnen Lebererkrankungen nicht typisch sind und keine spezifischen GS betreffen. Bei intra- und extrahepatischer Cholestase treten so genannte atypische GS mit anormaler Hydroxylierung, veränderten Seitenketten, Epimerisierung,

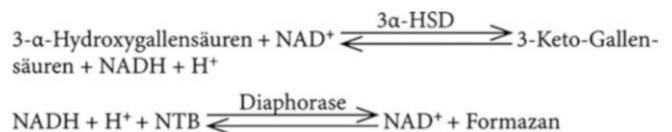
gen, Allokonfiguration (5α-Cholansäure) und anderen Veränderungen auf, die möglicherweise in die Pathogenese der Cholestase aufgrund ihrer Toxizität und Cholestasehemmenden Wirkung eingreifen. Zusätzlich kommt es zur vermehrten Ausscheidung sulfatierter und glukuronidierter GS mit Urin und Fäzes. Hereditäre Enzymdefekte der GS-Synthese, peroxisomale Störungen, Deletionen und Mutationen kanalikulärer GS-Transporter führen zu teilweise hochgradigen Störungen des GS-Stoffwechsels.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Urin, Fäzes, Gallenflüssigkeit.

Probenstabilität Probenstabilität im Serum beträgt bei 2–8 °C 1 Woche.

Präanalytik Nüchternserum oder speziell ausgewiesenes postprandiales Serum (mit multiplen Blutentnahmen).

Analytik Enzymatische Bestimmung der 3α-Hydroxy-Gallensäuren gemäß folgender Reaktion:



In Gegenwart von NAD⁺ als Coenzym erfolgt mit der 3α-Hydroxy-Steroid-Dehydrogenase (3α-HSD) eine Oxidation der 3α-Hydroxy-Gallensäuren zu den entsprechenden 3-Keto-Derivaten, wobei das gebildete NADH + H⁺ mit Nitrotetrazoliumblau (NTB) unter der katalytischen Wirkung von Diaphorase zu einem blauen Formazan-Derivat umgewandelt wird, das bei 500 nm photometrisch gemessen

wird. Die GS-Konzentration wird über eine Standardkurve ermittelt.

Radioimmunoassay (RIA)/Enzymimmunoassay (EIA) Sensitive und präzise Bestimmungsmethoden mit Spezifitäten für Cholsäure und Chenodesoxycholsäure und ihrer Konjugate mit Glycin, Taurin oder Sulfat.

Gas-Flüssigkeitschromatographie, ggf. in Verbindung mit Massenspektrometrie Im Vergleich zur enzymatischen Methode extensive Probenvorbereitung. Vorteile sind Bestimmungsmöglichkeiten spezifischer GS, konjugierter/nichtkonjugierter und sulfatierter/nicht-sulfatierter GS.

Referenzbereich – Erwachsene Nüchternserum: 0–6 µmol/L (Mittelwert ± Standardabweichung: 2,19 ± 1,28 µmol/L).

Indikation Diagnose und Verlaufskontrolle hepatobiliärer Erkrankungen.

Interpretation GS-Erhöhen im Nüchternserum sind sensitiver als Bilirubinerhöhungen für die Diagnostik hepatobiliärer Erkrankungen. Bei noch im Normbereich liegenden Bilirubinkonzentrationen sind GS-Konzentrationen im Nüchternserum bereits erhöht. Normale Serum-GS-Konzentrationen in Gegenwart von Hyperbilirubinämie weisen auf einen Ikterus durch Hämolyse oder kongenitale Hyperbilirubinämie hin. Erhöhte GS-Konzentrationen treten besonders bei Virushepatitis und bei intra- oder extrahepatischer Cholestase (z. B. primäre biliäre Zirrhose, primäre sklerosierende Cholangitis) und bei Zirrhose auf. Das Verhältnis von Cholsäure zu Chenodesoxycholsäure (normal 0,5–1,0) ist bei Zirrhose deutlich erniedrigt (0,1–0,5) und bei extrahepatischen Gallengangsobstruktionen erhöht (0,96–3,6).

Diagnostische Wertigkeit Erhöhte GS-Konzentrationen im Nüchternserum sind eine sensitive Kenngröße der hepatobiliären Funktionsstörung. Postprandiale Serum-GS-Konzentrationen sind noch sensitiver als die im Nüchternserum, da Konzentrationserhöhungen bereits bei milden Lebererkrankungen auftreten. Die Messung soll etwa 1–2 Stunden nach der Mahlzeit erfolgen und macht multiple Blutentnahmen notwendig. Erhöhungen der diagnostischen Sensitivität lassen sich mit einem oralen GS-Belastungstest und einem Cholezystokinin-Provokationstest erreichen.

Literatur

- Chiang JY (2013) Bile acid metabolism and signaling. *Compr Physiol* 3(3):1191–1212
- Li T, Chiang JY (2014) Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy. *Pharmacol Rev* 66(4):948–983
- Chiang JYL (2004) Regulation of bile acid synthesis: pathways, nuclear receptors, and mechanisms. *J Hepatol* 40:539–551

Gallensäurepool

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) Gallensalzpool

Englischer Begriff bile acid pool

Definition Als Gallensäurepool bezeichnet man den Gesamtbestand des Körpers an Gallensäuren, der mit enterohepatischer Zirkulation, Gallensäuresynthese und -elimination eine beträchtliche Dynamik aufweist.

Beschreibung Die Menge zirkulierender **Gallensäuren** (Gallensäurepool) beträgt 2–4 g (5–10 mmol). Der Pool wird gespeist von einer täglichen Syntheserate der gesamten Gallensäuren von ca. 0,4 g (1 mmol), der eine gleich hohe fäkale Gallensäureexkretion von 0,4 g (1 mmol) und eine renale Elimination von kleiner 8 µmol pro Tag gegenüber steht. Bei einer täglichen Gallensäureexkretion in den Darm von 12–24 g (30–60 mmol) bedeutet dies eine enterohepatische Zirkulation des Gallensäurepools von 6- bis 10-mal pro Tag, also etwa 3-mal pro Mahlzeit. Im enterohepatischen Kreislauf der Gallensäuren sind Hepatozyten als Synthese- und Reexkretionsort, die Mukosa des terminalen Ileums und Kolons als intestinale Orte der aktiven und passiven Gallensäureresorption und der Portalkreislauf als Transportweg zur Leber entscheidende, bei zahlreichen intestinalen Erkrankungen veränderte Funktionsgrößen. In den Kreislauf sind Gallenblase und oberer Dünndarm als 2 Speicher eingeschaltet, die durch Kontraktion als mechanische Pumpsysteme die Gallensäuren weiterbefördern. Die hepatische Aufnahme von Gallensäuren durch die Hepatozyten ist ein sehr effektiver Prozess, da 80–90 % bereits bei der ersten Leberpassage extrahiert werden (ca. 450 µmol Gallensäuren pro Stunde), sodass trotz der über 6-fach höheren Gallensäurekonzentration im Portalvenenblut üblicherweise nur sehr geringe Mengen im Lebervenenblut (1–4 µmol/L) verbleiben. Der vektorielle Transfer der Gallensäuren vom Portalblut über die Hepatozyten in den Gallekanalikus wird durch die koordinierte Nutzung spezifischer basolateraler (sinusoidaler), z. B. NTCP, OATP, zytosolischer und kanalikulärer, z. B. BSEP, MRP2, MDR3, Transportsysteme der Hepatozyten ermöglicht. Unter Normalbedingungen ist der aktive Transport der Gallensäuren durch die kanalikuläre Membran der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Gallebildung und gleichzeitig der vulnerabelste Mechanismus bei Lebererkrankungen. Er wird bereitgestellt durch unidirektionale ATP-abhängige Exportpumpen, die teilweise zur Gruppe der Multi-Drug-Resistance-Proteine (MRP) gehören. Für mehrere hereditäre Formen der Cholestase sind Mutationen kanalikulärer Trans-

porter nachgewiesen worden, z. B. progressive familiäre intrahepatische Cholestase (Byler-Erkrankung), Dubin-Johnson-Syndrom und intrahepatische Schwangerschaftscholestase.

Literatur

Hofmann AF (2009) Bile acids: trying to understand their chemistry and biology with the hope of helping patients. *Hepatology* 49:1403–1418

Gallepigmente

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) Gallefarbstoffe

Englischer Begriff bile pigments

Definition Gallepigmente entstehen durch den Abbau des Hämoglobins (▶ [Hämoglobin](#)) und des daraus erzeugten Bilirubins im Intestinaltrakt und treten in Serum, Urin, Galle und Fäzes als Bilirubin, Urobilinogen, Urobilin, Sterkobilinogen und Sterkobilin auf.

Beschreibung Die verschiedenen Gallepigmente Urobilinogen (▶ [Urobilin\(ogen\)](#)), Urobilin (▶ [Urobilin\(ogen\)](#)), Sterkobilinogen (▶ [Sterkobilin\(ogen\)](#)), Sterkobilin (▶ [Sterkobilin\(ogen\)](#)) werden im Darm durch mikrobiellen oxidoreduktiven Abbau des Bilirubins (▶ [Bilirubin](#)) erzeugt und vorwiegend mit dem Fäzes exkrementiert. Eine kleinere Fraktion von 10–15 % wird reabsorbiert und erreicht über die enterohepatische Zirkulation die Leber, wo eine erneute Elimination in den Darm erfolgt. Eine Fraktion von <2 % der Gallepigmente wird mit 1,0–3,5 mg/Tag renal eliminiert. Der ausgeschiedene Hauptmetabolit im Fäzes ist Sterkobilin (40–280 mg/Tag). Die genannten Metabolite sind für die Braunfärbung des Stuhls und die Urinfärbung verantwortlich.

Gallesalzpool

▶ [Gallensäurepool](#)

Gamma-CDT

▶ [Carbohydrate-deficient transferrin](#)

Gamma-GT

▶ [γ-Glutamyltransferase](#)

Gamma-Interferon-Freisetzungstest

▶ [Interferon-γ-Freisetzungstest](#)

Gamma-Trace

▶ [Cystatin C](#)
▶ [Liquor-Cystatin C](#)

Gammopathie

H. Baum

Synonym(e) [Hypergammaglobulinämie](#)

Englischer Begriff gammopathy

Definition Erhöhung der Immunglobulinkonzentration im Blut.

Beschreibung Eine Erhöhung der ▶ [Immunglobuline](#) im Blut wird als Gammopathie bezeichnet. Unterschieden werden dabei monoklonale, oligoklonale und polyklonale Gammopathien. Die polyklonale (oligoklonale) Gammopathie ist auf die Stimulation vieler (nur einiger) B-Zellklone z. B. im Rahmen einer Infektion, Leberzirrhose, chronischen Entzündung etc. zurückzuführen. Dem gegenüber steht die monoklonale Gammopathie, bei der es zu einer Vermehrung eines antigenetisch, strukturell und funktionell einheitlichen Immunglobulins kommt (▶ [Gammopathie, monoklonale](#)).

Literatur

Thomas L (1995) Immunsystem – Monoklonale Gammopathien. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*, 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart/New York

Gammopathie, monoklonale

H. Baum

Englischer Begriff monoclonal gammopathy

Definition Zunahme eines antigenetisch, strukturell und funktionell einheitlichen Immunglobulins oder Immunglobulinbruchstückes, die exzessive Ausmaße erreichen kann.

Beschreibung Die monoklonale Gammopathie ist eine exzessive Vermehrung eines antigenetisch, strukturell und funktionell einheitlichen Immunglobulins oder eines Immunglobulinbruchstückes bei Leukosen der B-Zellreihe. Die Benennung bezieht sich auf die auffällige, meist spitzgipflige Erhöhung der Gamma-Fraktion bzw. zwischen der Beta- und Gamma-Fraktion in der Eiweißelektrophorese bei diesen Erkrankungen. Aufgrund des exprimierten Immunglobulins werden die monoklonalen Gammopathien den Klassen IgG, IgA, IgM, IgD und IgE sowie den Leichtkettentypen Kappa und Lambda zugeordnet. Die monoklonalen Gammopathien werden in symptomatische und maligne Formen, fakultative Formen, die monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) und passagere Formen eingeteilt (s. Tabelle).

Einteilung der monoklonalen Gammopathien (nach Thomas 1995):

Gammopathieformen		
Monoklonale symptomatische	Fakultativ monoklonale	Monoklonale unbekannter Signifikanz (MGUS)
Obligat einhergehende hämatologische Systemerkrankungen: - Multiples Myelom - Morbus Waldenström (IgM-Paraproteinämie) - Kälteagglutininkrankheit - Schwerkettenkrankheit	Begleitend bei anderen Non-Hodgkin-Lymphomen (z. B. CLL)	Keiner Grunderkrankung zuzuordnen und ohne klinische Symptomatik, tritt mit zunehmender Häufigkeit mit steigendem Lebensalter auf (3 % bei über 80-Jährigen, >6 % bei über 90-Jährigen)

Literatur

Thomas L (1995) Immunsystem – Monoklonale Gammopathien. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart/New York, S 1178–1179

Gangliosid-Antikörper

► [Autoantikörper gegen Ganglioside](#)

Ganja

T. Arndt

Definition Straßenname/Deckname für Haschisch (► [Straßenamen von Drogen](#): Cannabinoide).

Garrod, Sir Archibald Edward

H. Fiedler

Lebensdaten Britischer Mediziner und Biochemiker, geboren 1857 in London, gestorben 1936 in Cambridge. Neben seiner Praxis war er 20 Jahre an verschiedenen Londoner Kliniken und 1920–1927 als Regius Professor of Medicine an der Universität Oxford tätig. Garrod propagierte die wissenschaftliche Forschung als Basis einer medizinischen Tätigkeit. Er war befreundet mit Nobelpreisträger F.G. Hopkins (Stoffwechsel der Muskeln, Milchsäureproduktion, Glutathion, Vitamine). Nach Wiederentdeckung der Mendel-Regeln um 1900 und durch Zusammenarbeit mit dem Genetiker W. Bateson (prägte 1905 den Begriff Genetik) erkannte er die Ursachen genetischer Krankheiten.

Verdienste Durch Verknüpfung von chemischen Bestandteilen im Urin mit der biochemischen Pathologie und den Verwandtschaftsverhältnissen der Patienten entdeckte er mehrere angeborene metabolische Krankheiten: ► [Alkaptonurie](#) (► [Alkapton](#)), Hämatorporphyrie, kongenitale Steatorrhoe, Cystinurie, Pentosurie und Albinismus. 1908 fasste er diese Krankheiten als „Inborn Errors of Metabolism“ zusammen und betonte die biochemische Individualität: „Jeder Mensch unterscheidet sich vom anderen durch den Enzym (Gen)-Besatz“ und kam zu der Hypothese „Ein Gen – Ein Enzym“. Erst nach 1910 wurde erkannt, dass Garrod ein wichtiges neues Gebiet der Medizin erschlossen hatte. Er erhielt viele Auszeichnungen und wurde in das Medical Research Council aufgenommen.

Literatur

Bearn AG (1996) Inborn errors of metabolism: Garrod's Legacy. Mol Med 2(3):271–273
 Rolleston JD (2004) Garrod, Sir Archibald Edward (1857–1936), Physician and biochemist. Oxford Dictionary of National Biography. Oxford University Press. Oxford/New York

Gaschromatographie

T. Arndt

Synonym(e) GSC; GLC; GC

Englischer Begriff gas chromatography

Definition Eine Form der ► **Chromatographie**, bei der die mobile Phase gasförmig ist (sog. Trägergas) und die stationäre Phase fest (Gas-Festchromatographie, GSC) oder flüssig (Gas-Flüssigchromatographie, GLC).

Physikalisch – chemisches Prinzip Die chromatographische Trennung der Probenbestandteile beruht auf der in Abhängigkeit von ihrer physikochemischen Natur unterschiedlich stark ausgeprägten, wiederholten Adsorption und Desorption der Substanzen an der stationären Phase (► **Stationäre Phase**). Dabei führen starke Wechselwirkungen zu einer großen zeitlichen Verzögerung und dadurch späten Elution der Substanzen von der Trennsäule, während nur schwach ausgeprägte Wechselwirkungen zu einem schnellen Eintreffen der entsprechenden Substanzen im Detektor führen.

Einsatzgebiet Im Unterschied zur nahezu universell einsetzbaren ► **Flüssigkeitschromatographie** kann die Gaschromatographie nur zur Analyse von gasförmigen oder z. B. durch ► **Derivatisierung** leicht in die Gasphase überführbaren Analyten eingesetzt werden. Ein wichtiges Einsatzgebiet im klinisch-chemischen Labor sind Medikamenten- und Drogenbestimmungen sowie die Blutalkoholanalyse.

Untersuchungsmaterial Es sind alle Körpermaterialien geeignet, sofern die Analyte gasförmig vorliegen oder zerstörungsfrei in die Gasphase überführt werden können.

Instrumentierung Ein Gaschromatograph (Abb. 1) besteht aus einem Gasreservoir, einer Probenaufgabeeinheit, der Trennsäule und einem Detektor.

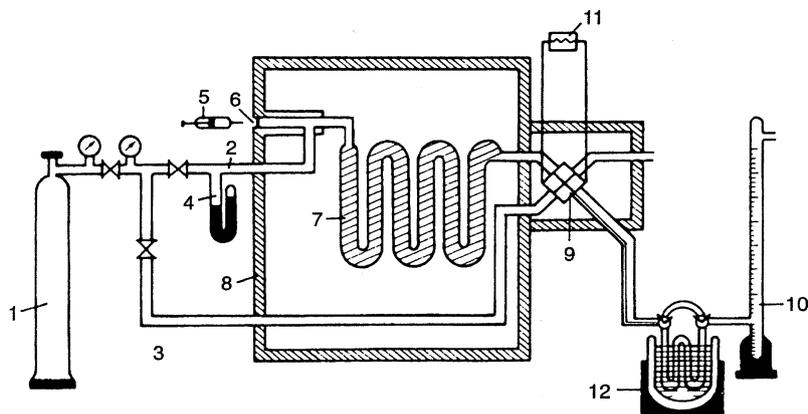
Das Trägergas (oft Stickstoff oder Helium) befindet sich in einer Druckflasche. Durch Ventile wird der für den Analyseprozess erforderliche Druck eingestellt, der gleichzeitig zum Transport der mobilen Phase (► **Mobile Phase**; Trägergas) durch den Gaschromatographen dient.

Die Probenaufgabetechnik (Injektion mit oder ohne Split zur Reduktion der Trennsäulenbelastung sowie mit oder ohne Temperaturprogramm zur Verdampfung von Probe oder Probenbestandteilen) hat erheblichen Einfluss auf das Trennergebnis (s. Lehrbücher der Chromatographie). Eine wichtige Variante der Probeninjektion ist die sog. Headspace-Technik. Hierbei wird die Analysenprobe nicht aus der im flüssigen oder festen Zustand vorliegenden Probe gezogen, sondern aus der über ihr befindlichen und mit ihr im thermodynamischen Gleichgewicht stehenden Gasphase. Man spricht dann von Headspace-Gaschromatographie. Eine wichtige Anwendung dieser Technik ist die Analyse von Ethanol im Blut.

Die GC-Trennsäulen werden in gepackte Säulen (1–50 mm Innendurchmesser) und Kapillarsäulen (30–500 µm Innendurchmesser, 1–100 m Länge) unterschieden. Die stationäre Phase liegt als dicht gepacktes Sorbens (GSC) oder als ein dünner Flüssigkeitsfilm (GLC) vor.

Wichtige Detektoren der GC sind:

- Elektroneneinfang-Detektor (ECD),
- Flammenionisations-Detektor (FID),
- Stickstoff/Phosphor-Detektor (NPD),



Gaschromatographie, Abb. 1 Schema einer Apparatur zur Gaschromatographie. 1 = Trägergasflasche; 2 = Trägergas; 3 = Vergleichsgas; 4 = Manometer; 5 = Proben-Injektionsspritze; 6 = Proben-Aufgabevorrichtung, heizbar; 7 = Trennsäule; 8 = Säulenraum,

thermostatisierbar; 9 = Detektor (hier Wärmeleitfähigkeitsmesszelle); 10 = Strömungsmesser; 11 = Schreiber; 12 = Kühlfalle für präparative Gaschromatographie (aus: Latscha et al. 2004)

- Massenspektrometer (MS),
- Wärmeleitfähigkeits-Detektor (WLD).

Eine Zusammenstellung von Prinzipien, Einsatzgebieten und Leistungsfähigkeit einiger Detektoren gibt Hübschmann (1996).

Spezifität In Abhängigkeit von der Qualität der chromatographischen Trennung und der Selektivität des Detektors ist die Spezifität der Methode ausreichend bis außerordentlich hoch. Die Kombination mit einem Massenspektrometer (► [Massenspektrometrie](#); GC-MS) gilt als Referenzmethode in der forensischen Drogen- und Betäubungsmittelanalytik.

Sensitivität Die Sensitivität hängt stark von der analytischen Fragestellung und dem Detektortyp ab. Die Nachweisgrenzen liegen zwischen 10^{-9} (WLD) und 10^{-12} g/mL (FID).

Fehlermöglichkeit Fehler in der Probenvorbereitung, z. B. durch Analytverluste, können durch Einsatz eines internen Standards oder durch das Prinzip der ► [Standardaddition](#) kompensiert werden. Eine unzureichende Spezifität des Detektors bei ungenügender chromatographischer Trennung von mehreren Probenkomponenten kann zu Fehlbestimmungen des Analyten führen. Dies kann durch eine Veränderung der Eigenschaften der mobilen und/oder stationären Phase, durch eine modifizierte Flussrate der mobilen Phase, durch längere oder dichter gepackte Trennsäulen etc. verhindert werden. Die Spezifität einer chromatographischen Analyse hängt in entscheidendem Maße von der Qualität der chromatographischen Trennung der Probenbestandteile ab.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Im Unterschied zur HPLC, werden Gaschromatographen gewöhnlich als Komplettsysteme angeboten. Die Anschaffungspreise betragen mehrere Zehntausend Euro. Komplettkits zur Durchführung von GC-Analysen sind nicht verfügbar, sodass im Allgemeinen Eigenentwicklungen mit oft geringen Materialkosten zum Einsatz kommen. Wesentliche Kostenfaktoren sind dann die GC-Trennsäule und das in höchstem Reinheitsgrad erforderliche Trägergas.

Bewertung – Methodenhierarchie (allg.) Die GC ist eine ausgereifte Methode mit hoher Robustheit im Routinebetrieb. Als eigenständige Methode hat sie in den letzten Jahrzehnten an Bedeutung im Vergleich zur ► [Flüssigkeitschromatographie](#) („high performance liquid chromatography“, HPLC) verloren. In Kombination mit einem massenspektrometrischen Detektor hat sie allerdings noch immer eine herausragende Stellung in der forensischen Analytik. Eine vergleichsweise neue Variante ist die GC-MS/MS, die analog zur LC-MS/MS (► [LC-MS](#)) mit einem Tripelquadrupol (► [LC-](#)

MS) arbeitet und eine hohe analytische Spezifität und Sensitivität erreichen kann. Siehe auch ► [Massenspektrometrie](#).

Literatur

- Hübschmann HJ (1996) Handbuch der GC-MS. Grundlagen und Anwendung. VCH, Weinheim
 Latscha HP, Linti GW, Klein HA (2004) Analytische Chemie. Chemie Basiswissen III. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

Gaschromatographie-Massenspektrometrie

► [GC-MS](#)

Gasdichte

W. G. Guder

Englischer Begriff gas tightness

Definition Mit dem Begriff „gasdicht“ wird die Eigenschaft eines Materials beschrieben, den Gasaustausch über dieses Material zu verhindern.

Beschreibung Gasaustausch wurde als Fehlerquelle bei der Blutgasanalyse beschrieben (Müller Plathe and Heyduck 1992). Nach Aufnahme von arteriellem oder venösem Blut in Plastikgefäße wurde eine raschere Zunahme des Sauerstoffdrucks beobachtet als bei Aufnahme der Probe in eine Glasspritze. Dieser durch Gasaustausch mit der Luft bedingte Einfluss war verstärkt, wenn die Gefäße eisgekühlt waren. In ähnlicher Weise kann CO₂ bei längerer Lagerung entweichen. Aus diesen Erfahrungen wurden internationale Empfehlungen ausgesprochen, die eine richtige Messung der Gaskonzentrationen im Blut sichern.

Literatur

- Burnet RW, Covington AK, Fogh-Andersen N et al (1995) Approved IFCC recommendations on whole blood sampling, transport and storage for simultaneous determination of pH, blood gases, and electrolytes. Eur J Clin Chem Clin Biochem 33:247–253
 Müller Plathe O, Heyduck S (1992) Stability of blood gases, electrolytes and haemoglobin in heparinized whole blood samples: influence of the type of syringe. Eur J Clin Chem Clin Biochem 30:349–355

Gaselektrode

- ▶ Ionenselektive Elektrode

Gas-Fest-Chromatographie

- ▶ Chromatographie
- ▶ Gaschromatographie

Gas-Flüssig-Chromatographie

- ▶ Chromatographie
- ▶ Gaschromatographie

Gasprüfröhrchen

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) Dräger-Röhrchen; Gasspürröhrchen

Englischer Begriff gas test tube

Definition Messeinrichtung zum Nachweis von Gasinhaltsstoffen.

Beschreibung Die Prüfröhrchen werden zur chromometrischen Gasanalyse eingesetzt. Ein Prüfröhrchen enthält jeweils die Reagenzien zum Nachweis eines bestimmten Bestandteils, z. B. von Aceton, Benzol, Blausäure, Formaldehyd, Schwefelkohlenstoff, Schwefelwasserstoff, Tetrachlorkohlenstoff, Toluol, Trichlorethan, Trichlorethylen. Mithilfe einer Pumpe wird die Gasprobe durch das Prüfröhrchen gesaugt. Bei Anwesenheit des entsprechenden Bestandteils findet sich eine mehr oder minder deutliche Farbänderung des Indikators. Die Röhrchen sind u. a. von der Fa. Dräger zu beziehen.

Literatur

Geldmacher-von Mallinckrodt M (1976) Einfache Untersuchungen auf Gifte im klinisch-chemischen Laboratorium. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Gasspürröhrchen

- ▶ Gasprüfröhrchen

Gastrin

M. Bidlingmaier

Synonym(e) Polypeptid 101; PP 101

Englischer Begriff gastrin

Definition Gastrin ist ein von den G-Zellen im Antrum des Magens, im Duodenum und im Pankreas synthetisiertes und sezerniertes Peptidhormon. Hauptwirkung ist die Regulation der Sekretion der Magensäure.

Struktur Das Peptidhormon Gastrin zirkuliert in einer großen Anzahl von molekularen Isoformen. Diese sind unterschiedlich lang und weisen zudem Unterschiede in der Amidierung bzw. Sulfatierung der einzelnen Aminosäuren auf. Man unterscheidet 3 Hauptgruppen:

- Big-Gastrin (34 Aminosäuren)
- Little-/Small-Gastrin I und II (17 Aminosäuren)
- Mini-Gastrin (14 Aminosäuren)

Gastrin ist strukturell eng verwandt mit einem anderen gastrointestinalen Hormon, dem ▶ [Cholecystokinin](#).

Molmasse Big-Gastrin 3839 bzw. 3919 Da; Little-/Small-Gastrin I und II 2098 Da.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Die Synthese erfolgt in den G-Zellen im Antrum des Magens, im Duodenum und im Pankreas. Gastrin erreicht seine Zielzellen über die Blutbahn. In den enterochromaffinen Zellen induziert Gastrin nach Bindung an den Cholecystokinin-B-Rezeptor die Freisetzung von Histaminen, die ihrerseits an den Beleg- oder Parietalzellen des Magens die Sekretion von Protonen anregen. Die Freisetzung der Magensäure wird durch Gastrin auch direkt an den Beleg- oder Parietalzellen durch Anregung des Einbaus von K^+/H^+ -ATPase-Pumpen in die apikale Membran stimuliert. In der Bauchspeicheldrüse stimuliert Gastrin die Freisetzung von ▶ [Insulin](#), ▶ [Glukagon](#) und ▶ [Somatostatin](#).

Halbwertszeit 3 Minuten (Little-Gastrin) bis 9 Minuten (Big-Gastrin).

Pathophysiologie Physiologisch wird die Gastrinfreisetzung durch die Dehnung des Magens sowie insbesondere durch den Proteinanteil des Mageninhalts stimuliert. Vagale Reize führen über die Ausschüttung eines Gastrin-Releasing-Peptids sowie über Acetylcholin ebenfalls zu einer Ausschüttung von Gastrin.

Pathophysiologisch relevant ist die exzessive Ausschüttung von Gastrin im Rahmen des Zollinger-Ellison-Syndroms. Gastrinproduzierende Tumoren (Gastrinome) kommen auch bei ca. 40 % der Patienten mit multipler endokriner Neoplasie-1 (MEN-1) vor, meist sind sie im Duodenum lokalisiert.

Untersuchungsmaterial Serum oder Plasma.

Probenstabilität Gastrin ist wenig stabil, eine rasche Verarbeitung im Labor ist notwendig. Lagerung kurzfristig bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, längerfristig bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Präanalytik Die Abnahme soll morgens nüchtern erfolgen.

Analytik Immunoassay. Die verschiedenen Assays unterscheiden sich stark hinsichtlich der Kreuzreaktion mit den unterschiedlichen Isoformen, jedoch auch mit Cholezystokinin. Die Immunoassays sollten ein möglichst breites Spektrum von Isoformen erkennen, da es gerade bei gastrinproduzierenden Tumoren zu einer Verschiebung des Spektrums hin zu den längeren Isoformen kommen kann.

Konventionelle Einheit ng/L.

Internationale Einheit pmol/L.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit Je nach Isoform verschieden.

Referenzbereich – Erwachsene Assayabhängig, oft liegt die Obergrenze des Referenzbereichs bei ca. 100 ng/L, bei Patienten mit Gastrinom liegen dann die Gastrinkonzentrationen oft $>1000\text{ ng/L}$.

Indikation Diagnostik eines Gastrinoms.

Interpretation Bei Vorliegen eines Gastrinoms sind die Gastrinwerte meist exzessiv hoch (>10 -fach).

Diagnostische Wertigkeit Bei Werten im diagnostischen Graubereich (2- bis 10-fach erhöhte Werte) kann die Durchführung eines Stimulationstests (► [Sekretin-Gastrin-Test](#)) sinnvoll sein.

Physiologisch wird die G-Zell-Funktion und damit die Gastrinsekretion durch Magensäure inhibiert. Es ist daher eine genaue Medikamentenanamnese zu erheben, da die Einnahme von Antazida, H₂-Antagonisten und Protonenpumpeninhibitoren zu erhöhten Gastrinwerten führt. Vermutlich aus demselben Grund finden sich erhöhte Gastrinkonzentrationen auch nach Vagotomie und nach Billroth-II-Operationen (wenn Antrumreste verblieben sind).

Literatur

- Goetze JP, Rehfeld JF (2003) Impact of assay epitope specificity in gastrinoma diagnosis. *Clin Chem* 49(2):333–334
 Herder WW de. Biochemistry of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 200721(1):33–41

Gastrin nach Sekretinstimulation

- [Sekretin-Gastrin-Test](#)

Gastrin-inhibierendes Peptid

- [Gastrointestinales Peptid](#)

Gastrin-Releasing-Peptide

- [Bombesin](#)

Gastrin-Stimulationstest

- [Sekretin-Gastrin-Test](#)

Gastrointestinales Peptid

S. Holdenrieder und P. Stieber

Synonym(e) [Enterogastron](#); [Gastrin-inhibierendes Peptid](#); [GIP](#); [Inkretin](#)

Englischer Begriff gastric inhibitory polypeptide

Definition Das gastrointestinale Peptid ist ein Hormon der Glukagon-Sekretin-VIP-Familie des Gastrointestinaltrakts, das glukoseabhängig die Insulinfreisetzung fördert und die Magensaftsekretion vermindert.

Struktur Das gastrointestinale Peptid besteht aus 43 Aminosäuren und wird aus einer 153 Aminosäuren-zählenden Vorform durch Prozessierung gebildet.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Das gastrointestinale Peptid wird unter der Wirkung des sauren Chymus im Duodenum synthetisiert. Es hemmt die Magensäuresekre-

tion und -motilität und stimuliert glukoseabhängig die Insulinfreisetzung in den B-Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas.

Rezeptoren für das gastrointestinale Peptid wurden im Pankreas, Magen, Duodenum, Dünndarm, Fettgewebe, Gehirn und der Hypophyse beschrieben.

Funktion – Pathophysiologie Erhöhte Nüchternwerte werden beim juvenilen Diabetes und im Hungerzustand beobachtet.

Eine abnorme oder ektope Expression von GIP-Rezeptoren auf der Nebennierenrinde wurde im Zusammenhang mit unilateralen Adenomen oder bilateralen makronodulären Hyperplasien der Nebennieren gefunden. Folge war eine gesteigerte Kortisolproduktion im Rahmen eines ACTH-unabhängigen Hyperkortisolismus.

Indikation Charakterisierung von gastrointestinalen neuroendokrinen Tumoren.

Literatur

Fallert-Müller A (2000) Lexikon der Biochemie. Spektrum-Verlag, Heidelberg

Lacroix A (2001) Illicit hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Ann Endocrinol* 62:185–188

GAT

► [Granulozyten-Agglutinationstest](#)

Gatekeeper

J. Arnemann

Synonym(e) [Pfortnergen](#)

Englischer Begriff gatekeeper gene

Definition Pfortner- bzw. Gatekeeper-Gene gehören zur Gruppe der Tumorsuppressorgene und üben die Funktion aus, zur Kontrolle der Zellproliferation den Zellzyklus zu regulieren.

Beschreibung Als Pfortner oder Wächter verhindern die Pfortner-Gene, dass die Zellen die Zellzyklus-Checkpoints passieren und ein Zellwachstum und einen möglichen Übergang zur Tumorentwicklung initiieren. Die Gatekeeper-Gene sind meist zelltypspezifisch, können aber auch gemeinsam in

bestimmten Zelltypen vorkommen. Beispiele für Gatekeeper-Gene sind z. B. die Gene Rb (Retinoblastom-Gen), BRCA1/2 (Breast and Ovarian Cancer-Gen Typ 1 und 2) oder APC („Adenomatous-polypsis-coli-Gen).

Liegt in einem Allel eines Gatekeeper-Gens eine Mutation vor, entweder vererbt oder im Verlauf des Lebens somatisch erworben, so liegt eine gewisse Instabilität und Tumorprädestination der Zelle vor. Durch Auftreten einer zweiten, somatischen Mutation im anderen Allel dieses Gatekeeper-Gens kommt es zu einem Ausfall der regulatorischen Funktion und die Zelle kann maligne proliferieren.

Gatekeeper-Gene sind oftmals Kandidatengene für erbliche Tumorerkrankungen und ermöglichen eine prädiktive Diagnostik zur Anlageträgerschaft bei direkten Angehörigen der erkrankten Tumorpatienten.

Literatur

Oliveira AM et al (2005) Tumor suppressor genes in breast cancer: the gatekeepers and the caretakers. *Am J Clin Pathol* 124(Suppl):16–28

Gateway

O. Colhoun

Englischer Begriff gateway

Definition Schnittstelle zwischen 2 Kommunikationssystemen (z. B. Labor-EDV-Server und ► [KIS](#)), über die ein Datenaustausch auch dann gewährleistet ist, wenn beide Systeme mit unterschiedlichen Übertragungsprotokollen arbeiten.

Beschreibung Mithilfe des Gateway wird der Zugriff von einem System auf das andere ermöglicht. Gateways werden z. B. zur Verbindung zweier unterschiedlicher lokaler Computernetzwerke eingesetzt oder wenn von einem lokalen Netz auf das Internet zugegriffen werden soll. In einem Computernetzwerk übernimmt meist ein Computer die Rolle eines Gateway, wobei dieser dann die Verbindung zu einem Netzwerk herstellt, das mit einem anderem Übertragungsprotokoll arbeitet, und zum Datenaustausch zwischen den Netzen dient. Der Gateway übernimmt in diesem Fall die Umsetzung der Übertragungsprotokolle und die Codekonvertierung.

Literatur

Brockhaus Computer und Informationstechnologie (2003) Bibliographisches Institut & F.A. Brockhaus, Mannheim/Leipzig

Irlbeck T, Langenau F, Mayer F (2002) Beck EDV-Berater im dtv: Computer-Lexikon. Deutscher Taschenbuch-Verlag GmbH & Co. KG, München

Gaucher-Zelle

H. Baum

Englischer Begriff Gaucher cell

Definition Lipidbeladene Zellen retikuloendothelialen Ursprungs bei Morbus Gaucher.

Beschreibung Gaucher-Zellen sind das typische morphologische Korrelat des Morbus Gaucher, der häufigsten lysosomalen Speicherkrankheit vom Typ der Sphingolipidosen. Besonders zahlreich sind diese Zellen in Milz, Leber, Knochenmark und Lymphknoten nachweisbar. Pathophysiologisch liegt ein Mangel des lysosomalen Enzyms β -Glukosidase zugrunde, der zu einer Akkumulation von Glukosylceramid, einem toxischen Zwischenprodukt des Gangliosidmetabolismus, in diesen Zellen führt. Die Gaucher-Zelle ist groß (durchschn. 20–100 μm), der Kern rund oder oval und oft exzentrisch gelegen. Es können auch mehrkernige Gaucher-Zellen vorkommen. Das Zytoplasma ist blassrosa mit stäbchenförmigen Einschlüssen. Die Gaucher-Zelle zeigt eine Autofluoreszenz, im Zytoplasma kann eine tartratresistente saure Phosphatase nachgewiesen werden, und sie ist PAS-positiv.

Literatur

Parwaresch MR, Radzun HJ, Nachbaur D et al (1992) Erkrankungen des Monozyten-/Makrophagensystems. In: Huber H, Löffler H, Pastner D (Hrsg) Diagnostische Hämatologie. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 786–789

Gauß, Carl Friedrich

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

Lebensdaten Deutscher Mathematiker, geboren am 30. April 1777 in Göttingen, gestorben am 23. Februar 1855 in Braunschweig

Verdienste C. F. Gauß gilt als einer der bedeutendsten Mathematiker. Wie kaum ein anderer hat er ausgehend von praktischen Aufgabenstellungen ein Problem erfasst und dann bis zur höchsten theoretischen Abstraktion durchdacht. Dies begründet seinen Platz nicht nur in der Geschichte der Mathematik, sondern auch in der Astronomie, Geodäsie und Physik. Besondere Bedeutung für die Analyse von Messreihen haben seine wahrscheinlichkeitstheoretischen Schriften

aus den Jahren 1821–1823, die sich aus der Abstraktion geodätischer Problemstellungen bei Landvermessungen unter anderen im Harz und in der Lüneburger Heide ergaben. Hierbei begründete er die Methode der kleinsten Quadrate zum Ausgleich von Beobachtungsfehlern und beschäftigte sich mit dem Problem der Ausgleichsgeraden.

Literatur

Wußing H (1989) Carl Friedrich Gauß. B.G. Teubner, Leipzig

Gauß-Verteilung

► [Normalverteilung](#)

GBM-Antikörper

► [Autoantikörper gegen glomeruläre Basalmembran](#)

GBP-28 (gelatin-binding protein of 28 kDa)

► [Adiponectin](#)

GBV-C

► [Hepatitis G-Virus \(HGV/GBV-C\)](#)

GB-Virus-C

► [Hepatitis G-Virus \(HGV/GBV-C\)](#)

GC

► [Gaschromatographie](#)

GC²

► [Kapillar-Gaschromatographie](#)

GC-Gehalt

J. Arnemann

Synonym(e) G-C-Nukleotidanteil

Englischer Begriff GC content

Definition Der GC-Gehalt beschreibt den Gehalt an Guanin- und Cytosin-Molekülen in einer Nukleinsäure und ist eine Kenngröße zur Charakterisierung einer doppelsträngigen bzw. einer einzelsträngigen DNA oder RNA oder eines Oligonukleotids hinsichtlich der Bindungsfähigkeit und des Energiegehalts.

Beschreibung Innerhalb eines DNA-Doppelstrangs wird die G-C- bzw. C-G-Paarung durch 3 Wasserstoffbrückenbindungen stabil und energiereich ausgebildet, im Gegensatz zu Adenin und Thymin, bei denen die A-T- bzw. T-A-Paarungen nur durch 2 Wasserstoffbrückenbindungen ausgebildet werden. Der GC-Gehalt einer Nukleinsäure wird als prozentualer Anteil an der Gesamtmenge der Nukleotide kalkuliert:

$$\text{GC} [\%] = \frac{\text{G} + \text{C}}{\text{G} + \text{C} + \text{A} + \text{T}}$$

Ein hoher GC-Gehalt deutet auf hohe Stabilität hin, und die daraus folgende Basenpaarung G-C bzw. C-G kann nur unter erhöhtem Energie-Verbrauch gelöst werden und spielt eine gewisse Bedeutung bei der Replikation. Auch die Promotorbereiche sind GC-reich und weisen auf eine stabile Bindung mit Transkriptionsfaktoren hin.

Für die Planung von PCR-Assays ist der GC-Gehalt der Primer ebenfalls von Relevanz für die Kalkulation der Annealingtemperatur. Nach der Wallace-Regel gilt als Faustregel für kurze Oligonukleotide, dass Guanin und Cytosin für jeweils 4 °C, Adenin, Thymin und Uracil für jeweils 2 °C stehen und sich so die Schmelztemperatur (T_M) bzw. die für die PCR-Reaktion optimale Annealing- oder Hybridisierungstemperatur (T_H ; $T_H = T_M - 5$ °C) berechnen lässt. Je größer der Anteil an G/C-Nukleotiden ist, desto höher ist die Schmelz- bzw. Annealingtemperatur.

Literatur

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

Gc-Globulin

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) Gruppenspezifisches Globulin; Vitamin-D-Bindungsprotein

Englischer Begriff group-specific globulin, vitamin D-binding protein

Definition Konstitutiv in Hepatozyten synthetisiertes, ausgedehnte strukturelle Homologien zu Albumin, ▶ **α 1-Fetoprotein** und Afamin aufweisendes, polyfunktionelles Plasmaprotein mit Bindungs- und Transporteigenschaften für Vitamin D, Aktin und C5a.

Molmasse Ca. 58 kDa.

Beschreibung Das in Hepatozyten konstitutiv synthetisierte, elektrophoretisch in der α_2 -Globulinfraktion wandernde Glykoprotein weist ausgeprägte strukturelle Homologien zu ▶ **Albumin** und α 1-Fetoprotein auf. Die Gene sind auf dem langen Arm von Chromosom 4 (4q11 bis q22) lokalisiert. Ausgeprägter Polymorphismus (>124 Varianten), die 3 wichtigsten Phänotypen sind: Gc-2, Gc-1-slow, Gc-1-fast.

Plasmakonzentration: 0,2–0,5 g/L.

Funktionen:

- Bindung und Transport von Vitamin D-Steroide: 25-OH-Vitamin D > 1,25 (OH)₂-Vitamin D > Vitamin D; weniger als 5 % des Proteins sind mit Vitamin D besetzt
- Bindung von G-Aktin: neben Gelsolin wichtigstes Protein des Aktin-Scavenger-Systems im Plasma
- Bindung und Transport von Komplementfaktor C5a: Protektion gegenüber Proteolyse, Verlängerung der Halbwertszeit von C5a, Erhöhung von dessen chemotaktischer Aktivität
- Bindung und Transport von ungesättigten Fettsäuren und Endotoxin (Lipopolysacchariden)
- Zelloberflächenbindung an und Aktivierung von Monozyten, Makrophagen, Lymphozyten, neutrophilen Granulozyten

Eine klinische Indikation für die Bestimmung von Gc-Globulin im Plasma oder anderen Körperflüssigkeiten besteht zurzeit nicht. Konzentrationsveränderungen (Abnahme) nur bei sehr schweren Lebererkrankungen, Erhöhungen bei hoch dosierter Östrogengabe.

Literatur

- Haddad JG (1995) Plasma vitamin D-binding protein (Gc-globulin): multiple tasks. *J Steroid Biochem Mol Biol* 53:579–582
- White P, Cooke N (2000) The multifunctional properties and characteristics of vitamin D-binding protein. *Trends Endocrinol Metab* 11:320–327

GC-MS

B. Güssregen

Synonym(e) Gaschromatographie-Massenspektrometrie

Englischer Begriff GC-MS

Definition Eine besonders leistungsfähige Analysenmethode, bei der ein Substanzgemisch mithilfe der ► [Gaschromatographie](#) (GC) aufgetrennt und mit einem Massenspektrometer (► [Massenspektrometrie](#)) detektiert wird.

Physikalisch-chemisches Prinzip Voraussetzung für eine GC-MS-Analyse ist, dass sich die zu analysierende Substanz unzersetzt in die Gasphase überführen lässt, was durch eine chemische Derivatisierung erreicht wird. Verschiedenste Derivatisierungsreagenzien kommen zum Einsatz, bei denen gezielt durch chemische Modifikation freier OH- bzw. NH-Gruppen die Polarität des Analyten erniedrigt und damit die Verdampfbarkeit erhöht wird. Als Derivatisierungsreagenz wird häufig BSTFA oder MSTFA (Silylierung) oder TMSH (Methylierung) verwendet. Die Ionisierung der Substanzen in der Ionenquelle erfolgt meist in der EI-Quelle (Elektronenstoßionisation), mit einer bei allen Geräten einheitlichen Energie von 70 eV. Durch diese hohe Ionisierungsenergie werden die Moleküle fast vollständig fragmentiert, und die daraus resultierenden Massenspektren sind geräteunabhängig vergleichbar. Als Massenspektrometer kommen am häufigsten Single-Quadrupole zum Einsatz, die je nach Anwendung im Full-Scan oder im SIM(selected ion monitoring)-Modus arbeiten (► [Massenspektrometrie](#)).

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

Instrumentierung Gaschromatograph und Massenspektrometer.

Spezifität GC-MS gilt in der Umweltanalytik und in der forensischen Analytik nach wie vor als Referenzmethode. Durch die hohe Trennleistung der GC-Säule und die anschlie-

ßende massenspektrometrische Detektion ist die Spezifität außerordentlich hoch.

Sensitivität GC-MS ist, abhängig vom Analyten und der Methode, außerordentlich sensitiv. So liegt die Nachweisgrenze z. B. von Tetrahydrocannabinol bei 0,1 ng/mL.

Fehlermöglichkeit Fehler in der Probenvorbereitung können durch den Einsatz von deuterierten Standards kompensiert werden. Analyte mit ähnlichen Massenspektren (z. B. Morphin und Hydromorphon) müssen chromatographisch (► [Chromatographie](#)) getrennt werden, um Fehlbestimmungen zu vermeiden.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Die Anschaffungspreise liegen bei EUR 150.000. Den hohen Anschaffungskosten stehen niedrige Verbrauchskosten und höherwertige Abrechnungsziffern nach GOÄ und EBM gegenüber.

Bewertung – Methodenhierarchie Die Vorteile gegenüber der HPLC mit UV/VIS-Detektion (► [UV/VIS-Spektrometrie](#)) sind:

- Höhere Spezifität und Empfindlichkeit

Die Nachteile gegenüber ► [LC-MS](#)-Techniken sind:

- Probenvorbereitung erforderlich
- Längere Laufzeit
- Eingeschränkter Massenbereich des Analyten (bis 1 kDa)
- Mehr Untersuchungsmaterial erforderlich
- Eingeschränktes Analytenspektrum

In der Methodenhierarchie wird die GC-MS zunehmend durch die LC-MS ersetzt.

Literatur

- Hübschmann HJ (1996) Handbuch der GC-MS, Grundlagen und Anwendung. VCH, Weinheim

G-C-Nukleotidanteil

- [GC-Gehalt](#)

GCP

- [Gute Klinische Praxis](#)

G-CSF

H. Baum

Englischer Begriff G-CSF; granulocyte colony-stimulating factor

Definition Hämatologischer Wachstumsfaktor, der die Proliferation myeloischer determinierter Vorläuferzellen und deren Ausdifferenzierung zu neutrophilen Granulozyten stimuliert.

Beschreibung G-CSF ist ein Polypeptid und Mitglied der Familie der hämatologischen Wachstumsfaktoren mit einer Molmasse von 19,6 kDa. Das Gen von G-CSF ist auf dem Chromosom 17 lokalisiert und wird von ► [Makrophagen](#), Endothelzellen und Fibroblasten synthetisiert. In vitro stimuliert G-CSF die Formation von granulozytären Kolonien. In vivo stimuliert G-CSF überwiegend die CFU-GM-Vorläuferzellen zur Ausreifung in Richtung der granulopoetischen Vorläuferzelle (CFU-G) und deren weiteren Ausreifung. Darüber hinaus ist G-CSF ein potenter Aktivator der neutrophilen Granulozyten.

Literatur

Nagata S, Tsuchiya M, Asano S et al (1986) Molecular cloning and expression of cDNA for the human granulocyte colony-stimulating factor. *Nature* 319:415–418

Gd-Antigen

► [Sia-Ib-Antigen](#)

GD1a- und -1b-Antikörper

► [Autoantikörper gegen Ganglioside](#)

GDH

► [Glutamat-Dehydrogenase](#)

Gebrauchsmessnormal

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) [Gebrauchsnormal](#)

Englischer Begriff working measurement standard; working standard

Definition Normal, das routinemäßig verwendet wird, um Messgeräte oder Messsysteme zu kalibrieren oder zu verifizieren.

Anmerkung: Ein Gebrauchsnormal wird im Allgemeinen gegen ein Bezugsnormal kalibriert (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

Gebrauchsnormal

► [Gebrauchsmessnormal](#)

Gefahrenpiktogramme

► [Gefahrstoffpiktogramme](#)

Gefahrensymbole

► [Gefahrstoffpiktogramme](#)

Gefahrstoffpiktogramme

T. Arndt und W. G. Guder

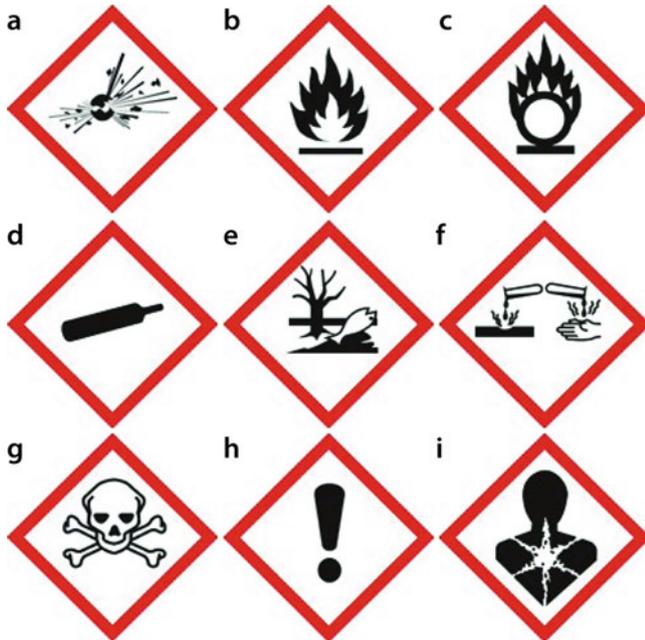
Synonym(e) [Gefahrensymbole](#); [Gefahrenpiktogramme](#)

Englischer Begriff safety labels

Definition National und international definierte symbolische Zeichen zur Kennzeichnung gefährlicher Eigenschaften von Stoffen am Arbeitsplatz und beim Transport.

Beschreibung Die Gefahrstoffpiktogramme müssen an allen entsprechenden Behältern und Arbeitsplätzen angebracht sein, um die Gefahren unabhängig von der Sprache zu erkennen. Eine Auswahl der Gefahrstoffpiktogramme zeigt folgende Abbildung (**a** explosiv oder selbstzersetzlich,

b entzündbar oder selbstzersetzlich, **c** oxidierend (entzündlich), **d** Gase unter Druck, **e** gewässergefährdend, **f** ätzend oder korrosiv, **g** akute Toxizität Kategorie 1–3, **h** akute Toxizität Kategorie 4, **i** krebserzeugend, erbgutverändernd, fortpflanzungsgefährdend; nach GHS Stand 15.03.2010):



Literatur

Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 (ABl. L 353 vom 31.12.2008, S 1–1355), zuletzt geändert durch Verordnung (EU) Nr. 2016/918 der Kommission vom 19. Mai 2016 (ABl. L 156 vom 14.06.2016, S 1–103)

Gefrierpunktserniedrigung

T. Arndt

Synonym(e) Kryoskopie

Englischer Begriff freezing point depression; cryoscopy

Definition In Abhängigkeit von der Konzentration einer Lösung wird deren Gefrierpunkt gegenüber jenem des reinen Lösungsmittels erniedrigt (z. B. um 1,86 °C je 1 mol osmotisch wirksamer gelöster Substanz in 1 kg reinem Wasser).

Beschreibung Der Gefrierpunkt einer Lösung ist umso niedriger, je konzentrierter die Lösung ist. Bei vollständig dissoziierten Verbindungen in einer verdünnten Lösung ist das Ausmaß der Gefrierpunktserniedrigung allein von der **Molalität** (mol/kg) des Gelösten und nicht von dessen chemischer Natur abhängig.

Die Gefrierpunktserniedrigung ist also ein Maß für die Molalität einer Lösung. Verfahren zur Ermittlung der Molalität einer Lösung über die Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung werden unter dem Begriff Kryoskopie zusammengefasst. In der pharmazeutischen und labordiagnostischen Praxis werden gewöhnlich anstelle des Konzentrationsmaßes Molalität die Osmolalität (Einheit: Osmol) bestimmt und die hierzu verwendeten Verfahren als **Osmometrie** bezeichnet. Die Osmolalität soll die Dissoziation des Gelösten und damit die tatsächlich osmotisch wirksamen Bestandteile in der Lösung berücksichtigen. Ein Osmol entspricht einem Mol osmotisch aktiver Komponenten. Im Fall von NaCl wäre dies in guter Näherung also nicht 1 Mol NaCl, sondern 0,5 Mol NaCl, die zu 1 Osmol osmotisch aktiver Einheiten dissoziieren, nämlich 0,5 Mol Na⁺ + 0,5 Mol Cl⁻. Das Osmol ist keine internationale Einheit und wird nicht auf eine solche zurückgeführt. Nach der IUPAC-Nomenklatur wird die Verwendung der Einheit Osmol abgelehnt.

Die Kryoskopie kann genutzt werden, um aus bekannten Einwaagen einer Substanz in eine definierte Menge Lösungsmittel die Molmasse der Substanz zu ermitteln. Zum Einsatz im klinisch-chemischen Labor **Osmometrie**.

Literatur

Greiling H, Gressner AM (Hrsg) (1995) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart/New York

Gefriertrocknung

- ▶ Lyophilisation
- ▶ Sublimation

Gegenläufiger Strang

- ▶ Antisense-Strang

Gegenstromelektrophorese

- ▶ Überwanderungselektrophorese

Gehalt

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff content

Definition Quotient aus einer Messgröße (im Zähler) und der Masse des Systems (im Nenner).

Beschreibung Der Gehalt bezieht sich jeweils auf 1 kg des betrachteten Systems. Beispiele:

- Stoffmengengehalt: Calciumoxalat in Urinkonkrement (mol/kg)
- Katalytischer Aktivitätsgehalt: Amylaseaktivität in Pankreasgewebe (kat/kg)
- Volumengehalt: Blutvolumen/kg KG eines Probanden (L/kg)
- Anzahlgehalt: Wurmeier/kg Fäzes

Literatur

Kenny D, Olesen H (1997) Properties and units in the clinical laboratory sciences. II. Kinds-of-property. Eur J Clin Chem Biochem 35:317–344

Rigg JC, Brown SS, Dybkaer R, Olesen H (1995) Compendium of terminology and nomenclature of properties in clinical laboratory sciences. Blackwell, Oxford

G/E-Index

- ▶ Erythropoese-Leukozytopoese-Verhältnis

Gekühlte Lagerung

- ▶ Einfrieren der Proben

Gel

H. Fiedler

Englischer Begriff gel

Definition Gel ist ein disperses System, bei dem die dispergierten Bestandteile (Proteine, Polysaccharide, Pektine, Kie-

selsäuren) in unregelmäßigen Gerüsten angeordnet sind, wodurch das System formbeständig wird.

Beschreibung Je nach dem Lösungsmittelgehalt im Inneren unterscheidet man Lyogele (Hydrogele, Gallerte) von Xerogelen (hornartig, Agar-Agar, Gelatine). Das Wasser in den Gelpartikeln stellt die stationäre Phase, das äußere Wasser die mobile Phase dar. Dieses Phänomen kann zur Gel- oder Molekularsieb- bzw. Hohlraumdiffusionschromatographie genutzt werden (▶ [Ausschlusschromatographie](#), ▶ [Säulenagglutinations-Test](#)). Große Moleküle können durch die Poren nicht in die Gelpartikel eindringen und erscheinen deshalb zuerst im Eluat. Bei der ▶ [Gelelektrophorese](#) kommt nur kompaktes Gel zum Einsatz, das heißt, es existiert kein äußeres Wasser. Die Trennung findet in den Poren des Gels statt. Durch die Siebwirkung des Gels werden kleinere Moleküle weniger stark zurückgehalten als größere. Das heißt, die elektrophoretische Mobilität ist von der Größe des Moleküls abhängig. Kleinere Moleküle wandern deshalb schneller als größere. Auf diese Weise kann auch die Molekularmasse von SDS-entfalteten Proteinen durch ▶ [Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese](#) ermittelt werden.

In der Präanalytik wird eine langdauernde Trennung von Blutzellen und Serum durch eine Gel-Barriere erleichtert.

Die Gelierung („gelling“) des Serums ist bei Nutzung von klinisch-chemischen Analysegeräten ein Störfaktor, da zu wenig Untersuchungsmaterial pipettiert oder die Kanüle verstopft wird. Ursachen der Gelierung sind ▶ [Kryoglobuline](#), [Kälteagglutinine](#) (s. ▶ [Kälteagglutinin](#)) oder eine unvollständige Gerinnung.

Gelber Liquor

- ▶ Liquor, xanthochrom

Gelbfieber-Viren

W. Stöcker

Englischer Begriff yellow fever virus

Beschreibung des Erregers Familie: *Flaviviridae*; Gattung: *Flavivirus*; Spezies: Gelbfieber-Virus. Plusstrang-RNA-Genom, behüllt, 50 nm Durchmesser.

Erkrankungen Gelbfieber.

Verbreitung: in den Tropen und Subtropen Afrikas (90 % der Fälle), Mittelamerikas und Südamerikas.

Vektor: Stechmücken (*Aedes*, *Haemagogus*).

Wirte: Primaten, Vögel, Fledermäuse, Schlangen, Mensch (im Dschungel als Nebenwirt, in den Städten als Hauptwirt über direkten Blutkontakt).

Klinik: Virämie mit plötzlich auftretendem hohem Fieber und Grippe-ähnlicher Symptomatik, Bradykardie, bei 15 % der Erkrankten zweite, toxische Phase mit Hämorrhagie, Gerinnungsstörungen, Ikterus, Nephritis, ZNS-Störungen. Letalität 10–20 %, am höchsten bei 20- bis 30-Jährigen.

Therapie und Prophylaxe: nur symptomatische Behandlung möglich. Es gibt einen Lebendimpfstoff, der z. B. in Deutschland wegen eines erhöhten Risikos von Nebenwirkungen nur von Gelbfieber-Impfstellen verabreicht werden darf. Schutz vor Mückenstichen, Bekämpfung der Vektoren.

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

Direktnachweis des Virus mittels RT-PCR (► [PCR \(Polymerase-Kettenreaktion\)](#)) oder Virusanzucht in Zellkultur.

Serologie: Nachweis spezifischer Antikörper (IgG, IgM) im Serum durch indirekte Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)), ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay \(ELISA\)](#), ► [Neutralisationstest](#) und Hämagglutinationshemmtest.

Untersuchungsmaterial – Probenstabilität Direktnachweis und Kultur: Blut oder Blutbestandteile (PCR). Die Proben sollten bei +4 bis +8 °C transportiert und innerhalb von 6 Stunden (PCR) und 24 Stunden (Kultur, direkte Immunfluoreszenz) analysiert werden.

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

Diagnostische Wertigkeit Direktnachweis: während der ersten Krankheitstage möglich.

Serologie: Spezifische IgM-Antikörper können kurz nach dem Auftreten der ersten Symptome nachgewiesen werden, IgG-Antikörper um ca. 2 Tage versetzt. Zu beachten sind Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren (► [FSME-Viren](#), ► [Dengue-Viren](#), ► [West-Nil-Fieberviren](#), ► [Japanische-Enzephalitis-Viren](#) etc.). Des Weiteren müssen impfinduzierte Antikörper beachtet werden.

Differenzialdiagnosen: andere virusbedingte hämorrhagische Fieberkrankheiten (Dengue-, Krim-Kongo-, Rift-Valley-, Ebola-, Marburg-Fieber), Leptospirose.

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 IfSG auf den direkten oder indirekten Nachweis von ► [Chikungunya-Viren](#), ► [Dengue-Viren](#), ► [West-Nil-Fieberviren](#), ► [Zika-Viren](#) und sonstige Arboviren ausgedehnt, soweit der Nachweis eine akute

Infektion anzeigt. Darüber hinaus können allgemeine nicht erreger- oder krankheitsspezifische Meldepflichten bestehen.

Literatur

- Barrett AD, Higgs S (2007) Yellow fever: a disease that has yet to be conquered. *Annu Rev Entomol* 52:209–229
- Niedrig M, Kürsteiner O, Herzog C, Sonnenberg K (2008) Evaluation of an indirect immunofluorescence assay for detection of immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies against yellow fever virus. *Clin Vaccine Immunol* 15(2):177–181
- Tomori O (2004) Yellow fever: the recurring plague. *Crit Rev Clin Lab Sci* 41(4):391–427
- World Health Organization (2009) Yellow fever. Fact sheet N° 100

Gelbkörperhormone

- [Gestagene](#)
- [Progesteron](#)

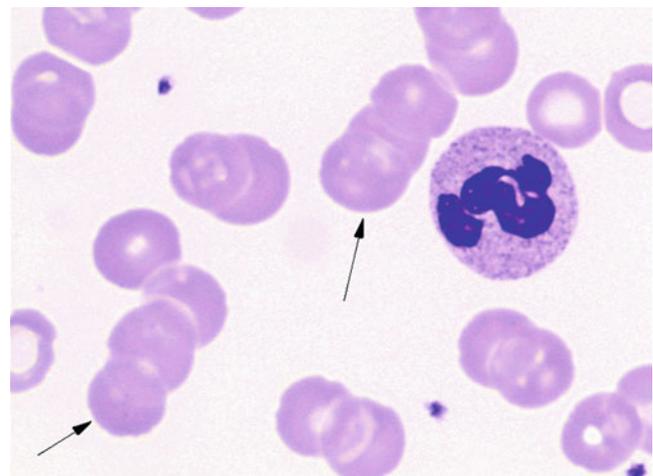
Geldrollenbildung

H. Baum

Englischer Begriff rouleaux formation

Definition Anordnung der Erythrozyten in mehr oder weniger langen Ketten.

Beschreibung Der Begriff Geldrollenbildung beschreibt die Formation der Erythrozyten in mehr oder weniger langen Ketten, wie in der Abbildung zu erkennen ist (*Pfeile*, 1000×, May-Grünwald-Giemsa-Färbung):



Dies kann sowohl in vivo als auch in vitro beobachtet werden. Verursacht wird diese Geldrollenbildung durch das

Vorhandensein einer hohen Proteinkonzentration, vor allem von Antikörpern oder ► **Fibrinogen**. Dies führt zu einer unspezifischen Anlagerung der Proteine an die Erythrozyten mit nachfolgender Reduzierung der negativen Oberflächenladung der Erythrozyten. Dadurch können die Erythrozyten enger zusammenlagern und es kommt zur Ausbildung dieses Phänomens. Morphologisch kann dies in einem Blutaussstrich beobachtet werden. Geldrollenbildung kommt in erster Linie bei monoklonalen Gammopathien (► **Gammopathie, monoklonale**), chronischen Lebererkrankungen mit Hypergammaglobulinämie und chronisch entzündlichen Zuständen vor.

Literatur

Barshtein G, Wajnblum D, Yedgar S (2000) Kinetics of linear rouleaux formation studied by visual monitoring of red cell dynamic organization. *Biophys J* 78:2470–2474

Gelelektrophorese

R. Westermeier

Englischer Begriff gel electrophoresis

Definition Trennung von ladungstragenden Makromolekülen wie Proteinen, Peptiden oder Nukleinsäuren im elektrischen Feld in einer Gelmatrix.

Physikalisch-chemisches Prinzip Die elektrophoretische Trennung des Probengemisches findet in wässriger Lösung in einer kompakten Gelmatrix statt, die möglichst kontrolliert einstellbare und gleichmäßige Porengrößen hat, chemisch inert ist und möglichst niedrige elektroosmotische Eigenschaften besitzt. Bei der Wanderung der geladenen Teilchen werden die elektrophoretischen Mobilitäten sowohl von der Nettoladung als auch der Molekülgröße beeinflusst, weil die Moleküle je nach Größe unterschiedlich retardiert werden. Zudem wirken die Gele den Verbreiterungen von Zonen (Dispersion) entgegen, die durch Konvektion verursacht werden. Eine besondere Form der Gelelektrophorese ist die ► **isoelektrische Fokussierung**.

Heutzutage kommen Agarose- und Polyacrylamidgele zum Einsatz, die Verwendung von Stärkegelelen und granulierten Gelen, wie Dextrangelen, sind Geschichte.

Agarosegele Die Grundsubstanz Agarose zur Herstellung von Agarosegelelen ist ein Polysaccharid, das aus roten Meeresalgen durch Entfernen des Agaropektins gewonnen wird. Es gibt unterschiedliche Elektroendosmose- und Reinheitsstufen, die üblicherweise durch die Schmelztemperatur der

Gele und den Grad der Elektroosmose (*mr*-Wert) charakterisiert werden. Elektroendosmose-freie Agarosegele gibt es nicht. Zur Gelherstellung wird die Agarose durch Aufkochen in Wasser gelöst; beim Abkühlen bilden sich aus dem Polysaccharid Sol Mehrfachhelixstrukturen aus, die sich zu relativ dicken Fäden zusammenlagern. Die Porengröße des Gels ist vom Anteil an Agarosefeststoff abhängig; dieser wird durch exakte Einwaage kontrolliert. Meist werden Gele im Bereich von 1 % Agarose verwendet. Agarosegele besitzen eine hohe mechanische Stabilität bei großen Porendurchmessern.

Die Herstellung der Gele ist einfach: Die heiße Agaroselösung wird auf eine horizontale Glasplatte oder Trägerfolie ausgegossen. Das Volumen der Lösung und die Fläche, auf die sie verteilt wird, bestimmen die Geldicke. Agarosegelelektrophoresen werden für DNA-Moleküle oder Proteine beinahe ausschließlich unter nativen Bedingungen durchgeführt.

Bei manchen Anwendungen werden Antikörper oder Lektine mit in das Gel eingegossen für die Durchführung von Immun- bzw. Affinitätslektrophoresemethoden.

Für DNA-Elektrophoresen verwendet man 1–10 mm dicke Agarosegele auf UV-transparenten Kunststoffplatten. Die Detektion der DNA-Fractionen erfolgt mit Fluoreszenzfarbstoffen, wie z. B. Ethidiumbromid. Wegen der restlichen Elektroendosmose müssen die Gele während der Elektrophorese von einer Pufferschicht bedeckt sein, damit sie nicht austrocknen.

Proteinelektrophoresen werden meist in 1–2 mm dünnen Agarosegelschichten auf horizontalen Glasplatten oder Trägerfilmen durchgeführt. In Einzelfällen kommen auch vertikale SDS-Agarosegele zum Einsatz, z. B. für die Elektrophorese zur Analyse von Multimeren des Von-Willebrand-Faktors (Ott et al. 2010).

Polyacrylamidgele Diese Matrix wird durch eine chemische Polymerisation von Acrylamidmonomeren erzeugt, zusammen mit einem Vernetzer N,N'-Methylenbisacrylamid, auch unter der Abkürzung Bis bekannt. Üblicherweise, bei Verwendung von basischen Puffern, wird die Reaktion mit Ammoniumpersulfat in Gegenwart von TEMED gestartet, das durch seine tertiären Aminogruppen die Freisetzung von Radikalen auslöst. Dabei erhält man ein klares durchsichtiges, chemisch inertes Gel mit sehr geringer Elektroendosmose und guter mechanischer Stabilität. Bei der Herstellung von Gelen im eigenen Labor muss man große Vorsicht walten lassen, denn die Monomere sind toxisch. Da Sauerstoff ein Radikalfänger ist, muss die Polymerisation unter Luftabschluss durchgeführt werden. Die Porengröße ist von 2 Faktoren abhängig: der Totalacrylamidkonzentration (% *T*) und dem Vernetzungsgrad, der durch den Anteil des „Crosslinkers“ (% *C*) bestimmt wird. Es gibt eine große Auswahl von fertigen Polyacrylamidgelen in allen Größen, Porendurchmessern und mit verschiedenen Puffersystemen. Polyacrylamidgelelektrophoresen können für DNA-Moleküle oder Proteine

sowohl unter nativen als auch denaturierenden Bedingungen durchgeführt werden.

Einsatzgebiet Protein- und DNA-Analytik. Urinprotein-diagnose, Serumanalytik.

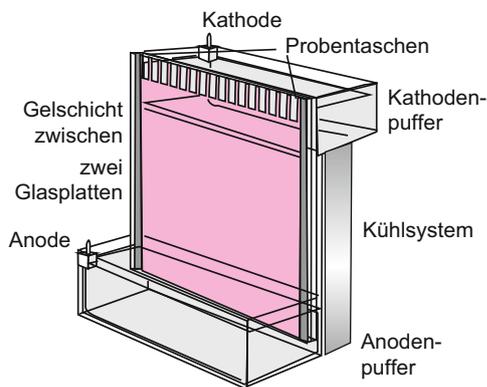
Untersuchungsmaterial Biologische Flüssigkeiten, wie Plasma, Serum, Urin; Gewebeextrakte, Zellysate.

Instrumentalisierung Für Gelelektrophoresen werden prinzipiell 3 Geräte benötigt:

- Einen Gleichstromversorger, bei dem man Strom-, Spannungs- und – am besten auch die – Leistungswerte einstellen kann
- Eine vertikale oder horizontale Trennkammer mit zugehörigem Gelgießsystem
- Kühl- oder Heizthermostat, um reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen

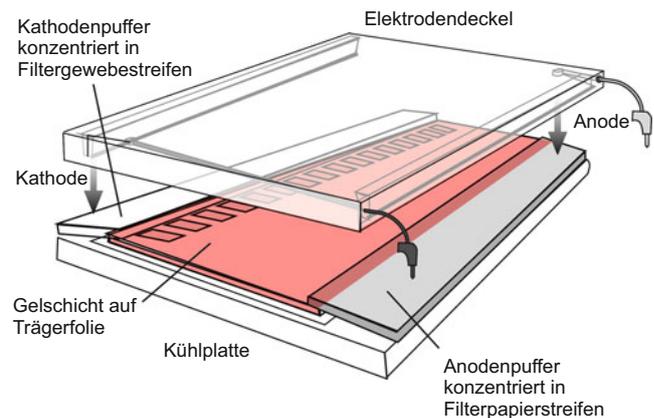
In einem Vertikalsystem (s. Abbildung) werden die Gele zur Elektrophorese zusammen mit den Glas- oder Plastikküvetten in die Pufferkammern eingesetzt; die Gele haben unmittelbaren Kontakt zu den Elektrodenpuffern.

Die folgende Abbildung zeigt eine vertikale Apparatur für Polyacrylamidgelelektrophorese. Die Probenaschen werden bei der Gelherstellung mithilfe eines Kamms erzeugt (aus: Lottspeich und Engels 2012):



Gele für Horizontalsysteme (s. Abbildung) werden auf eine Trägerfolie aufpolymerisiert und zur Trennung aus der Gießküvette entnommen. Die Elektroden werden von oben auf die Elektrodenstreifen aufgelegt, die mit konzentriertem Elektrodenpuffer getränkt sind.

Die folgende Abbildung zeigt ein horizontales Elektrophoresesystem. Hiermit erreicht man eine sehr effektive Kühlung. Die Probenwannen werden bei der Gelherstellung durch die Verwendung einer Glasplatte mit aufgeklebten Klebebandstücken geformt (aus: Lottspeich und Engels 2012):



Spezifität Die Spezifität wird beeinflusst durch das Puffersystem, die Bedingungen nativ oder denaturierend, und die Porengröße der Gelmatrix.

Sensitivität Hängt von der Detektionsmethode ab: Milligramm bei Coomassie-Brilliant-Blau-Färbung bis Picogramm bei Silberfärbung.

Fehlermöglichkeit Bei der Herstellung von Gelen und Puffern im Labor können sich viele Fehler ergeben durch falsches Einwiegen, Verwechslung von Puffermaterialien, Ungeschicklichkeiten beim Gelgießen. Die Fehlermöglichkeiten lassen sich durch die Verwendung von Fertiggelen deutlich herabsetzen. Häufig passieren die Fehler aber auch bei der Probenvorbereitung.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Einfache Apparaturen für horizontale Agarosegele zur DNA-Trennung und vertikale Systeme zur Proteintrennung in Polyacrylamidgelen sind in der Anschaffung relativ günstig, zumal man in den meisten Fällen hierzu kein Kühlsystem und relativ einfach konstruierte Stromversorger braucht. Die Methoden der Gelelektrophorese werden durch die Verwendung von Fertiggelen und -puffern erheblich vereinfacht, dabei steigen allerdings die Kosten für die Verbrauchsmittel.

Bewertung – Methodenhierarchie (allg.) Verschiedene Methoden der Gelelektrophorese sind in klinisch-chemischen, biochemisch und molekularbiologisch arbeitenden Labors etabliert.

Literatur

- Lottspeich F, Engels JW (2012) Bioanalytik, 3. Aufl. Springer Spektrum, Heidelberg, S 275
- Ott HW et al (2010) Analysis of von Willebrand factor multimers by simultaneous high- and low-resolution vertical SDS-Agarose gel electrophoresis and Cy5-Labeled antibody high-sensitivity fluorescence detection. Am J Clin Pathol 133:322–330
- Westermeier R (2016) Elektrophorese leicht gemacht, 2. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim

Gelfiltration

- ▶ Ausschlusschromatographie

Gelkartentest

- ▶ Säulenagglutinations-Test

Gel Mobility Shift Assay

- ▶ Elektrophoretische Mobilitätsverschiebungs-Assay

Gelpermeations-Chromatographie

- ▶ Ausschlusschromatographie

Gelretardationsassay

- ▶ Elektrophoretische Mobilitätsverschiebungs-Assay

Geltest

- ▶ Säulenagglutinations-Test

Gelzentrifugationstest

- ▶ Säulenagglutinations-Test

Gemeinschaftslabor

T. Arndt

Synonym(e) GL

Definition Ein juristisch nicht definierter Begriff, der aber umgangssprachlich häufig als Bezeichnung für eine ▶ [Laborgemeinschaft](#) genutzt wird.

Gemeinschaftspraxis

T. Arndt

Synonym(e) GP

Definition Form der ärztlichen Gruppenpraxis.

Beschreibung Zusammenschluss von zwei oder mehreren Ärzten zur gemeinsamen Ausübung des ärztlichen Berufes in einer Praxis dergestalt, dass sie in gemeinsamen Räumen mit gemeinsamer Praxiseinrichtung, Karteiführung und mit Unterstützung gemeinsamen Personals eine gemeinsame Klientel auf gemeinsame Rechnung unter gemeinsamen Namen behandeln. Beim Zusammenschluss von Ärzten verschiedener Fachrichtungen spricht man von einer fachübergreifenden Gemeinschaftspraxis.

Literatur

Armin Trautmann (2005) Der Vertrag über die ärztliche Gemeinschaftspraxis. Centaurus Verlag & Media UG, Herbolzheim.

Gen mit erhöhter Krankheitswahrscheinlichkeit

- ▶ [Suszeptibilitätsgen](#)

Gen-Amplifikation

J. Arnemann

Synonym(e) [Vervielfältigung](#)

Englischer Begriff amplification

Definition Amplifikation beschreibt allgemein die Vervielfältigung von DNA, wobei unterschieden werden muss zwischen einem natürlichen Prozess und der im Labor eingesetzten In-vitro-Technik ▶ [PCR \(Polymerase-Kettenreaktion\)](#).

Beschreibung. Bei den natürlich vorkommenden Amplifikationsprozessen handelt es sich meistens um pathogene Mutationen.

Eine im Bereich der Onkologie relativ häufige Mutation ist die HER2/neu- (► [Human epidermal growth factor receptor 2](#)-)Amplifikation, die zu einer Überexpression des Gens führt und damit die Proliferation der malignen Zellen fördert und über den nachgeschalteten Signalweg den Apoptoseprozess hemmt. Der Basismechanismus, der zur Amplifikation führt, ist dabei noch nicht entschlüsselt.

Amplifikationen sind auch oftmals die Folge vom Einsatz von Zytostatika, die gezielt die Expression von Genprodukten hemmen, aber aufgrund eines längeren Anwendungszeitraum oftmals zu einer selektiven Vermehrung bzw. Amplifikation dieser Genomabschnitte führen. Die dabei erstellten Ampicons können entweder intrachromosomal sich vermehren und als „homogeneous staining regions“ zytogenetisch oder extrachromosomal als „double minutes“ im Zytoplasma nachgewiesen werden.

Literatur

Yan M et al (2014) HER2 aberrations in cancer: implications for therapy. *Cancer Treat Rev* 40:770–780

Genauigkeit

G. Schumann

Englischer Begriff accuracy

Definition Qualitative Bezeichnung für das Ausmaß der Annäherung von Ermittlungsergebnissen an den Bezugswert, wobei dieser je nach Festlegung oder Vereinbarung der wahre, der richtige oder der Erwartungswert sein kann.

Beschreibung Eine hohe Genauigkeit (► [Messgenauigkeit](#)) bedeutet, dass die Messergebnisse nahe am Zielwert liegen. Es wird dringend davon abgeraten, quantitative Angaben für dieses Ausmaß der Annäherung mit der Benennung „Genauigkeit“ zu versehen. Für quantitative Angaben gilt der Begriff Ergebnisunsicherheit, bei Messergebnissen der Begriff Messunsicherheit.

Querverweise ► [Messgenauigkeit](#)

Literatur

Begriffe der Qualitätssicherung und Statistik (1987) DIN 55350 Teil 13, S 2.1. Beuth-Verlag, Berlin

Genchip

- [Array-CGH](#)
- [Mikroarray](#)

GenDG

- [Gendiagnostikgesetz \(GenDG\)](#)

Gendiagnostikgesetz (GenDG)

J. Arnemann

Synonym(e) [GenDG](#)

Definition Das Gendiagnostikgesetz (GenDG) beschreibt die gesetzlichen Anforderungen zur Durchführung jeglicher genetischer Diagnostik an Patienten und Ratsuchenden.

Beschreibung Das Gendiagnostikgesetz (GenDG), das zum 1. Februar 2010 in Kraft getreten ist, regelt die Voraussetzungen und den Rahmen für genetische Untersuchungen am Menschen sowie an Embryonen und Föten während der Schwangerschaft. Es beruht auf der Richtlinie der Gendiagnostikkommission (GEKO) für die Anforderungen zur Durchführung genetischer Analysen.

Im Vordergrund des Gesetzes steht das freie Selbstbestimmungsrecht des Individuums und sein Recht auf Wissen, aber auch auf Nichtwissen. Die genetische Untersuchung darf nur von qualifizierten Ärzten mit entsprechender genetischer Fach- oder Zusatzqualifikation (sog. Arztvorbehalt) und nach vorheriger Aufklärung des Patienten oder Ratsuchenden veranlasst werden. Die genetische Untersuchung muss zielgerichtet sein und der Patient bzw. Ratsuchende muss durch Unterschrift dokumentieren, dass er über die Untersuchung in einem Beratungsgespräch aufgeklärt wurde und explizit damit einverstanden ist.

Die Durchführung genetischer Analysen unterliegt dabei einer strikten Qualitätssicherung, und beteiligte Labore müssen die Teilnahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen nachweisen. Die anschließende Befundmitteilung darf nur dem betroffenen Patienten und nur durch den beratenden und veranlassenden Arzt mitgeteilt werden.

Das GenDG regelt weiterhin detailliert die Aufbewahrung bzw. Vernichtung von Ergebnissen und genetischen Proben, den Umgang mit genetischen Untersuchungen bei nicht einwilligungsfähigen Personen sowie im Rahmen vorgeburtli-

cher Untersuchungen und bei Abstammungsuntersuchungen. Das GenDG schreibt auch einen restriktiven Umgang mit genetischen Untersuchungen vor Abschluss eines Versicherungsvertrages oder vor Beginn eines Beschäftigungsverhältnisses vor und erteilt ein arbeitsrechtliches Benachteiligungsverbot. Bei Zuwiderhandlung droht der Gesetzgeber Geld- und auch Gefängnisstrafen an.

Literatur

Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG) Bundesgesetz vom 31. Juli 2009 (BGBl. I 2529, 3672)

General unknown

- ▶ [Allgemeine Suchanalyse](#)

Generalisiert lineares Modell

- ▶ [Modell, generalisiert lineares](#)

General unknown Analytik

- ▶ [Allgemeine Suchanalyse](#)

Gene silencing

J. Arnemann

Synonym(e) [Genstilllegung](#)

Englischer Begriff gene silencing

Definition Gen-Silencing beschreibt regulatorische, zelluläre oder genetische Mechanismen, um die Expression eines Gens auf Ebene der ▶ [Transkription](#) oder noch vor der ▶ [Translation](#) abzuschalten.

Beschreibung Auf Transkriptionsebene stehen im Vordergrund epigenetische Mechanismen (▶ [Epigenetik](#)), wie z. B. ▶ [DNA-Methylierung](#) oder Histonmodifikation, oder die Bindung von Repressoren im Promotorbereich.

So ist bekannt, dass methylierte Abschnitte im Promotorbereich z. B. von Methylcytosin-Bindungsproteinen mit einer Transkriptionsrepressordomäne (TRD) einen Corepressor bindet, die zusammen mit weiteren Faktoren einen Multiproteinkomplex ausbilden, der u. a. die Histon-Deacetylasen 1 (HDAC1) und 2 (HDAC2) enthält. Die HDAC1- und -2-Aktivität führt zu einer Veränderung der Nucleosomenstruktur und damit zu einem fehlenden Zugang für Transkriptionsfaktoren. So kann eine Chromatinmodifikation u. U. eine Positionseffekt-Variation (PEV) bedingen, die eine Transkription des zugehörigen Gens inhibiert.

Posttranskriptionell kann eine Genstilllegung durch Nonsense-mediated mRNA-Decay oder auch durch RNA-Interferenz mit kleinen miRNA- oder siRNA-Molekülen erreicht werden.

Das Prinzip der Genstilllegung wird zunehmend experimentell in der Forschung und Entwicklung von Therapeutika, vor allem gegen Tumorerkrankungen, Infektionserkrankungen oder neurodegenerative Erkrankungen eingesetzt.

Literatur

Carthew RW, Sontheimer EJ (2009) Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell* 136:642–655
 Razin A (1998) CpG methylation, chromatin structure and gene silencing – a three-way connection. *EMBO J* 17:4905–4908

Genetische Beratung

J. Arnemann

Synonym(e) [Humangenetische Beratung](#)

Englischer Begriff genetic counselling

Definition Eine humangenetische Beratung, oftmals nur genetische Beratung genannt, ist eine medizinische Dienstleistung, die von Fachärzten für Humangenetik oder anderen Fachärzten mit einer entsprechenden Zusatzqualifikation für Ratsuchende oder Patienten mit Fragen zu Fehlbildungen, Behinderungen oder genetisch bedingten Erkrankungen angeboten wird.

Beschreibung Die genetische Beratung behandelt Fragen zu erblich bedingten Syndromen und Erkrankungen. Durch eine intensive Anamneseerhebung der gesundheitlichen Vorgeschichte des Ratsuchenden oder Patienten und der Familienangehörigen bis zur großelterlichen Generation werden zunächst die Basisinformationen gesammelt, die Grundlagen für eine genetische Risikoabschätzung und das Wiederho-

lungsrisko sind. Es werden weiterhin detaillierte Informationen zu den Krankheiten gegeben und bei Kinderwunsch Möglichkeiten einer vorgeburtlichen Diagnostik vorgestellt. Bei genetisch bedingten Krebserkrankungen kann eine interdisziplinäre Vorgehensweise mit anderen Fachärzten organisiert werden.

Bei unklaren Krankheitsbildern wird versucht durch ausführliche Literatur- und Datenbankrecherchen eine diagnostische Zuordnung vorzunehmen.

Die humangenetische Beratung sollte immer nicht direktiv erfolgen, d. h., der Berater versucht, Tatbestände und mögliche Konsequenzen objektiv darzustellen, ohne eine persönliche Wertung vorzunehmen.

Literatur

Harper PS (2010) Practical genetic counselling, 7. Aufl. Taylor & Francis, London

Genetische Information zum Ausdruck bringen

► [Gen-Expression](#)

Genetische Schwangerschaftsvoruntersuchung

► [Pränataldiagnostik](#)

Genetisches Bisalbumin

► [Alloalbumine](#)

Gen-Expression

J. Arnemann

Synonym(e) [Genetische Information zum Ausdruck bringen](#)

Englischer Begriff gene expression

Definition Gen-Expression beschreibt allgemein den Prozess, die Aneinanderreihung von Nukleotiden in der genomischen DNA einem Gen als eine Funktionseinheit zuzuteilen

und dieses Gen als Matrize bei der Synthese eines funktionellen Genprodukts einzusetzen, sodass der Genotyp mittels Gen-Expression in den relevanten Phänotyp überführt wird.

Beschreibung Formell werden die Gene als proteinkodierende und nicht proteinkodierende Gene unterschieden. Während bei proteinkodierenden Genen über den Transkriptions- und Translationsprozess ein Protein das Endprodukt des Gens ist, sind die nicht proteinkodierenden Gene oftmals Matrize für kleinere, funktionelle RNA-Moleküle, wie z. B. Transfer-RNAs (tRNA), small nuclear RNAs (snRNA) oder regulatorische RNAs, die der Transkription, aber nicht der Translation unterliegen.

Gen-Expression läuft ständig in der Zelle ab, zeigt jedoch entwicklungs- und gewebespezifische Muster. Diese Unterschiede im Expressionsmuster werden u. a. zum Expression-Profiling zwischen Entwicklungsstadien, Geweben oder – von besonderer Bedeutung – bei Tumorerkrankungen eingesetzt. Ein Expression-Profiling bei Tumorerkrankungen, insbesondere auch im Vergleich zum Normalgewebe, ermöglicht oftmals spezifische pathogene Muster bei der Genexpression oder in relevanten Signalwegen zu identifizieren.

Literatur

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

Geninaktivierung

► [Gene silencing](#)

Geninaktivierung durch Methylierung

► [Methylierungsmuster](#)

Genkonversion

J. Arnemann

Synonym(e) [Genverschmelzung](#)

Englischer Begriff gene conversion

Definition Genkonversion beschreibt einen nicht reziproken Austausch von DNA-Sequenzen mittels Crossing-overs während der Meiose.

Beschreibung Der nicht reziproke Austausch erfolgt meist zwischen Sequenzabschnitten mit großer Homologie und kann allelisch erfolgen, oftmals bei tandemartig angeordneten homologen DNA-Sequenzen, oder aber auch nicht allelisch mit Sequenzen auf einem anderen Locus. Dementsprechend werden die beiden Prozesse auch als interallele bzw. Interlocus-Genkonversion bezeichnet. Der Mechanismus unterscheidet sich dabei nicht wesentlich.

Während der Meiose kommt es zu einer Anlagerung der unterschiedlichen, homologen Chromatid-Abschnitte mit Ausbildung eines doppelten Crossing-overs. Hierbei unterscheidet man zwischen Akzeptor- und Donorsequenzen. Durch Anlagerung eines Donorstrangs an den Akzeptorstrang wird eine Heteroduplex-DNA ausgebildet, die durch Fehlpaarungsreparatur des Akzeptorstrangs und anschließender Neusynthese der hierzu nun komplementären DNA-Sequenz einen konvertierten Akzeptorstrang bedingt. Der Donorstrang ist hiervon nicht betroffen, d. h., es handelt sich um einen nicht reziproken DNA-Austausch.

Genkonversionen sind relativ seltene Fehler in der Meiose, finden aber bevorzugt in homologen Gen- und Pseudogenfamilien statt, wie z. B. CYP2D6 (Cytochrom P450 2D6) oder CYP21A2 (21-Hydroxylasegen). Durch Einbau von Pseudogenabschnitten in das aktive Gen kann es hierdurch zu einem pathogenen Funktionsausfall führen. Die Genkonversionen können sich als erbliche Keimbahnmutation manifestieren.

Andererseits können Genkonversionen zu einer Evolution von Genfamilien und Ausbildung paraloger Gene beitragen.

Literatur

Gonzalez FJ et al (1986) Pregnenolone 16alpha-carbonitrile-inducible P-450 gene family: gene conversion and differential regulation. *Mol Cell Biol* 6:2969–2976

Genombrowser

► [UCSC Genome Browser](#)

Genomische Prägung

► [Imprint](#)

Genomstruktur

J. Arnemann

Synonym(e) DNA-Architektur

Englischer Begriff genome organisation

Definition Unter Genomstruktur versteht man beim Menschen die Eigenschaften und Struktur der Gesamtheit an genetischen Informationen in Form von DNA.

Beschreibung Das humane Genom besteht aus 2 Einzelgenomen, nämlich dem Kerngenom und dem mitochondrialen Genom.

Das mitochondriale Genom ist dabei das kleinere mit 16.569 Basenpaaren. Es besteht aus einem zirkulären DNA-Doppelstrang und kodiert insgesamt 37 Gene für mitochondriale Funktionen. So kodieren 13 mRNAs für Proteine oder Untereinheiten der Atmungskette, 22 Gene für tRNAs und 2 Gene für mitochondriale ribosomale RNAs (12S und 16S). Im Gegensatz zum einfach vorhandenen Kerngenom ist das mitochondriale Genom mit ca. 10–15 Molekülen pro Mitochondrium und, gewebeabhängig, bei 100–10.000 Mitochondrien pro Zelle in großer Anzahl vorhanden, was die Aktivität und den Energiebedarf der Zelle reflektiert. Mitochondrien werden als semiautonom bezeichnet, da ein Großteil der Strukturproteine durch das Kerngenom kodiert wird.

Das humane Kerngenom besteht im Gegensatz dazu aus ca. 3270 Mb DNA, die in unterschiedlich großen, linearen DNA-Abschnitten in 22 autosomalen Chromosomen sowie 1 gonosomalem Chromosom, entweder X oder Y, im haploiden Zustand vorliegen. Der haploide Zustand wird nur in den Keimzellen erreicht, während in den übrigen Zellen der diploide Zustand die Norm ist. Die DNA kodiert für ca. 30.000 Gene, von denen ca. 10 % nicht translatierte RNA-Gene sind. Während der Genomevolution hat sich das menschliche Genom durch Genomduplikationen und auch Abschnittsduplikationen vermehrt. Dies führte einerseits zur Entwicklung von Sequenzfamilien, die aufgrund ihrer Diversität auch einen variablen Phänotyp bedingen. Andererseits entwickelten sich aber auch funktionslose Sequenzen und geschätzt 20.000 Pseudogene.

Die DNA wird weiter unterteilt in ca. 3000 Mb transkriptional aktives Euchromatin und ca. 200 Mb konstitutives Heterochromatin, das dauerhaft kondensiert und transkriptional inaktiv ist. Das konstitutive Heterochromatin findet sich in den Zentromerbereichen aller Chromosomen sowie in den kurzen Armen der akrozentrischen Chromosomen 13, 14, 15, 21 und 22, im langen Arm der Chromosomen 1, 9, 16 sowie prominent im langen Arm des Y-Chromosoms.

Das Euchromatin liegt in der Zelle überwiegend entspiralisiert vor, lediglich bei der Replikation und Zellteilung kondensieren diese DNA-Stränge zu den bekannten Metaphasechromosomen.

Die Nukleotidzusammensetzung der DNA ist inhomogen. So beträgt der Anteil der energetisch angereicherten GC-Paarungen im Euchromatin zwar durchschnittlich 41 %, kann jedoch auf individuellen Chromosomen abschnittsweise zwischen 38–50 % schwanken.

Literatur

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

Genstilllegung

► [Gene silencing](#)

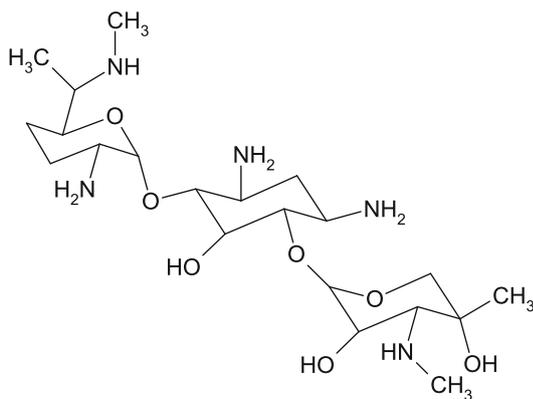
Gentamicin

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff gentamicin

Definition Aminoglykosidantibiotikum.

Strukturformel:



Molmasse 477,61 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Nach i.v. Gabe wird Gentamicin unverändert renal eliminiert.

Halbwertszeit 1,5–6 Stunden (Plasma).

Funktion – Pathophysiologie Gentamicin – wie andere Aminoglykosidantibiotika (► [Amikacin](#), ► [Tobramycin](#)) – wird auf dem Weg eines aktiven, sauerstoffabhängigen Transports in Bakterien (z. B. gramnegative Aerobier) aufgenommen. Insbesondere durch Akkumulation kann es zu Ototoxizität, Nephrotoxizität sowie neuromuskulärer Blockade kommen.

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

Analytik Immunoassay, LC-MS/MS.

Indikation Therapeutisches Drug Monitoring.

Interpretation Therapeutischer Bereich (S, P): (2–) 4–10 mg/L; toxisch: >12 mg/L; komatös-letal: unbekannt (Schulz et al. 2012).

Literatur

Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A (2012) Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1000 drugs and other xenobiotics. Crit Care 16:R136

Zaske D, Cerra FB, Koontz FP (1986) Antibiotics and other anti-infective agents. In: Taylor WJ, MH DC (Hrsg) A textbook for the clinical application of therapeutic drug monitoring. Abbott, Irving

Gentest

J. Arnemann

Synonym(e) [DNA-Analyse](#)

Englischer Begriff genetic testing

Definition Gentest, auch als DNA-Analyse bezeichnet, umfasst ein breites Methodenspektrum zum Zwecke der Untersuchung von Strukturen, Sequenzen und Modifikationen der DNA eines Individuums.

Beschreibung Klinisch diagnostisch steht meist das Individuum im Vordergrund, das selbst eine klinische Auffälligkeit oder eine erbliche Erkrankung in der Familie hat, deren Ursache oder auch Prädisposition man mittels molekulargenetischer Methoden auf der DNA-Ebene analysiert. Die Indikationsstellung und die Spezifizierung des zu untersuchenden Gens oder des Genkomplexes müssen durch einen Arzt erfolgen, ebenso wie die nach ► [Gendiagnostikgesetz \(GenDG\)](#) obligate Aufklärung und das Einholen einer Einverständniserklärung seitens des Patienten.

Gentests werden aber auch als „genetische Fingerabdrücke“ (DNA-Fingerprinting) in der Forensik, Kriminalistik, bei Vaterschaftsgutachten, aber auch in der genetischen Genealogie, wie z. B. historische Anthropologie, durchgeführt.

An definierten Populationen oder Kohorten mit definierten Erkrankungen werden populationsgenetische DNA-Analysen mit polymorphen DNA-Markern durchgeführt, um Haplo-Gruppen oder mögliche Assoziationen mit Krankheiten zu ermitteln.

Literatur

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

Genverschmelzung

► [Genkonversion](#)

Geographische Höhe als Einflussgröße

W. G. Guder

Synonym(e) Höhe über Normalnull; Höhe über dem Meeresspiegel

Englischer Begriff altitude; altitude above sea level as influence factor

Definition Die geographische Höhe gibt die relative Höhe über dem mittleren Meeresspiegel an. Sie wird in Metern (m) angegeben.

Beschreibung Schon bald nach Entwicklung der labormedizinischen Diagnostik wurden Unterschiede in der Konzentration von Blut- und Urinbestandteilen zwischen Personen, die in verschiedener Meereshöhe wohnen, gemessen. Das bekannteste Beispiel ist die Hämoglobinkonzentration, die als Anpassung an die verminderte Sauerstoffkonzentration der Atemluft um 8 % bei 1400 m Höhe ansteigt. Dabei ist zu unterscheiden zwischen Veränderungen durch kurzfristige Aufenthalte in großer Höhe und konstanten Unterschieden bei dauerndem Aufenthalt. Folgende Einflüsse wurden bei alpinistisch, sportlich oder touristisch in größeren Höhen Weilenden gefunden:

- ↓ Aldosteron
- ↓ Vasopressin (ADH)

- ↑ ANP (atriales natriuretisches Peptid)
- ↑ Kortisol und Katecholamine
- ↑ CRP (C-reaktives Protein)
- ↓ Reninaktivität
- ↓ Transferrin
- Zunächst ↓ Urinvolumen; ↑ nach 4 Tagen in großer Höhe

Demgegenüber finden sich niedrigere Werte für die Kreatinin-Clearance und höhere Kreatinin-Plasmakonzentrationen, höhere Harnsäurewerte parallel zur Hämoglobin- und Hämatokritkonzentration und niedrigere Albuminkonzentrationen und höhere γ -Globulinfraktion in der Elektrophorese bei über 6-wöchigem Aufenthalt in großer Höhe.

Literatur

Influences that can vary (diet, starvation, exercise, altitude) (2009) In: Guder WG, Narayanan S, Wissner H, Zawta B (Hrsg) Diagnostic Samples: from the Patient to the Laboratory. Wiley-Blackwell, Weinheim, S 10–11

Young DS (2007) Effects of Preanalytical Variables on Clinical Laboratory Tests, 3. ed. AACC Press, Washington, DC

Gepoolte Standardabweichung

► [Standardabweichung, gepoolte](#)

Gepoolte Varianz

► [Varianz, gepoolte](#)

Geradensteigung

► [Regressionskoeffizient](#)

Gerätebeschickung

O. Colhoun

Englischer Begriff equipment filling

Definition Generierung der Beschickungssequenz für die einzelnen Arbeitsplätze durch die Labor-EDV.

Beschreibung In einem Laboratorium mit zentraler Probenverteilung kommen die Primärgefäße zunächst unsortiert an den Einleseplatz. Hier werden die Auftragsnummern der Probengefäße eingelesen; in dieser Reihenfolge wird vom Programm eine Beschickungssequenz für die Einzelarbeitsplätze aufgebaut.

Gerätmessunsicherheit

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff instrumental measurement uncertainty

Definition Komponente der Messunsicherheit, die von einem in Gebrauch befindlichen Messgerät oder Messsystem herrührt (BIPM et al. 2010). Für Beispiele und Anmerkungen s. Literatur.

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

Gerbich-(GE-)Blutgruppensystem

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

Synonym(e) [ISBT Collection 201](#); [GYPC](#)

Englischer Begriff Gerbich blood group system

Definition Die Gerbich-(GE-)Antigene sind auf den Glykoproteinen Glykophorin C (GPC) und Glykophorin D (GPD) (s. ► [Glykophorine](#)) lokalisiert und werden durch das GYPC-Gen kodiert (Chromosomenlokalisierung: 2q14-q21). Sie stellen ein erythrozytäres Blutgruppensystem (s. ► [Blutgruppensysteme](#)) dar.

Beschreibung Bei der Expression des GYPC-Gens werden alternative Startcodons verwendet. Daher ist GPD (23 kDa) und GPC (32 kDa) bis auf die ersten 21 aminoterminalen Aminosäuren identisch. Beide Proteine werden auf der Erythrozytenoberfläche exprimiert und weisen einen singulären

Membrandurchgang auf („single-pass membrane sialoglycoproteins type 1“). Die extrazelluläre Domäne der beiden Glykophorine ist stark O- und N-glykosyliert.

Die Funktion von GPC und GPD ist die Erhaltung der Erythrozytenintegrität mittels Interaktion mit dem Protein 4.1. Ein Fehlen von GPC oder GPD kann zu Elliptozytose (► [Elliptozyt](#)) oder zu einer abnormalen Form der Erythrozyten führen (z. B. ► [Leach-Phänotyp](#)). Die beiden Glykophorine steuern daneben zur negativen Ladung der Erythrozyten bei ► [Zetapotenzial](#)). GPC ist der Rezeptor des *Plasmodium-falciparum*-Proteins PfEBP-2 („erythrocyte binding protein 2“, baeb1, EBA-140) und damit beteiligt an der Invasion in Erythrozyten.

Die Gerbich-Antigene werden in erythroiden Geweben und einer Vielzahl anderer Gewebe wie der fetalen Leber und dem renalen Endothelium exprimiert.

Das Gerbich-Blutgruppensystem ist charakterisiert durch die 3 Hauptallele Ge2, Ge3 und Ge4. Daneben kommen 4 weitere, seltenere Antigene vor (Wb [Webb, ISBT-Symbol: Ge5], Ls(a) [Lewis II, ISBT-Symbol: Ge6], An(a) [Ahonen, ISBT-Symbol: Ge7], Dh(a) [Duch, ISBT-Symbol: Ge8]). Die phänotypische Verteilung der Gerbich-Antigene liegt für die meisten Populationen bei >99 %, wobei in bestimmten ethnischen Gruppen einige seltene Antigene („private antigens“) vorkommen. So ist das Ahonen-Antigen bei 0,2 % und Lewis-II-Antigen bei 1,6 % der finnischen Bevölkerung nachweisbar (andere Populationen jeweils 0,01 %). Die Gerbich-Antigene sind in der Regel sensibel gegenüber den Proteasen Ficin, Papain und Bromelin.

Antikörper gegen Gerbich-Antigene können moderate hämolytische Transfusionsreaktionen und Morbus haemolyticus neonatorum (Mhn; s. ► [Morbus haemolyticus fetalis/neonatorum](#)) auslösen.

Literatur

Colin Y (1995) Gerbich blood groups and minor glycoporphins of human erythrocytes. *Transfus Clin Biol* 2:259–268
 Lobo CA, Rodriguez M, Reid M, Lustigman S (2003) Glycophorin C is the receptor for the *Plasmodium falciparum* erythrocyte binding ligand PfEBP-2 (baeb1). *Blood* 101:4628–4631
 Pasvol G, Anstee D, Tanner MJ (1984) Glycophorin C and the invasion of red cells by *Plasmodium falciparum*. *Lancet* 1:907–908
 Reid ME, Lomas-Francis C (2004) *The blood group antigen facts book*, 2. Aufl. Elsevier, New York
 Reid ME, Spring FA (1994) Molecular basis of glycophorin C variants and their associated blood group antigens. *Transfus Med* 4:139–146

Gerinnungsaktivator

► [Gerinnungsbeschleuniger](#)

Gerinnungsbeschleuniger

W. G. Guder

Synonym(e) Gerinnungsförderer; Gerinnungsaktivator

Englischer Begriff coagulation stimulants; clot activators

Definition Zusätze, die den Gerinnungsprozess initiieren, stimulieren oder beschleunigen.

Beschreibung Bei der Gewinnung von ▶ Serum aus ▶ Vollblut ist unter Verwendung normaler Glasröhrchen 30 Minuten zu warten, bis der Vorgang der Gerinnung einschließlich der Retraktion des Blutkuchens abgeschlossen ist. Dieser Prozess verläuft langsamer in Gefäßen, die durch Silikonisierung die Gerinnung hemmen, oder in Kunststoffgefäßen. Daher wurden verschiedene Stoffe als gerinnungsfördernde Substanzen diesen Blutröhrchen hinzugefügt, um den Gerinnungsprozess und damit die Serumgewinnung zu beschleunigen.

Siliziumhaltige Substanzen (Glas, Silikat, Kaolin, Bentonit, Diatomeenerde aus Kieselalgen, Gerinnungsfaktoren, Polyvinylpyrrolidon) werden als Aktivatoren und/oder Beschleuniger der Gerinnung verwendet. Die Natur des verwendeten Aktivators ist meist nicht deklariert. Lediglich der Zusatz von Thrombin ist als Thrombin-tube extra gekennzeichnet mit eigenem Farbcode.

Literatur

Bowen RAR, Adcock-Funk DM (2016) Interferences from blood sampling device materials on clinical assays: I blood collection devices and their constituents and additives. In: Guder WG, Narayanan S (Hrsg) Preexamination procedures in laboratory diagnostics. Walter de Gruyter, Berlin/Boston, S 170–204

Kataloge der Firmen Terumo, Sarstedt, Greiner – Bio One und Becton Dickinson

Gerinnungsfaktor I

▶ Fibrinogen

Gerinnungsfaktor II

▶ Prothrombin

Gerinnungsfaktor IIa

▶ Thrombin

Gerinnungsfaktor III

▶ Tissue Factor

Gerinnungsfaktor IV

T. Stief

Synonym(e) Calcium-Ionen; Ca^{2+}

Englischer Begriff Ca^{2+}

Definition ▶ Calcium ist ein chemisches Element mit dem Elementsymbol Ca und der Ordnungszahl 20; 99 % des im Körper vorkommenden Calciums befinden sich in Zähnen und in Knochen, aus letzteren kann Calcium bei Calciummangel freigesetzt werden und steht dann für andere Aufgaben zur Verfügung. So kommt Calcium wesentliche Funktionen bei der Erregung von Muskeln und Nerven, beim Glykogenstoffwechsel, im Komplementsystem, und nicht zuletzt bei der Blutgerinnung zu.

Beschreibung Erst wenn N-terminale Glutaminsäurereste Vitamin-K-abhängiger ▶ Gerinnungsfaktoren (FII, FVII, FIX, FX = F2, F7, F9, F10) posttranslational mittels einer weiteren Carboxylgruppe zu γ -Carboxyglutaminsäureresten (Gla) modifiziert werden, können sie Ca^{2+} binden. Die Bindung von Ca^{2+} ändert die Konformation der Gerinnungsfaktoren, welches die Bindung an Phospholipid-(PL-)Membranen z. B. von Thrombozyten erleichtert. Calcium ist wesentlicher Bestandteil der drei wichtigsten membrangebundenen Enzymkomplexe der Gerinnung (intrinsische Tenase: F9a-F8a-PL- Ca^{2+} ; extrinsische Tenase: F7a-TF [tissue factor]-PL- Ca^{2+} ; F10a-[Prothrombinase-]Komplex: F10a-F5a-PL- Ca^{2+}).

Gerinnungsfaktor V

T. Stief

Synonym(e) F5; FV; FV:C; Pro-Akzelerin

Englischer Begriff factor V; (pro)accelerin; factor V clotting activity; F5

Definition Faktor V ist ein Glykoprotein und inaktive Vorstufe des aktivierten Faktor Va (F5a). Die Aktivierung erfolgt insbesondere durch ► **Thrombin** (oder Faktor Xa). Faktor Va (F5a) ist als Kofaktor der Serinproteinase Faktor Xa (F10a). In Ca^{2+} -Anwesenheit beschleunigen Phospholipide (PL) die F10a-Aktivität ca. 1000-fach, F5a beschleunigt die F10a-PL-Aktivität abermals ca. 1000-fach (F5a ist Teil des Prothrombinasekomplexes).

Molmasse 330 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Glykoprotein von 2196 Aminosäuren. Faktor V enthält eine Reihe von internen Repeats, die homolog zu ► **Gerinnungsfaktor VIII** und Coeruloplasmin sind. Die Aktivierung erfolgt durch limitierte Proteolyse durch Thrombin an den Stellen Arg709, Arg1018 und Arg1545. Aktivierter FXa kann an den beiden ersten Seiten spalten.

Faktor V wird durch ein Gen lokalisiert auf Chromosom 1 (1q23) kodiert und hauptsächlich in Hepatozyten gebildet, obwohl er auch in anderen Zellen (Endothelzellen, Megakaryozyten) nachgewiesen wird. 20 % des zirkulierenden Faktor V sind in den α -Granula der Blutplättchen gespeichert. Faktor V kann außer durch Thrombin und F10a auch durch andere Proteasen wie die Neutrophilenelastase, Plasmin oder durch ein Enzym des Russell's Viper Venoms (RVV-V) aktiviert werden. Faktor Va beschleunigt die Umsetzung von ► **Prothrombin** zu Thrombin durch F10a ca. 1000-fach. Die biologische Halbwertszeit von Faktor V beträgt ca. 13h. Faktor V wird durch aktiviertes Protein C (PCa), aber auch durch Plasmin oder Singlet Oxygen (bei Neutrophilenaktivierung) rasch inaktiviert.

Funktion – Pathophysiologie Der angeborene Mangel (Parahämophilie) an Faktor V wird in der Regel autosomal rezessiv vererbt. Bei homozygoten Patienten werden Aktivitäten unter 10 % gefunden. Die Aktivitäten Heterozygoter liegen zwischen 30 und 60 %. Es gibt auch Dysformen des Faktor V mit verminderter Aktivität. Kombinierte Faktor-V- und Faktor-VIII-Mangelzustände sind bekannt, es scheint sich hierbei um einen defekten intrazellulären Proteintransport (Chaperon ERGIC 53) zu handeln. In der Regel sind nur homozygote Patienten symptomatisch. Das klinische Bild ist durch Epistaxis, Ecchymosen, Menorrhagien, Zahnfleischblutungen und postoperative und posttraumatische Blutungen geprägt. Es besteht eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Blutungen und dem Faktor-V-Gehalt der Plättchen. Der angeborene Faktor-V-Mangel ist mit ca. 1:1.000.000 sehr selten. Erworbene Formen des Faktor-V-Mangels zusammen mit anderen Faktorenmängeln im Rahmen einer Synthese-

störung bei ausgeprägten Leberschäden oder im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie sind häufig. Ein isolierter Faktor-V-Mangel kann selten durch Hemmkörper verursacht werden. Medikamentös kann ein Faktor-V-Mangel nach Asparaginasetherapie auftreten. Fehlende Inaktivierbarkeit durch PCa wird als Resistenz gegen PCa bezeichnet (Faktor-V-Leiden).

Untersuchungsmaterial Citratplasma.

Präanalytik Bei korrekter Abnahme bleibt der nicht aktivierte Faktor V über 24 h bei Raumtemperatur stabil.

Asparaginasetherapie, angeronnene Proben ergeben falsche Messwerte.

Analytik Aktivitätsbestimmung mit Einstufentest, Variante Qick-Test, Faktor-V-Antigen immunologisch mit ELISA.

Referenzbereich – Erwachsene Citratplasma: 60–150 %, steigt in der Schwangerschaft nicht an.

Referenzbereich – Kinder S. Erwachsene.

Indikation

- Isolierter oder kombinierter kongenitaler Faktor-V-Mangel
- Verbrauchskoagulopathie
- Monitoring einer Faktor-V-Substitution mit GFP

Interpretation Faktor-V-Aktivitäten über 150 % werden kurzfristig nach Operationen, in der Initialphase und nach Absetzen der Cumarintherapie (Protein-C-Mangel) und bei Cholestase gefunden. Aktivitäten >50 % gelten als ausreichend, Aktivitäten zwischen 25 und 50 % finden sich bei Heterozygoten oder sind Folge einer schweren Störung der Gerinnung oder einer Syntheseeinschränkung (Leberversagen). Aktivitäten zwischen 5 und 25 % kommen kongenital oder erworben bei schweren Erkrankungen vor. Spontanblutungen sind auch bei diesen Aktivitäten noch nicht zu befürchten. Aktivitäten unter 5 % beim sehr seltenen homozygoten Faktor-V-Mangel oder schwerer Entgleisung der Hämostase.

Diagnostische Wertigkeit Erworbener Faktor-V-Mangel ist oft Folge schwerer Leberfunktionseinschränkungen (fortgeschrittene Leberzirrhose, akut toxische Leberschädigung) oder einer disseminated intravascular coagulation (consumption type).

Literatur

Barthels M, von Depka M (2003) Das Gerinnungskompodium. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York

Mann KG, Kalafatis M (2003) Faktor V: a combination of Dr Jekyll and Mr Hyde. *Blood* 101:20–30

Stief TW, Kurz J, Doss MO, Fareed J (2000) Singlet oxygen ($^1\text{O}_2$) inactivates fibrinogen, factor V, factor VIII, factor X, and platelet aggregation of human blood. *Thromb Res* 97:473–480

Gerinnungsfaktor VI

T. Arndt

Definition Historische, heute nicht mehr geführte Nummer aus der Owren-Nummerierung.

Gerinnungsfaktor VII

T. Stief

Synonym(e) FVII; FVII:C; EC 3.4.21.21; F7

Englischer Begriff factor VII; proconvertin; F7

Definition Faktor VII ist ein Glykoprotein und inaktive Vorstufe (Proenzym) des aktivierten Faktor VIIa (F7a), eine Serinprotease. Durch limitierte Proteolyse aktiviert der F7a-TissueFactor(TF)-PL-Ca²⁺-Komplex (extrinsische Tenase) den Faktor X (F10).

Synthese–Verteilung–Abbau–Elimination Serinprotease, Vitamin-K-abhängige γ -Carboxylierung der 10 aminoterminalen Glutamatreste, N- und O-glykosyliertes Protein, 406 Aminosäuren, als inaktives Proenzym einkettig (Molmasse: ca. 50 kDa).

Das Faktor-VII-kodierende Gen ist auf dem langen Arm von Chromosom 13 (13q34) lokalisiert. Faktor VII wird in den Hepatozyten synthetisiert. Dort werden die N-terminalen Glutaminsäurereste Vitamin-K-abhängig posttranslational zu γ -Carboxyglutaminsäureresten modifiziert, Voraussetzung für die Bindung von Calcium-Ionen, was die Bindung von FVII an TF und Phospholipide fördert.

Aktivierung bedeutet, dass das einkettige Proenzym durch limitierte Proteolyse zwischen den Resten Arg152 und Ile153 in eine Leichtkette (ca. 20 kDa) und eine schwere Kette (ca. 30 kDa) umgewandelt wird. Die Bindung des aktivierten Faktor VIIa an den TF auf einer Phospholipidmembran erhöht die Faktor-VII-Aktivität, um das 100.000-Fache. Ein physiologischer Inhibitor des TF-VIIa-Komplexes ist der ► [Tissue factor pathway inhibitor](#) (TFPI), der zusammen mit TF-VIIa und Faktor Xa einen inaktiven Komplex bildet und somit den „extrinsic pathway“ runterreguliert.

Funktion – Pathophysiologie Der isolierte Faktor-VII-Mangel ist eine sehr seltene (Inzidenz ca. 1:500.000), autosomal rezessiv vererbte hämorrhagische Diathese. Die genetischen Defekte können als echte Mangelzustände (Typ I) mit Verminderung von Antigenkonzentrationen und Aktivität oder als Dysformen mit nur leicht erniedrigter Faktor-VII-Antigenkonzentrationen (Typ II) imponieren. Die klinische Symptomatik korreliert schlecht mit der vorhandenen Restaktivität. Epistaxis, Zahnfleischblutungen, Menorrhagien und Schleimhauteinblutungen sind häufig. Bei schweren Formen treten ZNS-Blutungen (15–60 %) und gelegentlich Gelenkeinblutungen hinzu. Da die Blutungsneigung vom Typ der genetischen Veränderung abhängig zu sein scheint, sollte eine molekulargenetische Abklärung erfolgen. Die berichteten Mutationen sind über das gesamte Gen verteilt und implizieren, dass alle Domänen des Proteins funktionell wichtig sind, die meisten Mutationen betreffen jedoch die katalytische Domäne des Enzyms. Ein erworbener Mangel an Faktor VII ist in der Regel Folge eines Vitamin-K-Mangels, primär oder sekundär durch Vitamin-K-Antagonisten verursacht oder Folge einer Leberschädigung. Bedingt durch seine kurze Halbwertszeit (ca. 3,5 h) ist die plasmatische Faktor-VII-Konzentration schon in der Initialphase einer Leberschädigung, bevor andere plasmatische Gerinnungsfaktoren sinken vermindert. Hemmkörper gegen Faktor VII sind äußerst selten.

Eine Korrelation zwischen erhöhten Faktor-VII-Spiegeln und einem thrombotischen Risiko ist nicht belegt.

Untersuchungsmaterial Citratplasma.

Probenstabilität Citratplasma, Messung spätestens 4 h nach Entnahme.

Präanalytik Therapie mit rekombinantem Faktor VIIa, In-vitro-Kälteaktivierung von Faktor VII zu VIIa, wenn Probe für längere Zeit bei 4 °C aufbewahrt wird.

Analytik Einstufentests zur Aktivitätsbestimmung, Varianten des Quicktests. Verschiedene Thromboplastine können unzureichend Faktor VII zu VIIa konvertieren (reagieren aber noch mit schon vorhandenem Faktor VIIa).

Faktor VII:Ag wird durch ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#) (ELISA) bestimmt. Polyklonale Antikörper erfassen gegebenenfalls auch die gerinnungsinactive Acarboxy-Faktor VII-Form. FVIIa-Aktivität kann gegebenenfalls in einem Einstufentest mit einem mutanten TF (dem die zytoplasmatische und die transmembrane Domäne fehlen und der immer noch Kofaktoraktivität besitzt, jedoch nicht mehr F7 zu F7a aktiviert), gemessen werden (der basale Wert für FVIIa mit dieser Methode wird mit ca. 3,6 ng/mL, also ca. 1 % der gesamten Faktor-VII-Konzentration in der Zirkulation angegeben). Mithilfe eines ELISA, der als Fängerantikörper einen Antikörper verwendet, der spezifisch die Zwei-

kettenform von Faktor VIIa (F7a) erkennt und gegen den C-Terminus der leichten Kette gerichtet ist, kann F7a in EDTA-Arginin-Plasma (1+1 Mischung aus EDTA-Plasma und 2.5 M Arginin, pH 8.6) immunologisch getestet werden.

Referenzbereich – Erwachsene Citratplasma: Faktor-VII-Aktivität: 60–170 %, kontinuierlicher Anstieg in der Schwangerschaft (87–336 % in der 36.–40. SSW); Anstieg der Aktivität im Alter (120 + 43 % bei >60-Jährigen).

Referenzbereich – Kinder Bei Neugeborenen physiologischerweise vermindert: im Mittel 53 % (Bereich 28–78 %).

Indikation

- Diagnose eines angeborenen oder erworbenen Faktor-VII-Mangels, insbesondere zur Abklärung eines pathologischen Quick-Wertes
- Zur Beurteilung der Leberfunktion (früher, sensitiver Indikator)
- Nachweis eines Hemmkörpers
- Überwachung einer Substitutionstherapie mit Faktor-VII-Konzentraten.

Interpretation Erst bei Aktivitäten unter 25 % muss von einer erhöhten Blutungsneigung ausgegangen werden, die, wenn die Aktivitäten unter 10 % liegen, auch zu lebensbedrohlichen Spontanblutungen führen können. Aktivitäten zwischen 15 und 25 % werden auch bei mit Cumarinen dauerhaft antikoagulierten Patienten gemessen. Faktor-VII-Spiegel zwischen 25 und 50 % finden sich in der Anfangsphase eine Behandlung mit Cumarinen oder sprechen für eine erhebliche Einschränkung der Leberfunktion.

Diagnostische Wertigkeit Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit und seiner niedrigen Plasmakonzentration fällt der Faktor VII in der Regel in der Anfangsphase einer Leberschädigung als erster Faktor des Prothrombinkomplexes ab.

Literatur

- Barthels M, von Depka M (2003) Das Gerinnungskompendium. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York
- Perry DJ (2002) Factor VII Deficiency. Br J Haematol 118:689–700
- Stief TW, Wieczerek A, Renz H (2007) Influence of coagulation factors on extrinsic thrombin generation. Blood Coagul Fibrinolysis 18:105–112

Gerinnungsfaktor VIII

T. Stief

Synonym(e) Antihämophiles Globulin A; FVIII; FVIII:C; Factor VIII-clotting-activity; F8

Englischer Begriff factor VIII; F8

Definition Das Glykoprotein Faktor VIII (F8) ist Kofaktor der Serinprotease Faktor IXa (F9a), der das Enzym in der intrinsischen Tenase ist, d. h. der intrinsische Aktivator von ► [Gerinnungsfaktor X](#) (F10).

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Das sekretierte Glykoprotein hat 2332 Aminosäuren, die sich in 3 verschiedenen Typen von Domänen anordnen: 3 homologe A-(A1,2,3)Domänen, 2 homologe C-(C1,2)Domänen und eine große, stark N- und O-glykosylierte zentrale B-Domäne (NH₂-A1-A2-B-A3-C1-C2-COOH). Die A-Domänen zeigen Homologien zum Kupferionen-bindenden Coeruloplasmin und zum F5. Nach intrazellulärer Prozessierung der B-Domäne wird F8 als Heterodimer sekretiert (schwere Kette: NH₂-A1-A2; leichte Kette A3-C1-C2-COOH).

Das F8-kodierende Gen (Molmasse von F8: ca. 280 kDa) wurde auf dem langen Arm von Chromosom X (Xq28) lokalisiert. Das Gen besitzt 26 Exons und umfasst mindestens 186 kb. Primär wird Faktor VIII im Endothel (z. B. in den sinusoidalen Endothelzellen der Leber) synthetisiert. Bindung an ER-(endoplasmatische Retikulum)Chaperone (Bip, Calnexin, Calreticulin) und Freisetzung aus der Bindung bestimmen die Sekretionseffizienz von Faktor VIII.

In der Zirkulation schützt die Bindung von Faktor VIII (leichte Kette) an den ► [Von-Willebrand-Faktor](#) (VWF) vor vorzeitigem Abbau. Circa 95 % des Faktor VIII ist an VWF gebunden. Diese Bindung stabilisiert Faktor VIII: Patienten mit einem Typ 3 der Von-Willebrand-Erkrankung haben nur eine Faktor-VIII-Restaktivität von 1–4 % im Plasma. Infusionen von Faktor-VIII-Konzentraten ergaben Halbwertszeiten von 10–20 h. Nach spezifischer Prozessierung durch ► [Thrombin](#) entsteht der aktivierte heterotrimere Kofaktor Faktor VIIIa, (F8a), der Kofaktor für F9a. Die Inaktivierung von Faktor VIIIa erfolgt durch spezifische Spaltung in den Domänen A1 und A2 durch das aktivierte ► [Protein C](#) (PCa).

Funktion – Pathophysiologie Im aktivierten Kofaktor Faktor VIIIa sind die A-Domänen nur noch über nicht kovalente Interaktionen verbunden, die durch bivalente Metallionen stabilisiert werden. Die im aktivierten Faktor noch verbleibende VWF-Bindungsstelle in der C2-Domäne kann durch eine hochaffine Bindungsstelle für Phospholipide kompetitiert werden. Die A-Domäne erlaubt dann eine spezifische Interaktion mit dem ebenfalls an die Phospholipidoberfläche gebundenen Faktor IXa. An einer Lipidoberfläche verstärkt der aktivierte Faktor VIIIa die Katalyse von Faktor X durch den Faktor IXa um das 100.000-Fache.

PCa inaktiviert F8a durch Spaltung der Peptidbindungen Arg336-Meth und Arg562-Gly.

Daneben können auch andere Trypsin-ähnliche Proteasen (Plasmin, Neutrophilenelastase) oder reaktive Sauerstoffspezies (ROS) z. B. vom Typ Singlet Oxygen Faktor VIIIa zer-

stören. Der (X-linked) angeborene Faktor-VIII-Mangel (Hämophilie A) ist mit 1:5000 die häufigste hereditäre Gerinnungserkrankung. Ein angeborener Mangel kann auch vorliegen, wenn die Bindungsstelle von Faktor VIII an den VWF mutiert ist (VWF Typ N) oder das VWF:Ag vermindert ist. Hemmkörperhämophilien führen zu einem erworbenen Faktor-VIII-Mangel. Die Inhibitoren sind im Allgemeinen temperaturabhängig und vom Typ IgG. Diese Inhibitoren können durch FEIBA (factor eight inhibitor bypassing activity) umgangen werden, zu monitoren ist FEIBA durch ultraspezifische Thrombin-Generierungsteste (INCA, RECA).

Da Faktor VIII zu den Akute-Phase-Proteinen gehört, finden sich deutlich erhöhte Faktor-VIII-Aktivitäten bei fast allen schweren Erkrankungen. Es bestehen klare Evidenzen für eine Korrelation zwischen einem erhöhten Faktor-VIII-Spiegel und einem erhöhten Thromboserisiko.

Untersuchungsmaterial Citratplasma.

Präanalytik Faktor VIII sollte innerhalb von 4 h nach Blutentnahme gemessen werden. Ist eine Messung nicht möglich, sollte plättchenarmes Plasma präpariert und sofort bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ eingefroren werden. $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ Einfrieren/Raumtemperatur Auftauen führt zu einer Aktivitätsminderung von ca. 10 %.

Hohe Aktivitäten werden nach erschwerter Blutentnahme (iatrogene Hämostaseaktivierung) fälschlich gemessen.

Analytik Aktivitätsbestimmung als Varianten der aPTT. Der Einstufentest erfasst einige Missense-Mutationen des Faktor-VIII-Gens, die zu einer milden Hämophilie A führen, nicht korrekt. In Anwesenheit von Heparin und Lupus-Antikoagulan werden zu niedrige Aktivitätswerte gemessen.

Chromogener Test: Messung mittels eines Faktor-Xa-spezifischen Substrats. Bildung von Faktor Xa korreliert in einem Testansatz, dem Phospholipide, Calcium-Ionen, Thrombin, Faktoren IXa und X als Substrat zugesetzt sind, mit der Plasma-Faktor-VIII-Aktivität. Die chromogene Testmethode ist zur Testung von Faktor-VIII-Konzentraten vorgeschrieben. Nach Therapien mit rekombinanten Faktorenkonzentraten divergieren die Ergebnisse mit denen, die mit Einstufentests ermittelt wurden.

Immunologische Bestimmung des Faktor-VIII-Antigens (FVIII:Ag) mit monoklonalen Antikörpern mittels ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#) (ELISA).

Referenzbereich – Erwachsene Citratplasma: Faktor-VIII-Aktivität: 50–150 % (0,5–1,5 IE/ml), mit erheblichen intra-individuellen Schwankungen, Anstieg mit zunehmendem Alter, Anstieg in der Schwangerschaft oder bei Thrombophilie.

Referenzbereich – Kinder S. Erwachsene

Indikation

- Diagnose eines angeborenen (Hämophilie A, Von-Willebrand-Syndrom) Faktor-VIII-Mangels
- Nachweis eines Hemmkörpers
- Erhöhte Faktor-VIII-Aktivitäten im Rahmen einer Thrombophilieabklärung
- Überwachung einer Substitutionstherapie mit Faktor-VIII-Konzentraten
- Qualitätskontrolle von Faktor-VIII-Konzentraten

Interpretation Patienten mit einer Faktor-VIII-Restaktivität von weniger als 1 % haben eine schwere Hämophilie A, die mit Spontanblutungen einhergehen. Faktor-VIII-Aktivitäten von mehr als 5 % werden als milde Formen der Hämophilie A betrachtet. Aktivitäten zwischen 25 und 50 % werden als Subhämophilie bezeichnet und benötigen eine Faktorensubstitution nur bei größeren operativen Eingriffen.

Diagnostische Wertigkeit Da die Methoden zur Aktivitätsmessung des Faktors VIII nur bedingt vergleichbare Ergebnisse ergeben, ist der Einsatz von Standardplasmen unterschiedlicher Aktivität erforderlich. F8-Tests können durch F10a gestört werden.

Literatur

- Barrowcliffe TW, Raut S, Sands D, Hubbard AR (2002) Coagulation and chromogenic assays of factor VIII activity: general aspects, standardization, and recommendations. *Semin Thromb Hemost* 28:247–255
- Barthels M, von Depka M (2003) Das Gerinnungskompendium. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York
- Stief TW (2008) FEIBA triggers thrombin generation. *Hemost Lab* 1:201–208
- Thompson AR (2003) Structure and function of the factor VIII gene and protein. *Semin Thromb Hemost* 29:11–22

Gerinnungsfaktor IX

T. Stief

Synonym(e) Antihämophiles Globulin B; Christmas-Faktor; EC 3.4.21.22; FIX

Englischer Begriff factor IX

Definition Faktor IX ist ein Glykoprotein und inaktives Proenzym der aktiven Serinproteinase Faktor IXa (F9a), die enzymatisch aktive Komponente des Intrinsic-Tenase-Komplexes.

Synthese–Verteilung–Abbau–Elimination Serinproteinase, Vitamin-K-abhängige γ -Carboxylierung von 12 N-terminalen Glutaminsäureresten (Gla), 2 Epidermal-Growth-Factor-(EGF-)like Domänen, C-terminale Serinproteinasedomäne, N- und O-glykosyliertes Protein, zahlreiche Disulfidbrückenbindungen, sekretiert als einkettiges Protein (Faktor IX), nach Abspaltung des internen Aktivierungspeptids (10 kDa) zweikettig (Faktor IXa β , MW: 56 kDa).

Das Gen für Faktor IX konnte auf dem langen Arm des X-Chromosoms (Xq27) lokalisiert werden. Faktor IX wird in Hepatozyten synthetisiert und sekretiert. In der Zirkulation beträgt seine Halbwertszeit ca. 25 h. F9 ist ein Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktor, dessen N-terminale γ -Carboxylierung notwendige Voraussetzung ist, um calciumabhängig an Phospholipidmembranen zu binden. Die Aktivierung des Faktors erfolgt durch die Serinprotease Faktor XIa (F11a) im Intrinsic-System. Nach Aktivierung bildet Faktor IXa mit Faktor VIIIa und Calcium-Ionen den intrinsischen Tenase-Komplex (F9a-F8a-PL-Ca²⁺) z.B. auf der Plättchenoberfläche.

Funktion – Pathophysiologie Der angeborene Mangel an Faktor IX (Hämophilie z.B.) wird wie Hämophilie A X-chromosomal rezessiv vererbt und tritt in einer Häufigkeit von 1:30.000 männlichen Neugeborenen auf. Die genetischen Defekte können zu einem echten Faktormangel oder zu Dysformen mit nur leicht erniedrigten Antigenspiegeln führen. Typisch für die Hämophilie ist, dass die Ausprägung des Krankheitsbilds von Familie zu Familie sehr variant sein kann, während der Schweregrad innerhalb der betroffenen Familien jedoch konstant ist. Der sehr seltene erworbene isolierte Faktor-IX-Mangel oder auch in Kombination mit einem Faktor-X-Mangel kann Folge einer Amyloidose sein. In der Regel ist der erworbene Faktor-IX-Mangel jedoch Folge eines Vitamin-K-Mangels oder einer Lebersynthesestörung. Hemmkörper treten sehr selten auf und wenn, dann nach Substitutionstherapien.

Untersuchungsmaterial Citratplasma.

Präanalytik Heparin oder Lupus-Antikoagulans kann zu falsch erniedrigten Messwerten der Faktor-IX-Aktivität führen.

Referenzbereich – Erwachsene Citratplasma: Faktor-IX-Aktivität: 70–120 %, Anstieg im Alter.

Leichter Anstieg unter Ovulationshemmern.

Referenzbereich – Kinder Physiologischerweise bei Neugeborenen vermindert (im Mittel 53 %, Bereich 15–91 %).

Indikation

- Zur Diagnose eines erworbenen oder angeborenen (Hämophilie B) Blutungsleidens

- Abklärung einer verlängerten aPTT
- Überwachung einer Substitutionstherapie
- Nachweis eines Hemmkörpers

Interpretation Patienten mit einer Faktor-IX-Restaktivität von weniger als 1 % haben eine schwere Hämophilie B, die mit Gelenkeblutungen und Spontanblutungen einhergehen. Faktor-IX-Aktivitäten von 5–25 % werden als milde Formen der Hämophilie B betrachtet. Aktivitäten zwischen 25 und 50 % werden als Subhämophilie B bezeichnet und benötigen eine Faktorensubstitution bei größeren operativen Eingriffen.

Literatur

- Barthels M, von Depka M (2003) Das Gerinnungskompodium. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York
- Monagle PT, Andrew M (2001) Hemorrhagic and thromboembolic complications during infancy and childhood. In: Colman RW, Hirsch J, Marder VJ et al (Hrsg) Hemostasis and thrombosis. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, S 1053–1070
- Stief TW, Otto S, Renz H (2007) Influence of coagulation factors on intrinsic thrombin generation. Blood Coagul Fibrinolysis 18:67–71

Gerinnungsfaktor X

T. Stief

Synonym(e) EC 3.4.21.6; F10; FX; Stuart-Prower-Faktor

Englischer Begriff factor X; F10

Definition Faktor X ist die inaktive Vorstufe (Proenzym) der Serinprotease FXa (F10a). Die Aktivierung des Faktors X nimmt eine zentrale Stellung in der Gerinnungskaskade ein. Faktor Xa bildet mit dem Faktor V, Calcium-Ionen und Phospholipiden den Prothrombinasekomplex, der ► **Prothrombin** zu ► **Thrombin** aktiviert.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Gerinnungsfaktor X ist ein Vitamin-K-abhängiges Glykoprotein (Molmasse: 59 kDa), die Gla-Domäne hat 11 γ -Carboxyglutaminsäurereste: Faktor X besteht aus einer 16-kDa-Leichtkette und einer 42-kDa-Schwerkette, die über eine Disulfidbrücke verbunden sind. Die Schwerkette enthält die katalytische Domäne.

Faktor X wird wie die übrigen Vitamin-K-abhängigen Faktoren in den Hepatozyten gebildet. Die Vitamin-K-abhängige γ -Carboxylierung der 11 N-ständigen Glutaminsäurereste ermöglicht die Ca²⁺-vermittelte Bindung von Faktor X an negativ geladene Phospholipidmembranen (PL). Faktor X wird in einer Konzentration von ca. 7–10 mg/L in die

Zirkulation abgegeben. Die durchschnittliche Halbwertszeit beträgt 40–45 h.

Funktion – Pathophysiologie Die Serinprotease F7a im Komplex mit Tissue Factor (TF) („extrinsic tenase complex“) aktiviert F10. F10a aktiviert Prothrombin (F2) zu Thrombin (F2a), das dann Thrombozyten, F5 und F8 aktiviert. F9a bildet mit F8a und Calcium-Ionen/ PL wie z.B. von aktivierten Thrombozyten den „intrinsic tenase complex“. F10a bildet dann zusammen mit F5a und Calcium-Ionen/PL wie z.B. von aktivierten Plättchenmembranen den Prothrombinasekomplex.

Untersuchungsmaterial Citratplasma.

Präanalytik Proteolytische Enzyme im Plasma können die Aktivitätsmessung verfälschen. Schwangerschaft führt zu erhöhten Werten.

Analytik Einstufentests zur Aktivitätsbestimmung, Varianten des Quicktests. RVV-X, ein Enzym des Russell's Viper Venoms, kann zur Aktivierung von Faktor X benutzt werden.

Faktor-X-Konzentrationen können durch ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assays](#) (ELISA) mittels monoklonaler oder polyklonaler Antikörper bestimmt werden. Polyklonale Antikörper erfassen gegebenenfalls auch die gerinnungsinaktiven Acarboxy-FX-Formen (PIVKA = protein in vitamin K absence).

Referenzbereich Citratplasma: Faktor X-Aktivität: 70–120 %.

Referenzbereich – Kinder Bei Neugeborenen physiologischerweise vermindert: Mittel 40 % (Bereich 21–65 %).

Indikation

- Diagnose eines angeborenen oder erworbenen Faktor-X-Mangels, insbesondere zur Abklärung eines pathologischen Quickwerts zusammen mit anderen Vitamin-K-abhängigen Faktoren
- Zur Beurteilung der Leberfunktion mit anderen Vitamin-K-abhängigen Faktoren
- Nachweis eines Hemmkörpers
- Überwachung einer Asparaginasetherapie

Interpretation Faktor-X-Aktivitäten unter 10 % gehen mit einem deutlich erhöhten Blutungsrisiko einher. Für Operationen können evtl. schon Aktivitäten unter 50 % eine Substitutionstherapie gegebenenfalls erforderlich machen.

Diagnostische Wertigkeit In Abhängigkeit vom genetischen Defekt können Gerinnungsteste unterschiedlich ausfallen.

Literatur

- Barthels M, von Depka M (2003) Das Gerinnungskompendium. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York
- Stief TW (2008) Factor Xa triggers thrombin generation. Hemost Lab 1:251–7
- Uprichard J, Perry DJ (2002) Factor X deficiency. Blood 16:97–110

Gerinnungsfaktor XI

T. Stief

Synonym(e) EC 3.4.21.27; F11; FXI; Plasma thromboplastin antecedent; Rosenthal-Faktor

Englischer Begriff factor XI; F11

Definition Gerinnungsfaktor XI (F11), ein Glykoprotein, ist die inaktive Vorstufe der Trypsin-ähnlichen Serinprotease FXIa, die Faktor IX (F9) zu Faktor IXa (F9a) aktiviert.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Serinprotease (Molmasse 143 kDa), über Disulfidbrücken gebundenes Homodimer mit identischen Polypeptidketten, jedes 607 Aminosäurereste lang. Beide können durch die Serinproteasen Faktor XIIa (F12a) oder Kallikrein durch Spaltung der Peptidbindung zwischen Arg309 und Ile310 aktiviert werden. Die entstehende Leichtkette (238 Aminosäurereste) enthält die Trypsin-ähnliche katalytische Domäne.

Das Faktor XI-codierende Gen befindet sich auf dem langen Arm von Chromosom 4 (4q35). Faktor XI wird exklusiv in der Leber synthetisiert und zirkuliert im Plasma in einer Konzentration von ca. 5 mg/L. Durch seine Bindung an ► [High-Molecular-Weight Kininogen](#) (HMWK) wird Faktor XI (► [Gerinnungsfaktor XI](#)) an negativ geladenen Oberflächen gebunden und kann autokatalytisch sich selbst aktivieren oder durch die Serinproteasen Faktor XIIa, Kallikrein oder durch ► [Thrombin](#) aktiviert werden.

Funktion – Pathophysiologie Der autosomal rezessiv angeborne Faktor XI-Mangel (Hämophilie C) ist sehr selten. Eine höhere Inzidenz findet sich in einigen ethnischen Gruppen, wie z. B. unter Aschkenaze-Juden (variable Penetranz der Blutungsneigung). Am häufigsten sind Mutationen, die zu einem vorzeitigen Translationsabbruch infolge eines neu-entstandenen Stoppcodons und damit zu niedrigen Spiegeln an F11 in der Zirkulation führen. Erworbenener F11-Mangel infolge einer Lebersynthesestörung tritt erst bei einer ausgeprägten Schädigung auf. Inhibitoren gegen F11 sind sehr selten bei Autoimmunerkrankheiten oder paraneoplastisch.

Untersuchungsmaterial Citratplasma, Messung bis 2h nach Entnahme.

Präanalytik Lupus-Antikoagulans und Heparin lassen zu niedrige Faktorenaktivitäten messen.

Analytik Einstufentest zur Aktivitätsbestimmung, Variante der aPTT.

Immunologische Bestimmung des Antigens mit polyklonalen Antikörpern (► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#) [ELISA]).

Chromogene Bestimmung der F11a-Aktivität.

Referenzbereich – Erwachsene Citratplasma: 70–120 %, steigt im Alter an.

Referenzbereich – Kinder Beim Neugeborenen physiologischerweise vermindert (Mittel: 38 %, Bereich: 13–62 %).

Indikation

- Diagnose eines angeborenen oder erworbenen Faktor XI-Mangels, insbesondere zur Abklärung eines pathologischen aPTT-Werts
- Nachweis eines Hemmkörpers
- Überwachung einer Substitutionstherapie mit Faktor XI

Interpretation Faktor-XI-Aktivitäten unter 15 % gehen in der Regel mit einer Blutungsneigung einher, aber auch Aktivitäten zwischen 50–70 % können gegebenenfalls unter chirurgischen Bedingungen schon zu Blutungskomplikationen führen. Spontanblutungen sind selten, persistierende Blutungen nach Operationen, nach Zahnextraktionen und Menorrhagien bei Frauen sind häufig.

Literatur

Stief TW (2009) Factor XIa triggers thrombin generation. *Hemost Lab* 2:271–280

Walsh PN (2001) Factor XI. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ (Hrsg) *Hemostasis and thrombosis*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, S 191–202

Gerinnungsfaktor XII

T. Stief

Synonym(e) FXII; FXII:Ag; Hagemann-Faktor; EC 3.4.21.38; F12

Englischer Begriff factor XII; F12

Definition Gerinnungsfaktor XII bildet zusammen mit ► [Präkallikrein](#) (PK), ► [High-Molecular-Weight Kininogen](#) (HMWK) und C1-Inhibitor (C1-INH) das „Kontaktsystem“. Faktor XII ist das Proenzym der aktiven Serinprotease Faktor XIIa (F12a). F12a und Kallikrein sind die beiden Zünder der intrinsischen Gerinnungskaskade.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Serinprotease, das primäre Translationsprodukt besteht aus 596 Aminosäuren, (Molmasse ca. 80 kDa), IEP 6.3, aktivierter Faktor XII besteht nach Spaltung an Arg353-Val354 aus einer schweren und einer leichten Kette, verbunden durch eine Disulfidbrücke. Die leichte Kette enthält die katalytische Domäne, die schwere Kette hat 2 Fibronectin-Domänen, 2 Epidermal-growth-factor Domänen und eine Prolin-reiche Region.

Faktor XII wird in der Leber in Hepatozyten gebildet und in einer Konzentration von 31 ± 8 mg/L (ca. 0,38 µM) in die Zirkulation abgegeben. Die Halbwertszeit beträgt ca. 40–50 h. Die schwere Kette enthält 2 Bindungsstellen für anionische Oberflächen. Nach Bindung an insbesondere negativgeladene oder lipophile Moleküle faltet sich das Proenzym in die aktive Form. Die leichte Kette des aktivierten Faktors ist eine typische Serinprotease. Das aktive Zentrum wird durch C1-Inaktivator inaktiviert (1+1 Komplexierung Protease/Serpin). Polyanionische sulfatierte Glykosaminoglykane und Cerebrosidsulfat, Bestandteile der Zellmembran und extrazellulären Matrix, falten F12 in F12a.

Funktion – Pathophysiologie Die aktivierte Serinprotease Faktor 12a aktiviert Präkallikrein (F12a/Kallikrein Loop) und F11. Obwohl ein Faktor-XII-Mangel zu einer deutlichen Verlängerung der aPTT führt, besteht gegebenenfalls selbst bei Faktor-XII-Aktivitäten unter 1 % keine Blutungsneigung (Kompensation durch den alternativen Zünder Kallikrein). Antikörper gegen Faktor XII werden in bis zu 50 % bei Patienten mit einem Antiphospholipidsyndrom (APS) gefunden.

Untersuchungsmaterial Citratplasma.

Präanalytik Nach Plasmagewinnung sollte die Probe maximal 2 h bei Raumtemperatur belassen werden.

F12-Aktivierung bei erschwerter Blutentnahme.

Analytik Einstufentest zur Aktivitätsmessung, Varianten der aPTT.

Faktor XII:Ag (Antigen) durch ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#) (ELISA) mit polyklonalen Antikörpern.

Chromogene Bestimmung nach Aktivierung zu Faktor XIIa.

Referenzbereich – Erwachsene Citratplasma: Faktor XII-Aktivität: 52–164 %.

Der F12-Promotor enthält einen funktionellen Estrogen-Rezeptor, daher die Zunahme der F12-Aktivität nach Estrogengabe und in der Schwangerschaft.

Referenzbereich – Kinder Physiologischerweise bei Neugeborenen vermindert (Mittel: 53 %, Bereich: 13–93 %).

Indikation

- Thrombophilieabklärung
- Abklärung einer verlängerten aPTT
- Verdacht auf Inhibitoren gegen Faktor XII
- Differenzialdiagnostik bei Lupus-Antikoagulans

Diagnostische Wertigkeit Ein angeborener Faktor-XII-Mangel wird häufig aufgrund einer präoperativen Routine-testung durch eine Verlängerung der aPTT entdeckt.

Literatur

- Colman RW (2001) Contact activation pathway: inflammatory, fibrinolytic, anticoagulant, antiadhesive, and antiangiogenic activities. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ et al (Hrsg) Hemostasis and thrombosis. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, S 103–121
- Monagle PT, Andrew M (2001) Hemorrhagic and thromboembolic complications during infancy and childhood. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ et al (Hrsg) Hemostasis and thrombosis. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, S 1053–1070
- Stief TW (2012) Zn²⁺, hexane, valproate, or glucose in two purified systems of F12-PK-HMWK. Hemost Lab 5:35–50

Gerinnungsfaktor XIII

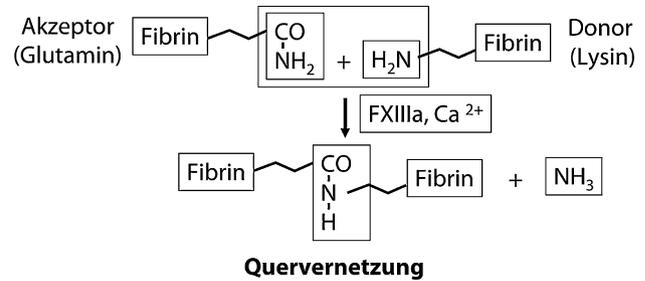
T. Stief und P. Kiefer

Synonym(e) EC 2.3.2.13; F13; Fibrinolygase; Fibrin-stabilisierender Faktor; FXIII; Transglutaminase

Englischer Begriff factor XIII; F13

Definition Gerinnungsfaktor XIII ist das Zymogen der aktiven Transglutaminase Faktor XIIIa (F13a), die ▶ **Fibrin** an den gamma-Ketten kovalent quervernetzt, sodass ein festes,

aber elastisches Fibrinnetz entsteht. Die Crosslinking-Aktivität von Faktor XIIIa (F13a) ist in der folgenden Abbildung zu sehen:



Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination A2B2-Heterotetramer (Molmasse ca. 320 kDa), intrazelluläre Form-A2-Homodimer, die 730 Aminosäuren große globuläre A-Untereinheit, ist nicht glykosyliert, enthält die katalytische Domäne. Glykosylierte B-Untereinheit, 661 Aminosäurereste, besteht aus 10 „Sushi“-Repeats („complement control protein“, CCP), kurze Sequenzwiederholungen, wie häufig in Adhäsionsmolekülen.

Das die Untereinheit A kodierende Gen liegt auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 (6p24), das die Untereinheit B kodierende Gen auf Chromosom 1 (1q32). Neben seiner Bedeutung in der Gerinnung scheint Faktor XIII-A (F13a) eine Rolle in der Restrukturierung des Zytoskeletts während der Aktivierung von Blutplättchen zu haben. Faktor XIII-A ist im Zytoplasma lokalisiert in Assoziation mit Filamenten des Zytoskeletts. Faktor-XIII-A- und -B-Untereinheiten kombinieren sich erst in der Blutzirkulation. Die Plasmakonzentration beträgt 14–28 mg/L, Halbwertszeit ca. 7 Tage. F13 kann durch Trypsin-ähnliche Proteinasen wie Plasmin und Leukozytelenastase abgebaut werden.

Funktion – Pathophysiologie Aktivierung des Proenzym zu F13a erfolgt durch ▶ **Thrombin**, das das N-terminale Aktivierungspeptid von einer der A-Untereinheiten abspaltet. In Gegenwart von Calcium-Ionen dissoziieren die A-Untereinheiten von den B-Untereinheiten (Geschwindigkeitsbestimmender Schritt), und die katalytische Domäne wird zugänglich. In Gegenwart von Ca²⁺ und Fibrin wird die proteolytische Aktivierung 100-fach beschleunigt, bis die maximale Quervernetzung einen Grad von ca. 40 % erreicht. Fibrin ist das wichtigste physiologische Substrat von F13a. Faktor XIIIa quervernetzt auch α2-Antiplasmin, der physiologische Inaktivator von Plasmin, mit der α-Kette von Fibrin oder ▶ **Fibrinogen**. Patienten mit einem homozygoten F13-Mangel haben nicht nur eine gestörte Gerinnung (unstabiles Fibrin; z. B. intrazerebrale Blutung), sondern auch gestörte Wundheilung und möglicherweise Aborte. Der angeborene F13-Mangel ist mit eins zu einer Million sehr selten;

Vererbung autosomal rezessiv. Ein erworbener F13-Mangel findet sich bei der Verbrauchskoagulopathie, Sepsis, Leukämien und bei chronischen Entzündungen, selten als Folge eines Hemmkörpers.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Citratplasma.

Präanalytik Bei einer Asparaginasetherapie kann es zu einem Abfall des F13-Spiegels kommen.

Analytik Tests zur Bestimmung der F13-Aktivität:

- Photometrische Methode nach Fickenscher und Stüber. Die Quantifizierung der F13-Aktivität erfolgt über die Freisetzung von Ammoniak (NH_3) (vgl. Abb. oben). Nach Aktivierung von F13 durch Thrombin in Anwesenheit von Ca^{2+} katalysiert F13a die Vernetzung eines Peptidsubstrats mit Glycerinethylester. Das freigesetzte Ammoniak wird mit α -Ketoglutarat und NADH zu NAD und Glutamat durch die Glutamatdehydrogenase (GLDH) umgesetzt und der NADH-Verbrauch fotometrisch bei 340 nm gemessen. Im linearen Reaktionsbereich ergibt sich eine lineare Abhängigkeit des NADH-Verbrauchs von der F13a-Aktivität.
- Gerinnsel-Lyse-Test. Halbquantitativer, nicht standardisierter Test, in dem die Patientenplasmprobe nach Verdünnungen mit einer F13-freien Fibrinogenpufferlösung durch Zugabe von Thrombin, Calcium und Kaolin zur Gerinnung gebracht wird und die Stabilität des Gerinnsels nach Zugabe von Monochloressigsäure oder Harnstoff getestet wird. Vergleich mit Normalplasmaverdünnungsstufen erlaubt eine semiquantitative Aussage.

Referenzbereich – Erwachsene Citratplasma, Aktivität 70–140 % der Norm (14–28 mg/L).

Referenzbereich – Kinder Bei Neugeborenen physiologischerweise vermindert (Bereich 27–131 % der Norm).

Indikation

- Verdacht auf erworbenen F13-Mangel (postoperative Blutungen, Wundheilungsstörungen; F13-Mangel wird nicht durch PT oder APTT erfasst)
- Verdacht auf angeborenen F13-Mangel
- Nachweis eines Hemmkörpers
- Überwachung einer Substitutionstherapie

Interpretation Patienten mit einer Faktorenaktivität kleiner 7 % haben eine spontane Blutungsneigung (Gefahr einer intrakraniellen Einblutung!). Bei Faktor-XIII-Spiegel <30 % oder <40 % in Kombination mit einer Thrombopenie besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko nach operativen Eingriffen.

Diagnostische Wertigkeit Der fotometrische Test kann durch sehr hohe Ammoniakkonzentrationen im Blut (z. B. bei schwerer Leberzirrhose) gestört sein. Indiziert wäre dann eine 10-fache Verdünnung der Probe mit physiologischer NaCl-Lösung oder die Durchführung eines Enzymimmunoassay (EIA).

Literatur

- Fickenscher K, Aab A, Stüber W (1991) A photometric assay for blood coagulation factor XIII. *Thromb Haemost* 65:535–540
- Katona E, Ajzner E, Toth K et al (2001) Enzyme-linked immunosorbent assay for the determination of blood coagulation factor XIII A-subunit in plasma and in cell lysates. *J Immunol Methods* 258:127–135
- Muszbek L, Yee VC, Hevessy Z (1999) Blood coagulation factor XIII: structure and function. *Thromb Res* 94:271–305
- Wilmer M, Schröder V, Kohler HP (2002) Methoden zur Bestimmung des Faktor XIII/XIIIa. *Hamostaseologie* 22:18–28

Gerinnungsfaktoren

T. Stief und P. Kiefer

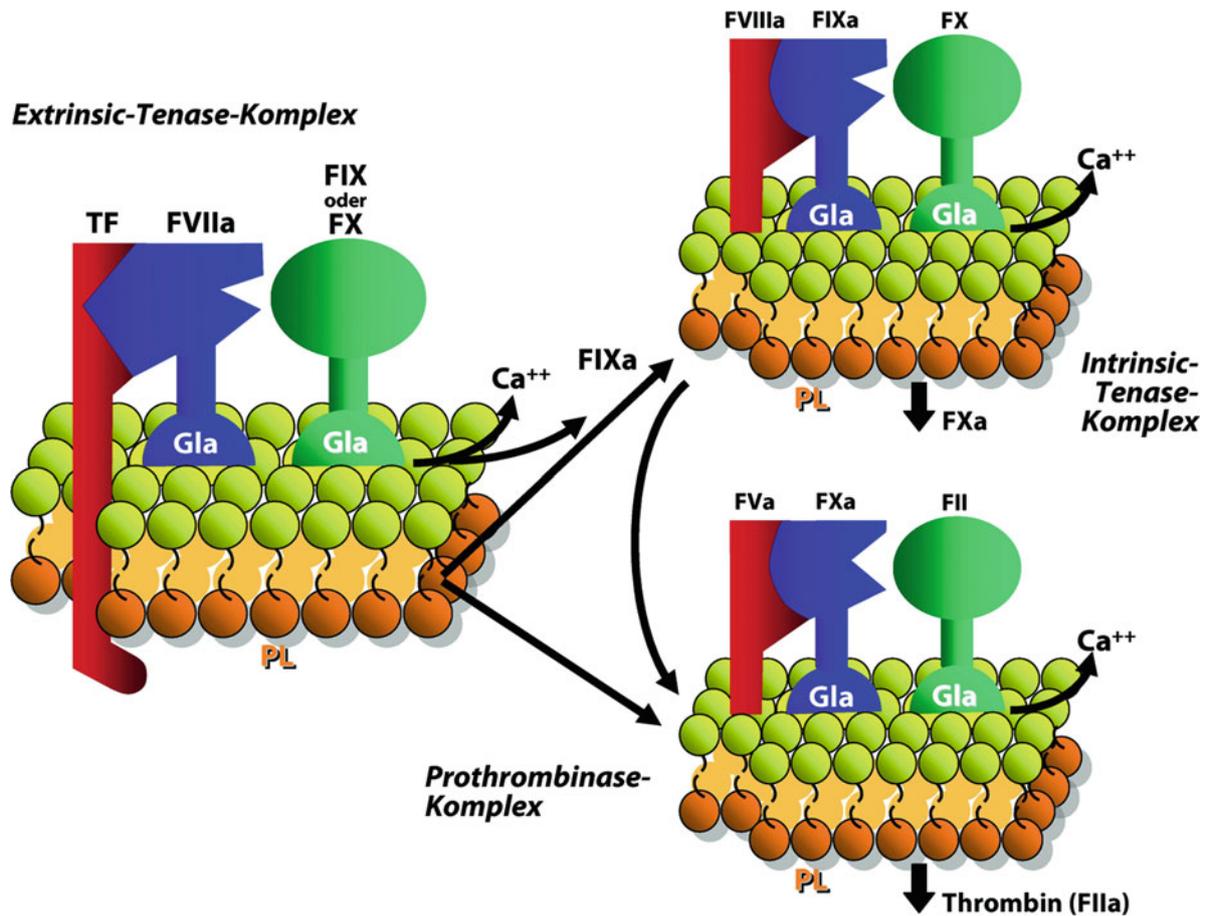
Englischer Begriff coagulation factors

Definition Gerinnungsfaktoren sind ein System aus glykosylierten Plasmaproteinen, die in einer kontrollierten Abfolge von Aktivierungs- und Inaktivierungsprozessen ein stabiles Fibringerinnsel bilden.

Beschreibung Gerinnung ist eine Folge von Reaktionen, bei denen in der Regel Serinproteasen-Zymogene in aktive Enzyme umgewandelt werden. Gerinnungsfaktoren, die diese Sequenz von (Pro-)Enzymen und ihrer Koaktivatoren repräsentieren, sind in Tab. 1 aufgeführt. Die meisten von ihnen finden sich bis auf Prothrombin nur in geringen Mengen im Plasma. Entsprechend dem Kaskadenmodell (Gerinnungskaskade) wird jeder Gerinnungsfaktor von einem vorgehend aktivierten Faktor in seine aktive Form überführt. In der nachfolgenden Abbildung ist die Gerinnungskaskade dargestellt, die in Intrinsic-System, Extrinsic-System und die gemeinsame Endstrecke („common

Gerinnungsfaktoren, Tab. 1 Gerinnungsfaktoren

Faktor	Synonyme	Funktion	Primärer Synthesort	Molekulargewicht (kDa)	Plasmakonzentration (mg/L)	Halbwertszeit
I	Fibrinogen	Vorstufe von Fibrin	Leber	340	2200–3400	3–5 Tage
II	Prothrombin (F2)	Proenzym (Serinprotease)	Leber, Vitamin-K-abhängig	70	100–200	57 h
V	Proakzelerin (F5)	Kofaktor	Leber (Endothelzellen, Megakaryozyten)	330	4–14	12–15 h
VII	Prokonvertin (F7)	Proenzym (Serinprotease)	Leber, Vitamin-K-abhängig	56	~1	3–5 h
VIII	Antihämophiler Faktor A (F8)	Kofaktor	Leber, Endothelzellen, Megakaryozyten	280	~0,15 (50–150 % = 0,5–1,5 IE/mL)	8–12 h
IX	Christmas-Faktor Antihämophiler Faktor B (F9)	Proenzym (Serinprotease)	Leber, Vitamin-K-abhängig	56	5	0,525 h
X	Stuart-Prower-Faktor (F10)	Proenzym (Serinprotease)	Leber, Vitamin-K-abhängig	59	5–10	43 h
XI	Plasma-Thromboplastin-Antecedent (F11)	Proenzym (Serinprotease)	Leber	160	5	30–60 h
XII	Hagemann-Faktor (F12)	Proenzym (Serinprotease)	Leber	80	~40	40–50 h
XIII	Fibrinstabilisierender Faktor (F13)	Proenzym (Transglutaminase)	Leber	320	~10	7 Tage
Präkallikrein	Fletcher-Faktor (PK)	Proenzym (Serinprotease)	Leber	86	~40	~35 h
High-Molekular-Weight Kininogen	Fitzgerald-Faktor (HMWK)	Kofaktor	Leber	150	~80	~5 Tage



Gerinnungsfaktoren, Abb. 1 Bildung von Extrinsic- und Intrinsic-Tenase-Komplex zur Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa und die Bildung des Prothrombinasekomplexes zur Aktivierung von Prothrombin (FII) zu Thrombin (FIIa) an einer gerinnungsaktiven Oberfläche (z. B. Thrombozyten). Die Aktivierung von FIX (F9) durch

F7a/TF/PL/Ca²⁺ ist noch Gegenstand der Forschung. *F*, Faktor; *TF*, Tissue Factor (Gewebefaktor); *PK*, Präkallikrein; *K*, Kallikrein; *PL*, Phospholipide; *Gla*, Carboxyglutaminsäurereste; *HMWK*, High-Molecular-Weight Kininogen

pathway“) eingeteilt wird. Dies ist der Hauptweg, Thrombin (F2a) zu generieren, das Fibrinogen (F1) in Fibrin umwandelt. Die sogenannte „Joso“-Schleife beschreibt gegebenenfalls die Interaktion zwischen Extrinsic- und Intrinsic-System, ist jedoch noch Gegenstand der Forschung (Abb. 1). Thrombin verstärkt seine eigene Bildung durch Generierung von F5a und F8a (Abb. 2).

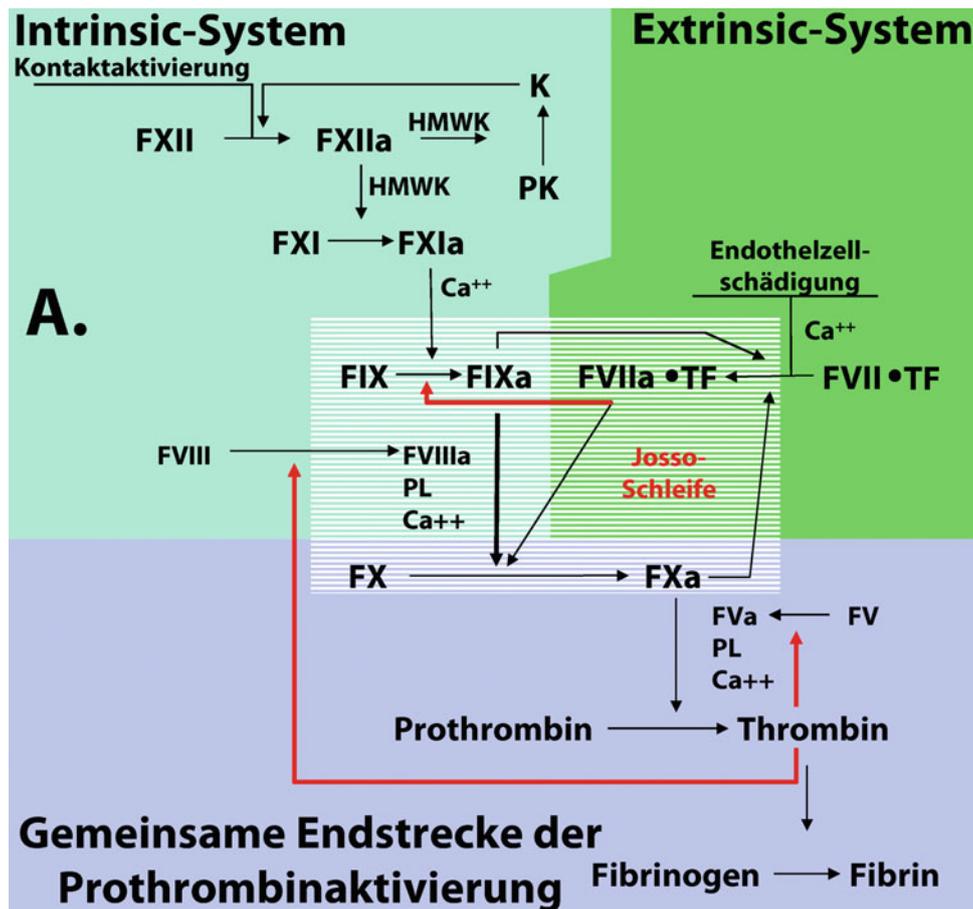
Die Faktoren 2, 7, 9, 10, PC, PS erfordern für ihre Funktion eine Vitamin-K-abhängige γ -Carboxylierung N-terminaler Glutaminsäurereste zu γ -Carboxyglutaminsäureresten (Gla). Die Gla-Domäne ist für die Bindung von Ca²⁺ erforderlich.

Im Extrinsic-System (Faktor VII) wird der Faktor VII in Gegenwart von Ca²⁺ und dem Tissue Faktor (TF), der nicht im Blut vorhanden ist, deshalb auch Extrinsic-System, zu Faktor VIIa (F7a) aktiviert. Der gebildete Komplex aus F7a, TF, Phospholipiden (PL), Ca²⁺ (extrinsische Tenase) aktiviert Faktor 10 zu 10a.

Präkallikrein und das High-Molecular-Weight Kininogen (HMWK) bilden zusammen mit dem Faktor XII (F12) und

C1-Inaktivator die Startphase des Kontaktsystems (= „intrinsic coagulation“ = „altered matrix coagulation“). In diesem System werden die Zymogene Faktor XII (F12) und Präkallikrein (PK) durch Proteinfaltung oder limitierte Proteolyse zu den aktiven Serinproteasen F12a und Kallikrein (K), die beiden Zünder der intrinsischen Gerinnungskaskade, aktiviert. Die Faltung von F12 nach F12a oder die von PK nach K wird bewirkt durch eine veränderte Blutmatrix (z. B. Metabolite, Medikamente oder physikalische Energie wie bei Ultraschall). Insbesondere negative Ladungen (z.B. Harnsäure, freie Phospholipide, freie DNA, Laktat, Glukose) oder lipophile Moleküle/Molekülbereiche (z.B. Cholesterin, Triglyceride/wie bei vielen Pharmaka) aktivieren das Intrinsic-System (Faktoren 12, PK, 11, 9, 8). F9a-F8a-PL-Ca²⁺ ist der intrinsische Tenase-Komplex (Abb. 1, 2).

Zur gemeinsamen Endstrecke des Extrinsic- und des Intrinsic-Systems gehören die Faktoren 10, 5, 2, 1 (Tab. 1; vgl. auch Abb. in ► **Thrombinaktivität in Plasma**).



Gerinnungsfaktoren, Abb. 2 Intrinsisches („altered matrix“), extrinsisches Gerinnungssystem und gemeinsame Endstrecke („common pathway“)

Literatur

- Stief TW (2013) Clinical biochemistry of thrombin. Hemostasis Laboratory 6:1–11. https://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?products_id=42107. Zugegriffen am 19.09.2017
- Stief TW, Otto S, Renz H (2007a) Influence of coagulation factors on intrinsic thrombin generation. Blood Coagul Fibrinolysis 18:67–71
- Stief TW, Wieczorzak A, Renz H (2007b) Influence of coagulation factors on extrinsic thrombin generation. Blood Coagul Fibrinolysis 18:105–112

Gerinnungsförderer

- Gerinnungsbeschleuniger

Gerinnungshemmer

- Antikoagulanzen in vitro

Gerinnungszeit, aktivierte

T. Stief

Synonym(e) ACT

Englischer Begriff activated clotting time

Definition Die ACT ist ein Point-of-Care-Test im Vollblut, der zur Überwachung hoch dosierter Heparintherapien (1–10 IE/mL) wie bei kardiopulmonalen Bypassoperationen (mit Herz-Lungen-Maschine), extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO), Gefäßoperationen, Herzkatheterisierung oder bei der Hämodialyse eingesetzt wird.

Physikalisch-chemisches Prinzip Vollblut wird in Röhren oder speziellen Cartridges gesammelt, die einen Oberflächenaktivator (Kaolin, Celit) enthalten, wodurch das Kontakt- („altered matrix“) System aktiviert wird. Zur Messung

der Gerinnungszeit werden spezialisierte Gerinnungsanalyser (z. B. Hemochron, i-STAT) benutzt. Die Gerinnungsbildung wird optisch oder mechanisch detektiert.

Einsatzgebiet Überwachung hoch dosierter Heparintherapien z. B. während einer kardiopulmonalen Bypassoperation, unter Hämodialyse oder während einer Gefäßoperation.

Untersuchungsmaterial Vollblut.

Normbereich 80–130 s (je nach Test; Zielbereich bei Herz-Lungen-Maschine: ca. 400–480 s je nach Test).

Instrumentierung Automatisierter Test mit spezialisierten Analyzern.

Fehlermöglichkeit Die ACT ist unpräziser als die aPTT und wird als Globalmethode von Plättchenzahl, Plättchenfunktion, Hämodilution beeinflusst. Die verschiedenen Messanordnungen sind nicht standardisiert, sodass die Werte nur für das eingesetzte System Gültigkeit haben. Insbesondere bei Celit-basierten ACTs verlängert Aprotinin die Gerinnungszeit, sodass die Heparinkonzentration falsch-hoch gemessen werden kann.

Bewertung – Methodenhierarchie (allg.) Einsatz der Methode im Wesentlichen nur als Bedside-Test.

Literatur

- Dreizler T et al (2013) Auswirkung der Heparindosierung auf ACT-Werte, Nachblutungsmengen und Fremdblutverbrauch. Deutch Ges Kardiotech 1:19–22
- Hattersley PG (1966) Activated coagulation time of whole blood. J Am Med Assoc 196:436–440
- Shore-Lesserson L (2003) Monitoring anticoagulation and hemostasis in cardiac surgery. Anesthesiol Clin N Am 21:511–526

Gerlach-Quotient

► [Laktatdehydrogenase/Aspartataminotransaminase-Quotient](#)

Germanium

D. Meißner und T. Arndt

Englischer Begriff germanium

Definition Germanium (chemisches Symbol: Ge) ist ein Element der Kohlenstoffgruppe des Periodensystems mit der Ordnungszahl 32 und der relativen Atommasse von 72,60. Es gehört zu den nicht essenziellen ► [Ultrapurelementen](#).

Beschreibung Obwohl physiologische Funktionen des Germaniums bisher nicht bewiesen werden konnten, wurde versucht, dieses Element therapeutisch zu nutzen. Ihm wurden wegen der Ähnlichkeit zu Silicium Einflüsse auf den Knochenstoffwechsel und darüber hinaus positive Wirkungen als Immunstimulans, in der Krebsbehandlung und zur Senkung des Blutdrucks zugeschrieben, die jedoch durch Studien nicht bewiesen werden konnten. In Deutschland ist aktuell kein germaniumhaltiges Präparat zugelassen. Zum Teil wird Germanium als Nahrungsergänzungsmittel angewendet. Obwohl seine Toxizität im Vergleich zu anderen Elementen gering ist, wird es wegen unkalkulierbaren Risiken in der EU zur Ergänzung der Nahrung nicht empfohlen. Das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz hat im Jahr 2000 sogar eine ausdrückliche Warnung vor Gefahren bei dessen Anwendung ausgesprochen.

Literatur

- Anke M, Gleis M (1994) Germanium. In: Seiler HG, Sigel A, Sigel H (Hrsg) Handbook on metals in clinical and analytical chemistry. Marcel Dekker, New York/Basel/Hong Kong, S 381–386

Gesamt-CO₂

O. Müller-Plathe

Englischer Begriff total CO₂

Definition *ct*CO₂ ist die Menge an CO₂, die durch Zusatz starker Säure pro Volumeneinheit Plasma oder Serum freigesetzt werden kann.

Struktur *ct*CO₂ setzt sich zusammen aus CO₂, H₂CO₃ und HCO₃⁻ sowie kleinsten Mengen von CO₃²⁻, Carbamat (RNHCOO⁻) und komplexgebundenen Ionenpaaren.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Üblicherweise Heparinplasma oder Serum von venös entnommenem Blut. Die Berechnung von *ct*CO₂ im Rahmen der Blutgasanalyse ist möglich, aber neben Basenabweichung und Plasmabikarbonat für praktische Zwecke nicht erforderlich.

Probenstabilität Nur wenn Blutabnahme, Probentransport, Zentrifugation und Probenzuführung zur Analytik im geschlossenen Behälter erfolgen, sind brauchbare Ergebnisse zu erwarten. Unter diesen Kautelen beträgt die Probenstabilität 1 Stunde. Bei Verarbeitung im offenen Gefäß können falsch erniedrigte Werte durch Entweichen von CO₂ in einer Größenordnung bis zu 6 mmol/L resultieren.

Analytik Für die Messung in Analysegeräten stehen folgende Verfahren zur Verfügung:

- Ansäuerung zur Umwandlung aller CO₂-Komponenten in gelöstes Kohlendioxid und dessen anschließende Messung mithilfe einer pCO₂-Elektrode
- Alkalisierung zur Umwandlung aller Komponenten in Bikarbonat und dessen Messung auf enzymatischem Wege bei Verwendung von Phosphoenolpyruvatcarboxylase und Malatdehydrogenase unter Umwandlung von NADH zu NAD

Es existiert eine IFCC-Referenzmethode (Lewenstam et al. 2001).

Internationale Einheit mmol/L.

Referenzbereich – Erwachsene 23–29 mmol/L.

Referenzbereich – Frauen 23–29 mmol/L.

Referenzbereich – Kinder 20–28 mmol/L; Neugeborene: 13–22 mmol/L.

Indikation Erkennung von Säure-Basen-Störungen, Berechnung der Anionenlücke (► [Anionenlücke im Plasma](#)).

Interpretation Erniedrigte Werte bei metabolischer Acidose, erhöhte Werte bei ausgeprägter metabolischer Alkalose.

Diagnostische Wertigkeit Verfahren von eher orientierendem Wert. Feindiagnostik durch die ► [Blutgasanalyse](#).

Literatur

- Lewenstam A, Maas AHJ, Van Kessel AL, Zijlstra WG (2001) IFCC reference measurement procedure for substance concentration determination of total carbon dioxide in blood, plasma or serum. Clin Chem Lab Med 39:283–289
- Scott MG, LeGrys VA, Klutts JS (2006) Electrolytes and blood gases. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (Hrsg) Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics, 4. Aufl. Elsevier-Saunders, Philadelphia, S 983–1018

Gesamteiweiß im Urin

- [Proteine im Urin](#)

Geschlechtsabhängigkeit von Referenzintervallen

- [Einflussgrößen](#)

Geschlechtschromosomen

- [Gonosomen](#)

Geschlechtshormon, männliches

- [Testosteron](#)

Gesellschaft für Haaranalytik

- [Society of Hair Testing](#)

Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie

T. Arndt

Synonym(e) GTFCh

Englischer Begriff Society of Toxicological and Forensic Chemistry (GTFCh)

Definition Im Jahr 1978 gegründete, als rechtsfähiger Verein im Vereinsregister des Amtsgerichts Frankfurt/Main unter Nummer VR 7372 eingetragene wissenschaftliche Fachgesellschaft.

Beschreibung Die GTFCh verfolgt ausschließlich und unmittelbar gemeinnützige, wissenschaftliche Zwecke. Sie dient der Förderung der toxikologischen und forensischen Chemie in Forschung, Lehre (Aus-, Weiter- und Fortbildung) und praktischer Anwendung sowie der Pflege eines geeigneten wissenschaftlichen Nachwuchses.

Dieser Zweck wird verwirklicht durch wissenschaftliche Vortrags- und Arbeitstagen, auf denen die Mitglieder neue Beobachtungen, Erkenntnisse und Erfahrungen vorweisen, mitteilen und diskutieren können.

Die Gesellschaft erteilt nach einer mindestens 5-jährigen Weiterbildungszeit und abschließender Prüfung vor einer Anerkennungskommission die Anerkennung als „Forensischer Chemiker GTFCh“, als „Forensisch-Klinischer Chemiker GTFCh“, als „Forensischer Toxikologe GTFCh“ oder als „Klinischer Toxikologe GTFCh“.

Die GTFCh verleiht alle 2 Jahre im Rahmen des sog. Mosbacher(Neckar)-Symposiums einen Nachwuchspreis für Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftler der GTFCh für herausragende Arbeiten auf dem Gebiet der toxikologischen oder forensischen Chemie. Für ein außerordentliches wissenschaftliches Lebenswerk im Bereich der toxikologischen und forensischen Chemie wird alle 2 Jahre der Stas-Preis verliehen, in Erinnerung an den belgischen Chemiker Jean-Servais Stas, einen Pionier der analytischen Toxikologie. Organe der Gesellschaft sind:

- Mitgliederversammlung
- Vorstand
- Anerkennungskommissionen
- Arbeitskreise mit speziellen fachlichen Aufgaben

Adresse:

Geschäftsstelle der GTFCh
 Universitätsklinikum Jena
 Institut für Rechtsmedizin
 Am Klinikum 1, Gebäude 2
 Fürstengraben 23
 D-07747 Jena
 Tel.: 03641 9397 170.
 Fax: 03641 9397 102.
 E-Mail: office@gtfch.org
 Internet: www.gtfch.org

Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien

- [INSTAND e.V.](#)

Gesetz der korrespondierenden Flächen

- [Dost-Prinzip](#)

Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln

- [Betäubungsmittelgesetz](#)

Gesetz zum Schutz vor gefährlichen Stoffen

- [Chemikaliengesetz](#)

Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens

- [Transfusionsgesetz](#)

Gestagene

M. Bidlingmaier

Synonym(e) [Gelbkörperhormone](#)

Englischer Begriff progestogens; gestagens

Definition Oberbegriff für eine Gruppe von Steroiden, die dem Gelbkörperhormon Progesteron verwandt sind und die sekretorische Transformation des Endometriums bewirken. Chemisch gesehen handelt es sich um C21-Steroide, deren Struktur sich vom Pregnan ableitet.

Beschreibung Die wichtigsten endogenen Gestagene bei der Frau sind ► [Progesteron](#), Pregnandiol und Pregnenolon. Daneben haben die synthetischen Analoga der Gestagene – auch Progestine genannt – pharmakologisch große Bedeutung. Sie sind Bestandteil vieler Kontrazeptiva.

Die physiologische Bildung von Progesteron erfolgt im Verlauf des Zyklus zunächst unter dem Einfluss steigender Konzentrationen des luteinisierenden Hormons (s. ► [Luteinisierendes Hormon](#)) in den Granulosazellen, nach dem Eisprung dann im Corpus luteum. Maximale Konzentrationen werden ca. 1 Woche nach der Ovulation erreicht. Auf hypothalamischer und hypophysärer Ebene inhibiert das Progesteron die Ausschüttung von follikelstimulierendem Hor-

mon (FSH; ► [Follikelstimulierendes Hormon](#)), wodurch die weitere Reifung von Follikeln im Ovar unterbleibt. Dieser Effekt ist auch für die kontrazeptive Wirkung bedeutsam.

Die hohen Progesteronkonzentrationen bereiten die Gebärmutter Schleimhaut auf die Nidation vor. Bei Ausbleiben einer Befruchtung bzw. Schwangerschaft fallen die Progesteronkonzentrationen mit Rückbildung des Corpus luteum wieder ab, die proliferierte Gebärmutter Schleimhaut kann nicht erhalten werden, es kommt zur Blutung. Ist die Schwangerschaft eingetreten, haben die unter dem Einfluss steigender Konzentrationen von Choriongonadotropin (► [Choriongonadotropin, humanes](#)) vom Corpus luteum gebildeten Gestagene eine Reihe „schwangerschaftsunterstützender“ Funktionen, u. a. ist die Veränderung der Viskosität des Zervixschleims ein Gestageneffekt.

Diagnostisch werden Gestagene im Gestagentest eingesetzt, bei dem eine durch Gabe synthetischer Analoga induzierbare Blutung für das Vorhandensein eines östrogenstimulierten, unter Einfluss des Gestagens transformierter Endometriums spricht.

Literatur

Gellersen B, Brosens JJ (2014) Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocr Rev* 35(6):851–905

Gesundheitsleistungen, individuelle

T. Arndt

Synonym(e) IGeL

Definition Gesundheitsleistungen, die nicht zum Leistungsumfang der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) gehören, dennoch von Patientinnen und Patienten nachgefragt werden, ärztlich empfehlenswert oder aufgrund des Patientenwunsches ärztlich vertretbar sind (lt. Kassenärztliche Bundesvereinigung).

Beschreibung Weiterentwicklungen in der Medizin und ► [Laboratoriumsmedizin](#) finden, aus verschiedenen Gründen, keinen oder einen verzögerten Eingang in das Leistungsspektrum der GKV. Dies kann Analyte mit nicht nachgewiesener, konträr diskutierter, aber auch mit bewiesener verbesserter diagnostischer Aussagekraft im Vergleich zu etablierten Kenngrößen betreffen.

Daneben werden einzelne Analyte, die Teil der gesetzlichen Kassenleistungen sind und Kombinationen aus Kassen-

leistungen und/oder IGeL in Untersuchungsprofilen wie z. B. Allergie-Panel, Arteriosklerosisrisikoprofil, Diabetesprofil etc. zusammengefasst, die dann vom Patienten vollständig bezahlt werden müssen. Der (unangemessene) IGeL-Einsatz wird umgangssprachlich als „IGeLn“ bezeichnet.

Literatur

Broglie MG, Pranschke-Schade S, Schade H-J (2016) Gebührenhandbuch 2016 – Kommentar für Ärzte – EBM – GOÄ – IGeL. Medical Tribune, Wiesbaden

Gewebeaktivator

► [Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1](#)

Gewebeelastizitätsbestimmung der Leber

► [Elastographie, transiente](#)

Gewebsfaktor

► [Tissue Factor](#)

Gewebsmastzelle

H. Baum

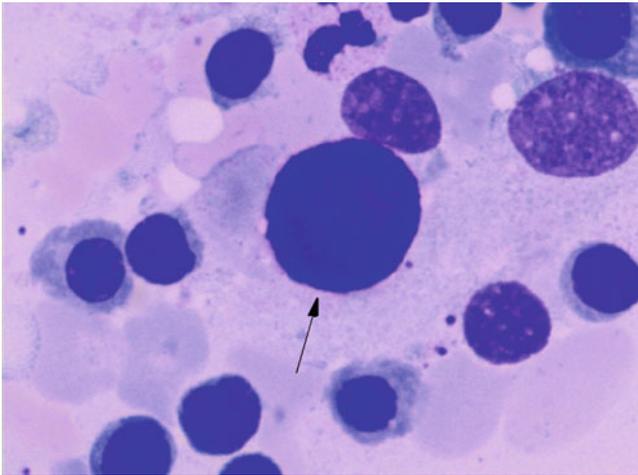
Synonym(e) Mastzelle

Englischer Begriff heparinocyte; tissuemastcell; mastocyste

Definition Im Gewebe lokalisierte Zelle, die Entzündungsmediatoren und Histamin enthält.

Beschreibung Die Gewebsmastzelle ist eine dem basophilen Granulozyten eng verwandte große, rundliche Zelle mit mikroskopisch sichtbarer Granulation.

In der Abbildung ist eine Gewebsmastzelle (*Pfeil*) zu sehen (1000×, May-Grünwald-Giemsa-Färbung):



Die Gewebsmastzelle kann vor allem im lockeren Bindegewebe von Haut, Lunge, Magen-Darm-Trakt etc. nachgewiesen werden. Die Granula der Gewebsmastzelle enthalten in erster Linie ► **Histamin**, Heparin (► **Heparin und Heparinoide**) und Heparinoid sowie weitere Entzündungsmediatoren. Freigesetzt werden diese Inhaltsstoffe bei Verletzungen und Infektionen des Gewebes, aber auch im Rahmen allergischer Reaktionen (allergische Reaktion Typ I).

Literatur

Boyce JA (2003) Mast cells: beyond IgE. *J Allergy Immunol* 111:24–32

Gewebsstransglutaminase-Antikörper

► **Autoantikörper gegen Gewebsstransglutaminase**

Gewicht, spezifisches

► **Dichte, spezifische und relative**

Gewicht, spezifisches des Urins

W. G. Guder

Synonym(e) **Relative Dichte des Urins**

Englischer Begriff relative density of urine; specific gravity of urine

Definition Maß für die Masse des Urins je Volumeneinheit (► **Dichte, spezifische und relative**).

Funktion – Pathophysiologie Die spezifische Dichte des Urins wird bestimmt durch die Flüssigkeitsaufnahme, die extrarenale Flüssigkeitsabgabe (Schweißsekretion, Stuhlbeschaffenheit, Erbrechen) und die Nierenfunktion. Insbesondere im Sammelrohr des tubulären Systems wird die Konzentration des Urins durch Wasserresorption (stimuliert durch Vasopressin) und Salzsekretion gesteigert.

Eine Verminderung der Konzentrierungsfähigkeit der Niere kann durch renale und extrarenale Ursachen bedingt sein. Fehlende oder nicht ausreichende Sekretion von Vasopressin führt zum Diabetes insipidus. Beim Diabetes mellitus wird durch erhöhte Glukosekonzentration die Wasserresorption gehemmt und dadurch die Dichte vermindert. Demgegenüber können eine große Zahl immunologischer, toxikologischer und postrenaler Ursachen zu verminderter Harnkonzentration führen.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Für die erste Untersuchung ist der erste Morgenurin ausreichend. Bei Feststellung einer verminderten Harndichte ist ein Durstversuch über 18 Stunden anzuschließen. Dabei wird jede spontan gelassene Urinprobe gemessen.

Probenstabilität Urinproben behalten ihre relative Dichte über mindestens 3 Stunden bei Raumtemperatur konstant. Geringe Veränderungen durch Verdunstungen, Spaltung von gelösten Substanzen und Ausfällung von Salzen können zu Anstiegen oder Absinken der Dichte führen. Bei Kühlschranktemperatur wurde eine Stabilisierung bis zu 7 Tagen, im eingefrorenen Zustand bis zu über 3 Monaten beschrieben.

Analytik Traditionell wurde das spezifische Gewicht des Urins mit dem ► **Urometer** gemessen. Seit Einführung der Teststreifenmethode, die auf der Messung von Kationen mit einem pH-Indikator beruhen, ist dieses Verfahren nicht mehr üblich. Neuerdings werden darüber hinaus kontinuierlich messende Verfahren zur Leitfähigkeitsmessung am Patienten (Urimeter, Fa. Fresenius) oder in Harnanalysesystemen (Teststreifenmessgerät SediMAX, Fa. Menarini, Fus-2000 von Diriu Industrial Comp oder Sedimentanalysengerät UF 100 und UN mit UC Teststreifenanalysator, Fa. Sysmex) angewendet, die ebenfalls das spezifische Gewicht als Messergebnis anzeigen. Als Referenzmethode sollte weiter die Wägung des Urins in einem ► **Pyknometer** gelten.

Konventionelle Einheit Die Dichte wird in g/mL oder kg/L gemessen. Die relative Dichte (das spezifische Gewicht) ist dimensionslos.

Internationale Einheit Nach dem SI-System wird die Dichte in kg/m³ angegeben.

Referenzbereich – Erwachsene Einzelne Harnprobe: 1,002–1,04 g/mL, obere Grenze im Alter abnehmend. Durstversuch >1,03 g/mL.

Referenzbereich – Kinder Zunehmend während der ersten Monate auf die Werte von Erwachsenen. Durstversuch >1,030 g/mL ab dem 3. Lebensjahr.

Indikation Die Bestimmung der Harndichte gehört zum Basisprogramm des ▶ **Urinstatus**, wie er meist mit Teststreifen durchgeführt wird. Bei Fragestellungen nach der Konzentrierungsfähigkeit oder der Fähigkeit, Wasser auszuschcheiden, sollte ein Trinkversuch oder Durstversuch angeschlossen werden. Als Leitbefund für die Harnkonzentrierungsfähigkeit hat die Messung der spezifischen Dichte jene des spezifischen Gewichts weitgehend abgelöst.

Interpretation >1,040 g/mL Hyperstenurie. <1,020 g/mL beim Konzentrationsversuch: Hypostenurie.

Die mit Teststreifen oder Leitfähigkeitsmessung (Widerstandsmessung, Refraktometrie) gemessenen Ergebnisse sind ggf. vor der endgültigen Diagnose durch Messung der ▶ **Osmolalität** des Urins zu bestätigen.

Diagnostische Wertigkeit Während die relative Dichte wesentlich durch die Konzentration gelöster organischer und anorganischer Teilchen bestimmt wird (Harnstoff, Carbonat, Phosphate, Elektrolyte und pathologische Bestandteile wie Glukose), ist die Teststreifenmethode von der Salzkationenkonzentration und damit pH-abhängig. Auch die Refraktometrie oder Leitfähigkeitsmessung vernachlässigt die organischen Bestandteile weitgehend. Daher können die Ergebnisse aus diesen Methoden bei Patienten nicht direkt miteinander verglichen werden.

Literatur

- Guder WG (2009) Osmolalität, Leitfähigkeit, spezifisches Gewicht des Harns. In Guder WG, Nolte J. Das Laborbuch für Klinik und Praxis. 2. Aufl. München: Elsevier, Urban und Fischer, München, S 954–5
- Hagemann P, Scholer A (2011) Aktuelle Urindiagnostik für Labor und Arztpraxis. Labolife Verlagsgemeinschaft, Rotkreuz
- Hofmann W, Miller B, Guder WG (1996) Spezifisches Gewicht, Leitfähigkeit, Dichte und Osmolalität im Harn. Vergleich bei Normalpersonen, stationären Patienten und Intensivpatienten. J Lab Med 20:697–703

Gewichteter Mittelwert

- ▶ **Mittelwert, gewichteter**

Gewichtetes Mittel

- ▶ **Mittelwert, gewichteter**

Gewichtsanalyse

- ▶ **Gravimetrie**

Gewöhnung

- ▶ **Toleranz**

GFAP im Liquor

- ▶ **Liquor-Glial fibrillary acidic protein**

GFR

- ▶ **Clearance, glomeruläre**
▶ **Filtration, glomeruläre**

GGT

- ▶ **γ-Glutamyltransferase**

GH

- ▶ **Wachstumshormon**

Ghrelin

W. Hubl

Synonym(e) Growth Hormone Release Inducing

Englischer Begriff ghrelin

Definition Ghrelin (**G**rowth **H**ormone **R**elease **I**nducing = „Wachstumshormonfreisetzung einleitend“) ist ein Polypeptid, das aus 28 Aminosäuren besteht. An die Aminosäurekette ist ein Oktansäurerest gebunden, der für die biologische Aktivität essenziell ist (= aktives Ghrelin). Ghrelin entfaltet zwei wesentliche Hormonwirkungen:

- eine Stimulation der Sekretion von Wachstumshormon aus der Hypophyse und
- eine hypothalamische Stimulation der Nahrungsaufnahme und Beeinflussung des Energiestoffwechsels.

Beschreibung Ghrelin wird überwiegend in den endokrinen Zellen des Magens produziert. Im Blut zirkulieren 200–600 ng/L. Es steuert gemeinsam mit dem Growth-Hormone-(Wachstumshormon-)Releasing-Hormon (► [Wachstumshormon-Releasinghormon](#)) und dem ► [Somatostatin](#) die Freisetzung des Wachstumshormons aus den somatotropen Zellen der Hypophyse. Die Molmasse von Ghrelin beträgt 3,3 kDa.

Zum anderen gibt es Hinweise, dass Ghrelin in Beziehung zur Nahrungsaufnahme steht. So wurde ein Abfall der Ghrelinkonzentration im Blut nach einer Mahlzeit und ein Anstieg vor einer Mahlzeit beobachtet. Für die Ghrelinsuppression wird eine reziproke Insulinstimulation diskutiert.

Die Verabreichung von Ghrelin führt zu einem deutlichen Anstieg des Hungergefühls verbunden mit einem starken Appetitstimulus. Es scheint in dieser Beziehung der Gegenspieler des Leptins (► [Leptin](#)) zu sein. Beide Peptide können als physiologische Regulatoren der Energiebalance verstanden werden.

Erniedrigte Ghrelinkonzentrationen werden bei Personen mit Adipositas beobachtet, während bei Personen mit einer Mangelernährung erhöhte Ghrelinwerte ermittelt wurden. Bei einer Normalisierung der Körpermasse wurden wieder normale Ghrelinwerte gefunden.

Ghrelin scheint eine Rolle bei pathologischen Veränderungen von Körpermasse sowie Energiestoffwechsel z. B. bei der Hypo- und Hyperthyreose zu spielen: Hyperthyreose ist assoziiert mit supprimierten Ghrelinkonzentrationen, andererseits mit erhöhten Werten bei der Hypothyreose.

Ghrelin ist ferner in der Lage, die ► [Testosteron](#)-Sekretion zu hemmen und die LH-Sekretion (► [Luteinisierendes Hormon](#)) zu senken und scheint somit in die Kontrolle der Reproduktion einbezogen zu sein.

Unlängst ist es gelungen, Ghrelin-mRNA in verschiedenen Tumoren (Mamma-, Schilddrüsen-, Magen- und Lungenkarzinome) nachzuweisen.

Ghrelin inhibiert den Zelltod in den Kardiomyozyten und Endothelzellen, woraus sich interessante positive Einflüsse auf das kardiovaskuläre System ableiten lassen.

Analytik Radio-, Enzymimmunoassay.

Literatur

- Benso A, Casanueva FF, Ghigo E et al (Hrsg) (2013) The ghrelin system. S. Karger AG, Basel
- 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
- Smith RG, Thorner MO (Hrsg) (2012) Ghrelin in health and disease. Springer, New York/Heidelberg/Dordrecht/London

GH-RH

- [Wachstumshormon-Releasinghormon](#)

GHRH-Arginin-Test

- [Wachstumshormon-Stimulationstest \(GHRH- und/oder Arginin-induziert\)](#)

GH-RH-Test

- [Wachstumshormon-Stimulationstest \(GHRH- und/oder Arginin-induziert\)](#)

Giemsa-Lösung

H. Baum

Synonym(e) [Romanowsky-Giemsa-Lösung](#)

Englischer Begriff Giemsa solution

Definition Azur-Eosin-Methylenblau-Lösung.

Beschreibung Die Giemsa-Lösung ist eine alkoholische Farblösung, die sich besonders zur Anfärbung und Darstellung von Blutparasiten und Protozoen eignet. Es handelt sich um eine modifizierte Romanowsky-Färbung, wobei insbesondere die Stabilität der Farblösung verbessert ist. Die genaue Zusammensetzung und die Anwendungsweise sind in der DIN 58985 geregelt.

Das Färbeergebnis zeigt:

- Rotviolette Kerne
- Rötlich-rotbraune eosinophile Granula, blaue basophile Granula, rotviolette neutrophile Granula

- Homogen blaues Zytoplasma der Lymphozyten
- Blassrötliche Erythrozyten
- Bläuliche Thrombozyten mit violetten Einschlüssen
- Leuchtend rote Kerne von Blutparasiten und Protozoen

Literatur

Diagnostika MERCK (1986) Hämatologische Labormethoden, 4. Aufl. GIT Verlag, Darmstadt, S 29–30

Gift

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff poison; toxic substance

Definition Stoff, der ein biologisches System bei Zufuhr in bestimmten Dosen auf bestimmten Wegen in bestimmten Zeitabständen schädigt.

Beschreibung Die Definition ist schwierig, da jeder Stoff bei Zufuhr in entsprechender Menge schädigt. Daneben gibt es Substanzen, die stets auch in kleinster Menge schädlich sind, wie vermutlich kanzerogene Substanzen (s. a. ▶ [Toxin](#)).

Querverweise ▶ [Granulozyten-Immunfluoreszenztest](#)

Giftinfozentralen

▶ [Vergiftungszentralen in Deutschland](#)

Giftnotrufzentralen

▶ [Vergiftungszentralen in Deutschland](#)

Giftung

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Definition Umwandlung einer ungiftigen in eine giftige Substanz.

Beschreibung Im Rahmen der Biotransformation werden nicht grundsätzlich Substanzen zu weniger giftigen Verbindungen metabolisiert. Es gibt auch Gegenbeispiele:

Methanol → Formaldehyd → Ameisensäure, Ethylenglykol → Glykolsäure → Glyoxylsäure → Oxalsäure.

Giftzentralen

▶ [Vergiftungszentralen in Deutschland](#)

GIP

▶ [Gastrointestinales Peptid](#)

Gipfel-Säuresekretion

▶ [Peak acid output](#)

Gittermonochromator

▶ [Monochromator](#)

GL

▶ [Gemeinschaftslabor](#)

Glaskugelttest

▶ [Säulenagglutinations-Test](#)

Glasmembran, pH-sensitiv

▶ [Ionenselektive Elektrode](#)

GLC

▶ [Gaschromatographie](#)

GLDH

- ▶ [Glutamat-Dehydrogenase](#)

Gleichgeschwindigkeits-elektrophorese

- ▶ [Isotachophorese](#)

Gleichgewicht, dynamisches

- ▶ [Massenwirkungsgesetz](#)

Gleichgewichtseinstellung

- ▶ [Äquilibration](#)

Gleichstrom-Voltammetrie

- ▶ [Voltammetrie, zyklische und inverse](#)

Gliadin

R. Tauber und F. H. Perschel

Englischer Begriff

 Gliadin

Definition Fraktion Glutamin- und Prolin-reicher Polypeptide, die durch Alkoholextraktion aus Weizengluten gewonnen wird.

Beschreibung Die Gliadinfraktion besteht aus mehreren Polypeptiden mit Molmassen zwischen 30 und 75 kDa, die elektrophoretisch in 4 Subfraktionen, die α -, β -, γ - und ω -Gliadine, getrennt werden können. Alle 4 Fraktionen können bei Patienten mit Zöliakie eine Schädigung der Dünndarmmukosa auslösen. Gliadinen wurden zytotoxische Eigenschaften zugeordnet, deren Rolle bei der Pathogenese

der Zöliakie unklar ist. Ebenso scheint eine hypothetische, durch Lektineigenschaften von Gliadinen vermittelte Bindung der Gliadine an Dünndarmepithelien keine pathogene Bedeutung zu haben.

Literatur

Schuppan D (2000) Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 119:234–242

Gliadin-Antikörper

- ▶ [Antikörper gegen Gliadin](#)

Glicentin

- ▶ [Enteroglukagon](#)

GLM

- ▶ [Modell, generalisiert lineares](#)

Gln

- ▶ [Glutamin](#)

Global

T. Arndt

Englischer Begriff

 global glower

Definition Der Global ist ein Siliciumcarbidstab mit 6–8 mm Durchmesser und ca. 50 mm Länge. Er dient als Strahlungsquelle in der ▶ [Infrarot-Spektrometrie](#).

Beschreibung Der Global ist, im Unterschied zum ▶ [Nernst-Stift](#), auch im kalten Zustand elektrisch leitfähig.

Er lässt sich deshalb durch Anlegen einer geeigneten Spannung direkt zünden. Seine Brenntemperatur beträgt etwa 1500 K, was im Vergleich zum Nernst-Stift eine geringere Strahlungsintensität im Maximum, eine erheblich höhere Leistungsaufnahme und eine dadurch verursachte stärkere Erwärmung der ihn umgebenden Spektrometerbauteile bedingt. Ein Vorteil ist seine höhere mechanische Stabilität.

Literatur

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

GLOB-Blutgruppensystem

► [Globosid-Blutgruppenkollektion](#)

GLOB-Kollektion

► [Globosid-Blutgruppenkollektion](#)

Globosid-Blutgruppenkollektion

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

Synonym(e) [GLOB-Blutgruppensystem](#); [GLOB-Kollektion](#); [P-Blutgruppensystem](#)

Englischer Begriff glob collection; P-related blood group system

Beschreibung Die Globosid-Blutgruppenkollektion wird charakterisiert durch 3 Antigene, deren Kohlenhydratepitope lipidgebunden vorliegen. Aus der Kombination dieser Antigene und der An- und Abwesenheit derselben ergeben sich 5 Phänotypen (s. Tabelle).

Die Antigene sind dabei das P^k-Antigen (Gal- α 1,4-Gal- β 1,4-Glc- β 1-Ceramid; Synonyme: GLOB2, Globotriosylceramid Gb3Cer, CD77), P-Antigen (GalNAc- β 1,3-Gal- α 1,4-Gal- β 1,4-Glc- β 1-Ceramid; Synonyme: GLOB1, Globosid,

Gb4Cer), P1-Antigen (Gal- α 1,4-Gal- β 1,4-GlcNAc- β 1,3-Gal- β 1,4-Glc- β 1-Ceramid).

Phänotypen in der Globosid-Blutgruppenkollektion:

Phänotyp	Antigenfrequenz (%)	Erythrozytäre Antigene	Antikörper
P1	79	P, P1, P ^k	Keine
P2	21	P, P ^k	Anti-P1
P1 ^k	Selten	P1, P ^k	Anti-P
P2 ^k	Selten	P ^k	Anti-P
p	Selten	Keine	Anti-P, P1, P ^k (früher Anti-Tj ^a)

Die GLOB-Kollektion besteht aus den beiden Antigenen P^k (Gen A4GALT, kodiert α 1,4-Galactosyltransferase) und LKE (Gen nicht bekannt). Das P-Antigen definiert die GLOB-Blutgruppenkollektion (Gen B3GALT3, kodiert β 1,3-Galaktosyltransferase). Die molekulare Basis des P1-Blutgruppenpolymorphismus ist bisher nicht bekannt. Alle Antigene im Globosid-Blutgruppenkollektiv werden durch sequenzielle Aktivität der verschiedenen Glykosyltransferasen synthetisiert, wobei der initiale Schritt die Glukosilierung von Ceramid ist. Anschließend folgt die Kopplung von β -Galaktose (Gal) zu Laktosylceramid (LacCer). Dies stellt die Vorläufersubstanz aller 3 Antigene dar.

Das P^k-Glykolipid ist das CD77-Antigen, das in der B-Zellendifferenzierung involviert ist. Das P-Antigen ist ein möglicher Initiator der Signaltransduktion über API und CREB bei der Zelladhäsion. Gleichzeitig fungiert dieses Antigen als Rezeptor für Parvovirus B19 auf Erythrozyten. Personen mit dem seltenen p-Phänotyp (► [Null-Phänotyp im Blutgruppensystem](#)) haben eine natürliche Resistenz gegenüber Parvovirus-B19-Infektionen. Das P1-Antigen wird auch vom Hundebandwurm (*Echinococcus granulosus*) und in Taubenkot nachgewiesen, wobei entsprechende Expositionen zu Anti-P1-Bildung führen können.

Die Antigene der Globosid-Blutgruppenkollektion kommen u. a. auf Erythrozyten, anderen Blutzellen, Endothelzellen, Fibroblasten und glatten Muskelzellen des Verdauungstrakts und des Urogenitalsystems vor. Die Antigene sind auf fetalen Erythrozyten vorhanden.

Anti-P1-Antikörper sind natürlich vorkommende Kälteagglutinine (s. ► [Kälteagglutinin](#)) vom IgM-Typ, die von P2-Individuen häufig gebildet werden. Aufgrund der unterschiedlichen P-Antigenstärke auf Erythrozyten variiert die Reaktionsstärke des P1-Antikörpers.

Anti-P-Antikörper können als Alloantikörper bei p- oder P^k-Individuen regulär vom IgM-Typ vorkommen. Als Autoantikörper vom IgG-Typ ist Anti-P Ursache der paroxysmalen Kältehäoglobinurie. Diese Anti-P-Autoantikörper werden als Donath-Landsteiner- oder biphasische Antikörper (► [Donath-Landsteiner-Antikörper](#)) bezeichnet.

Das Antikörpergemisch Anti-PP1P^k wurde früher als Anti-Tja bezeichnet und wird regulär in Seren aller p-Individuen

gefunden. Diese seltenen Antikörper sind meist vom IgM-Typ und zeigen eine auffällige Fähigkeit, Erythrozyten in vitro und in vivo zu hämolysieren.

Literatur

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

Globuline

H. Fiedler

Englischer Begriff globulin(s)

Definition Globuline sind eine Klasse von meist globulären Proteinen, die in destilliertem Wasser und bei höherer Salzkonzentration (Halbsättigung mit Ammoniumsulfat) unlöslich sind und dadurch von Proteinen mit anderen Löslichkeitseigenschaften abgetrennt werden. Sie nehmen ca. 40 % der Plasmaproteine ein. Die Molmassen schwanken zwischen 93 und 1190 kDa.

Beschreibung Globuline haben wegen ungleichmäßiger Ladungsverteilung hohe Dipolmomente und starke Anziehungskräfte. Zur Überwindung dieser Kräfte müssen geringe Ionenkonzentrationen mit ihrer Wasserhülle zugegeben werden (Einsalzeffekt). Bei höherer Ionenstärke (► [Aussalzen](#)) konkurrieren Protein und Ionen um die Wasserdipole. Die Fällung geht ohne Denaturierung vor sich und ist nach Herabsetzung der Ionenkonzentration (► [Dialyse](#)) reversibel. Das Aussalzen mit Ammoniumsulfat ist eine der ältesten Methoden zur Proteintrennung und kann durch pH-Wert- und Temperaturänderungen und Einsatz von wenig polaren Lösungsmitteln verfeinert werden (E. J. Cohn, 1892–1953). Verschiebungen des ► [Albumin-Globulin-Quotienten](#) wurden früher zur Diagnostik von Dysproteinämien eingesetzt.

Die Globuline sind ein Gemisch heterogener Proteine und werden heute im Blutplasma durch ► [Elektrophorese](#)-Methoden in Gruppen (α_1 , α_2 , β , γ) oder Einzelproteine aufgetrennt. Bildungsorte sind vorwiegend die Leber bzw. die Plasmazellen für die Immunglobuline. Unentbehrliche Funktionen sind die Regelung von pH-Wert und kolloidosmotischem Druck (s. ► [Kolloidosmotischer Druck](#)), Transportfunktionen, Hämostase, ► [Akute-Phase-Reaktion](#) sowie immunologische Abwehr durch Antikörper und Komplexfaktoren.

Durch spezielle Fraktionierungsverfahren, wie Zusatz von Essigsäure zu Citratplasma bei 2–4 °C wurde eine Dif-

ferenzierung in eine Euglobulin- bzw. Pseudoglobulinfraktion erzielt. Diagnostisch wurde die Euglobulinfraktion, die ► [Fibrinogen](#), ► [Plasminogen](#) und ► [Tissue-Plasminogenaktivator](#) (t-PA) enthält, zur Erkennung einer Hyperfibrinolyse verwendet. Die obsoleete Euglobulinlysezeit wurde inzwischen durch direkte Bestimmung von t-PA und ► [Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1](#) (PAI-1) abgelöst.

Literatur

- Greiling H, Gressner AM (1995) Lehrbuch der klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart/New York, S 944–945

Glomeruläre Clearance

- [Filtration, glomeruläre](#)

Glomeruläre Filtrationsrate

- [Clearance, glomeruläre](#)
- [Cystatin C](#)
- [Filtration, glomeruläre](#)
- [Kreatinin-Clearance](#)

GLP

- [Gute Laborpraxis](#)

Glu

- [Glutaminsäure](#)

Glucagon-like peptide 1

R. Tauber und F. H. Perschel

Synonym(e) [Glucagon-ähnliches Peptid](#)

Englischer Begriff Glucagon-like peptide 1

Definition Glucagon-like peptide 1 (GLP 1) ist ein intestinales Peptidhormon, das mit Glucagon-like peptide 2 und

Glukagon aus einer gemeinsamen Vorstufe (Proglukagon) gebildet wird.

Beschreibung GLP 1 entsteht aus Prä-Proglukagon, das im ZNS, den L-Zellen des Dünndarms und im Pankreas gebildet wird. Im Pankreas wird ► **Glukagon** freigesetzt, während der Anteil, der GLP 1 und GLP 2 enthält, als großes, inaktives Peptid sezerniert wird. Im Darm und im ZNS hingegen verbleibt die Glukagonsequenz in einem größeren Peptid (Glicentin), während GLP 1 und GLP 2 freigesetzt und sezerniert werden. Die Freisetzung von GLP 1 aus dem Dünndarm erfolgt 5–30 Minuten nach Nahrungsaufnahme entsprechend der zugeführten Kalorienmenge. Steigende GLP 1-Konzentration im Plasma führt zu postprandialem Sättigungsgefühl sowie zu einer Hemmung der Magensäuresekretion und -motilität. Es gibt Hinweise darauf, dass verminderte GLP 1-Sekretion zu der Entstehung von Übergewicht beiträgt und GLP 1 für einen therapeutischen Ansatz geeignet ist.

Literatur

Stanley S, Wynne K, Bloom S (2004) Gastrointestinal satiety signals. III. Glucagon-like peptide 1, oxyntomodulin, peptide YY and pancreatic polypeptide. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 286: G693–G697

Glühlampe

► **Wolfram(faden)lampe**

Glukagon

K. J. Lackner und D. Peetz

Englischer Begriff glucagon

Definition Glukoregulatorisches Peptidhormon des Pankreas.

Struktur Aminosäuren langes Polypeptid.

Molmasse Ca. 3,5 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Glukagon entsteht durch proteolytische Spaltung aus Proglukagon, einer 160 Aminosäuren langen Vorstufe nach Abspaltung einer 20 Aminosäuren langen Leader-Sequenz, die in Pankreas, Dünndarm und Gehirn synthetisiert wird. Die Prozessierung von Proglukagon ist gewebespezifisch. Im Pankreas werden die Aminosäuren 33–61, die Glukagon entsprechen,

durch Prohormonkonvertase 2 abgespalten. Im Dünndarm wird Proglukagon durch Prohormonkonvertase 1–3 zu den Glucagon-like peptides 1 und 2 prozessiert. Weitere Peptide, die aus Proglukagon entstehen, sind Glicentin und Oxyntomodulin. Beide regulieren die intestinale Motilität und die Nahrungsaufnahme.

Funktion – Pathophysiologie Glukagon wird bei niedriger ► **Glukose**-Konzentration sezerniert und induziert die hepatische Glukoseproduktion u. a. durch Induktion der Glukoneogenese und Hemmung der Glykolyse. Damit ist Glukagon der physiologische Gegenspieler von ► **Insulin**. Fehlende Glukagonproduktion führt zu Hypoglykämien.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen EDTA-Plasma, Serum.

Probenstabilität Zur Vermeidung proteolytischer Spaltung wird empfohlen, die Probe direkt auf Eis zu kühlen, bei 4 °C zu zentrifugieren und ggf. bis zur Analytik einzufrieren.

Präanalytik Nüchternblutentnahme.

Analytik Bestimmung erfolgt mit einem ► **Liganden-Bindungsassay**, meist ► **Radioimmunoassay**.

Konventionelle Einheit ng/L.

Internationale Einheit pmol/L.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit 0,287.

Referenzbereich – Erwachsene Ca. 50–150 ng/L (methodenabhängig).

Referenzbereich – Kinder S. Erwachsene.

Indikation Wichtigste Indikation sind die seltenen Glukagon-produzierenden Tumoren (Glukagonome), meist im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ I. In der Abklärung von nicht neoplastischen Störungen des Glukosestoffwechsels spielt Glukagon praktisch keine Rolle.

Interpretation Bei entsprechender Symptomatik sind erhöhte Glukagonwerte im Nüchternzustand verdächtig auf einen Glukagon-produzierenden Tumor. Ggf. können weitere intestinale regulatorische Peptide bestimmt werden.

Literatur

Jiang G, Zhang BB (2003) Glucagon and regulation of glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284:E671–E678
Kieffer TJ, Habener JF (1999) The glucagon-like peptides. *Endocr Rev* 20:876–913

Glukagon-ähnliches Peptid

► Glucagon-like peptide 1

D-Glukarat

► Glukarsäure

Glukarsäure

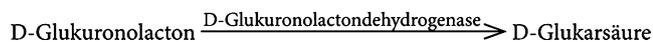
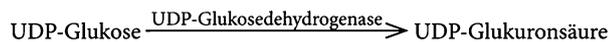
A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) D-Glukarsäure; D-Glukarat

Englischer Begriff D-glucaric acid; D-glucarate

Definition Glukarsäure ist eines der Endprodukte des Glukuronsäurestoffwechsels durch das ► **Cytochrom P450**-System der Leber. Die Glukarsäureausscheidungsmenge im Urin dient als indirekte (nichtinvasive) Kenngröße der enzymatischen Aktivität des CYP-450-Biotransformationssystems.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Das Cytochrom P450-abhängige Biotransformationssystem der Leber ist der wichtigste oxidative Medikamentenstoffwechselweg des Körpers, der neben Xenobiotika (Toxine, zahlreiche Medikamente) auch Endobiotika (z. B. ► **Vitamin A**, ► **Testosteron**) metabolisiert. Mehr als 30 Gene kodieren für CYP 450, deren Hauptformen überwiegend in der Membran des endoplasmatischen Retikulums (Mikrosomenfraktion) gelegen sind und durch zahlreiche Substrate (z. B. ► **Ethanol**, Phenobarbital) induzierbar sind. D-Glukarsäure, ein Metabolit des Glukuronsäureabbaus, entsteht im CYP 450-System der Hepatozyten gemäß folgender Reaktionen:



Funktion – Pathophysiologie Die Ausscheidungsmenge von D-Glukarsäure spiegelt die Bildungsrate und damit die (induzierte) Aktivität einzelner Formen des CYP-450-Systems der Leber wider.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Urin, Serum.

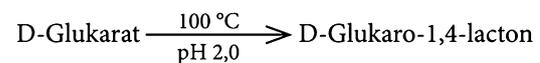
Probenstabilität Glukarsäure ist im wässrigen Milieu bei Raumtemperatur mindestens 24 Stunden, bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mindestens 14 Tage stabil.

Analytik Zur quantitativen Bestimmung stehen mehrere Methoden zur Verfügung:

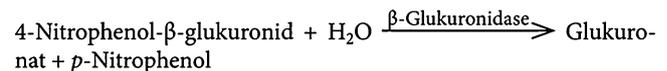
1. Enzymatische Methode

Die am meisten verbreitete Methode nutzt den inhibitorischen Effekt des durch Kochen des Urins bei pH 2,0 aus Glukarsäure entstehenden Glukaro-1,4-Lactons auf die β -Glukuronidaseaktivität aus:

Umwandlungsreaktion:



Indikatorreaktion:



Die Menge des gebildeten Lactons wird durch dessen spezifischen Hemmeffekt auf die Aktivität des Enzyms β -Glukuronidase anhand einer Kalibrationskurve gemessen. Das in der Indikatorreaktion freigesetzte und bei 405 nm fotometrisch gemessene gelbe p-Nitrophenol ist der Enzymaktivität direkt und der Glukarsäurekonzentration umgekehrt proportional. Letztlich bestimmt somit die Glukarsäurekonzentration den Inhibitionsgrad der β -Glukuronidaseaktivität. Die Nachweisgrenze beträgt etwa $1,0\text{ }\mu\text{mol/L}$.

2. Gas-Flüssigkeitschromatographie

Sehr empfindliche, aber aufwendige Methode.

3. Ionenaustauschchromatographie

Aufwendige Methode mit möglicher Interferenz durch andere Harnbestandteile (z. B. Ascorbinsäure).

Referenzbereich – Frauen $12\text{--}95\text{ }\mu\text{mol/L}$, $1,5\text{--}5,3\text{ mmol/mol}$ Kreatinin.

Referenzbereich – Männer $10\text{--}110\text{ }\mu\text{mol/L}$, $1\text{--}5\text{ mmol/mol}$ Kreatinin.

Indikation Aktivitätsbeurteilung des mikrosomalen Biotransformationssystems der Leber bei Exposition mit induzierenden Substanzen.

Interpretation Die Konzentration bzw. Menge von D-Gluktarsäure im Urin ist eine indirekte Kenngröße der In-vivo-Aktivität des Cytochrom-P450-Systems der Leber, das durch zahlreiche Medikamente wie Barbiturate, Antikonvulsiva (Phenytoin, Ethosuximid), Antipyridin, orale Kontrazeptiva, Rauchen und Alkoholabusus induziert werden kann und zu erhöhter Gluktarsäureausscheidung führt. Die Ausscheidungsmenge korreliert mit der aufgenommenen Menge induzierender Medikamente, ist nach deren Absetzen reversibel und somit zur Verlaufskontrolle der Enzyminduktion geeignet.

Diagnostische Wertigkeit Die klinische Wertigkeit entspricht etwa der des Aminopyridinatemtestes (► [Aminopyridinatemtest](#)) und des Antipyridin-clearance-Tests (► [Antipyridin-clearance-Test](#)), die beide die Gesamtaktivität des CYP-450-Monooxygenase-Systems indirekt erfassen. Für die Messung spezifischer Formen des CYP-450-Systems sind die genannten Kenngrößen nicht geeignet, hier stehen selektive Substrate zur Verfügung.

Literatur

- Colombi A, Maroni M, Antonini C et al (1983a) Low-pH method for the enzymatic assay of D-glucaric acid in urine. *Clin Chim Acta* 128:337–347
- Colombi A, Maroni M, Antonini C et al (1983b) Influence of sex, age, and smoking habits on the urinary excretion of D-glucaric acid. *Clin Chim Acta* 128:349–358

Glukoamylase

- [Maltase](#)

Glukokinase

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) [Hexokinase Typ IV](#)

Englischer Begriff glucokinase

Definition Unterform der Hexokinase mit hoher K_m für Glukose.

Molmasse 52,2 kDa

Beschreibung Der Begriff Glukokinase wird auf die Hexokinase Typ IV angewendet. Sie hat eine hohe K_m (Michaelis-Menten-Konstante) für ► [Glukose](#), sodass sie erst bei höheren

Glukosekonzentrationen aktiv wird. Im Pankreas ist sie für die Regulation der Insulinsekretion von Bedeutung. Defekte der Glukokinase liegen dem MODY Typ II zugrunde, der mit einer milden Hyperglykämie einhergeht, die meist rein diätetisch therapiert werden kann und eine gute Prognose hat.

Literatur

- Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS (2001) Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *New Engl J Med* 345:971–980

Glukokortikoide

- [Kortikosteroide](#)
 ► [Steroidhormone](#)

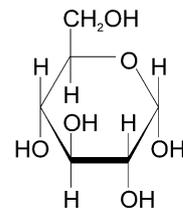
Glukose

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) [D-Glukose](#); [Dextrose](#)

Englischer Begriff glucose

Definition Hexose mit der Summenformel $C_6H_{12}O_6$.
 Strukturformel:



Molmasse 180,16 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Als zentrales Molekül des Kohlenhydratstoffwechsels kann Glukose sowohl endogen synthetisiert (Glukoneogenese) als auch mit der Nahrung aufgenommen werden. Hauptorgan der Glukoneogenese ist die Leber. Als Energieträger wird Glukose in der Glykolyse anaerob zu C3-Einheiten (► [Pyruvat](#) bzw. ► [Laktat](#)) abgebaut, die aerob unter Energiegewinnung weiter zu CO_2 und Wasser abgebaut werden. Kurzfristige Speicher für nicht benötigte Glukose in Form von Glykogen existieren in der Leber und der Muskulatur. Glukose wird frei in den Urin filtriert und nahezu vollständig tubulär rückresorbiert.

Halbwertszeit Die Glukosekonzentration im Blut wird in engen Grenzen konstant gehalten. Nach einer oralen Glukosegabe von 75 g werden nach ca. 2–4 Stunden wieder die Ausgangswerte erreicht (s. a. ► [Glukosetoleranztest, oral, oGTT](#)).

Funktion – Pathophysiologie Glukose ist neben ► [Fettsäuren](#) der wichtigste zelluläre Energieträger. Neuronen und das Nierenmark nutzen Glukose bevorzugt. Störungen des Glukosestoffwechsels führen zu Hyper- oder Hypoglykämien. Die Hyperglykämie im Nüchternzustand ist das Kardinalmerkmal des Diabetes mellitus. Hypoglykämien können spontan, postprandial, alkoholinduziert oder als Folge einer antidiabetischen Therapie auftreten. Daneben gibt es Störungen des zellulären Glykogenstoffwechsels, die zu Veränderungen der Plasmaglukose, meist Hypoglykämien, führen.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma, Vollblut; venös, kapillär. Die Wahl des Untersuchungsmaterials hängt von den jeweiligen organisatorischen Gegebenheiten ab. Bevorzugtes Material ist venöses Plasma, auf das sich auch die meisten publizierten Grenzwerte beziehen. In der folgenden Tabelle sind die Unterschiede zwischen den Materialien angegeben. Evtl. sich daraus ergebende Einflüsse auf die Werte sind bei der Interpretation zu berücksichtigen.

Materialabhängige Interpretation von Glukosewerten:

	Unterschied zu venösem Plasma (%)	
	Nüchtern	Postprandial
Kapilläres Plasma	±	+5–15
Venöses Vollblut	↓ 10–15	↓ 10–15
Kapilläres Vollblut	↓ 10–15	±

Daraus ergibt sich in den WHO-Empfehlungen (s. u.), dass die Grenzwerte für Nüchternproben für kapilläres und venöses Plasma gleich sind, während sie sich postprandial unterscheiden. Dagegen sind die Grenzwerte postprandial oder

nach oGTT für kapilläres Vollblut und venöses Plasma identisch.

Die Entnahmebedingungen sind abhängig von der Fragestellung. In der Erstdiagnostik genügt zunächst eine zufällige Blutentnahme ohne spezifische Patientenvorbereitung. Bei weder eindeutig normalen (<100 mg/dL) oder diabetischen (>200 mg/dL) Werten erfolgt eine Entnahme beim mindestens 12 Stunden nüchternen Patienten.

Probenstabilität Aufgrund der Glykolyse der Erythrozyten nimmt die Glukosekonzentration in Vollblutproben kontinuierlich ab. Die Rate hängt dabei hauptsächlich von der Temperatur und dem Hämatokrit (Neugeborene!) ab. Sie beträgt bei Raumtemperatur ca. 4–8 mg/dL pro Stunde.

Präanalytik Blutentnahme in Spritzen bzw. Kapillaren mit effektivem Glykolyseinhibitor wird empfohlen, wenn eine Plasmaseparation innerhalb von 30 Minuten nicht möglich ist. Inhibition mit Na-Fluorid ist in den ersten 4 Stunden nach Blutentnahme nicht ausreichend effektiv, weshalb heute Kombinationen von Na-Fluorid mit einem sauren Zitratpuffer (pH 5,3–5,9) empfohlen werden. Wenn keine unmittelbare Weiterverarbeitung der Probe organisatorisch möglich ist (im ambulanten Sektor die Regel), ist der Glykolyseinhibitor obligat. Bei Kapillarblutentnahme wird je nach weiterer Verarbeitung unmittelbar hämolysiert und enteweißt.

Analytik Für die Glukosebestimmung existiert eine definitive Methode, die auf ► [Isotopenverdünnung](#) basiert. Als Referenzmethode (► [Referenzmessverfahren](#)) gilt die enzymatische Bestimmung mit Hexokinase nach Enteweißung der Probe. In der Routineanalytik kommen die ► [Hexokinase-Methode](#), die ► [Glukoseoxidase-Methode](#) und die Glukose-Dehydrogenase-Methode zum Einsatz.

Konventionelle Einheit mg/dL.

Internationale Einheit mmol/L.

Glukose, Tab. 1 Interpretation von Glukosewerten gemäß den Empfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft und anderer Fachgesellschaften

	Plasma		Vollblut	
	Venös mg/dL (mmol/L)	Kapillär mg/dL (mmol/L)	Venös mg/dL (mmol/L)	Kapillär mg/dL (mmol/L)
Diabetes mellitus				
- Nüchtern	≥126 (≥7,0) oder	≥126 (≥7,0) oder	≥110 (≥6,1) oder	≥110 (≥6,1) oder
- 2-Stunden-Wert oGTT	≥200 (≥11,1)	≥220 (≥12,2)	≥180 (≥10,0)	≥200 (≥11,1)
Gestörte Glukosetoleranz				
- Nüchtern	<126 (<7,0) und	<126 (<7,0) und	<110 (<6,1) und	<110 (<6,1) und
- 2-Stunden-Wert oGTT	140–199 (7,8–11,0)	160–219 (8,9–12,2)	120–179 (6,7–10,0)	140–199 (7,8–11,0)
Abnorme Nüchternglukose				
- Nüchtern	100–125 (5,6–6,9) und	100–125 (5,6–6,9) und	90–109 (5,0–6,0) und	90–109 ((5,0–6,0) und
- 2-Stunden-Wert oGTT	<140 (<7,8)	<160 (<8,9)	<120 (<6,7)	<140 (<7,8)

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit 0,0555.

Referenzbereich – Erwachsene Nüchtern 65–100 mg/dL im venösen Plasma.

Referenzbereich – Kinder S. Erwachsene.

Indikation Verdacht auf Diabetes mellitus, Hypoglykämien, Therapiekontrolle des Diabetes mellitus

Interpretation In Tab. 1 ist die Interpretation von Glukosewerten gemäß den Empfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft und anderer Fachgesellschaften dargestellt (s. a. ► [Glukosetoleranztest, oral](#)).

Diagnostische Wertigkeit Der Blutglukosewert ist neben dem ► [Hämoglobin A1c](#) der entscheidende Analyt für die Diagnose eines Diabetes mellitus. Bei Werten nahe an den Entscheidungsgrenzen werden wiederholte Messungen zur Sicherung der Diagnose empfohlen. Ggf. Ist ein oGGT (► [Glukosetoleranztest, oral](#)) erforderlich.

Literatur

- American Diabetes Association (2016) Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In standards of medical care in diabetes 2016. Diabetes Care 39(suppl 1):S13–S22
- Müller-Wieland D, Petermann A, Nauck M et al (2016) Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Diabetologie 11(Suppl 2):S78–S81

Glukose im Liquor

► [Liquor-Glukose](#)

Glukose im Urin

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) [Urin-Glukose](#)

Englischer Begriff glucose in urine

Definition Glukosekonzentration im Urin.

Struktur ► [Glukose](#).

Molmasse ► [Glukose](#).

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination ► [Glukose](#).

Funktion – Pathophysiologie Glukose wird normalerweise sehr effizient tubulär rückresorbiert, sodass beim Gesunden nur wenig Glukose im Urin ausgeschieden wird. Bei Überschreiten der Rückresorptionskapazität bei ca. 160–180 mg/dL Blutglukose kommt es zu einer zunehmenden Glukosurie. Diese sog. Nierenschwelle kann individuell sehr variabel sein.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Spontanurin.

Probenstabilität Glukose nimmt im Urin ohne entsprechende Zusätze relativ schnell ab, sodass die Bestimmung innerhalb von 2 Stunden erfolgen sollte.

Analytik Uringlukose wird üblicherweise mit trockenchemischen Teststreifenverfahren bestimmt, die auf der Glukoseoxidase-Methode beruhen.

Konventionelle Einheit mg/L.

Internationale Einheit mmol/L.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit 0,00555.

Referenzbereich – Erwachsene <0,83 mmol/L (<150 mg/L).

Referenzbereich – Kinder S. Erwachsene.

Indikation Wegen der geringen Sensitivität hat die Glukosebestimmung im Urin keinen Platz als Screeningtest in der Primärdiagnostik des Diabetes mellitus. Auch in der Verlaufskontrolle des Diabetikers ist sie wegen der hohen interindividuellen Variabilität der Nierenschwelle und der deshalb schlechten Korrelation zum Blutglukosewert gegenüber der Blutglukosebestimmung als obsolet anzusehen.

Interpretation Erhöhte Glukosewerte im Urin sind nach Ausschluss von Störeinflüssen (peroxidhaltige Reinigungsmittel) immer ein Hinweis auf eine Hyperglykämie und sollten durch entsprechende Diagnostik abgeklärt werden.

Diagnostische Wertigkeit Aufgrund der exzellenten Verfügbarkeit von Methoden zur Blutglukosebestimmung hat die Bestimmung der Glukose im Urin nur noch eine untergeordnete Bedeutung.

Literatur

- Miedema K (2003) Laboratory tests in diagnosis and management of diabetes mellitus. Practical considerations. Clin Chem Lab Med 41:1259–1265

Glukosebestimmung, elektrochemische

K. J. Lackner und D. Peetz

Englischer Begriff electrochemical glucose measurement

Definition Die elektrochemische Bestimmung von Glukose wird üblicherweise in ► **Biosensoren** eingesetzt. Sie basiert meist auf der ► **Amperometrie**. Dabei wird entweder der O_2 -Verbrauch oder die H_2O_2 -Produktion der Glukoseoxidasemethode gemessen. Die Hexokinase oder die Glukose-Dehydrogenase eignen sich weniger gut für die Amperometrie.

Physikalisch-chemisches Prinzip Elektrochemische Methoden sind die Grundlage der meisten Biosensoren. Zwei Haupttechniken sind die Amperometrie und die ► **Coulometrie**. Für die Glukosebestimmung sind amperometrische Verfahren, die auf der Glukoseoxidasereaktion ($Glukose + O_2 \rightarrow Glukonsäure + H_2O_2$) beruhen, am weitesten verbreitet. Dabei wurde ursprünglich der Verbrauch von O_2 mit einer Sauerstoffelektrode gemessen. Heute wird meist die H_2O_2 -Konzentration gemessen. Dazu wird die Platinelektrode in der Anordnung gegenüber der $Ag/AgCl$ -Elektrode positiv polarisiert. Dies unterhält die Oxidation von $H_2O_2 \rightarrow 2H^+ + O_2 + 2e^-$. Die Glukoseoxidase wird meist über kovalente Bindung oder unspezifische Adsorption an geeignete Elektrodenoberflächen immobilisiert. Ein Problem in diesen Ansätzen ist die Verfügbarkeit von O_2 in der Probe, die limitierend für die Enzymreaktion werden kann. Die Verwendung von Mediatoren, die anstelle von Sauerstoff als Elektronenakzeptor dienen können, stellt einen entscheidenden Fortschritt dar. Dazu gehören z. B. Ferricyanid- und Ferrocen-Derivate. Die Biosensoren sind dadurch deutlich präziser geworden.

Einsatzgebiet Point-of-care-Glukosebestimmung, kontinuierliche In-vivo-Glukosemessung (CGM).

Untersuchungsmaterial Vollblut, seltener Plasma; Extrazellulärflüssigkeit bei der In-vivo-Messung.

Instrumentierung Meist tragbare Kleinstgeräte, die Einzelteststreifen verwenden; In-vivo-Biosensoren.

Spezifität Die Glukoseoxidasemethode gilt als weniger spezifisch als die Hexokinase- oder Glukosedehydrogenasemethode, ist jedoch für die Praxis durchaus tauglich.

Fehlermöglichkeit Abhängig vom Methodenprotokoll können diverse Medikamente oder reduzierende Substanzen stören. Fehlerhafte Kapillarblutgewinnung; bei der In-vivo-Messung spielen häufig Fremdkörperreaktionen eine wichtige Rolle.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Für das Einsatzgebiet spielt die Automatisierung keine Rolle. Die Methoden sind inzwischen auch für Patienten zuverlässig und einfach handhabbar. Die Kosten liegen deutlich über denen nasschemischer Verfahren auf großen Autoanalyzern. CGM-Systeme sind inzwischen verfügbar und stellen eine wichtige Erweiterung und Ergänzung in der Patientenselbstkontrolle dar.

Bewertung – Methodenhierarchie (allg.) Die Unpräzision der Point-of-care-Geräte mit elektrochemischer Detektion ist in aller Regel höher als die der Referenzmethode oder der automatisierten Methoden mit Hexokinase. Die Angaben sind herstellerabhängig. Die CGM-Systeme zeigen meist noch höhere Abweichungen zu parallel konventionell gemessenen Blutglukosewerten. Abweichungen von $\pm 20\%$ über den gesamten Messbereich werden von den Zulassungsbehörden i. d. R. toleriert.

Literatur

- D’Orazio P (2003) Biosensors in clinical chemistry. *Clin Chim Acta* 334:41–69
 Gifford R (2013) Continuous glucose monitoring: 40 years, what we’ve learned and what’s next. *ChemPhysChem* 14:2032–2044
 Price CP (2003) Point-of-Care testing in diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med* 41:1213–1219

Glukose- H_2 -Atemtest

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) Glukose-Wasserstoff-Exhalationstest

Englischer Begriff glucose-hydrogen breath test

Definition Zur Diagnostik einer bakteriellen Überbesiedlung des oberen Dünndarms eingesetzter Atemfunktionstest, bei dem nach oraler Gabe von Glukose deren intestinale, bakterielle Metabolisierung anhand des in einem definierten Zeitraum exhalierten Wasserstoffs (H_2) gemessen wird.

Beschreibung Ein Anstieg der expiratorischen H_2 -Konzentration nach oraler Aufnahme von 80 g ► **Glukose** weist auf eine bakterielle Metabolisierung des Zuckers im oberen Dünndarm hin, da eine Malabsorption von Glukose in dieser Dosierung außer nach Resektion des Dünndarms praktisch nicht vorkommt.

Diagnostische Sensitivität wird mit 75–91 %, die diagnostische Spezifität mit 75–83 % angegeben.

Literatur

Stein J, Wehrmann T (Hrsg) (2006) Funktionsdiagnostik in der Gastroenterologie, 2. Aufl., Springer-Verlag, Heidelberg

Glukoseinhibition

► Glykolysehemmung

Glukosekinase

► Hexokinase

Glukose-Konzentrationsquotient Liquor cerebrospinalis (CSF)/Vollblut

► QGlukose

Glukosenachweis nach Fehling

► Fehling-Probe

Glukosenachweis nach Nylander

► Nylander-Test

Glukoseoxidase

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) EC 1.1.3.4

Englischer Begriff glucose oxidase

Definition Glukoseoxidase katalysiert die Reaktion:
 $\beta\text{-D-glucose} + \text{O}_2 \rightarrow \text{D-glucono-1,5-lactone} + \text{H}_2\text{O}_2$

Beschreibung Glukoseoxidase wird aus verschiedenen Pilzen isoliert. Sie wird neben der Glukosebestimmung auch in der Herstellung von Lebensmitteln eingesetzt. Isolate aus *Penicillium*- oder *Aspergillus*-Spezies sind Homodimere mit einem Molmasse von ca. 120–130 kDa.

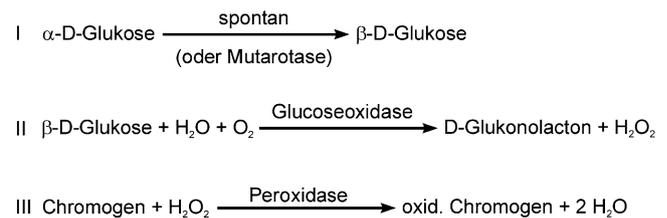
Glukoseoxidase-Methode

K. J. Lackner und D. Peetz

Englischer Begriff glucose oxidase method

Definition Methode zur Bestimmung der Konzentration von Glukose in Körperflüssigkeiten.

Physikalisch-chemisches Prinzip Das Prinzip der Glukoseoxidase-Methode ist in der folgenden Abbildung dargestellt:



Einsatzgebiet Sie ist neben der ► **Hexokinase-Methode** die am weitesten verbreitete Methode zur Bestimmung von Glukose und heute, was Präzision und Richtigkeit angeht, mit dieser vergleichbar. Störfaktoren können reduzierende Substanzen wie u. a. ► **Glutathion** sein. Die Glukoseoxidase-Methode wird häufig für trockenchemische Messverfahren und In-vivo-Biosensoren eingesetzt.

Untersuchungsmaterial Serum, Plasma, Vollblut, Urin.

Bewertung – Methodenhierarchie (allg.) Gilt trotz guter Präzision nicht als Referenzmethode.

Literatur

Marks V (1996) Blood glucose: its measurement and clinical importance. Clin Chim Acta 251:3–17

Glukose-6-Phosphatase

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) EC 3.1.3.9

Englischer Begriff glucose-6-phosphatase

Definition Membranglykoprotein des endoplasmatischen Retikulums (ER). Katalysiert die Reaktion:



Molmasse 40,5 kDa.

Funktion – Pathophysiologie Schlüsselenzym der Glukosehomöostase, das in hoher Konzentration vor allem in Leber, Niere und den β -Zellen des Pankreas sowie in geringen Mengen in Muskel, Dünndarm und anderen Organen vorkommt. Die Abspaltung des Phosphatrests ist der letzte Schritt in der Glukoneogenese und im Glykogenabbau. Damit ist Glukose-6-Phosphatase das einzige Enzym, das Glukose in relevanter Menge generieren kann. Da das Enzym mikrosomal lokalisiert ist, muss sein Substrat ins Lumen des ER gelangen. An diesem Prozess sind verschiedene Transporter beteiligt. Defekte des Glukose-6-Phosphatasesystems führen zur Glykogenose Typ I.

Literatur

Schaftingen E van, Gerin I (2002) The glucose-6-phosphatase system. *Biochem J* 362:513–532

Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) EC 1.1.1.49; G-6-PDH

Englischer Begriff glucose-6-phosphate-dehydrogenase

Definition Katalysiert die Reaktion:

D-Glukose 6-Phosphat + NADP⁺ → D-Glukono-1,5-lacton 6-Phosphat + NADPH₂

Molmasse Kurze Splicevariante: 59,1 kDa.

Funktion – Pathophysiologie Das Enzym wird labordiagnostisch zur Bestimmung der Glukosekonzentration eingesetzt. Dabei wird die Bildung von NADPH₂ fotometrisch erfasst. Enzymquelle sind dabei verschiedene Bakterienstämme.

Beim Menschen ist das Enzym für die Synthese von Pentosen und die Produktion von NADPH₂ von Bedeutung. Wegen der NADPH₂-Synthese, also der Bereitstellung von Reduktionsäquivalenten, ist G-6-PDH kritisch für zahlreiche antioxidative Abwehrsysteme. Das Gen ist X-chromosomal lokalisiert. Es wurden mehrere Hundert Defekte beschrieben. Die Prävalenz dieser Defekte ist in Regionen, in denen Malaria vorkommt oder vorkam, deutlich erhöht. Es wird geschätzt, dass weltweit ca. 400 Mio. Menschen betroffen sind. Klinische Manifestationen sind ein prolongierter Neu-

geborenenikterus und intermittierende hämolytische Episoden, die durch Medikamente oder Infektionen ausgelöst werden können.

Analytik Die Aktivität des Enzyms kann in Erythrozytenlysaten bestimmt werden. Dabei wird die Enzymreaktion anhand der Bildung von NADPH₂ gemessen.

Indikation V. a. genetischen Enzymdefekt der G-6-PDH.

Interpretation Zu beachten ist, dass die Enzymaktivität in jungen Erythrozyten höher ist als in alten, sodass fälschlich normale Werte bei ausgeprägten Hämolysen gemessen werden können. Die Bestimmung der Enzymmasse ist diagnostisch nicht geeignet.

Literatur

Luzzatto L, Mehta A, Vulliamy T (2001) Glucose 6-Phosphate dehydrogenase deficiency. In: Scriver CR, Sly WS, Childs B et al (Hrsg) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8. Aufl. McGraw-Hill, New York, S 4517–4568

Glukosesensitiver Faktor

► [Insulin promoter factor-1](#)

Glukosestabilisator

► [Glykolyse-Inhibitoren](#)

Glukosetagesprofil

K. J. Lackner und D. Peetz

Englischer Begriff glucose profile; glycaemic profile

Definition Wenig standardisiertes Protokoll zur Verlaufskontrolle der Blutglukosekonzentration über den Tag.

Beschreibung Das Glukosetagesprofil wird bestimmt, um einen Überblick über den aktuellen Blutzuckerlauf über den Tag unter normalen Bedingungen zu erhalten. Für die Erstdiagnostik des Diabetes mellitus spielt es wegen der

geringen Standardisierung keine Rolle. Es wird meist in der Therapiekontrolle eingesetzt. Anzahl und Lage der Zeitpunkte variieren stark. Letztlich ist für eine optimale Kontrolle die Anpassung des Profils an die Lebensumstände (Nahrungsaufnahme etc.) des Patienten erforderlich.

Glukoseteststreifen

K. J. Lackner und D. Peetz

Englischer Begriff glucose test strips

Definition Einmal-Reagenzträger zur patientennahen Bestimmung von Glukose in Blut oder Urin.

Beschreibung Glukoseteststreifen basieren auf unterschiedlichen Methoden. Es kommen die konventionellen enzymatischen Methoden (meist Glukoseoxidase) mit kolorimetrischer Detektion zum Einsatz. Verschiedene elektrochemische Biosensorverfahren, die die Reaktionen von Hexokinase oder Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase nutzen, finden zunehmend weitere Verbreitung, seit der ersten Beschreibung vor über 30 Jahren. Obwohl die Teststreifen zur Bestimmung aus Kapillarblut eine schlechtere Präzision haben als konventionelle nasschemische Methoden, haben sie die Blutzuckerselbstkontrolle revolutioniert.

Literatur

Price CP (2003) Point-of-care testing in diabetes mellitus. Clin Chem Lab Med 41:1213–1219

Glukosetoleranztest, intravenös

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) ivGTT

Englischer Begriff intravenous glucose tolerance test

Definition Intravenöse Glukosebelastung, meist zur Überprüfung der Insulinsensitivität und der Inselzellreserve.

Durchführung Im Gegensatz zum oralen Glukosetoleranztest mäßig standardisiertes Verfahren, das zur Überprüfung der Insulinansprechbarkeit oder der Sekretionskapazität der

Inselzellen eingesetzt wird. Eine Vielzahl von Testprotokollen ist in der Literatur verfügbar; entsprechend sind auch die Referenzwerte und die Interpretation weniger einheitlich. Grundsätzlich werden bei diesen Testen ► **Glukose-** und ► **Insulin-**Konzentrationen nach einer Bolusinjektion oder Kurzinfusion von Glukose (ca. 20 g/m² Körperoberfläche) in kurzen Abständen – bis hin zu wenigen Minuten – gemessen. Einige Protokolle sehen zusätzlich die Gabe von exogenem ► **Insulin** vor. Aus dem Verlauf der Serumkonzentrationen wird auf die Insulinansprechbarkeit und die pankreatische Insulinsekretion zurückgeschlossen. Dazu wird meist ein sog. „minimal model“ eingesetzt, das von einem Ein-Kompartiment-Modell ausgeht. Eine entsprechende Software ist unter dem Namen MINMOD verfügbar. Der Test wird als brauchbarer Ersatz für die sehr viel aufwendigere euglykämische Insulinclamp angesehen. Als Alternative zum intravenösen Test wurden auch orale Modelle vorgeschlagen.

Literatur

Bergman RN, Finegood DT, Ader M (1985) Assessment of insulin sensitivity in vivo. Endocr Rev 6:45–86
Cobelli C, Dalla Man C, Toffolo G et al (2014) The oral minimal model method. Diabetes 63:1203–1213

Glukosetoleranztest, oral

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) Orale Glukosebelastung; oGTT

Englischer Begriff oral glucose tolerance test

Definition Orale Belastung mit Glukose unter definierten, standardisierten Bedingungen in der Diagnostik des Diabetes mellitus.

Durchführung Der orale Glukosetoleranztest wird in Fällen einer abnormalen Nüchternglukose („impaired fasting glycaemia“, IFG) mit Werten zwischen 100–125 mg/dL (5,6–7,0 mmol/L) oder klinischem Verdacht (z. B. zahlreiche Risikofaktoren, ältere Patienten) zur Sicherung bzw. zum Ausschluss der Diagnose eines Diabetes mellitus benötigt. Außerdem wird inzwischen international und in Deutschland empfohlen, dass bei allen Schwangeren zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche ein oGTT zum Ausschluss eines Gestationsdiabetes durchgeführt wird. Nach den Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft wird der Test wie folgt durchgeführt:

Vorbereitung Vor dem Test mindestens 3 Tage lang kohlenhydratreiche Ernährung (>150 g KH/Tag); 10–16 Stunden Nahrungskarenz unmittelbar vor dem Test.

Durchführung Patient soll sitzen oder liegen, keine Muskelbelastung. Orale Gabe von 75 g Glukose in 250–300 mL Wasser (bei Kindern 1,75 g/kg KG ggf. in entsprechend geringerem Volumen) über einen Zeitraum von ca. 5 Minuten Blutentnahme zur Bestimmung der Glukosekonzentration unmittelbar vor und 2 Stunden nach Glukosegabe in Entnahmesysteme mit ► **Glykolyse-Inhibitoren**. Bei Schwangeren soll auch nach 1 Stunde Blut entnommen werden. Eine Reduktion der Glukosemenge auf 50 g zum Screening Schwangerer wird nicht empfohlen.

Bewertung 2-Stunden-Werte >200 mg/dL (11,1 mmol/L) in venösem Plasma sichern die Diagnose Diabetes mellitus. Werte zwischen 140 und 199 mg/dL (7,8–11,0 mmol/L) werden als gestörte Glukosetoleranz („impaired glucose tolerance“, IGT) bezeichnet. Die Kommission Labordiagnostik in der Diabetologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) gibt keine Grenzwerte für andere Probenmaterialien wie z. B. kapilläres Vollblut oder Plasma mehr an. In der Diagnostik des Gestationsdiabetes gelten folgende, niedrigere Grenzwerte: nüchtern <92 mg/dL (<5,1 mmol/L), 1 Stunde <180 mg/dL (<10 mmol/L), 2 Stunden <153 mg/dL (<8,5 mmol/L). Damit findet der 1-Stunden-Wert nur bei der Diagnose des Gestationsdiabetes Beachtung.

Probenstabilität ► **Glukose**.

Analytik ► **Glukose**.

Konventionelle Einheit ► **Glukose**.

Internationale Einheit ► **Glukose**.

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

Referenzbereich – Erwachsene 2-Stunden-Wert <140 mg/dL; spezielle Referenzwerte für Schwangere beachten!

Referenzbereich – Kinder S. Erwachsene.

Indikation Sicherung der Diagnose bei V. a. Diabetes mellitus; Screening auf einen Gestationsdiabetes.

Kontraindikation(en) Nachgewiesener Diabetes mellitus (Nüchternblutzucker >125 mg/dL) macht einen oGTT überflüssig.

Literatur

- American Diabetes Association (2016) Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In standards of medical care in diabetes 2016. Diabetes Care 39(Suppl 1):S13–S22
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel (2010) International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 33:676–682
- Kellerer M, Matthaei S, Kreienberg R et al (2011) Gestationsdiabetes mellitus (GDM) Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Deutschen Diabetes-Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/Gestationsdiabetes_EbLL_Endfassung_2011_08_11_.pdf. Zugegriffen am 28.02.2017
- Müller-Wieland D, Petermann A, Nauck M et al (2016) Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Diabetologie 11(Suppl 2):S78–S81

Glukosetransporter

K. J. Lackner und D. Peetz

Englischer Begriff glucose transporter

Definition Membranproteine, die den Transport von Glukose über zelluläre Membranen ermöglichen.

Beschreibung Es gibt 2 große Familien von Glukosetransportern: die GLUT-Superfamilie, die passiven, energieunabhängigen Transport über Membranen ermöglicht, wird auch als Solute Carrier 2A (SLC2A) bezeichnet. Die Na⁺-Glukose-Transporter (SGLT) sind in der Lage, Glukose energieabhängig gegen einen Konzentrationsgradienten zu bewegen. Daneben wird eine Rolle als Glukosesensor diskutiert. Eine dritte Familie SWEET wurde in Pflanzen und kürzlich auch in Vertebraten beschrieben.

Aufgrund von Homologien können die GLUT-Transporter in 3 Gruppen unterteilt werden:

- Klasse 1 umfasst GLUT-1 bis -4 und 14.
- Klasse 2 umfasst GLUT-5, -7, -9, -11 und HMIT (H⁺/Myo-Inositol-Kotransporter) GLUT-6, -8, -10 und -12.
- Klasse 3 umfasst GLUT-6, -8, -10 und -12.

Zur GLUT-Superfamilie gehört mit GLUT-4 der für die insulinregulierte Glukoseaufnahme in Zellen wichtigste Transporter. Genetische Defekte führen je nach Funktion und Lokalisation zu spezifischen Syndromen, z. B. GLUT-1-Defizienz führt zum verminderten Transport von Glukose in den Liquor und geht mit Krampfanfällen, zerebralen Entwicklungsstörungen einher. GLUT-2-Defizienz ist mit dem

Fanconi-Bickel-Syndrom assoziiert (tubuläre Nephropathie, Glykogenspeicherung und Hypoglykämien).

Literatur

- Chen L-Q, Cheung LS, Feng L et al (2015) Transport of sugars. *Annu Rev Biochem* 84:865–894
- Deng D, Yan N (2016) GLUT, SGLT, and SWEET: Structural and mechanistic investigations of the glucose transporters. *Protein Sci* 25:546–558

Glukose-Wasserstoff-Exhalationstest

- [Glukose-H₂-Atemtest](#)

β-Glukuronidase

R. Tauber und F. H. Perschel

Englischer Begriff β-glucuronidase

Definition β-Glukuronidase (EC 3.2.1.31) ist ein lysosomales Enzym, das die Hydrolyse von β-Glukuronsäure aus Glykosaminoglykanen katalysiert.

Beschreibung Ein Mangel an β-Glukuronidase ist Ursache der autosomal rezessiv vererbten Mukopolysaccharidose VII (Sly-Krankheit). Bei dieser lysosomalen Speicherkrankheit ist der Abbau von Dermatansulfat und Heparansulfat gestört. Die Enzymaktivität wird in Fibroblasten, Leukozyten und Serum fotometrisch gemessen. Bei entzündlichen Erkrankungen wie Hepatitis oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist die Enzymaktivität erhöht, wobei dem Nachweis der Enzymaktivität keine Bedeutung für die Diagnostik dieser Erkrankungen zukommt.

Literatur

- Ganguly NK, Kingham JG, Lloyd B et al (1978) Acid hydrolases in monocytes from patients with inflammatory disease, chronic liver disease and rheumatoid arthritis. *Lancet* 20:1073–1075

Glukuronyltransferase(n)

- [UDP-Glukuronyltransferase](#)

Glu-Plasminogen

- [Plasminogen](#)

Glutamat-Decarboxylase

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) EC 4.1.1.15; GAD

Englischer Begriff glutamic acid decarboxylase

Definition Katalysiert die Reaktion L-Glutamat → 4-Aminobutanoat + CO₂ und ist damit in die Synthese von GABA (s. ► [γ-Aminobuttersäure als Neurotransmitter](#)) involviert.

Beschreibung Beim Menschen existieren 2 Formen, Glutamat-Decarboxylase 1 mit 67 kDa (GAD-67) und 2 mit 65 kDa (GAD-65). Letztere ist ein wichtiger Autoantigen in der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 1 und wird dort diagnostisch genutzt. Sie ist eines der Inselzellantigene, die in der indirekten Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) zusammen mit IA-2 einer zellulären Tyrosinphosphatase unter dem Begriff Inselzellantikörper (ICA; ► [Autoantikörper gegen Pankreasinseln](#)) zusammengefasst werden. Außerdem werden hochtitrige Antikörper gegen GAD-65 bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen wie dem Stiff-Person-Syndrom oder der limbischen Enzephalitis gefunden und diagnostisch eingesetzt. Die GAD-67 kommt in 3 Splicevarianten vor, deren Funktion noch offen ist. Eine, GAD-25, ist enzymatisch inaktiv.

Literatur

- Lampasona V, Liberati D (2016) Islet autoantibodies. *Curr Diab Rep* 16:53
- Vincent A, Bien CG, Irani SR, Water P (2011) Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 10:759–772

Glutamat-Decarboxylase-Antikörper

- [Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase](#)

Glutamat-Dehydrogenase

A. M. Gressner und O. A. Gressner

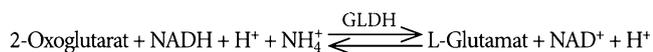
Synonym(e) EC 1.4.1.3; GDH; GLDH

Englischer Begriff glutamate dehydrogenase; GD; GDH

Definition Die GLDH ist ein vorwiegend in der Leber, dort in den Mitochondrien der Hepatozyten lokalisiertes Enzym der reversiblen oxidativen Desaminierung von 2-Oxoglutarat zu L-Glutamat, dessen Aktivität im Serum diagnostisch als Kenngröße der Leberzellnekrose eingesetzt wird.

Molmasse 350 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination GLDH befindet sich mit relativ hohen spezifischen Aktivitäten in Leber, Myokard und Nieren, mit geringen Aktivitäten in Hirn, Skelettmuskel, Erythrozyten und Leukozyten. Es ist mitochondrial lokalisiert und im Lebergewebe im Azinuszentralen Läppchenbereich der Zone 3, in der Umgebung der Zentralvene angereichert (im Vergleich zur periportalen Zone 1). GLDH ist ein zur Polymerisierung neigendes, aus 6 Untereinheiten bestehendes, zinkhaltiges Enzym, welches die reversible Reaktion



katalysiert. Statt NAD^+ kann auch NADP^+ als Elektronenakzeptor wirken. Die Reaktion dient einerseits der Glutaminsynthese, andererseits der vorläufigen \blacktriangleright Ammonium-Fixierung und somit der Ammoniakentgiftung, da das Gleichgewicht weit auf der Seite von Glutamat und NAD^+ liegt.

Halbwertszeit 18 Stunden.

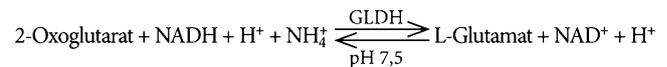
Funktion – Pathophysiologie Die Freisetzung der GLDH aus den Hepatozyten zeigt wegen dessen Kompartimentierung in den Mitochondrien und hohen Molmasse des Enzyms von 350 kDa eine tiefgreifende Zellschädigung, bevorzugt der Hepatozyten der vulnerablen Leberazinuszzone 3, an. Die Halbwertszeit in der Zirkulation beträgt 18 Stunden. Da sich alkoholtoxische Leberschädigungen bevorzugt und frühzeitig in den Hepatozyten der Zone 3 manifestieren, sind isolierte GLDH-Erhöhungen im Serum ein klinisch-chemisches Frühsymptom der alkoholtoxischen Leberschädigung. Gleiches gilt für Stauungsleber bei Rechtsherzinsuffizienz, die bevorzugt die Freisetzung der GLDH aus den zentralvenösen Hepatozyten bewirkt.

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

Probenstabilität Der Aktivitätsverlust beträgt bei Raumtemperatur und bei $4\text{ }^\circ\text{C}$ 30 % pro Woche, bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ ist die Aktivität bis zu 4 Wochen stabil.

Präanalytik Hämolyse und Lipämie stören die Bestimmung.

Analytik Die Aktivitätsbestimmung erfolgt im einfachen optischen Test nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie (\blacktriangleright Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie e.V. (DGKC)) (Schmidt et al. 1992) mit folgender Reaktion:



Die pro Zeiteinheit gemessene Abnahme der Absorption bei 334, 340 oder 366 nm durch Oxidation von NADH zu NAD^+ ist der GLDH-Aktivität proportional. Die Methode ist präzise (VK $<1,6\%$), praktikabel und gut mechanisierbar.

Referenzbereich – Frauen Bei $37\text{ }^\circ\text{C}$: $\leq 4,8$ U/L (0,08 $\mu\text{kat/L}$).

Referenzbereich – Männer Bei $37\text{ }^\circ\text{C}$: $\leq 6,4$ U/L (0,11 $\mu\text{kat/L}$).

Referenzbereich – Kinder Bei $37\text{ }^\circ\text{C}$:

Alter	Glutamatdehydrogenaseaktivität (U/L; kat/L)
Neugeborene bis 30 Tage	$<9,8; 0,17$
Kinder 1–6 Monate	$<6,4; 0,11$
Kinder 7–12 Monate	$<5,2; 0,09$
Kinder 13–24 Monate	$<4,2; 0,07$
Kinder 2–3 Jahre	$<3,8; 0,06$
Jugendliche 13–15 Jahre	$<4,8; 0,08$

Indikation Diagnose und Verlaufskontrolle von Leberzellschädigungen.

Interpretation Die Serumaktivität der GLDH ist praktisch leberspezifisch. Der GLDH-Transaminasenquotient kann die Aussagekraft erhöhen:

$$\frac{\text{AST} + \text{ALT}}{\text{GLDT}}$$

Je tiefgreifender die Zellnekrose, desto kleiner der Quotient. Starke Erhöhungen treten bei akuter Hepatitis, akuten

toxischen Leberschädigungen (z. B. durch Halothan und Phalloidin), mäßige Erhöhungen bei Leberzirrhosen, Stauungsleber (bei Rechtsherzinsuffizienz) und Mononucleosis infectiosa mit Leberbeteiligung auf. Geringe Erhöhungen sind bei Myokardinfarkt, akuter Pankreatitis und Lebertumoren festzustellen.

Diagnostische Wertigkeit Da alkoholische Leberschädigungen (Alkoholhepatitis) primär Hepatozyten der Zone 3 des Leberazinus betreffen, sind alkoholtoxische Lebererkrankungen frühzeitig durch relativ hohe GLDH-Anstiege gekennzeichnet. Ein selektiver und frühzeitiger GLDH-Anstieg im Serum hat deshalb eine besonders auf alkoholische Leberschädigung hinweisende Bedeutung.

Literatur

Schmidt E, Working Group on Enzymes (1992) Proposal of standard methods for the determination of enzyme catalytic concentrations in serum and plasma at 37 °C. III. Glutamate dehydrogenase. Eur J Clin Chem Clin Biochem 30:493–502

Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)

► [Aspartat-Aminotransaminase](#)

Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)

► [Alanin-Aminotransaminase](#)

Glutamat-Rezeptor-Typ-3-Antikörper

► [Autoantikörper gegen Glutamat-Rezeptoren Typ AMPA](#)

Glutamin

A. C. Sewell

Synonym(e) [Gln](#)

Englischer Begriff glutamine

Definition Proteinogene α -Aminosäure und Amid der ► [Glutaminsäure](#).

Struktur ► [Aminosäuren](#).

Molmasse 146,1 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Gln entsteht aus Glutaminsäure durch Einwirkung von Glutaminsynthetase. Es wird zu Succinat in 3 Reaktionsschritten abgebaut.

Pathophysiologie Gln ist bei Menschen die häufigste natürlich vorkommende nicht essenzielle Aminosäure. Gln besitzt vielfältige Funktionen, u. a. DNA-Synthese, Proteinsynthese und Regulierung des renalen ► [Säure-Basen-Stoffwechsel](#) (► [Ammonium-Bildung](#)). Bei schweren katabolischen Zuständen muss Gln supplementiert werden. Gln wird als Ergänzungsmittel bei „Bodybuilding“ eingesetzt.

Probenstabilität Wie Asn ist Gln sehr instabil. Die Probe muss bei 4 °C aufbewahrt werden, um für 24 h stabil zu sein.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma, Liquor, Urin. *Cave:* Instabil – Abbau zu Glutaminsäure. Daher müssen Plasmaproben innerhalb 20 min nach Blutentnahme enteweißt und bei –20 °C aufbewahrt werden.

Analytik ► [Aminosäuren](#).

Referenzbereiche ► [Aminosäuren](#).

Indikation Diagnostik von ► [Harnstoffzyklusstörungen](#) und Hepatopathien. Gln/NH₃-Quotienten <1,6 werden auch bei transienter neonataler Hyperammonämie oder Leberbypass gesehen.

Literatur

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

Glutaminbelastungstest

A. M. Gressner und O. A. Gressner

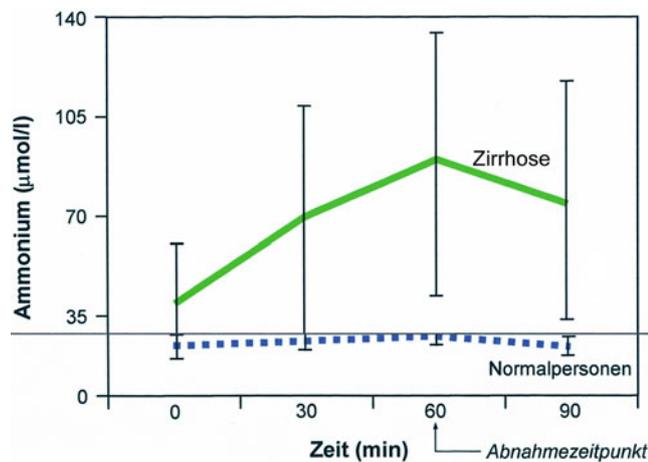
Synonym(e) [Glutamintoleranztest](#), [oraler](#)

Englischer Begriff (oral) glutamine challenge test

Definition Zur Prognosebeurteilung von Patienten mit minimaler hepatischer Enzephalopathie geeigneter Belastungstest, bei dem vor und 60 Minuten nach oraler Applikation einer definierten Menge von L-Glutamin die Ammoniumkonzentration im peripheren Blut gemessen wird.

Durchführung Vor sowie 30, 60 und 90 Minuten (oder einmalig nach 60 Minuten) nach oraler Aufnahme von 10 g L-Glutamin gelöst in 100 mL Wasser wird im arteriellen oder venösen Blutplasma die Konzentration von ► **Ammonium** gemessen (s. Abbildung).

Die folgende Abbildung zeigt, dass zum Abnahmezeitpunkt nach 60 Minuten bei Gesunden kein signifikanter Anstieg der Ammoniumkonzentration erfolgt:



Funktion – Pathophysiologie Enteral verabreichtes ► **Glutamin** wird im Dünndarm resorbiert und durch Glutaminase zu Ammonium und Glutamat in der Mukosa metabolisiert. Gebildetes ► **Ammonium** wird über den Portalkreislauf der Leber als Ort der definitiven Entgiftungsreaktion von Ammonium durch Harnstoffsynthese im Harnstoff- oder Krebs-Henseleit-Zyklus zugeführt. Normalerweise ist dieser Stoffwechselweg nur zu 25 % ausgelastet, sodass eine Glutaminbelastung nur bei signifikanter Einschränkung der Reservekapazität der hepatischen Ammoniumelimination zu einem Anstieg der peripheren Ammoniumkonzentration führt. Sie kann bedingt sein durch Verminderung des funktionellen Leberparenchyms und/oder Leberzellinsuffizienz sowie durch portosystemischen Kollateralkreislauf („shunt“).

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Plasma aus arteriell oder venös entnommenem EDTA-Vollblut, eiskühlt.

Probenstabilität Aufbewahrung des Plasmas maximal 2 Stunden bei 4 °C, stärkere Hämolyse (► **Hämolyse, in vivo und**

in vitro) und Gerinnung erzeugen höhere Konzentrationen (Serum > Plasma).

Analytik Enzymatisch-optischer Test zur Bestimmung von Ammonium.

Referenzbereich – Erwachsene <75 µmol/L bei Abnahmezeitpunkt 60 Minuten. Kein signifikanter Konzentrationsanstieg von Ammonium bei Gesunden (s. Abbildung).

Indikation

- Prognosebeurteilung von Patienten mit minimaler hepatischer Enzephalopathie hinsichtlich Überlebensrate und Indikation für Lebertransplantation
- Risikobeurteilung für die Entwicklung einer manifesten hepatischen Enzephalopathie bei Patienten im Stadium der minimalen hepatischen Enzephalopathie

Interpretation Ein pathologischer Glutaminbelastungstest bei Patienten mit minimaler hepatischer Enzephalopathie ist mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer manifesten Enzephalopathie verbunden und somit prognostisch ungünstig.

Diagnostische Wertigkeit Bei Patienten mit minimaler hepatischer Enzephalopathie hat der Funktionstest einen negativen prädiktiven Wert von 91,6 %, einen positiven prädiktiven Wert von 60 %, eine Spezifität von 93,2 % und eine Sensitivität von 54,5 % für die Vorhersage einer manifesten Enzephalopathie. Der Test war nützlich für die Abschätzung der Überlebensrate und für die Auswahl der Patienten für Lebertransplantation, ist jedoch heute durch MELD- oder ► **Child-Turcotte-Pugh-Score** ersetzt.

Literatur

Romero-Gómez M, Grande L, Camacho I et al (2002) Altered response to oral glutamine challenge as prognostic factor for overt episodes in patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 37:781–787

Glutaminsäure

A. C. Sewell

Synonym(e) **Glu**

Englischer Begriff glutamic acid

Definition Eine nicht essenzielle α -Aminosäure und wichtiger Baustein von Proteinen. Meistens als „Glutamat“ bekannt. Geschmacksverstärker, besonders in Asien (erstmal im Jahr 1908 in Seetang [*Kombu alga*] in Japan nachgewiesen).

Struktur ▶ [Aminosäuren](#).

Molmasse 147,1 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Glu ist ein Schlüssel-molekül im Metabolismus der Zellen. Durch Transaminierung von α -Oxoglutar-säure mittels Glutamatdehydrogenase entsteht Glu und Ammonium, das in der Leber zu Harnstoff weiter verstoffwechselt wird.

Pathophysiologie Glu ist im ZNS der häufigste exzitatorische Neurotransmitter. Es wird in den Synaptosomen gespeichert und durch Nervenimpulse freigesetzt. Postsynaptische Rezeptoren (NMDA- und Glu-Rezeptoren) binden Glu und werden aktiviert. Glu ist die Vorstufe von GABA (▶ [\$\gamma\$ -Aminobuttersäure als Neurotransmitter](#)).

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma, Liquor, Urin.

Analytik ▶ [Aminosäuren](#).

Referenzbereiche ▶ [Aminosäuren](#).

Literatur

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

Glutamintoleranztest, oraler

▶ [Glutaminbelastungstest](#)

γ -Glutamyl-Cysteinyl-Glycin

▶ [Glutathion](#)

γ -Glutamyltransferase

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) γ -Glutamyltranspeptidase; EC 2.3.2.2; Gamma-GT; γ -GT; GGT

Englischer Begriff γ -glutamyltransferase, γ -glutamyltranspeptidase

Definition γ -GT ist ein nahezu ubiquitär vorkommendes, mit der größten Menge in der Leber und höchsten spezifischen Aktivität in der Niere, auftretendes Enzym, das den Transfer der γ -Glutamylreste von Peptiden oder peptidähnlichen Verbindungen auf geeignete Akzeptoren katalysiert und als Serumkenngröße aller Formen hepatobiliärer Erkrankungen weit verbreitete klinische Bedeutung hat.

Molmasse 90–120 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination γ -GT tritt im Vergleich zur Leber mit etwa 25-fach höherer spezifischer Aktivität in der Niere (lokalisiert im Bürstensaum der proximalen Tubuli) und mit etwa 2-fach höherer spezifischer Aktivität im Pankreas auf. Bedeutende γ -GT-Aktivitäten sind weiterhin in Hirn, Lunge, Dünndarm, Milz, Mamma, Testes und Prostata vorhanden, während in Muskeln, Knochen und Erythrozyten γ -GT nicht vorkommt. Intrazellulär ist das Enzym zu einem kleineren Anteil im Zytosol lokalisiert, mit einer größeren Fraktion in die Zellmembran integriert. Es dient dort dem Transport von Aminosäuren und Peptiden durch die Zellmembran, indem es den Transfer der γ -Glutamylgruppen der Peptide und peptidähnlichen Komponenten auf bestimmte Akzeptoren katalysiert. Akzeptoren können Aminosäuren, Peptide oder Wasser sein. Neben Funktionen im transmembranösen Aminosäuren- und Peptidtransport spielt das Enzym in der Regulation des intrazellulären Glutathionspiegels eine Rolle. Molmassen der γ -GT in der Leber werden mit 90–120 kDa angegeben.

Funktion – Pathophysiologie Aktivitätserhöhungen im Serum sind vorwiegend durch hepatobiliäre Erkrankungen bedingt, wobei die höchsten Anstiege bei intrahepatischen oder posthepatischen Gallengangsobstruktionen auftreten. Das Enzym gilt als die sensitivste Kenngröße hepatobiliärer Erkrankungen, bei denen es in über 95 % zu γ -GT-Aktivitätserhöhungen kommt. Es ist durch bestimmte Medikamente und Alkohol induzierbar, sodass Alkoholabusus und langzeitige Einnahme induzierender Medikamente (z. B. Barbiturate, Phenytoin) ebenfalls zu mäßigen γ -GT-Erhöhungen im Blut führen. Organspezifische Isoen-

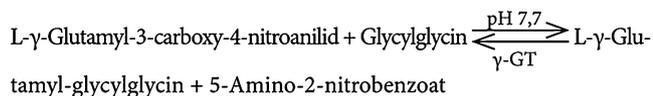
zyme sind nicht bekannt, jedoch kommen Glykosylierungsvarianten vor, die die biologische Halbwertszeit der γ-GT maßgeblich bestimmen. Darüber hinaus sind elektrophoretisch mehrere Subfraktionen feststellbar, die unter anderem auf die Bindung an die ► **Lipoproteine** HDL und LDL (Halbwertszeit 20 Stunden) beruhen und von der wesentlich schneller eliminierten wasserlöslichen Form (Halbwertszeit 9 Stunden) abzugrenzen sind. Letztere macht ca. 20 % der γ-GT-Aktivität in der Zirkulation aus. Die Clearance erfolgt über den Asialoglykoproteinrezeptor der Hepatozyten, der endständige Galaktose von Glykoproteinen erkennt und deren Endozytose vermittelt.

Zwischen der Höhe der Serum-γ-GT-Aktivität und dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen (Myokardinfarkt, Apoplexie) besteht eine Korrelation, die u. a. auf γ-GT in atherosklerotischen Plaques und ihrer Rolle in der Erzeugung reaktiver Sauerstoffspezies beruhen kann.

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

Probenstabilität Die Enzymaktivität ist im Serum bis zu 7 Tage bei Raumtemperatur, länger bei 4 °C, bei –20 °C über Jahre stabil. Citrat, Fluorid, Oxalat als Antikoagulanzen (► **Antikoagulanzen in vitro**) sowie ► **Glutathion** in hohen Konzentrationen hemmen die Aktivität. Geringere Hämolyse stört nicht, bei stärkerer Hämolyse ist die Aktivität gehemmt (um ca. 20 % bei 5 g/L freiem Hämoglobin).

Analytik Die Aktivitätsbestimmung erfolgt nach einer IFCC-Referenzmethode bei 37 °C gemäß folgender Reaktion:



Die pro Zeiteinheit freigesetzte Menge des gelb gefärbten 5-Amino-2-nitrobenzoats wird photometrisch bei 410 nm

gemessen. Die Geschwindigkeit der Absorptionzunahme ist der γ-GT-Aktivität direkt proportional. Die Methode ist praktikabel, gut mechanisierbar und präzise (VK ca. 1,5 %).

Referenzbereich – Frauen IFCC-Methode, 37 °C: 5–39 U/L (0,08–0,65 μkat/L).

Referenzbereich – Männer IFCC-Methode, 37 °C: 10–66 U/L (0,17–1,10 μkat/L).

Referenzbereich – Kinder IFCC-Methode, 37 °C: Neugeborene bis 6 Monate <231 U/L; Kleinkinder 1–6 Jahre <26 U/L; Jugendliche <50 U/L.

Indikation

- Diagnose und Verlaufskontrolle aller Formen hepatobiliärer Erkrankungen. (γ-GT ist die wichtigste Cholestasekenngröße im Serum)
- Diagnose und Abstinenzkontrolle des chronischen Alkoholabusus (in Verbindung mit dem ► **Carbohydrate-deficient transferrin** – CDT)
- Differenzierung zwischen hepatobiliären und ossären Ursachen erhöhter Aktivitäten der alkalischen Phosphatase (ossär: AP erhöht, γ-GT normal).

Interpretation Stärkste Erhöhungen finden sich bei allen Formen biliärer Obstruktionen, wobei γ-GT-Aktivitäten früher ansteigen und länger persistieren als die der alkalischen Phosphatase. Mäßige Anstiege bei Fettleber alkoholischer und nicht alkoholischer Ursache, Medikamentenintoxikationen und Zirrhosen, besonders alkoholischer Ätiologie. Langzeitige Medikation mit Antikonvulsiva und Sedativa (z. B. Phenobarbital, Phenytoin), Cephalosporinen und oralen Kontrazeptiva führt ebenso wie chronischer Alkoholabusus durch Enzyminduktion zu erhöhten Serumaktivitäten (Tab. 1). In der Schwangerschaft kommt es zu mäßigen γ-GT-Anstiegen. Da das Enzym weder im Knochen noch im Skelettmuskel vorkommt, sind Skelettmuskel- und Knochenerkrankungen

γ-Glutamyltransferase, Tab. 1 Aktivitäten der γ-Glutamyltransferase im Serum bei ausgewählten Erkrankungen

Normal (<66 U/L)	Leicht erhöht (<120 U/L)	Mäßig erhöht (<300 U/L)	Stark erhöht (>300 U/L)
Schwangerschaft Knochenwachstum Knochenerkrankungen Muskelerkrankungen chronisch persistierende Hepatitis	Unkomplizierte Virushepatitis Alkoholische Fettleber Chronischer Alkoholismus Leberstauung bei Rechtsherzinsuffizienz (z. B. Lungenembolie, Myokardinfarkt)	Chronisch aktive Hepatitis Alkoholtoxische Hepatitis Alkoholtoxische Zirrhose Primär biliäre Zirrhose Primäre und sekundäre Lebertumoren Akute und chronische Pankreatitis Langzeitige Medikation mit Antikonvulsiva und Sedativa (z. B. Phenobarbital, Phenytoin) und anderen Medikamenten (z. B. Phenylbutazon, Rifampicin, Marcumar)	Verschlussikterus Cholestatische Verlaufsform der akuten Hepatitis Toxische Leberschäden (z. B. CCl ₄)

nicht von einem γ -GT-Anstieg begleitet. Ebenso bleibt die γ -GT im Normbereich bei Nierenerkrankungen, wohingegen Prostatakarzinome aufgrund der hohen spezifischen Aktivität zu γ -GT-Erhöhungen im Serum führen können. Isoenzyme der γ -GT sind klinisch nicht relevant, spezifische Änderungen des Glykosylierungsmusters zur Differenzierung benignen und malignen Ursachen der γ -GT-Erhöpfung haben sich in der Routine nicht durchgesetzt. Makro- γ -GT ist in seltenen Fällen beschrieben worden und auf eine Komplexbildung mit Immunglobulin A zurückzuführen. Eine Krankheitswertigkeit kommt dem Makroenzym, das durch Elektrophorese, Molekulargrößenausschluss-Chromatographie (► [Chromatographie](#)) oder Ultrazentrifugation (► [Ultrazentrifuge](#)) nachgewiesen werden kann, nicht zu.

Die rechnerische Verknüpfung der γ -GT-Aktivität mit der Konzentration des Kohlenhydrat-defizienten Transferrins (► [Carbohydrate-deficient transferrin](#)) als γ -CDT (syn. gamma-CDT; Sillanaukee et al. 2000) als Alkoholmissbrauchskenngröße (► [Alkoholmissbrauchskenngrößen](#)) hat sich nicht durchgesetzt.

Literatur

- Schumann G et al (2002) IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 °C, part 6: reference procedure for the measurement of catalytic concentration of g-glutamyltransferase. Clin Chem Lab Med 40:734–738
- Sillanaukee P et al (2000) Enhanced clinical utility of gamma-CDT in a general population. Alcohol Clin Exp Res 24:1202–1206

γ -Glutamyltransferase/ Aspartataminotransaminase-Quotient

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) γ -GT/AST-Quotient

Englischer Begriff γ -glutamyltransferase/aspartate aminotransferase-ratio

Definition Der Quotient, der das Aktivitätsverhältnis der beiden Enzyme γ -GT und AST im Blut angibt, wurde früher zur Differenzialdiagnose akuter und chronischer Lebererkrankungen eingesetzt.

Beschreibung Der γ -GT/AST-Quotient wird heute in der klinischen Hepatologie nur noch ausnahmsweise zur Differenzierung der Lebererkrankungen verwendet. Die folgende Tabelle fasst die geltenden Richtwerte zusammen.

γ -GT/AST	Lebererkrankung
<1	Akute Virushepatitis
<2	Toxischer Leberschaden
>2 bis 3	Chronische Hepatitis Zirrhose akute alkoholische Hepatitis
>3 bis 6	Alkoholische Zirrhose akuter Gallengangverschluss
>6	Biliäre Zirrhose chronischer Gallengangverschluss
>12	Primäres Leberkarzinom Lebermetastasen

Literatur

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

γ -Glutamyltranspeptidase

► [\$\gamma\$ -Glutamyltransferase](#)

Glutarat

► [Glutarsäure](#)

Glutarsäure

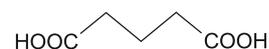
G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans und A. Schulze

Synonym(e) [Glutarat](#)

Englischer Begriff glutaric acid

Definition Die ungeradzahlige Dicarbonsäure tritt als pathologischer Metabolit beim Defekt der Glutaryl-CoA-Dehydrogenase im Stoffwechsel der Aminosäuren Lysin, Hydroxylysin und Tryptophan auf.

Struktur C₅H₈O₄; Strukturformel:



Molmasse 132,11 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Die intramitochondrialen Abbauwege der ► **Aminosäuren** Tryptophan, Hydroxylysin und Lysin münden über die 2-Amino adipinsäure in eine gemeinsame Endstrecke, die über 2-Oxo adipinsäure, Glutaryl-CoA, Glutaconyl-CoA und Crotonyl-CoA letztlich im Acetyl-CoA endet.

Bei einem Defekt der FAD-abhängigen Glutaryl-CoA-Dehydrogenase ist die Bildung des Crotonyl-CoA aus Glutaryl-CoA gestört. Das sich anstauende Glutaryl-CoA und in geringerem Maße Glutaconyl-CoA wird teilweise zu Glutarsäure oder Glutaconsäure hydrolysiert, zu 3-Hydroxyglutarsäure dehydriert oder mit Carnitin durch die Carnitin-Acyltransferase verestert.

Die Glutarsäure verteilt sich in allen Körperflüssigkeiten. Sie wird renal effizient ausgeschieden.

Funktion – Pathophysiologie Die pathophysiologische Wirkung von sich akkumulierender Glutarsäure ist derzeit noch nicht exakt geklärt. Als mögliche Ursachen für Nervenzellschädigungen weisen In-vitro-Studien auf exzitotoxische Effekte durch Aktivierung von N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-)Rezeptoren hin. Neuere Studien favorisieren hingegen die Inhibierung des 2-Oxoglutarat-Komplexes im Tricarbonsäurezyklus sowie die Störung des Transports anaplerotisch bedeutsamer Intermediate des Tricarbonsäurezyklus zwischen Astrozyten und Neuronen. Dies kann zu einer Beeinträchtigung des neuronalen Energiestoffwechsels und zum Zelltod führen. Die o. g. Mechanismen begünstigen eine Imbalance der glutamatergen (exzitatorischen) und der GABAergen (inhibitorischen) Neurotransmission.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Urin, in Ausnahmefällen Liquor oder Plasma.

Analytik.

- Durch ► **Flüssig-Flüssig-Extraktion** im sauren Medium mittels Ethylacetat oder Diethylether
- Mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (► **GC-MS**) als Di-Trimethylsilylester

Retentionsindex RI: 1404

M+(m/z): 276

Quant Ion (m/z): 261

Conf. Ion (m/z): 158

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

Referenzbereich – Kinder

- Normalbereich:
 - 0,6–4 mmol/mol Kreatinin (Urin)

- 0,4–0,9 µmol/L (Plasma)

- 0,38–0,87 µmol/L (CSF)

- Pathologischer Bereich:

- Normal bis 10.000 mmol/mol Kreatinin (Urin)

- Normal bis 200 µmol/L (Serum)

- Normal bis 40 µmol/L (Liquor)

Indikation Makrozephalie, subdurale Hämatome und Hygrome im Säuglingsalter, akute und chronische Dystonien im Kindesalter, Leukodystrophie.

Interpretation Bei der Glutarazidurie Typ I (GA I) ist neben der Glutarsäure die 3-Hydroxyglutarsäure erhöht, die beweisend für das Vorliegen einer GA I ist. In seltenen Fällen ist auch eine Glutaconsäureausscheidung im Urin nachweisbar.

Bei Niedrigausscheidern ist eine Isotopenverdünnungsanalyse beider Säuren in unterschiedlichen Körperflüssigkeiten (Urin, Plasma, Liquor) vor und nach Hydrolyse zur korrekten Diagnose notwendig.

Glutarsäureerhöhungen werden auch bei den Glutarazidurien Typ II und Typ III beobachtet. Typ II ist Folge eines multiplen Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangels, bei dem im Urin aber als Begleitmetabolite der Glutarsäure die 2-Hydroxyglutarsäure, Ethylmalonsäure, Adipinsäure, Sebacinsäure und Suberinsäure auftreten.

Typ III wird durch einen Defekt der Succinat-Hydroxymethylglutarat-CoA-Transferase verursacht und hat keinen Krankheitswert.

Diagnostische Wertigkeit Stark erhöhte Glutarsäureausscheidungen kommen nur bei monogenen Stoffwechselerkrankungen vor. Mäßig erhöhte Ausscheidungen sind nicht nur bei Stoffwechseldefekten (Glutarazidurien, Mitochondriopathien, HMG-CoA-Lyase-Defekt) und schweren Ketosen zu beobachten, sondern können auch von bakteriellen Zersetzungs Vorgängen im Urin, einem alimentären Mangel an Riboflavin oder einer Vergiftung mit Ethylenglykol resultieren.

Die definitive Differenzierung erfordert Kenntnisse über die o. g. weiteren Metabolite bzw. die enzymatische oder molekularbiologische Bestätigungsdiagnostik.

Literatur

Blau N, Duran M, Blaskovics ME et al (Hrsg) (2003) Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases, 2. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg

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

Boy SPN, Opp S, Heringer J, Okun JG, Sauer SW, Kölker S (2011) Glutaric aciduria type I. A translational approach to an enigmatic disease. J Pediatr Sci 3:e67

Glutathion

A. M. Gressner und O. A. Gressner

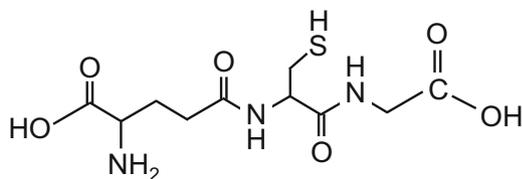
Synonym(e) γ -Glutamyl-Cysteinyl-Glycin; GSH (reduzierte Form); GSSG (oxidierte Form)

Englischer Begriff glutathione

Definition Das Tripeptid GSH ist das dominierende intrazelluläre Thiol, das den Redoxstatus der Leberzellen, der Erythrozyten und einer Vielzahl anderer Zellen bestimmt und als antioxidativer Schutzfaktor (Scavenger) sowie Stoffwechselregulator von großer (patho)physiologischer Bedeutung ist.

Beschreibung Glutathion (γ -L-Glutamyl-L-Cysteinyl-Glycin) ist das dominierende, zu 85–90 % zytosolisch lokalisierte intrazelluläre Thiol (0,5–10 mmol/L), das extrazellulär hingegen in relativ niedrigen Konzentrationen (ca. 2–20 μ mol/L im Plasma) vorkommt (► [Glutathionperoxidase](#)). GSH wird rasch nicht enzymatisch durch elektrophile Substanzen (z. B. freie Radikale, reaktive Sauerstoff- und Stickstoff-Spezies) zu Glutathion-Disulfid (GSSG) oxidiert. Der GSH/GSSG-Konzentrations-Quotient ist unter physiologischen Bedingungen >10 und gilt als Indikator des zellulären Redoxstatus. Im Vergleich zu NADPH/NADP⁺ und Thioredoxin (reduziert)/Thioredoxin (oxidiert) ist GSH/GSSG das wichtigste, die antioxidative Kapazität determinierende Redoxpaar.

Struktur von Glutathion (Summenformel C₁₀H₁₇N₃O₆S, Molmasse 307,33 g):



Synthese Sie erfolgt enzymatisch mit 2 zytosolischen Enzymen, der γ -Glutamyl-Cystein-Synthetase (GCS) und der GSH-Synthetase. In der Leber vollzieht sich die Synthese vorwiegend in den perivenösen Hepatozyten der Zone 3, wobei ► [Cystein](#) grundsätzlich die limitierende Aminosäure der GSH-Synthese ist. Dessen Konzentration ist niedrig (10–25 μ mol/L) im Vergleich zu Cystin (50–150 μ mol/L), da Cystein rasch zu Cystin extrazellulär oxidiert wird. Blut (hauptsächlich Erythrozyten) trägt bis zu 10 % der Gesamtkörper-GSH-Synthese des Menschen bei. Die Utilisationsrate von GSH beträgt bei gesunden Erwachsenen 25 μ mol/(kg \times h).

Funktion GSH ist der wichtigste, antioxidative Metabolit, der viele Funktionen im Intermediärstoffwechsel, in der Zellregulation und Detoxifikation besitzt (Tab. 1).

Glutathion, Tab. 1 Funktionen von Glutathion (GSH)

Antioxidativer Schutz	Scavenger von freien Radikalen und weiteren reaktiven Sauerstoffspezies: Hydroxylradikale, Lipidperoxyradikale, Peroxynitrite, H ₂ O ₂ Verhinderung der Oxidation von Biomolekülen
Stoffwechsel	Synthese von Leukotrienen und Prostaglandinen Enzymatische Entgiftung von Formaldehyd zu S-Formylglutathion unter Katalyse der Formaldehyddehydrogenase Umwandlung von Methylglyoxal zu D-Laktat (in Mikroorganismen) Enzymatische Bildung von Mercapturaten mit elektrophilen physiologischen Metaboliten (z. B. Estrogene, Melanin, Prostaglandine, Leukotriene) und Xenobiotika (z. B. Brombenzol, Acetaminophen) unter Katalyse der Glutathion-S-Transferase Bildung von GSH-NO-Addukten (S-Nitroso-Glutathion) Transport und Speicherung von Cystein
Regulation	Intrazellulärer Redoxstatus (GSH/GSSG) Signaltransduktion und Genexpression Zellproliferation und Apoptose Zytokinproduktion und Immunreaktion Proteinglutathionylierung Mitochondrienfunktion und -integrität DNA- und Proteinsynthese, Proteolyse

Klinische Bedeutung Da der extrazelluläre Glutathionspiegel (Plasma) die Veränderungen von GSH in spezifischen Zelltypen nicht wiedergibt, ist die Bestimmung von GSH im Plasma ohne wesentliche klinische Aussagekraft. Die Konzentration in Erythrozytenlysaten (EDTA-Vollblut) hingegen kann als Kenngröße des intrazellulären Redoxstatus dienen.

Normalkonzentrationen im EDTA-Vollblut Gesamt: 763–1191 μ mol/L; reduziert: 620–970 μ mol/L. Die Bestimmung erfolgt mit HPLC und Fluoreszenzdetektion.

Literatur

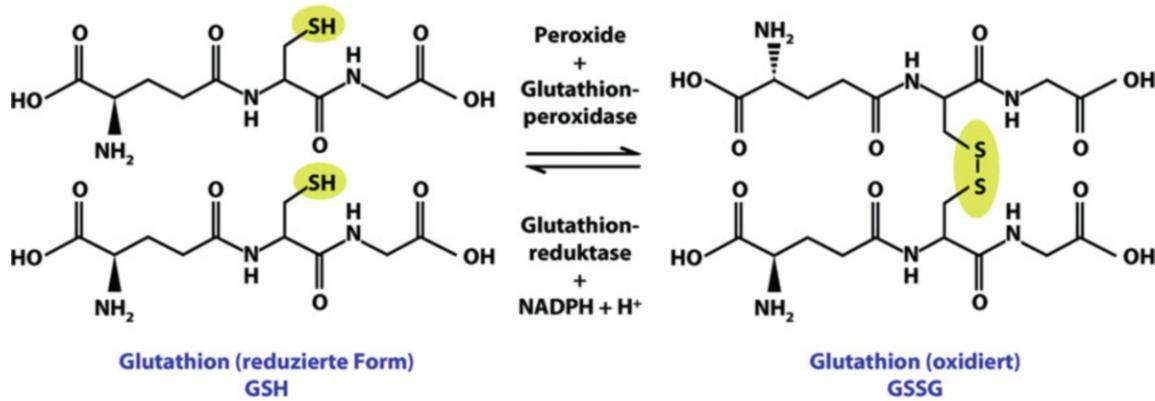
- Rae CD, William SR (2016) Glutathion in the human brain: review of the role of measurement by magnetic resonance spectroscopy. *Anal Biochem* 16:30434–30431
- Wu G, Fang YZ, Yang S et al (2004) Glutathion metabolism and its implication for health. *J Nutr* 134(3):489–492

Glutathionperoxidase

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) GPx

Englischer Begriff glutathione peroxidase



Glutathionperoxidase, Abb. 1 Glutathionperoxidase

Definition Familie von Selenocystein-haltigen Enzymen, die organische Peroxide zu den entsprechenden Alkoholen unter Oxidation von Glutathion reduzieren.

Beschreibung In Vertebraten wurden 8 verschiedene Glutathionperoxidasen (GPx) beschrieben. Allen gemeinsam ist die Fähigkeit, organische Peroxide zu den korrespondierenden Alkoholen unter Oxidation von reduziertem Glutathion zu reduzieren (Abb. 1).

GPx-1 ist ein ubiquitäres, intrazellulär zytoplasmatisch lokalisiertes Enzym, dessen Aktivität im Blut (Erythrozyten) invers mit dem kardiovaskulären Risiko korreliert. GPx-2 ist vorwiegend in der intestinalen Mukosa lokalisiert. GPx-3 wird sezerniert und ist im Plasma aktiv. GPx-4 ist ebenfalls ubiquitär, allerdings vorwiegend im Hoden exprimiert. Anders als GPx-1 zeigt GPx-4 eine hohe Aktivität gegenüber Lipidhydroperoxiden.

Literatur

Toppo S, Flohé L, Ursini F et al (2009) Catalytic mechanisms and specificities of glutathione peroxidases: variations of a basic scheme. *Biochim Biophys Acta* 1790:1486–1500

Glutathionreduktase in Erythrozyten

► Erythrozytenenzyme

Glutathion-S-Transferasen

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) EC 2.5.1.18; GST

Englischer Begriff glutathione-S-transferases; GST

Glutathion-S-Transferasen, Tab. 1 Hauptformen der Glutathion-S-Transferasen

Klassen	Formen	Alternativnamen	Untereinheiten-Molmasse (kDa)	pI	Vorkommen
α	GST-A1-1	B ₁ B ₁ -Typ	25,9	8,9	Hepatozyten (Ligandin)
	GST-A2-2	B ₂ B ₂ -Typ	25,9	8,75	
	GST-A1-2	B ₁ B ₂ -Typ	25,9	8,4	
μ	GST-M1 _a -M1 _a	μ	26,7	6,1	Leberzellen, Leukozyten
	GST-M1 _b -1 _b	ψ	26,6	5,5	
θ	GST-Theta	θ	26,6	Ca. 8,0	Erythrozyten
π	GST-P1-1	GST-3	24,8	4,8	Plazenta, Gallengangsepithel

Definition GST sind dimere Enzyme in vielen Geweben und Zellen, die unter Bildung von Thioethern die Konjugation von reduziertem ► **Glutathion** mit einem breiten Spektrum organischer, elektrophiler Moleküle katalysieren, was zu deren Inaktivierung bzw. Entgiftung führt.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Es werden fünf Klassen der humanen Leber GST (Molmasse 45–55 kDa) unterschieden, die auf Grund ihrer differentiellen isoelektrischen Punkte (pI; ► **Isoelektrischer Punkt**) in basische (pI 7,3–9,0), neutrale (pI 5,5–6,5) und saure (pI 4,5–5,3) Klassen eingeteilt werden (Tab. 1). Sie setzen sich als Homo- oder Heterodimere aus Untereinheiten der Molmassen von 24,8–26,7 kDa zusammen.

GST der Leber sind im Zytosol der Hepatozyten in hoher Konzentration vorhanden (3–4 % der löslichen Leberproteine), eine kleine Fraktion ist im endoplasmatischen Retikulum vertreten. Es dominiert die (basische) α-Klasse. Die (saure) π-Klasse ist nur in geringen Mengen, nicht in Hepatozyten, sondern in der Leber in Gallengangsepithelzellen vertreten. Die Funktion besteht in der Konjugation von reduziertem Glutathion (Tripeptid der Struktur γ-Glutamyl-Cysteinyl-Glycin) mit einem breiten Spektrum elektrophiler Xenobiotika, die dadurch inaktiviert, entgiftet und biliär eliminiert werden. Die Produkte der GST-Reaktion werden stufenweise

durch Abspaltung des γ -Glutamylrests und von Glycin degradiert, wobei das entstehende Cysteinokjugat entweder renal ausgeschieden oder in Leber und Niere zur Merkaptoessigsäure acetyliert und dann renal oder in geringem Umfang biliär eliminiert wird. 40 % der Personen haben einen Mangel an der μ -Form (GST M1) aufgrund einer Gendeletion. Da dieses Enzym an der Entgiftung mutagener karzinogener Substanzen besonders stark beteiligt ist, hat ihre Abwesenheit eine verminderte individuelle Entgiftungsfähigkeit und damit ein erhöhtes Risiko bei Belastung mit toxischen und karzinogenen Substanzen zur Folge (Risikofaktor für die Entstehung verschiedener Tumoren, z. B. raucherinduziertes Lungenkarzinom, Kolorektal- und Urothelkarzinom). Weitere Funktionen der GST beruhen auf ihrer hohen Bindungsaffinität für nichtpolare Moleküle, z. B. ▶ **Bilirubin**, ▶ **Gallensäuren**, Bromsulphthalein (▶ **Bromsulphthalein-Test**). Als Ligandin übernimmt eine Form der GST intrazelluläre Bilirubin-Transportfunktionen und kann als „Puffer“ dem plötzlichen Influx nichtpolarer Xenobiotika durch Bindung entgegenwirken und damit deren effektive Konzentration vermindern (Schutzfunktion). Die Halbwertszeit in der Zirkulation beträgt <90 Minuten (für die α -Klasse).

Funktion – Pathophysiologie Die hohe zytosolische Konzentration der α -Klasse der GST in Hepatozyten und der π -Klasse in Gallengangsepithelien ermöglicht bei diesbezüglichen Zellschädigungen (Nekrosen) den Austritt der nicht strukturegebundenen Enzyme in die Zirkulation und deren Nutzung als Kenngröße hepatobiliärer Schädigungen.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, EDTA-Plasma.

Probenstabilität Der Analyt ist bei 4 °C und bei –20 °C über längere Zeit stabil.

Analytik ▶ **Enzymimmunoassay** mit monospezifischen Anti- α - bzw. Anti- π -GST-Antikörpern. Intraassay-VK 7 %, Nachweisgrenze 91 ng/L (α -GST) bzw. 15 μ g/L (π -GST).

Referenzbereich – Erwachsene α -GST: <7,5 μ g/L; π -GST: <100 μ g/L.

Indikation

- α -GST: sensitive Erfassung aller Formen hepatozellulärer Schädigungen (Nekrosen) im Rahmen toxischer, ischämischer, viraler Erkrankungen
- Überwachung von Lebertransplantaten
- π -GST: sensitive Diagnostik hepatobiliärer Erkrankungen im Rahmen von Gallengangsobstruktionen, ischämischen Schädigungen, Cholangiokarzinomen und Lebertransplantatüberwachungen.

Interpretation Der Anstieg der α -GST in der Zirkulation ist ein besonders sensitiver Parameter hepatozellulärer Nekrosen, der im Zusammenhang mit der ▶ **Alanin-Aminotransaminase** (ALT) die Diagnose der Leberzellschädigung bei Hepatitis C wesentlich verbessert. Die Kombination von α - und π -GST korreliert signifikant mit der Qualität des Lebertransplantates; beide sind gute Indikatoren akuter Abstoßung.

Diagnostische Wertigkeit Bei Hepatitis C werden eine diagnostische Sensitivität von 0,64 und eine Spezifität von 0,85 für die α -GST angegeben, die etwa den Kriterien der ALT (Sensitivität 0,68; Spezifität 0,88) entspricht. Aufgrund der wesentlich kürzeren Halbwertszeit der α -GST reagiert diese Kenngröße empfindlicher auf aktuelle Leberzellschädigungen als die ALT.

Literatur

Beckett GJ, Hayes JD (1987) Plasma glutathione S-transferase measurements and liver disease in man. *J Clin Biochem Nutr* 2:1–24

Gluten

R. Tauber und F. H. Perschel

Synonym(e) Klebereiweiß

Englischer Begriff Gluten

Definition Gluten ist der in Kochsalzlösung unlösliche Proteinanteil des Getreides (Dinkel, Emmer, Gerste, Grünkern, Hafer, Roggen, Weizen).

Beschreibung Gluten macht etwa 80 % des Gesamtproteins in Weizen aus. Es besteht aus unterschiedlichen Eiweißfraktionen, insbesondere den Gliadinen, Prolaminen und Glutenin. Überempfindlichkeit gegenüber Gluten bedingt das Krankheitsbild der Zöliakie (Synonym: Einheimische Sprue) mit Schädigung der Dünndarmschleimhaut (totale oder subtotale Mukosaatrophie mit Zottenreduktion und vermehrter Kryptentiefe). An der Pathogenese sind eine genetische Disposition und immunologische Reaktionen mit resorbierten Gliadinbestandteilen beteiligt.

Literatur

Dieterich W, Esslinger B, Schuppan D (2003) Pathomechanisms in celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol* 132:98–108

Glycation end products, advanced

► Advanced glycation end products

Glykierung, nichtenzymatisch

K. J. Lackner und D. Peetz

Englischer Begriff non-enzymatic glycation

Definition Kovalente, nicht enzymkatalysierte Bindung eines Kohlenhydrats, meist ► [Glukose](#), Fruktose-1,6-Diphosphat (s. ► [Fruktose](#)) oder Glukose-6-Phosphat an eine freie Aminogruppe eines Proteins.

Beschreibung Ketogruppen von Kohlenhydraten können mit den Aminogruppen von Proteinen (N-terminal oder ε-Aminogruppen von Lysinen) eine Schiff'sche Base (Aldimin) bilden. Diese Reaktion ist reversibel und hängt im Wesentlichen von der Konzentration der beteiligten Moleküle und dem pH-Wert ab. Durch eine Amadori-Umlagerung (► [Amadori-Reaktion](#)) entsteht aus der Schiff'schen Base ein Ketoamin, das dann stabil ist (s. a. ► [Fruktosamin](#)).

Literatur

Löffler G (2014) Pathobiochemie des Kohlenhydratstoffwechsels. In: Heinrich PC, Müller M, Graeve L (Hrsg) Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie, 9. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg, S 222–225

Glyko-Albumin

► Albumin, glykiertes

¹³C-Glykocholat-Atemtest

R. Tauber und F. H. Perschel

Englischer Begriff ¹³C-glycocholic acid breath test

Definition ¹³C-Atemtest zum Nachweis einer bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms bzw. einer Störung der Resorption von Gallensäuren.

Durchführung Nach oraler Zufuhr einer Testdosis von ¹³C-Glykocholat wird dieses von ► [Gallensäuren](#) bakteriell dekonjugiert bei

- bakterieller Fehlbesiedlung im Dünndarm oder
- verminderter Resorption.

Das freigesetzte Glycin wird anschließend entweder bakteriell oder nach Resorption im Organismus zu ¹³CO₂ metabolisiert. Zu unterschiedlichen Zeiten nach oraler Applikation werden Proben von Ausatemluft gewonnen und analysiert. Die Verwendung des radioaktiven Kohlenstoffisotops ¹⁴C zu klinischen Zwecken ist verboten.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Ausatemungsluft.

Analytik Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie (IR-MS; s. ► [Massenspektrometrie](#)) oder nicht dispersive isotopenselektive ► [Infrarot-Spektrometrie](#) (NDIRS).

Indikation Verdacht auf bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms sowie Störung der Resorption von Gallensäuren.

Interpretation Erhöhte ¹³CO₂-Exhalation bei bakterieller Fehlbesiedlung des Dünndarms. Bei Ausschluss einer bakteriellen Fehlbesiedlung weist eine erhöhte ¹³CO₂-Exhalation auf eine Störung der Resorption von ► [Gallensäuren](#) hin.

Diagnostische Wertigkeit Wegen der hohen Substratkosten ist als alternativer Test der ► [Glukose-H₂-Atemtest](#) zu erwägen.

Literatur

Braden B, Lembcke B, Caspary WF (2003) Nichtinvasive Funktionsdiagnostik aus der Atemluft mit ¹³C-Atemtests. Dtsch Arztebl 100: A3376–A3381

Glykocholsäure

► Gallensäuren

Glykogen

K. J. Lackner und D. Peetz

Englischer Begriff glycogen

Definition Speicherform der ► **Glukose**, die über 1,4- und 1,6-glykosidische Bindungen zu einem verzweigt-kettigen Polymer mit einer Molmasse bis zu ca. 2×10^7 Da verknüpft wird.

Beschreibung Glykogen findet sich vorwiegend in der Leber und im Muskel und dient dort als Speicher für überschüssige Glukose, die durch Glykogenolyse bei Bedarf kurzfristig wieder freigesetzt werden kann. Die Konzentration ist mit bis zu 10 g/100 g Gewebe in der Leber am höchsten. Aufgrund der größeren Gesamtmasse ist aber die absolute Glykogenmenge in der Muskulatur mit ca. 250 g am größten. Die Glykogenreserven anderer Gewebe sind dagegen gering. Störungen des Glykogenabbaus führen zu den verschiedenen Glykogenosen.

Literatur

Löffler G, Müller M (2014) Glucose – Schlüsselmolekül des Kohlenhydratstoffwechsels. In: Heinrich PC, Müller M, Graeve L (Hrsg) Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie, 9. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg, S 183–198

Glykogenphosphorylase BB

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) Isoenzym BB; Phosphorylase B

Englischer Begriff glycogen phosphorylase isoenzyme BB

Definition Glykogenphosphorylase (GP) ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Glykogenolyse. Der in Herzmuskelgewebe vorkommende Isotyp BB (GP-BB) ist eines von drei beim Menschen beobachteten Isoenzymen.

Struktur Glykogenphosphorylase ist ein aus 2 identischen Subeinheiten bestehendes dimeres Molekül. In nicht aktivierter Form (b-Form) liegt Glykogenphosphorylase in der Zelle als makromolekularer Komplex an ► **Glykogen** und das sarkoplasmatische Retikulum gebunden vor. Nach Aktivierung durch AMP (a-Form) dissoziiert das Enzym vom Komplex.

Molmasse 188 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Die GP-Isoenzyme werden von 3 unterschiedlichen Genorten kodiert. Das Isoenzym GP-LL (Leber) besteht aus 846, das Isoenzym GP-MM (Muskulatur) aus 842 und das Isoenzym GP-BB (Gehirn, „brain“) aus 862 Aminosäuren. Die Isoen-

zyme weisen zwischen den Aminosäuren 1–830 eine sehr ähnliche Struktur auf, Unterschiede finden sich hauptsächlich in der C-terminalen Domäne, in der sich auch das katalytische Zentrum des Enzyms befindet. Diese Unterschiede spiegeln die unterschiedlichen funktionellen Anforderungen an das Enzym in den verschiedenen Geweben wider. GP-BB trägt im Vergleich zu den anderen Isoenzymen am C-terminalen Ende 21 bzw. 16 zusätzliche Aminosäuren, die die Herstellung von GP-BB-spezifischen Antikörpern ermöglichen.

In der Skelettmuskulatur findet man ausschließlich GP-MM, GP-LL wird hauptsächlich in der Leber, aber auch von allen anderen Geweben außer dem Herzen, der Skelettmuskulatur und dem Gehirn exprimiert. GP-BB wird im Gehirn und in der Herzmuskulatur exprimiert. Im menschlichen Herzen findet man GP-MM und GP-BB, GP-BB ist jedoch die vorherrschende Isoform. Geringe GP-BB-Konzentrationen wurden zudem auch in Leukozyten, Milz, Nieren, Blase, Hoden, Intestinum und der Aorta gefunden.

Halbwertszeit 4–6 Stunden.

Funktion – Pathophysiologie GP spielt eine entscheidende Rolle in der Regulation des Kohlenhydratmetabolismus, indem es Glykogen mobilisiert. GP katalysiert den ersten, geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Glykogenolyse durch Umwandlung von Glykogen in Glukose-1-Phosphat (Phosphorylase). GP ist in der Hinsicht ein bemerkenswertes Enzym, dass sie sowohl allosterisch durch AMP als auch durch kovalente Modifikation durch Phosphorylierung aktiviert werden kann. Insbesondere mithilfe allosterischer Liganden ist GP ein Sensor für die Energieladung einer Zelle. Ausreichende ATP- und Glukose-6-Phosphat-Konzentrationen führen über allosterische Bindung zur Inaktivierung des Enzyms. Bei ATP-Verbrauch (z. B. durch Hypoxie bei myokardialer Ischämie) und daraus resultierendem Energiebedarf überführt das entstehende AMP GP in seine aktive Form. Zusätzlich kann GP über eine hormonell durch Adrenalin ausgelöste Phosphorylierung aktiviert werden.

In tierexperimentellen Studien konnte nachgewiesen werden, dass für die Freisetzung von GP-BB aus dem Myokard eine Aktivierung der Glykogenolyse und eine gleichzeitige Zunahme der Membranpermeabilität notwendig sind, beides Konditionen wie sie bei einer myokardialen Ischämie auftreten. Beim Menschen kommt es nach einem akuten Myokardinfarkt innerhalb 1 Stunde zu einem Anstieg der GP-BB im Blut. Dieser rasche Anstieg nach Ischämie könnte auf die nahe intrazelluläre Lokalisation der GP-BB zum T-Tubulus-System erklärt werden, wodurch ein rascherer und stärkerer GP-BB-Efflux als bei anderen zytoplasmatischen Proteinen stattfindet. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 4–6 Stunden beobachtet; nach 20–36 Stunden kehrt die Plasmakonzentration in den Normbereich zurück.

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom werden ebenfalls GP-BB-Anstiege in den pathologischen Bereich beobachtet, die nicht mit Anstiegen anderer myokardialer Marker wie Troponinen oder CK-MB einhergehen. Ob diese GP-BB-Freisetzung durch kleine myokardiale Nekrosen oder eine schwere, reversible Ischämie hervorgerufen werden, ist bisher nicht geklärt. Patienten mit stabiler Angina pectoris zeigen dagegen GP-BB-Werte wie ein gesundes Kontrollkollektiv.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum.

Präanalytik Proben sollten direkt nach der Gewinnung zentrifugiert, Plasma vom Blutkuchen getrennt und die Proben innerhalb von 2 Stunden analysiert werden. Eingefrorene Proben sollten bei 37 °C innerhalb von 10 Minuten aufgetaut und direkt gemessen werden.

Analytik Für die Bestimmung von GP-BB steht ein kommerziell erhältlicher Einschnitt-Sandwich-ELISA-Test zur Verfügung.

Konventionelle Einheit ng/mL.

Referenzbereich – Erwachsene <10 ng/mL.

Indikation Diagnostik von:

- Akutem Koronarinfarkt
- Myokardialer Ischämie beim akuten Koronarsyndrom
- Perioperativem Myokardinfarkt nach Bypassoperation

Interpretation GP-BB ist nicht 100 % myokardspezifisch. Daher weist ein Anstieg von GP-BB auf eine myokardiale Ischämie oder einen Myokardinfarkt hin, wenn eine andere Quelle des GP-BB-Anstiegs, insbesondere eine Schädigung des Gehirns als Quelle der GP-BB ausgeschlossen werden kann. Die Ursache der bei anderen Erkrankungen (z. B. Hepatitis, Leberzirrhose, postoperativ) teilweise beobachteten leicht erhöhten GP-BB-Konzentrationen ist bisher nicht geklärt.

Diagnostische Wertigkeit Aufgrund der gegenüber anderen Markern wie z. B. den kardialen Troponinen schlechteren Myokardspezifität und des Fehlens automatisierter Assays hat sich die GP-BB nicht als Ischämie- oder Nekrosemarker in der Diagnostik des akuten Myokardinfarkts etablieren können.

Literatur

Dobric M, Ostojic M, Giga V et al (2015) Glycogen phosphorylase BB in myocardial infarction. Clin Chim Acta 438:107–111

Glykohämoglobin

► **Hämoglobin, glykiertes**

Glykolyse

K. J. Lackner und D. Peetz

Englischer Begriff glycolysis

Definition Anaerober Abbau von ► **Glukose** zu ► **Pyruvat** oder ► **Laktat** unter Gewinnung von 2 Äquivalenten ATP.

Beschreibung Die Glykolyse findet extramitochondrial statt und dient zum einen der anaeroben Energiegewinnung, andererseits stellt sie 3 Kohlenstoffeinheiten für verschiedene Stoffwechselwege einschließlich der aeroben Energiegewinnung bereit. Der erste Schritt der Glykolyse ist die Phosphorylierung der Glukose durch Hexokinase oder in der Leber auch durch Glukokinase (Hexokinase Typ IV). Hier kann eine Regulation im Sinne einer Rückkopplungshemmung stattfinden.

Literatur

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

Glykolysehemmung

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) **Glukoseinhibition**

Englischer Begriff inhibition of glycolysis

Definition In der Analytik von Blutglukose (► **Glukose**) und ► **Laktat** ist die Hemmung der ► **Glykolyse** in der Probe nach der Probengewinnung zur Vermeidung von falsch niedrigen Messwerten für Glukose bzw. falsch hohen für Laktat erforderlich.

Beschreibung Verschiedene Hemmstoffe der Glykolyse werden in Blutentnahmegefäßen (Spritzen, Kapillaren) vorgelegt. Dazu gehören Maleinimid, Natriumfluorid und Natriummonoiodacetat. Es hat sich gezeigt, dass die weit verbreit-

tete Hemmung durch Natriumfluorid insbesondere in den ersten Stunden nach Blutentnahme nicht ausreichend ist, weil Fluorid mit der Enolase nicht den ersten enzymatischen Schritt der Glykolyse hemmt. Dieses Problem kann durch Kombination mit einem sauren Zitratpuffer (pH 5,3–5,9) behoben werden, der zu einer sofortigen, aber nur ca. 10 Stunden anhaltenden Hemmung der Glykolyse führt. Auch Enteiweißung einer Blutprobe (z. B. mit Perchlorsäure) stoppt die Glykolyse vollständig (s. a. ► [Glykolyse-Inhibitoren](#)).

Glykolyse-Inhibitoren

W. G. Guder

Synonym(e) [Glukosestabilisator](#)

Englischer Begriff inhibitor of glycolysis; glucose stabilizer

Definition Hemmstoffe von Teilschritten des Glukosestoffwechsels. Im erweiterten Sinne zählen dazu auch Hemmstoffe des Glukoseeintritts in die Zelle oder der Bindung von ► [Glukose](#) an die Hexokinase.

Beschreibung Zur Stabilisierung der Glukose und Laktat in Blutproben wurden verschiedene Inhibitoren als Zusätze verwendet und empfohlen:

Natriumfluorid (NaF) in einer Konzentration von 4,3 g/L Blut oder 2,5 g/L in Kombination mit Kaliumoxalat als Antikoagulans (► [Antikoagulanzen in vitro](#)) wurde als Stabilisator von Glukose empfohlen und ging in internationale Standards ein. Es wirkt innerhalb der ersten 3 Stunden nach Mischung mit Blut, aber sofort in Kombination mit Citrat zur Senkung des pH-Werts und nach Mischung mit Blut und einem Detergenz, das zur Bildung eines Hämolysats benutzt wird, als Inhibitor der Enolase. Danach hält es die Glukose über mindestens 3 Tage stabil. Diese Kombination wurde auch in die Empfehlungen zur Diagnose des Diabetes mellitus aufgenommen.

Lithiumiodacetat hemmt die Glycerinaldehyddehydrogenase und wirkt so ähnlich wie Fluorid.

Mannose wurde empfohlen, um in Kombination mit einem Glykolysehemmer sofort im Vollblut den Abbau von Glukose zu hemmen. Es hemmt den Eintritt von Glukose in den Stoffwechsel und ist daher rascher wirksam. In einer Konzentration von 2 g/L Blut wirkt es sofort. Die Wirkung hält aber nur 4 Stunden bei Raumtemperatur an, weshalb nur eine Kombination mit einem der ersten beiden Hemmer (+2 g/L NaF) die Abnahme der Glukose optimal hemmt.

Daneben sollten Enteiweißung des Bluts als wirkungsvolle Methode zur Hemmung des Glukoseabbaus erwähnt

werden. Traditionell wurde dazu Trichloressigsäure oder Perchlorsäure verwendet.

Literatur

- Einer G, Zawta B (1991) Präanalytikfeibel, 2. Aufl. Barth, Heidelberg/Leipzig
- Gambino R, Piscitelli J, Achattupathil TA, Therault JL, Andrich RD, Sanfillippo ML, Etienne M (2009) Acidification of blood is superior to sodium fluoride alone as an inhibitor of glycolysis. *Clin Chem* 55:1019–1021
- Liss E, Bechtel S (1990) Improvement of glucose preservation in blood samples. *J Clin Chem Clin Biochem* 28:689–690
- Nauck M, Petermann A, Müller-Wieland D, Kerner W, Müller UA, Landgraf R, Freckmann G, Heinemann L (2017) Definition, Klassifikation und. Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel* 12 (Suppl 2):94–100.

Glykophorine

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

Definition Glykophorine sind Typ-1-Membranproteine („single-pass“), die stark glykosyliert sind. Die Glykophorine A (GPA) und B (GPB) tragen die MNS-Antigene (► [MNS-Blutgruppensystem](#)) und stellen Rezeptoren für Zytokine und Pathogene wie *Plasmodium falciparum* dar. Die Antigene vom ► [Gerbich-\(GE-\)Blutgruppensystem](#) sind auf den Glykophorinen C und D lokalisiert.

Glykoproteide

► [Glykoproteine](#)

Glykoprotein, biliäres

S. Holdenrieder und P. Stieber

Synonym(e) [BGP](#); [CD66a](#)

Englischer Begriff biliary glycoprotein

Definition Das biliäre Glykoprotein ist ein Mitglied der CEA-Familie (► [Carcinoembryonales Antigen](#)), das in 7 verschiedenen Isoformen auftreten kann.

Struktur Bisher wurden 29 kodierende Gene der CEA-Familie beschrieben. 18 verschiedene Proteine werden exprimiert, wovon 7 der CEA-Subgruppe und 11 der „Pregnancy-specific glycoprotein-(PSG-)“Subgruppe angehören.

Das biliäre Glykoprotein ist zusammen mit dem CEA, dem „non-specific cross-reacting antigen“ (NCA) und den sogenannten „CEA gene family members“ (CGM) 1, 2, 6 und 7 ein Mitglied der Zellmembran-assoziierten CEA-Subgruppe. Es kann in 7 verschiedene Isoformen differenziert werden, die jeweils eine Homologie in der N-Region aufweisen.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Das biliäre Glykoprotein zeigt ein weniger selektives Expressionsmuster als CEA und wird von einer Reihe normaler Epithelien des Gastrointestinaltrakts einschließlich Ösophagus, Magen, Duodenum, Jejunum, Ileum, Kolon, Pankreas, Leber und Gallenblase sowie der Niere, Blase, Prostata, Zervix, Endometrium, in Schweiß- und Talgdrüsen, Granulozyten, Lymphozyten und in Endothelzellen einiger Organe gebildet.

Funktion – Pathophysiologie Das biliäre Glykoprotein hat ähnlich wie die anderen CEA-Subgruppenmitglieder zelladhärierende Eigenschaften und ist des Weiteren in der Signaltransduktion bzw. deren Regulation involviert.

Eine veränderte Expression des biliären Glykoproteins findet sich bei malignen Tumoren: Während sie bei Magen-, Bronchial-, Ovarial-, Endometriumkarzinom und bei der akuten lymphoblastischen Leukämie erhöht ist, wird bei kolorektalem und hepatozellulärem Karzinom eine erniedrigte Expression beschrieben.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma, Galle.

Analytik ▶ **Enzymimmunoassay** (EIA), ▶ **Immunradiometrischer Assay** (IRMA).

Indikation Diagnostik und Verlaufskontrolle von Adenokarzinomen (durch CEA ersetzt).

Interpretation Aufgrund des im Vergleich zu CEA weniger selektiven Expressionsmusters wird in Diagnostik und Verlaufskontrolle von Tumorerkrankungen die Bestimmung des biliären Glykoprotein durch das spezifischere CEA ersetzt.

Diagnostische Wertigkeit Diagnostik und Verlaufskontrolle von Adenokarzinomen (durch CEA ersetzt).

Literatur

Hammarström S (1999) The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol* 9:67–81

Glykoprotein, α_1 -saures

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) Orosomukoid

Englischer Begriff α_1 -acid glycoprotein; orosomuroid

Definition In den Hepatozyten synthetisiertes, hochglykosyliertes Serumprotein mit klinischer Bedeutung als früher, empfindlicher und positiver Reaktant der ▶ **Akute-Phase-Reaktion**.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Das in den Hepatozyten synthetisierte Protein besteht aus einer Polypeptidkette mit 181 Aminosäuren, die mit einem Kohlenhydratmassenanteil von etwa 45 % an der Molmasse von 41–43 kDa hochgradig glykosyliert ist. Die starke Glykosylierung durch 5 N-gebundene Glykane trägt zu dem ausgeprägten, durch 3 Gene bedingten, genetischen Polymorphismus und der elektrophoretischen Heterogenität bei und verleiht dem Protein eine hohe negative Ladung, extreme Wasserlöslichkeit und Resistenz gegenüber Säuren und Hitze. Aminosäuresequenzhomologien und partielle immunologische Kreuzreaktivitäten bestehen zum carcinoembryonalen Antigen (CEA; ▶ **Carcinoembryonales Antigen**), zur „epidermal growth factor (EGF)“-Bindungsdomäne des EGF-Rezeptors und zum ▶ **Immunglobulin G**. Es gehört zusammen mit α_1 -Mikroglobulin (▶ **α_1 -Mikroglobulin im Urin**), Retinolbindendem Protein (▶ **Retinol-bindendes Protein**) u. a. zur Lipocalin-Superfamilie (▶ **Lipocaline**) sekretorischer Proteine. Die Halbwertszeit in der Zirkulation beträgt 5 Tage, die Elimination erfolgt über den „klassischen“, durch den Asialoglykoprotein-Rezeptor (Ashwell-Rezeptor) vermittelten Endozytoseweg an Hepatozyten, der spezifisch präterminale Galaktosereste der N-Glykane erkennt, wenn vorher deren terminale Sialinsäurereste enzymatisch entfernt sind.

Funktion – Pathophysiologie Die genauen Funktionen sind noch unbekannt und hängen im Einzelnen von der genetischen Variante und dem Glykosylierungsmuster des Proteins ab:

- Bindung und Inaktivierung basischer, neutraler und lipophiler Substanzen wie Hormone (z. B. Progesteron) und Medikamente (z. B. Propranolol, Chlorpromazin, Kokain, Benzodiazepine)
- Früher und empfindlicher Anstieg in der Akute-Phase-Reaktion mit einer bis zu 3-fachen Konzentrationserhöhung innerhalb von 24–48 Stunden bei akuten Entzündungen
- Hemmung des transvaskulären Transports von Albumin (Permselektivität)

- Immunmodulation, z. B. Potenzierung der Lipopolysaccharid-(LPS-)Wirkung

Die ▶ **Interleukin-6**-vermittelte Stimulation von Expression und Sekretion in den Hepatozyten im Rahmen der Akute-Phase-Reaktion führt zur vermehrten Bindung und Inaktivierung lipophiler Substanzen (was eine veränderte Pharmakokinetik bedingen kann) und möglicherweise zur Suppression der Immunreaktivität. Einschränkungen der glomerulären Filtrationsrate führen zu Retention und Konzentrationsanstieg des glomerulär-filtrierbaren Proteins.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum.

Probenstabilität Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

Analytik Immunologische Methoden:

- ▶ **Immunnephelometrie**
- ▶ **Immunturbidimetrie**
- Radiale Immundiffusion (▶ **Immundiffusion, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans**)

Referenzbereich – Erwachsene 0,55–1,4 g/L (>50 Jahre).

Referenzbereich – Kinder 0–1 Jahr 0,11–1,49 g/L; 2–10 Jahre 0,45–1,48 g/L; 10–50 Jahre 0,45–1,28 g/L.

Indikation

- Diagnose und Verlaufskontrolle akuter Entzündungen und malignen Tumoren
- Ergänzungsuntersuchung beim Einsatz von Haptoglobin zur Hämolysediagnostik mit möglicherweise überlagernder Entzündungsreaktion

Interpretation Als früher und mäßig positiver Reaktant der Akuten-Phase, dessen Anstieg wesentlich geringer (bis zu 3-fach) als der des C-reaktiven Proteins (CRP; ▶ **C-reaktives Protein**) ausfällt, kommt diesem Protein dennoch eine dem CRP ähnliche klinische Bedeutung zu.

In folgender Tabelle werden Ursachen für abnormale Konzentrationen von α_1 -saurem Glykoprotein im Serum zusammengefasst:

Abnahme	Zunahme
Renales Proteinverlustsyndrom	Aktivitätsabhängige Entzündungsprozesse
Nephrotisches Syndrom	Tumoren in Verbindung mit Zellnekrose
Enterales Proteinverlustsyndrom	M. Crohn (oft solitärer und starker
Malnutrition	

(Fortsetzung)

Abnahme	Zunahme
Kachexie	Anstieg)
Schwere Leberparenchymerkrankungen	Abnahme der glomerulären Filtration
Terminale Zirrhose	Beginnende Urämie
Kontrazeptiva, Östrogene (gering)	
Schwangerschaft (nur gering)	

Erniedrigungen sind klinisch nicht relevant und beruhen entweder auf Proteinverlust oder Syntheseinsuffizienz der Leber. Da das Verhalten von ▶ **Haptoglobin** und α_1 -saurem Glykoprotein in der Akute-Phase-Reaktion ähnlich ist, letzteres aber durch Hämolyse nicht beeinflusst wird, kann durch die simultane Bestimmung beider Proteine eine mögliche Kompensation der Haptoglobinniedrigung bei Hämolyse durch überlagernde Entzündung festgestellt werden.

Diagnostische Wertigkeit Vergleichbar dem C-reaktiven Protein, jedoch mit wesentlich geringerer Amplitude und Beeinflussung durch die glomeruläre Filtrationsrate.

Literatur

Van Dijk W, Brinkmann-Van der Linden ECM, Havenaar EC (1998) Glycosylation of α_1 -acid glycoprotein (orosomuroid) in health and disease: occurrence, regulation and possible functional implications. Trends Glycosci Glycotechnol 10:235–245

β_2 -Glykoprotein I

- ▶ **Apolipoprotein H**

Glykoprotein 68

- ▶ **α_1 -Antichymotrypsin**

Glykoprotein-210-Autoantikörper

- ▶ **Autoantikörper gegen Glykoprotein 210**

Glykoproteine

H. Fiedler

Synonym(e) **Glykoproteide**

Englischer Begriff glycoproteins

Definition Glykoproteine (GP) sind co- und meist posttranslational modifizierte Proteine, die über glykosidische Bindungen mit Kohlenhydraten (Glykane) verknüpft sind, die in ihrer Größe von einzelnen Sacchariden über Disaccharide bis zu linearen oder verzweigten Oligosacchariden reichen (► [Glykosylierung](#)).

Beschreibung Die Kohlenhydrate sind an der biologischen Aktivität und Adressierung von Proteinen beteiligt. So verhindert das Fehlen von Mannose-6-phosphat die Aufnahme von Molekülen, wie Hydrolasen, über einen Rezeptor in Lysosomen bzw den Wiedereintritt in die Zelle. Die Zusammensetzung der Kohlenhydratkette entscheidet über den Turnover von Proteinen. Nach Entfernung einer terminalen Sialinsäure wird das Glykoprotein über den Asialoglykoproteinrezeptor von Hepatozyten (sog. Ashwell-Rezeptor) aufgenommen und degradiert.

Glykoproteine und ihre Veränderungen haben Bedeutung für das Immun- und Entzündungsgeschehen, Zell-Zell-Wechselwirkungen, Hormonwirkungen, Rezeptorfunktionen, Wachstum, Differenzierung und onkogene Transformationen.

Glykoproteine sind weit verbreitet:

- Alle Plasmaproteine (außer ► [Albumin](#) und ► [Präalbumin](#))
- ► [Gerinnungsfaktoren](#) und Fibrinolysefaktoren, GP der Thrombozytenmembran, Komplementfaktoren
- Blutgruppensubstanzen (bis zu 85 % Kohlenhydrate), Histokompatibilitäts-Antigene (► [Major Histocompatibility Complex](#))
- Enzyme, wie Amylase, Acetylcholinesterase und ► [Glukoseoxidase](#)
- Transportproteine (► [Coeruloplasmin](#), ► [Transferrin](#))
- Hormone (LH, FSH, HCG, TSH)
- Strukturproteine (Kollagen, Elastin), Kanalproteine, Muzine und Proteoglykane
- Rezeptoren, ► [Glykophorine](#) (verschiedene Blutgruppen)
- Zelladhäsionsproteine, Selektine mit Lektinkomponenten, Nektine und Laminine sowie Komponenten der Glykokalyx (Integrine, Cadherine)

Die diagnostische Nutzung von Glykosylierungsdefekten beschränkt sich derzeit auf ► [Tumormarker](#) und das ► [Carbohydrate-deficient transferrin](#) (Alkoholmissbrauch) sowie auf die ► [CDG-Syndrome](#) (carbohydrate-deficient glycoprotein). Die Wechselwirkung von Kohlenhydraten mit Lektinen (Concanavalin A in SDS-Gelen) verlangsamt die Wanderungsgeschwindigkeit von Glykoproteinen im Vergleich zu nicht glykolysierten Proteinen (isoelektrische Fokussierung). Die Sichtbarmachung von Glykoproteinen auf Gelen bzw.

Blots erfolgt mit Lektinfärbetests. Entscheidende Ergebnisse sind mit Massen und NMR-Spektroskopie möglich geworden.

Literatur

- Brockhausen I, Kuhns W (1997) Glycoproteins and human disease. Springer, Berlin/Heidelberg/New York
- Owens RJ, Nettleship JE (2011) Functional and structural proteomics of glycoproteins. Springer, Wien/New York
- Maverakis E, Kim K, Shimoda M, Gershwin ME, Patel F, Wilken R, Raychaudhuri S, Ruhaak LR, Lebrilla CB (2015) Glycans in the immune system and The Altered Glycan Theory of Autoimmunity: A critical review. *Journal of Autoimmunity* 57:1–13

Glykosaminoglykane

H.-D. Haubeck

Synonym(e) GAG

Englischer Begriff glycosaminoglycans; GAG

Definition Die Glykosaminoglykane ► [Hyaluronan](#), ► [Heparin](#) und [Heparinoide](#), Heparansulfat, Chondroitinsulfat, Dermatansulfat und Keratansulfat sind lineare Polymere, deren Grundstruktur aus repetitiven Disaccharideinheiten besteht.

Beschreibung Glykosaminoglykane (GAG) sind Polysaccharide, die als freie GAG-Ketten (Hyaluronan und Heparin), überwiegend aber kovalent an das Core-Protein der jeweiligen Proteoglykane gebunden, vorkommen (s. a. ► [Mukopolysaccharide](#) und [Glykosaminoglykane](#)). GAG sind lineare Polymere aus einer der folgenden Disaccharideinheiten:

- [Uronsäure-Galaktosamin]_n
- [Galaktose-Glukosamin]_n
- [Uronsäure-Glukosamin]_n

GAG-Ketten sind ein wichtiger Bestandteil der verschiedenen Proteoglykane und prägen deren biochemischen Eigenschaften maßgeblich mit. Die Funktionen der GAG werden bei den einzelnen Proteoglykanen beschrieben.

GAG bzw. Fragmente der GAG entstehen im Rahmen des normalen Turnover und als Degradationsprodukte bei zahlreichen Krankheitsprozessen. Sie lassen sich im Serum nachweisen und werden z. T. in den Urin ausgeschieden. Aufgrund des ubiquitären Vorkommens der meisten GAG kommen nur wenige als spezifische Marker für Diagnose bzw. Verlaufs-

kontrolle von Krankheiten infrage. Hierzu gehört neben dem ► **Hyaluronan**, dessen Serumkonzentration z. B. bei fibrotischen Lebererkrankungen (► **Fibrosekenngößen**) erhöht ist, vor allem das Keratansulfat, dessen Expression weitgehend auf Knorpel und Kornea begrenzt ist, als Marker der Knorpelschädigung bei Gelenkerkrankungen (► **Keratansulfat-Proteoglykane**).

Verschiedene Enzymdefekte können zu einer Störung des Abbaus der verschiedenen GAG, der normalerweise in den Lysosomen stattfindet, führen. Dadurch kommt es, über die Ablagerung der GAG in verschiedenen Organen, zur Ausbildung der Mukopolysaccharidosen.

Siehe auch ► **Heparansulfat-Proteoglykane**, ► **Chondroitinsulfat-Dermatansulfat-Proteoglykane**, ► **Keratansulfat-Proteoglykane**.

Querverweise ► **Mukopolysaccharide und Glykosaminoglykane**

Glykosaminoglykan-Elektrophorese

► **Mukopolysaccharid-Elektrophorese**

Glykosylierung

H. Fiedler

Englischer Begriff glycosylation

Definition Enzymatische Verknüpfung der glykosidischen Halbacetal-Hydroxylgruppen von Kohlenhydraten mit Hydroxyl- oder Stickstoffgruppen von Kohlenhydraten, Alkoholen, Phenolen, Pyrimidin- und Purinbasen, Lipiden und besonders von Proteinen (► **Glykoproteine**). Nicht zu verwechseln mit der nicht-enzymatischen Glykierung („glycation“) (► **Glykierung, nichtenzymatisch**).

Beschreibung Die Glykosylierung von Proteinen erfolgt co- und meist posttranslational im endoplasmatischen Retikulum (ER) und teilweise im Golgi-Komplex (besonders bei *O*-Glykosiden). Die Bildung von *O*-Glykosiden erfolgt an Serin und Threonin beziehungsweise im Kollagen an Hydroxyprolin und Hydroxylysin. Die Kohlenhydrate (Glukose, Mannose, Galaktose, Fukose, *N*-Azetylglukosamin, *N*-Azetylneuraminsäure) müssen in Nukleosiddiphosphat-aktivierter Form vorliegen und werden durch spezifische Glykosyltransferasen übertragen.

Bei der *N*-Glykosylierung werden zunächst 2 UDP-*N*-Azetylglukosamine an das membranständige Dolicholphosphat geknüpft und um bis zu 9 Mannose- und 3 Glukosereste erweitert. Die gesamte Kohlenhydratkette wird in einem Schritt auf einen spezifischen Asparaginyrest (Asn-X-Ser/Thr) übertragen. Beim weiteren Durchlauf durch das ER und später im Golgi-Apparat werden einige Kohlenhydrate wieder entfernt („trimmen“, Processing) und andere, wie *N*-Azetylneuraminsäure, dafür angeheftet. Die *N*-Glykoside spielen mit Calreticulin und Calnexin im ER eine wichtige Rolle bei der Qualitätskontrolle der ► **Proteinfaltung**.

Glykosylierung ist die häufigste Proteinmodifikation (► **Modifikation, posttranslationale**) und kann zur Bildung unterschiedlicher Molekülstrukturen und Funktionen führen. Glykosylierungsdefekte haben verschiedene Folgen:

- Fehlfaltungen und Fehllokalisationen der Glykoproteine.
- Änderung des Ladungszustandes (Entfernung der Sialinsäure), der Löslichkeit und der Stabilität.
- Änderung der Zell-Zell-Adhäsion mittels der Lektine, besonders der Selektine auf den Endothelien.
- „Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome“ (► **CDG**). Über 40 kongenitale Glykosylierungsdefekte sind bisher bekannt, viele betreffen das Nervensystem (Ganglioside, Globoside), wie Krabbe-, Tay-Sachs-, Fabry- und Niemann-Pick-Krankheit.

Glykosyltransferasen A und B

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

Synonym(e) **A-Transferase**; **B-Transferase**; **Blutgruppen-transferasen**

Englischer Begriff blood group glycosyltransferases; A transferase; B transferase

Definition Glykosyltransferasen, die die Addition des endständigen Zuckers der antigenen Kohlenhydratstrukturen der Blutgruppen A, B und AB katalysieren.

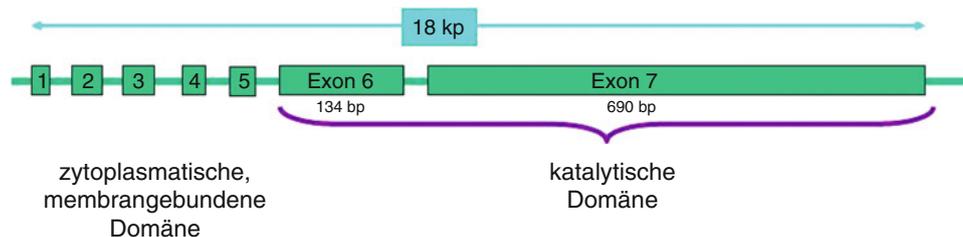
Beschreibung Die A- und B-Glykosyltransferasen sind Enzyme, die die Addition des terminalen *N*-Acetyl-Galaktosamin- oder Galaktoserests auf erythrozytäre Kohlenhydratstrukturen katalysieren, was die phänotypische Ausprägung der AB0-Blutgruppen bewirkt. Gegen diese endständigen Kohlenhydratstrukturen werden angesichts ihrer ubiquitären Verbreitung bei Bakterien innerhalb der ersten Lebensmonate

Antikörper (► [Isoagglutinine](#)) gebildet, sofern die jeweilige Kohlenhydratstruktur nicht auf den eigenen Erythrozyten präsent ist. Das ► [AB0-Blutgruppensystem](#) ist eine Folge von Polymorphismen dieser komplexen Kohlenhydratstrukturen, die auf erythrozytären Glykoproteinen und Glykolipiden vorhanden sind und durch spezifische Glykosyltransferasen synthetisiert werden. Die Synthese der terminalen immunodominanten Zucker erfolgt durch die A- und B-Transferasen, die durch 2 funktionale Allele eines einzigen Gens kodiert werden. Mutationen in diesem AB0-Gen führen zu Glykosyltransferasen mit einer veränderten Substratspezifität, weshalb entweder N-Acetyl-Galaktosamin oder Galaktose auf die ► [H-Substanz](#) Fukose- α -1,2-Galaktose transferiert wird. Das A-Allel kodiert somit für eine UDP-N-Acetyl-Galaktosamin:Fukose- α -1,2-Galaktose- α -1,3-N-Acetyl-D-Galaktosaminyltransferase (A-Transferase), während das B-Allel für die UDP-N-Acetyl-Galaktose:Fukose- α -1,2-Galaktose- α -1,3-N-Acetyl-D-Galaktosyltransferase (B-Transferase) kodiert. Das 0-Allel bei der Blutgruppe 0 ist ein nichtfunktionales Allel, welches für kein aktives Enzym kodiert, sodass folglich die H-Substanz nicht modifiziert wird. Das AB0-Gen ist auf Chromosom 9q34 lokalisiert, weist eine Länge von 18 kb auf und besteht aus 7 Exons. Die Exonlängen variieren zwischen 28 und 1062 Basenpaaren, wobei die Exons 6 und 7 die größten Exons darstellen und den größten Teil der Aminosäuresequenz der Glykosyltransferasen kodieren (s. folgende Abb. 1).

Die Mutationen und Deletionen im AB0-Gen, die für die veränderte Substratspezifität der B-Transferasen und für den Funktionsverlust der O-Transferase verantwortlich sind, finden sich primär in diesen beiden Exons. So ist die Deletion eines Guaninrests an Position 261 die häufigste Veränderung bei Allelen von Trägern der Blutgruppe 0 (s. folgende Abb. 2).

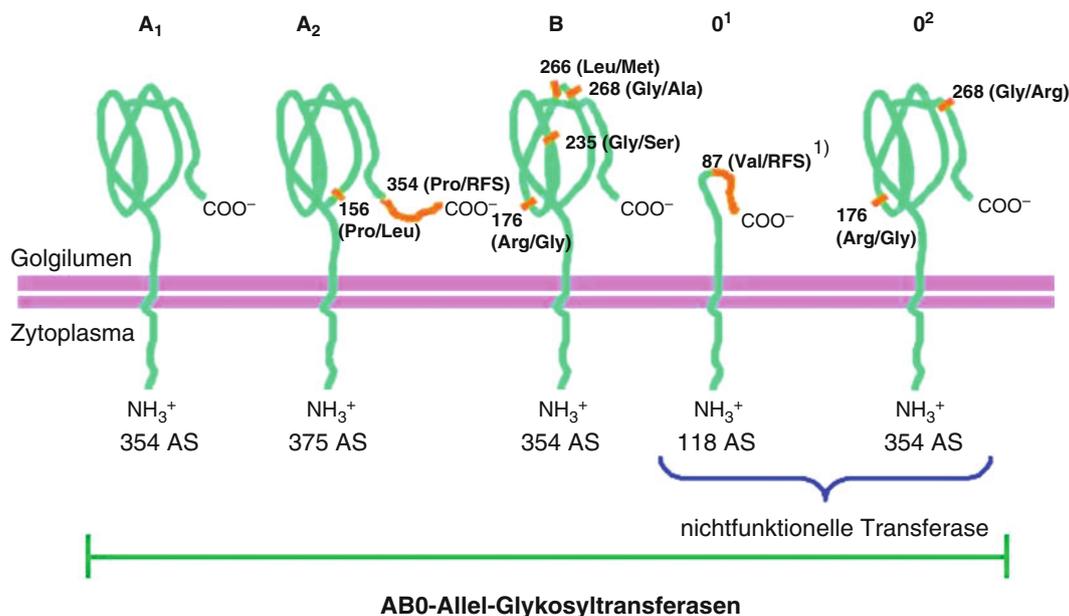
Diese Deletion (Allel 01) führt bei der Proteinbiosynthese zu einem vorzeitigen Stoppsignal und zu einem Abbruch der Synthese des Enzyms. Das entstehende Proteinfragment weist keine katalytische Aktivität auf und wird rasch eliminiert. Es existieren aber auch weitere Allele (z. B. Allel

02 oder 03), die Missense-Mutationen tragen, welche zur Substitution von für die katalytische Aktivität essenziellen Aminosäuren im Glykosyltransferaseprotein führen. Somit wird eine inaktive Transferase gebildet, die nicht in der Lage ist, die H-Substanz zu modifizieren. 7 Nukleotidaustausche unterscheiden die für die A- bzw. B-Transferase kodierenden Allele, von denen die erste im Exon 6 an der Nukleotidposition 297 lokalisiert ist, während die anderen 6 Substitutionen sich im Exon 7 befinden. Diese Polymorphismen resultieren in 4 Aminosäureaustausche, in denen sich die A- und die B-Transferasen voneinander unterscheiden. Die kürzlich erfolgte Aufklärung der Röntgenkristallstruktur der A- und B-Transferasen konnte zeigen, dass hierbei der Austausch von Leucin gegen Methionin (L266M) an Aminosäureposition 266 und die Substitution von Glycin gegen Alanin (G268A) funktional von besonderer Bedeutung sind, da sich diese Aminosäuren im Bereich des aktiven Zentrums des Enzyms befinden und für den Wechsel der Substratspezifität der A- und der B-Transferase verantwortlich sind. Der Bereich im katalytisch aktiven Zentrum des Enzyms, in dem die Substratbindung erfolgt, wird durch die beiden Aminosäureaustausche verkleinert, wodurch bei der B-Transferase statt UDP-N-Acetylgalaktosamin nur der kleinere UDP-Zucker UDP-Galaktose gebunden und auf den Galaktoserest der H-Substanz transferiert wird. Mittlerweile konnte eine Vielzahl von Allelen identifiziert werden, die unterschiedlichste Mutationen aufweisen und für Transferasen mit A- oder B-Spezifität oder inaktive Proteine bei Blutgruppe 0 kodieren. Die Expression der AB0-Transferasen ist nicht auf Erythrozyten beschränkt, sondern erfolgt universell in sehr vielen epithelialen und endothelialen Zellen. Das Expressionsniveau kann hierbei entwicklungs- und differenzierungsspezifische Unterschiede aufweisen, wobei eine starke Expression bei einigen malignen Zelltypen gefunden wird. Die Bedeutung der AB0-Kohlenhydratstrukturen für den Organismus ist noch nicht endgültig geklärt, jedoch scheint es bei Trägern des Null-Phänotyps (► [Null-Phänotyp im Blutgruppensystem](#)) keine apparenten Veränderungen zu geben.



Glykosyltransferasen A und B, Abb. 1 Exon-Intron-Struktur des AB0-Gens. Die katalytische Domäne der Glykosyltransferasen A bzw. B wird von den Exons 6 und 7 kodiert. Nukleotidaustausche in diesen Exons sind für die veränderte Substratspezifität der A- und B-Transferasen verantwortlich, die zur Synthese der A-Substanz, die

als terminalen Zucker ein N-Acetyl-Galaktosamin trägt, oder der B-Substanz mit einer terminalen Galaktose führt. Bei Blutgruppe O wird keine aktive Glykosyltransferase exprimiert, meist aufgrund von Nonsense-Mutationen im AB0-Gen



Glykosyltransferasen A und B, Abb. 2 Topologie der AB0-Glykosyltransferasen und Kennzeichnung der Mutationen, die zu den veränderten Substratspezifitäten bei den A- und B-Transferasen sowie zu

den enzymatisch inaktiven Proteinen bei der Blutgruppe 0 führen. *RFS*, reading frameshift (Wechsel des Leserasters durch Nukleotidinsertion oder -deletion führt zu einer divergenten Aminosäuresequenz)

Es gibt jedoch auch einige Untersuchungen, die eine Assoziation der Blutgruppe 0 mit einem erhöhten Risiko für *Helicobacter-pylori*-Infektionen und eine um 25 % reduzierte Konzentration an ▶ **Von-Willebrand-Faktor**, einem an der Blutgerinnung beteiligten Glykoprotein, zeigen. Die Relevanz dieser Befunde ist derzeit allerdings noch unklar. Von höchster medizinischer Relevanz sind die AB0-Blutgruppen bei Transfusionen und der Bereitstellung kompatibler Blutprodukte, da eine AB0-inkompatible Transfusion zu vital bedrohlichen Komplikationen beim Empfänger führt.

Literatur

- Chester MA, Olsson ML (2001) The AB0 blood group gene: a locus of considerable genetic diversity. *Trans Med Rev* 15:177–200
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
 Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (2003) *Transfusionsmedizin*. Springer, Berlin/Heidelberg/New York
 Müller TH, Hallensleben M, Schunter F, Blasczyk R (2001) Molekulargenetische Blutgruppendiagnostik. *Deutsch Ärzteblatt* 98:B267–B272

Glypicane

H.-D. Haubeck

Synonym(e) **Cerebroglycan**

Englischer Begriff glypicans

Definition Glypicane bilden eine Familie von Zellmembran-assoziierten Heparansulfat-Proteoglykanen (▶ **Heparansulfat-Proteoglykane**), die durch einen Glykosyl-Phosphatidyl-Inositol-Anker in der Zellmembran verankert sind.

Beschreibung Glypicane und ▶ **Syndecane** bilden die beiden wichtigsten Familien von Heparansulfat-Proteoglykanen (▶ **Heparansulfat-Proteoglykane**), die auf der Oberfläche zahlreicher Zellen zumeist in hoher Dichte exprimiert werden. Glypicane und Syndecane sind an zahlreichen wichtigen biologischen Prozessen, wie der Kontrolle von Zellproliferation und Differenzierung, von Tumorerkrankungen und Metastasierung, aber auch der Kontrolle des Gerinnungssystems, beteiligt (▶ **Syndecane**). Die Familie der Glypicane umfasst z. Zt. 6 Mitglieder (Glypican-1 bis Glypican-6) mit einer Core-Proteinmasse von ca. 69 kDa, die jeweils durch einen Glycosyl-Phosphatidyl-Inositol-(GPI)-Anker in der Zellmembran verankert sind. Die Struktur der Glypicane unterscheidet sich deutlich von der der Syndecane. Während Syndecane ein gestrecktes Core-Protein besitzen, weisen die Glypicane in der extrazellulären Domäne jeweils 14 hochkonservierte Cysteinreste auf, die über Disulfidbrücken eine kompakte globuläre Struktur des Core-Proteins bedingen. Dies und die Position der Bindungstellen für die Heparansulfatketten, die bei den Glypicanen dicht an der Zelloberfläche und bei Syndecanen sehr weit außen liegen, sprechen für unterschiedliche Funktionen von Syndecanen und Glypicanen, die z. T. von den gleichen Zellen exprimiert werden.

Die Funktionen der einzelnen Glypicane sind erst teilweise bekannt. Beim Glypican-3 spricht der Phänotyp der

Glypican-3-defizienten (knock-out) Maus für eine wichtige Rolle von Glypican-3 bei der Kontrolle von Wachstum und Differenzierung. Glypican-3-defiziente Mäuse, von denen ein Teil bereits perinatal ver stirbt, zeigen einen Riesenwuchs, zystische und dysplastische Nierenveränderungen und Störungen der Lungenentwicklung. Patienten mit dem x-chromosomal vererbten Simpson-Golabi-Bemel-Syndrome, die Mutationen im Glypican-3-Gen aufweisen, zeigen mit Riesenwuchs, Nierenveränderungen etc. ähnliche Symptome.

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Glypican-3 als Tumormarker beim hepatozellulären Leberkarzinom geeignet ist. Für die Messung der Serumkonzentration der einzelnen löslichen Glypicane steht ein kommerzieller Immunoassay zur Verfügung.

Literatur

Hippo Y, Watanabe K, Watanabe A et al (2004) Identification of soluble NH2-terminal fragment of glypican-3 as a serological marker for early-stage of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 64:2418–2423

(D,L)-Glyzerat

► [Glyzerinsäure](#)

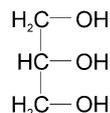
Glyzerin, freies

K. J. Lackner und D. Peetz

Englischer Begriff glycerol

Definition Propanabkömmling mit 3 Hydroxygruppen.

Struktur $C_3H_8O_3$. Strukturformel:



Molmasse 92,09 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Glyzerin ist ein zentrales Molekül des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels. Es ist Bestandteil von Triglyzeriden (s. ► [Triglyzeride](#)) und Phospholipiden (s. ► [Phospholipide](#)). Im Blut kommen

geringe Mengen freien Glyzerins vor, die diagnostisch keine Bedeutung erlangt haben, bei der Bestimmung von Triglyzeriden aber stören können.

Literatur

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

Glyzerinsäure

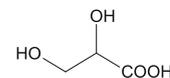
G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans und A. Schulze

Synonym(e) (D,L)-Glyzerat; 2-Hydroxymilchsäure

Englischer Begriff D-, L-glyceric acid

Definition Die chiralen Dihydroxycarbonsäuren entstehen in den Stoffwechselwegen von Fruktose, Glukose und Serin.

Struktur $C_3H_6O_4$; Strukturformel:



Molmasse 106,08 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination

- 3-Hydroxypyruvat, das zum einen aus 3-Phosphoglyzerat, einem Intermediat des Fruktose/Glukose-Katabolismus, oder als Transaminierungsprodukt aus L-Serin gebildet werden kann, wird primär durch die D-Glyzerat-Dehydrogenase zu D-Glyzerinsäure umgewandelt. Dieses Enzym weist auch Glyoxylatreduktaseaktivität auf.
- Im Fruktosestoffwechsel wird D-Glyzerinsäure aus D-Glyzerinaldehyd, dem Aldolaseprodukt des Fruktose-1-Phosphats gebildet.
- D-Glyzerinsäure wird über die 2-Phosphoglyzerinsäure in Pyruvat umgewandelt und z. B. in die Glukoneogenese eingeschleust.

Glyzerinsäure verteilt sich in allen Körperflüssigkeiten und wird renal effizient ausgeschieden.

Funktion – Pathophysiologie

- Bei einem Defekt der D-Glyzerat-Dehydrogenase/Glyoxylat-Reduktase kommt es zur vermehrten Bildung von L-Glyzerinsäure aus Hydroxypyruvat durch die Laktatdehydrogenase (L-Glyzerinazidurie; primäre Hyperoxalurie Typ II).

- Die vermehrte Ausscheidung der D-Glyzerinsäure, die im Fall einer D-Glyzerinazidurie auftritt, wird auf einen Defekt des Folgeenzymes, der D-Glyzerat-Kinase, zurückgeführt. Dabei ist die Überführung der D-Glyzerinsäure in 2-Phosphoglyzerinsäure gestört.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Urin, Serum.

Analytik

- Durch ► [Flüssig-Flüssig-Extraktion](#) im sauren Medium mittels Ethylacetat oder Diethylether
- Mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (► [GC-MS](#)) als Tri-Trimethylsilylester

Retentionsindex RI: 1342

M+ (m/z): 322

Quant Ion (m/z): 189

Conf. Ion (m/z): 292

Die Ermittlung der spezifischen Konfiguration erfolgt durch Kapillargaschromatographie der *O*-acetylierten (-) Mentylester.

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

Referenzbereich – Kinder 0–9 mmol/mol Kreatinin, D-Glyzerinsäure ist nicht nachweisbar.
Pathologischer Bereich:

- 10.000–20.000 mmol/mol Kreatinin (D-Glyzerinsäure)
- 150–450 mmol/mol Kreatinin (L-Glyzerinsäure)

Indikation Rezidivierende Nierensteine und/oder Nephrokalzinose, metabolische Azidose, psychomotorische Retardierung.

Interpretation Erhöhte Werte der Glyzerinsäure weisen auf eine D-Glyzerinazidurie oder eine L-Glyzerinazidurie (primäre Hyperoxalurie Typ II) hin. Da es sich um 2 phänotypisch verschiedene Stoffwechselerkrankungen handelt, ist für eine genaue Diagnose die Bestimmung der absoluten Konfiguration notwendig. Die beiden Formen der Glyzerinazidurien lassen sich über das Profil der organischen Säuren im Urin differenzieren. Während bei der D-Glyzerinazidurie nur die D-Glyzerinsäure als pathologischer Metabolit auftritt, wird im Fall einer L-Glyzerinazidurie (primäre Hyperoxalurie Typ II) die L-Glyzerinsäure von weiteren Metaboliten wie Oxalsäure und Glykolsäure begleitet.

Diagnostische Wertigkeit Massive Erhöhungen der L-Glyzerinazidurie sind als pathognomonisch für die primäre

Hyperoxalurie Typ II einzustufen, ebenso wie Erhöhungen der D-Glyzerinazidurie für die D-Glyzerinazidurie.

Literatur

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

Glyzin

A. C. Sewell

Englischer Begriff glycine

Definition Die kleinste und einfachste proteogene Aminosäure. Der Name leitet sich vom süßen Geschmack reinen Glyzins ab (griech.: glukus = süß).

Struktur ► [Aminosäuren](#).

Molmasse 75,07 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Glyzin ist nicht essenziell und entsteht aus ► [Serin](#) durch Einwirkung der Serinhydroxymethyltransferase, ein Enzym, das Tetrahydrofolat (BH₄; siehe ► [Folsäure](#)) als Kofaktor benötigt. Der Glyzinabbau erfolgt durch das in der Leber vorhandene Glycine-Cleavage-Enzym.

Pathophysiologie Glyzin ist Baustein verschiedener Proteine, insbesondere der ► [Kollagene](#). Weiterhin ist es Ausgangsstoff in der Synthese von ► [Porphyrine](#) und ► [Purine](#). Glyzin ist ein ► [Neurotransmitter](#) mit inhibitorischen Eigenschaften.

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

Analytik ► [Aminosäuren](#).

Referenzbereich ► [Aminosäuren](#).

Indikation Nicht ketotische Hyperglyzinämie.

Diagnostische Wertigkeit Erhöhte Plasma- und Liquorkonzentrationen sind charakteristisch für die nicht ketotische Hyperglyzinämie. Patienten unter ► [Valproinsäure](#)-Therapie scheiden erhöhte Glycinmengen im Urin aus. Der Nachweis spezifischer Glyzinkonjugate ist Hinweis für bestimmte Organacidurien.

Literatur

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

GMA

- ▶ [Autoantikörper gegen Granulozytenmembran](#)

GM1-Antikörper, GM2-Antikörper

- ▶ [Autoantikörper gegen Ganglioside](#)

GM-CSF

H. Baum

Synonym(e) [Kolonie-stimulierender Faktor](#) [Granulozyt/Monozyt](#)

Englischer Begriff colony-stimulating factor granulocyte-monocyte

Definition Hämatologischer Wachstumsfaktor, der die Proliferation hämatologischer Vorläuferzellen und deren Ausdifferenzierung zu Granulozyten und Makrophagen stimuliert.

Beschreibung GM-CSF ist ein Glykoprotein mit einer Molmasse von 22 kDa, ist auf dem Chromosom 5 lokalisiert und wird überwiegend von T-Lymphozyten, Endothelzellen und Fibroblasten synthetisiert. In vitro stimuliert GM-CSF die Formation von Kolonien mit granulozytären oder monozytären Eigenschaften. In vivo stimuliert dieser Faktor die Produktion und Ausdifferenzierung der hämatopoetischen Vorläuferzellen zu CFU-GM und CFU-Eo und weiter zu den reifen Formen. Darüber hinaus ist GM-CSF ein potenter Aktivator der neutrophilen und eosinophilen Granulozyten.

Literatur

- Sieff CA (1987) Hematopoietic growth factors. J Clin Invest 79:1549–1557

Gmelin-Probe

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [Bilirubinnachweis nach Gmelin](#); [Gmelin-Test](#); [Rosenbach-Gmelin-Test](#)

Englischer Begriff Gmelin test

Definition Heute obsoleter, qualitativer Nachweis von ▶ [Bilirubin](#) im Urin.

Beschreibung Der Chemiker Leopold Gmelin (1788–1853) und der deutsche Arzt Ottomar Rosenbach (1851–1907) entwickelten eine Nachweisreaktion von Gallenflüssigkeit (Bilirubin) im Urin, der folgendes Vorgehen zugrunde liegt. Bei der Überschichtung von Urin mit etwa dem gleichen Volumen konzentrierter Salpetersäure bildet sich bei Anwesenheit von Bilirubin an der Berührungsstelle der Flüssigkeiten ein smaragdgrüner Ring. Der Test ist heute nicht mehr im Gebrauch und dem ▶ [Fouchet-Test](#) an Empfindlichkeit unterlegen.

Literatur

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

Gmelin-Test

- ▶ [Gmelin-Probe](#)

GM1-β-Galaktosidase

- ▶ [β-Galaktosidase](#)

GMP

- ▶ [Gute Herstellerpraxis](#)

GM-Test

- ▶ [Galaktomannan-Test](#)

GN-AChR-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen ganglionische Acetylcholinrezeptoren

GN-AChR-Autoantikörper

- ▶ Autoantikörper gegen ganglionische Acetylcholinrezeptoren

GnRH

- ▶ Gonadotropin-Releasing-Hormon

GnRH-Test

M. Bidlingmaier

Synonym(e) Gonadotropin-Releasing-Hormon-Test

Englischer Begriff GnRH stimulation test

Definition Stimulationstest unter Verwendung des hypothalamischen Releasing-Hormons zur Überprüfung der Funktion der gonadotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens.

Durchführung Legen einer Verweilkanüle, Offenhalten durch langsame Infusion von Kochsalzlösung. Basale Blutentnahmen zur Bestimmung der Gonadotropine ▶ [Luteinisierendes Hormon \(LH\)](#) und ▶ [Follikelstimulierendes Hormon \(FSH\)](#) unmittelbar vor Testbeginn (0 Minuten). Langsame intravenöse Gabe von 100 µg GnRH (60 µg/m² Körperoberfläche bei Kindern). Weitere Blutentnahme zur Bestimmung der Gonadotropine nach 30 Minuten.

Es gibt alternative Protokolle mit mehr Blutentnahmen, da die Sekretionsmaxima von LH früher erreicht werden als von FSH. Auch wird in manchen Zentren bei negativem Testergebnis eine wiederholte Gabe von GnRH über 36 Stunden mit nachfolgender Bestimmung von LH und FSH durchgeführt. Dieser Langtest soll hinsichtlich Spezifität und Sensitivität dem Kurztest überlegen sein.

Struktur ▶ [Follikelstimulierendes Hormon](#), ▶ [Luteinisierendes Hormon](#).

Molmasse ▶ [Follikelstimulierendes Hormon](#), ▶ [Luteinisierendes Hormon](#).

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination ▶ [Follikelstimulierendes Hormon](#), ▶ [Luteinisierendes Hormon](#).

Halbwertszeit ▶ [Follikelstimulierendes Hormon](#), ▶ [Luteinisierendes Hormon](#).

Pathophysiologie Physiologischerweise wird die Sekretion der Gonadotropine durch die Hypophyse durch die pulsatile GnRH-Stimulation aus dem Hypothalamus reguliert. Die Stimulierbarkeit der Achse reift über die Kindheit und ist bei GnRH-Rezeptordefekten oder bei Hypophyseninsuffizienz der gonadotropen Zellen aufgehoben oder abgeschwächt.

Untersuchungsmaterial ▶ [Follikelstimulierendes Hormon](#), ▶ [Luteinisierendes Hormon](#).

Präanalytik ▶ [Follikelstimulierendes Hormon](#), ▶ [Luteinisierendes Hormon](#).

Analytik ▶ [Follikelstimulierendes Hormon](#), ▶ [Luteinisierendes Hormon](#).

Probenstabilität ▶ [Follikelstimulierendes Hormon](#), ▶ [Luteinisierendes Hormon](#).

Konventionelle Einheit ▶ [Follikelstimulierendes Hormon](#), ▶ [Luteinisierendes Hormon](#).

Internationale Einheit ▶ [Follikelstimulierendes Hormon](#), ▶ [Luteinisierendes Hormon](#).

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit ▶ [Follikelstimulierendes Hormon](#), ▶ [Luteinisierendes Hormon](#).

Referenzbereich – Erwachsene Referenzbereiche sind stark vom verwendeten Assay für LH bzw. FSH abhängig!

Männer: Es wird ein Anstieg des LH-Wertes gegenüber dem Basalwert um das 2- bis 4-Fache erwartet, FSH steigt normalerweise mindestens auf das 2-Fache des Basalwertes.

Frauen: Eine gonadotrope Insuffizienz gilt als ausgeschlossen, wenn LH- und FSH-Konzentrationen auf mehr als das 3-Fache der Basalwerte ansteigen. Es zeigt sich eine Zyklusabhängigkeit, der Anstieg ist in der Lutealphase 2- bis 4-fach, während der Ovulation 4- bis 10-fach und in der Follikelphase 3- bis 8-fach.

Referenzbereich – Kinder Jungen (LH/FSH in IU/L):

Pubertätsstadium	LH basal	LH stimuliert	FSH basal	FSH stimuliert
1 (2–9 Jahre)	<0,30–2,50	1,30–3,80	<0,50–2,20	2,60–6,30
1 (>9 Jahre)	<0,30–1,70	2,20–21,2	<0,50–2,50	3,50–6,90
2	<0,30–1,70	3,30–18,9	<0,50–4,30	3,10–5,90
3	0,40–5,70	6,30–18,4	2,70–4,40	4,30–7,80
4	1,20–3,40	12,2–29,4	3,00–5,20	4,90–9,60
5	0,30–4,80	12,2–19,9	0,30–8,50	4,50–10,4

Mädchen (LH/FSH in IU/L):

Pubertätsstadium	LH 0 min	LH 30 min	FSH 0 min	FSH 30 min
1 (2–9 Jahre)	<0,30–0,50	1,60–5,30	<0,50–3,20	6,80–16,2
1 (>9 Jahre)	<0,30–2,00	1,60–11,3	<1,30–6,60	7,40–15,5
2	<0,30–1,20	3,30–17,4	<1,60–7,30	5,60–16,3
3	0,70–4,70	4,40–23,1	3,90–7,00	8,10–14,8
4	1,10–3,70	4,40–33,2	3,10–8,10	7,30–15,8
5	1,10–7,40	10,4–34,4	3,30–10,3	7,00–18,0

Indikation

- Differenzialdiagnose des Hypogonadismus (hypothalamisch- und hypophysär-bedingte Formen)
- Differenzierung zwischen konstitutioneller Entwicklungsverzögerung und hypogonadotropem Hypogonadismus
- Überprüfung der Hypophysenfunktion bei Hypophysentumoren, nach Hirntraumen oder nach Operation

Bei basal bereits erhöhten Konzentrationen von LH und FSH ist der Test normalerweise nicht indiziert. Außerdem ist die Durchführung unter hormoneller Kontrazeption und bei Therapie mit Sexualhormonen oder GnRH-Analoga nicht sinnvoll.

Interpretation S. Referenzbereich. Ein alters- und geschlechtsentsprechend normaler Anstieg von LH und FSH schließt eine gonadotrope Insuffizienz aus.

Bei prämenopausalen Frauen ist die Zyklusabhängigkeit zu beachten, bei Kindern und Jugendlichen die Altersabhängigkeit. Die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse unterliegt einer Reifung, die Stimulierbarkeit der LH-Sekretion durch GnRH nimmt z. B. bei Knaben jenseits eines Knochenalters von 10–11 Jahren deutlich zu.

Diagnostische Wertigkeit Der GnRH-Test ist einer der wichtigsten Tests in der Differenzialdiagnose des Hypogonadismus (Unterscheidung primärer, sekundärer und tertiärer Formen). In der Unterscheidung von konstitutioneller Entwicklungsverzögerung und hypogonadotropem Hypogonadismus hat der Kurztest Limitationen bezüglich Spezifität und Sensitivität. Eine mögliche Verbesserung der Trennschärfe durch den 36-Stunden-Test wurde berichtet. Aufgrund des logistischen Aufwands und der Invasivität wird er jedoch nur an wenigen Zentren durchgeführt. Außerdem lie-

gen die meisten Daten zu Jungen vor, die Studienlage bei Mädchen ist hier schlechter. Auch werden teilweise synthetische Analoga mit stärkerer Wirkung und längerer Wirkdauer eingesetzt (z. B. Nafarelin, Triptorelin), wobei ggf. andere Referenzbereiche anzuwenden sind.

Literatur

- Harrington J, Palmert MR (2012) Clinical review: distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab* 97(9):3056–3067
- Partsch CJ, Hümmelink R, Sippell WG (1990) Reference ranges of lutropin and follitropin in the luliberin test in prepubertal and pubertal children using a monoclonal immunoradiometric assay. *J Clin Chem Clin Biochem* 28(1):49–52

Golay-Säulen

- ▶ [Kapillar-Gaschromatographie](#)

Gold

D. Meißner und T. Arndt

Englischer Begriff gold

Definition Gold (chemisches Symbol: Au) gehört zu den Edelmetallen mit der Ordnungszahl 79 und der relativen Atommasse von 196,97.

Beschreibung Gold hat keine physiologische Bedeutung. Es ist chemisch weitgehend inert und wird als Grundmetall von Dentallegierungen verwendet. Therapeutisch werden Gold (I)-Thiolverbindungen als Triethylphosphingoldthioglucose-tetraacetat (Auranofin) oder als Natrium-Aurothiomalat bei chronischer Polyarthrit, seltener bei Psoriasisarthrit oder bei M. Bechterew eingesetzt, wobei ersteres oral und letzteres parenteral angewendet wird. Man nimmt an, dass der therapeutische Effekt u. a. auf der toxischen Wirkung auf Lymphozyten, Plasmazellen und Phagozyten beruht. Wegen der erheblichen Nebenwirkungen ist eine strenge Therapieüberwachung notwendig. Auf die Messung der Goldkonzentration im Blut oder Urin kann jenseits einer Hochdosistherapie verzichtet werden. Gold kann allergische Reaktionen hervorrufen. Radioaktive Goldisotope werden in der Nuklearmedizin verwendet.

Gesunde, unbehandelte Personen haben extrem niedrige Goldkonzentrationen im Blut, wobei die Literaturangaben

stark streuen, z. B. für Serum und Plasma von 0,08 µg/L bis <1 µg/L (Ishida und Orimo 1994).

Literatur

- Ishida K, Orimo H (1994) Gold. In: Seiler HG, Sigel A, Sigel H (Hrsg) Handbook on metals an clinical and analytical chemistry. Marcel Dekker, New York
- Schümann K, Hunder G, Adam O (2002) Gold. In: Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K (Hrsg) Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York, S 242–244

Goldstandard

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

Englischer Begriff gold standard

Definition Der Goldstandard eines diagnostischen Tests (► [Test, diagnostischer](#)) ist ein Testverfahren, das die korrekte Diagnose angibt.

Beschreibung Die Definition impliziert, dass der Goldstandard ein valides und akkurates diagnostisches Testverfahren (► [Validität, diagnostische](#)) ist. In praktischen Situationen zeichnet sich ein Goldstandard selten durch eine 100 %ige diagnostische Accuracy (► [Accuracy, diagnostische](#)) aus. Üblicherweise handelt es sich um die beste diagnostische Methode entsprechend der Lehrmeinung. Vergleicht man einen neuen Test mit einem Goldstandard, so ist zu beachten, dass sich die Bewertung der diagnostischen Accuracy des neuen Tests an derjenigen des Goldstandards orientiert. Dies kann bedeuten, dass ein vermeintlich besserer neuer Test verworfen wird, weil er gegenüber dem schlechteren Goldstandard eine geringere diagnostische Accuracy aufweist.

Literatur

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

Gomori-Färbung

H. Baum

Synonym(e) Silberimprägnierung nach Gomori; Versilberung

Englischer Begriff Gomori's silver stain

Definition Färbemethode zum Nachweis argentaffiner Strukturen in histologischen Präparaten.

Physikalisch-chemisches Prinzip Das histologische Präparat wird mit Kaliumpermanganat oxidiert und mit Kaliummetabisulfat wieder entfärbt. Anschließend wird das Präparat mit Eisenammoniumsulfat inkubiert, um die Empfindlichkeit zu steigern. Daran schließt sich die Imprägnierung mit einer ammoniakalischen Silbernitratlösung, die Reduktion des Silbers und eine Färbung mit Goldchlorid an. Dabei wird nur von den sensibilisierten Retikulumfasern das Silber gebunden und in den metallischen Zustand überführt. Das nicht reduzierte Silber wird mit Natriumthiosulfat entfernt.

Einsatzgebiet Nachweis von retikulären Fasern.

Untersuchungsmaterial Histologisches Schnittpräparat, meist in Paraffin eingebettet.

Spezifität Methode ist spezifisch für retikuläre Fasern.

Fehlermöglichkeit Inkubationszeiten müssen genau eingehalten werden.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Die Methode ist anspruchsvoll in ihrer Anwendung und erfordert viel Übung, sie ist schlecht automatisierbar.

Bewertung – Methodenhierarchie (allg.) Es ist die Standardmethode zum Nachweis von retikulären Strukturen im histologischen Präparat. Es gibt verschiedene Modifikationen der Methode.

Literatur

- Gomori G (1937) Silver impregnation of reticulin in paraffin sections. Am J Pathol 13:993
- Smith A, Bruton J (1979) Farbatlas histologischer Färbemethoden. Schattauer Verlag, Stuttgart/New York, S 159–160

Gonadoliberin

► [Gonadotropin-Releasing-Hormon](#)

Gonadorelin

► [Gonadotropin-Releasing-Hormon](#)

Gonadotropin-Releasing-Hormon

M. Bidlingmaier

Synonym(e) Follikelstimulierendes-Hormon-Releasing-Hormon; FSH-RH; GnRH; Gonadoliberin; Gonadorelin; LH-RH; Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon

Englischer Begriff gonadotropin-releasing hormone (GnRH); gonadoliberin

Definition Hypothalamisches Neuropeptid, das an der Hypophyse die Ausschüttung von Gonadotropinen (► [Luteinisierendes Hormon](#), LH; ► [Follikelstimulierendes Hormon](#), FH) stimuliert.

Struktur Peptid, 10 Aminosäuren.

Molmasse 1182 Da.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination GnRH ist ein Neuropeptid, das im Hypothalamus synthetisiert und pulsatil in das Pfortadersystem der Hypophyse sezerniert wird. Bei allen Säugern kommt Kisspeptin-Neuronen im Nucleus arcuatus eine Schlüsselrolle bei der Generation der Pulse zu. An der Adenohypophyse stimuliert GnRH über den G-Protein-gekoppelten Gonadotropin-Releasing-Hormone-Rezeptor die Synthese und Sekretion von LH und FSH. Diese wiederum regulieren in den Gonaden die Produktion der Sexualsteroiden bzw. die Follikelreifung und Spermatogenese. Damit steuert die GnRH-Sekretion zentral die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse. GnRH wird rasch degradiert und primär renal eliminiert.

Halbwertszeit Weniger als 10 Minuten.

Pathophysiologie Die normale pulsatile Sekretion von GnRH ist entscheidende Voraussetzung für eine normale Pubertät und später für die normale Fertilität. Mutationen in Rezeptoren oder deren Liganden, die in die Regulation der pulsatilen GnRH-Sekretion oder aber der GnRH-Wirkung an der Hypophyse eingebunden sind, sind Ursache von Erkrankungen mit gestörter Fertilität (z. B. hypogonadotroper Hypogonadismus und Kallmann-Syndrome). Während eine pulsatile Gabe von GnRH die Gonadotropinsekretion steigert, kommt es bei tonischer Gabe zu einer Herabregulierung der GnRH-Rezeptoren mit Inhibition der Hypophysen-Gonaden-Achse. Klinisch werden verschiedene synthetische GnRH-Agonisten und -Antagonisten in der Pädiatrie in der Behandlung der Pubertas praecox, in der Reproduktionsmedizin bei der assistierten Reproduktion sowie in der Behandlung einiger bei hormonsensitiver Tumoren eingesetzt.

Analytik Experimentell wurden Messungen mit Immunoassays durchgeführt.

Konventionelle Einheit pg/mL.

Diagnostische Wertigkeit Die Messung von GnRH spielt diagnostisch keine Rolle, im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen wurde sie in experimentellen Modellen im Pfortadersystem durchgeführt. Diagnostische Relevanz besitzt hingegen der Einsatz von synthetischem GnRH im ► [GnRH-Test](#).

Literatur

- Herbison AE (2016) Control of puberty onset and fertility by gonadotropin-releasing hormone neurons. *Nat Rev Endocrinol* 12(8):452–466
- Noel SD, Kaiser UB (2011) G protein-coupled receptors involved in GnRH regulation: molecular insights from human disease. *Mol Cell Endocrinol* 346(1–2):91–101
- Wang R, Lin S, Wang Y, Qian W, Zhou L (2017) Comparisons of GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with normal ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 12(4):e0175985. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175985>. eCollection 2017

Gonadotropin-Releasing-Hormon-Test

► [GnRH-Test](#)

Gonosomen

J. Arnemann

Synonym(e) [Geschlechtschromosomen](#)

Englischer Begriff gonosomes

Definition Gonosomen sind die Geschlechtschromosomen, die das Geschlecht des Individuums bestimmen.

Beschreibung Beim Menschen, und den Säugern allgemein, liegt chromosomal das XX/XY-System vor, wobei die Konstellation 46,XY mit einer männlichen, der Chromosomensatz 46,XX mit einer weiblichen Geschlechtsentwicklung einhergeht. Von Chromosomenanomalien wie z. B. 47,XXY oder 48,XXXYY ist bekannt, dass das Vorhandensein eines Y-Chromosoms ausreichend ist, die männliche Entwicklungskaskade zu starten, unabhängig von der Zahl der X-Chromosomen.

Ein anderes System der gonosomalen Geschlechtsbestimmung liegt beispielsweise bei Vögeln vor, die ein ZW/ZZ-System haben, wo die männlichen Tiere die Konstellation ZZ, die weiblichen die Konstellation ZW haben. Hier scheint eine doppelte Dosis der Z-Chromosomen ausschlaggebend zu sein für eine männliche Entwicklung.

Literatur

Alberts et al (2002) Molecular biology of the cell, 4. Aufl. Garland Science, New York

Goodpasture-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen glomeruläre Basalmembran

Gordon-Test

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) ¹³¹I-Polyvinylpyrrolidin-Test; ¹³¹I-PVP-Test

Englischer Begriff Gordon's test

Definition Funktionstest zum Nachweis einer exsudativen Enteropathie mit intestinalem Proteinverlust bei dem nach intravenöser Verabreichung der radioaktiv markierten makromolekularen Testsubstanz Polyvinylpyrrolidin (PVP) die ausgeschiedene Radioaktivität im Fäzes gemessen wird.

Beschreibung Der im Jahr 1959 von Gordon mit ¹³¹I-Polyvinylpyrrolidin (¹³¹I-PVP) als inerte makromolekulare Markersubstanz (Molmasse ca. 40 kDa) eingeführte Funktionstest beruht auf der fäkalen Ausscheidung der intravenös verabreichten Radioaktivität. Der heute nahezu obsolete Funktionstest wurde durch Verwendung verschiedener, körperfremder (⁵⁹Fe-Dextran) und körpereigener (⁵¹Cr-▶ Albumin, ⁵¹Cr-markierte Gesamtplasmaproteine, ⁶⁴Cu- oder ⁶⁷Cu-Coeruloplasmin (▶ Coeruloplasmin), ^{99m}Tc-Humanserumalbumin) Testsubstanzen modifiziert. Als nichtradioaktive diagnostische Alternative gilt die Ermittlung der fäkalen α_1 -Proteinaseinhibitor-(α_1 PI)-Clearance (▶ α_1 -Proteinaseinhibitor-Clearance, fäkale).

Literatur

Stein J, Wehrmann T (2002) Funktionsdiagnostik in der Gastroenterologie: Medizinische Standards. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

GOT

- ▶ Aspartat-Aminotransaminase

GP

- ▶ Gemeinschaftspraxis

GP 68

- ▶ α_1 -Antichymotrypsin

GPA

- ▶ Glykophorine

GP-210-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Glykoprotein 210

GPB

- ▶ Glykophorine

GPC

- ▶ Ausschlusschromatographie

G-6-PDH

- ▶ Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase

G1-Phase

- ▶ Mitose

G2-Phase

- ▶ Mitose

GPT

- ▶ Alanin-Aminotransaminase

GPx

- ▶ Glutathionperoxidase

GQ1b-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Ganglioside

Gradientenelution

- ▶ Mobile Phase

Gradiententrennung

H. Baum

Synonym(e) Ficoll-Gradiententrennung

Englischer Begriff gradient centrifugation

Definition Trennung der mononukleären Zellen von den polymorphkernigen Zellen und Erythrozyten durch Separation mit einem hochmolekularen Polymer aus Saccharose und Epichlorhydrin.

Physikalisch – chemisches Prinzip Eine 1+1 mit einer physiologischen Pufferlösung verdünnte antikoagulierte Blutprobe wird über eine Schicht hochmolekularer Saccharose und Epichlorhydrin (Ficoll) geschichtet und zentrifugiert. Dabei kommen die sedimentierenden Zellen mit dem Polymer in Kontakt. Dies führt zu einer Verklumpung der Erythrozyten sowie zu einer Zunahme der Dichte der Granulozyten. Dies beschleunigt die Sedimentation dieser beiden Zellpopulationen. Nach Abschluss der Zentrifugation sind dann 3 Schichten erkennbar. Am Boden sind die Erythrozyten und Granulozyten, darüber die Polymerschicht und darüber die verbliebenen mononukleären Zellen und Thrombozyten.

Einsatzgebiet Separation der mononukleären Zellen zur

- Typisierung in der Durchflusszytometrie
- Anreicherung

Untersuchungsmaterial Antikoaguliertes peripheres Blut, Knochenmark.

Spezifität

- Wiederfindung: 60 ± 20 % Lymphozyten
- Reinheit: 95 ± 5 % mononukleäre Zellen mit >90 % Vitalität, 3 ± 2 % Granulozyten, 5 ± 2 % Erythrozyten

Fehlermöglichkeit

- Glaswaren führen zu Verlusten.
- Bei der Überschichtung darf die Probe sich nicht mit dem Polymer mischen.
- Probe zu alt; Proben müssen so schnell wie möglich verarbeitet werden.
- Polymer vor Einsatz nicht gut gemischt.
- Polymer zu alt.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Handmethode, nicht automatisierbar, geringe Kosten.

Bewertung – Methodenhierarchie (allg.) Standardmethode zur Anreicherung von mononukleären Zellen. Für die Typisierung von Lymphozyten und Leukämiezellen wird heutzutage die Gradiententrennung selten eingesetzt, da mit der Vollblutlyse eine Alternative zur Verfügung steht, bei der es zu keinem Verlust an Zellen kommt.

Literatur

Amersham Biosciences. Ficoll-Paque PLUS for in vitro isolation of lymphocytes 18-1152-69 Edition AB

Grafik

O. Colhoun

Synonym(e) Befundgrafik

Englischer Begriff diagram

Definition Für die Befundaussage und Archivierung in der Labor-EDV: Daten, die ein Bild repräsentieren.

Beschreibung Je nach Art der Darstellung handelt es sich entweder um eine Bitmap (einzelne Bildpunkte, denen

Helligkeits- und Farbinformationen zugeordnet sind) oder Vektorgrafik (Beschreibung des Verlaufs von Linien durch mathematische Formeln und Werte sowie Helligkeits- und Farbinformationen für Linien und Flächen). Grafikdateien werden in standardisierten Formaten (z. B. JPEG, TIF, GIF, BMP) benutzt, die unabhängig von Anwendungsprogrammen sind (Grafikformat). Einsatz im ► **Labor-EDV-System** zur Repräsentation von Befunden (Reibergramm, Elektrophorese) oder/und Archivierung von Messergebnissen (etwa grafische Speicherung der Immunfixationselektrophorese).

Grafische Benutzeroberfläche

► [Graphical User Interface](#)

Gram-Färbung

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [Färbung nach Gram](#)

Englischer Begriff Gram-staining; Gram's stain

Definition Zur Differenzierung von Bakterien in Ausstrichen und Gewebeschnitten in grampositive (blau-violett) und gramnegative (rot) Subklassen eingesetztes, sequenzielles Färbeverfahren mit Gentianaviolett und Karbolfuchsin.

Beschreibung Das von dem dänischen Bakteriologen Hans Christian Gram (1853–1938) um 1884 entwickelte Färbeverfahren erlaubt die Differenzierung von zwei Bakterienklassen aufgrund des unterschiedlichen Aufbaus ihrer Zellwand: Grampositive Bakterien besitzen eine dicke, mehrschichtige, äußere Mureinhülle (Peptidoglykan) (≤ 50 % des Trockengewichts der Hülle) mit einem ca. 30 %igen Teichonsäureanteil, in der sich der basische Anilinfarbstoff Gentianaviolett nach Komplexierung mit hinzugefügter Lugol-Lösung (wässrige Jod-Kaliumjodid-Lösung) sammelt und durch Ethanol nicht ausgewaschen wird (blau-violette Färbung). Gramnegative Bakterien hingegen besitzen keine Teichonsäure und eine dünne, einschichtige Mureinhülle (ca. 10 % des Trockengewichts der Hülle), aus welcher der blaue Farbstoffkomplex durch Ethanol herausgewaschen wird und nach finaler Zugabe einer Fuchsinlösung eine Rotfärbung annimmt.

Arbeitsschritte:

- Färbung des hitzefixierten Ausstrichs mit Gentiana- oder Methylviolett,
- Behandlung mit Lugol-Lösung,
- Auswaschen mit absolutem Ethanol,

- Gegenfärbung mit Karbolfuchsin,
- Waschen mit Wasser.

Die Gram-Differenzierung ist von Bedeutung für die Erregerklassifizierung (z. B. grampositiv: Strepto-, Staphylo-, Enterokokken, Listerien, Clostridien; gramnegativ: *E. coli*, Shigellen, Salmonellen, Klebsiellen, *Proteus*, Neisserien, Rickettsien) und damit für die Festlegung einer geeigneten Auswahl von Antibiotika. Jedoch lassen sich nicht alle Bakterien in eine der beiden „Gram-Gruppe“ einteilen, da es gramvariable Arten gibt.

Literatur

Gram HC (1884) Über die isolierte Färbung der Schizomyceten in Schnitt- und Trockenpräparaten. Fortschr Med 2:185–189

Grammäquivalent

► [Val](#)

Gramm-Atom (TOM)

► [Masse, molare](#)

Gramm-Molekül

► [Masse, molare](#)

Granula, azurophile

H. Baum

Synonym(e) [Azurgranula](#)

Englischer Begriff azurophil granules

Definition Mit Azur-Eosin-Methylenblau (► [Giemsa-Lösung](#)) sich anfärbende purpurrote, intrazytoplasmatische Körperchen der neutrophilen Granulozyten.

Beschreibung Bei den azurophilen Granula handelt es sich um die primären Lysosomen vom Typ 1. Das sind Abspaltungen des rauhen endoplasmatischen Retikulums, die in erster Linie lysosomale Enzyme und Peroxidasen enthalten. Bei den über 50 verschiedenen Enzymen, die bisher in primären Lysosomen nachgewiesen wurden, handelt es sich vor allem um die sauren Hydrolasen (saure Phosphatase [Leitenzym], α -Aminopeptidase

und andere Proteasen, β -Glukuronidase, Esterasen, Sulfatasen, Desoxyribonukleasen, Ribonukleasen, Kathepsin D, Kollagenasen, Triglyzeridlipasen, Neuraminidasen, Phospholipasen, ► **Sphingomyelinase**, Glukosidase, *N*-Acetyl-Hexosaminidase und Hyaluronidase). Diese Enzyme haben ihr Wirkungsoptimum im sauren Bereich bei einem pH 4–5. Die primären Granula dienen vor allem dem intrazellulären Abbau von zellfremden organischen Substanzen (Heterophagie bzw. Fremdkörperabwehr), die von der Zelle durch Endozytose aufgenommen wurden, aber auch dem Abbau von zelleigenem Material (Autophagie von Zellorganellen).

Literatur

Smolen JE, Boxter LA (2001) Function of neutrophils. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I (Hrsg) Practical haematology, 9. Aufl. Churchill Livingstone, London, S 781–782

Granulation, toxische

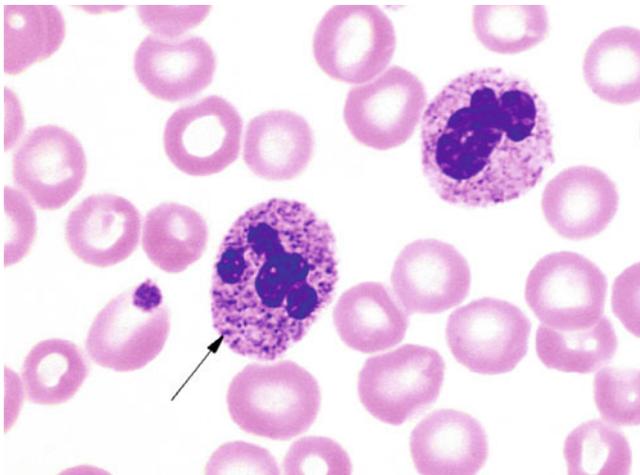
H. Baum

Englischer Begriff toxic granulation

Definition Vergrößerte dunkelbläulich bis bräunliche Granulation der neutrophilen Granulozyten.

Beschreibung Die toxische Granulation (s. Abbildung) beruht auf einer Persistenz der azurophilen Granulation der Promyelozyten (► **Promyelozyt**) bei überstürzter Nachbildung bzw. beschleunigter Ausschüttung der neutrophilen Granulozyten (► **Granulozyten, segmentkernige** und ► **Granulozyten, stabkernige**).

Die Abbildung zeigt die toxische Granulation bei einem neutrophilen Granulozyten (*Pfeil*); zum Vergleich ein normaler neutrophiler Granulozyt (1000 \times , May-Grünwald-Giemsa-Färbung):



Ursächlich für das Auftreten einer toxischen Granulierung sind infektiöse oder toxische Prozesse, aber auch die therapeutische Gabe granulozytärer Wachstumsfaktoren (► **G-CSF**, ► **GM-CSF**) gehen mit dem Nachweis einer toxischen Granulation der neutrophilen Granulozyten einher.

Literatur

Koeppen KM, Heller S (1991) Differentialblutbild. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzellendiagnostik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 179

Granulierte Zylinder

► **Zylinder im Urin**

Granulopoese

► **Granulozytopoese**

Granulozytäre Antigene

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

Synonym(e) HNA

Englischer Begriff human neutrophil antigens (HNA)

Definition Antigene auf Granulozyten

Beschreibung Die wichtigsten Antigene auf Granulozyten, die HNA-Antigene, sind häufig verantwortlich für eine Immunisierung nach Schwangerschaften oder, seltener, nach Bluttransfusionen, wobei bei heutigen Blutpräparaten aufgrund der Leukozytenfiltration die Immunisierungswahrscheinlichkeit gering ist und reine Granulozytenpräparate nur nach gesonderter, eng gefasster Indikation verabreicht werden. Klinisch wichtige Antigene sind die polymorphen Formen HNA-1a, -1b und -1c des Fc γ -Rezeptor IIIb (Fc γ RIIIb), einem über Glykosylphosphatidyl-Inositol (GPI) in der Plasmamembran verankerten Glykoprotein, das mit einer Kopienzahl von 2–3 $\times 10^5$ je Zelle ausschließlich auf neutrophilen Granulozyten exprimiert wird und der Bindung von Immunkomplexen dient. Weitere wichtige Glykoproteinantigene sind das HNA-2a-Antigen (CD177), das in

unterschiedlichen Prozentsätzen jeweils nur auf einer Subpopulation der Granulozyten eines Individuums exprimiert wird, und das HNA-3a, beide ebenfalls GPI-verankert. Ebenfalls bedeutsame Granulozytenantigene, wie das HNA-4 (CD11b) und HNA-5 (CD11a), gehören zur Familie der β 2-Integrine.

Literatur

- Clay ME, Schüler RM, Bachowski GJ (2010) Granulocyte serology: current concepts and clinical significance. *Immunohematology* 26:11–21
- Reil A, Bux J (2015) Geno- and phenotyping of human neutrophils antigens. *Methods Mol Biol* 1310:193–203

Granulozyten, basophile

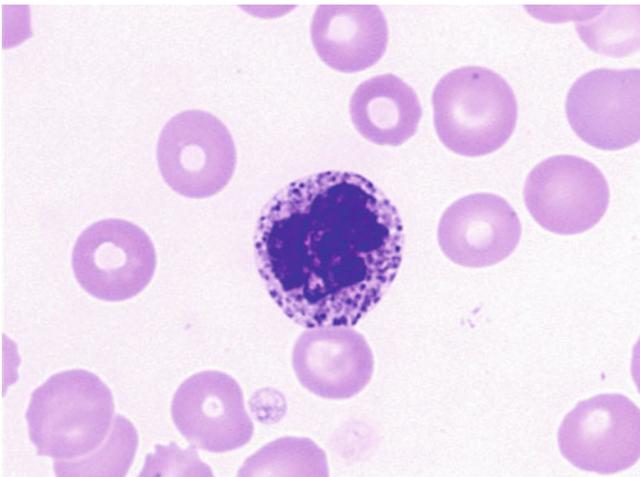
H. Baum

Synonym(e) Basophile

Englischer Begriff basophilic granulocyte

Definition Reife Zelle der myeloischen Zellreihe mit charakteristischen, auch über dem Zellkern liegenden Granula, die durch basische Farbstoffe gefärbt werden können.

Beschreibung Basophile Granulozyten (s. Abbildung) zeigen einen segmentierten Kern mit einem stark kondensierten Kernchromatin (1000 \times , May-Grünwald-Giemsa-Färbung):



Sie haben meist wenig neutrophiles Zytoplasma und in der ► **Pappenheim-Färbung** sich dunkelblau bis violett anfärbbare (basophile) Granula, die typischerweise auch über dem

Kern zu liegen kommen. Die basophilen Granulozyten entstammen der gemeinsamen granulozytären Vorläuferzelle, wobei IL-3 das Hauptstimulans zur Differenzierung ist. Die Aktivierung der basophilen Granulozyten wird durch hochaffine IgE-Rezeptoren vermittelt, die zu einer Exozytose der Granula mit Ausschüttung von Histamin, Leukotrienen, Major Basophilic Protein wie auch Tryptase und anderen Mediatoren führt. Ihre physiologische Rolle ist unbekannt, sie scheinen aber eine aktive Rolle in der Parasitenabwehr zu spielen. Die Anzahl der Basophilen im peripheren Blut ist mit <1 % sehr gering.

Literatur

- Prussin C, Metcalfe DD (2003) IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 111:486–494

Granulozyten, eosinophile

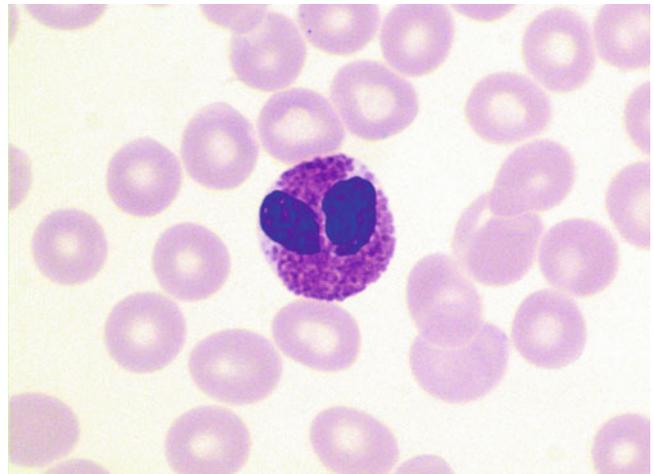
H. Baum

Synonym(e) Eosinophile

Englischer Begriff eosinophilic granulocyte

Definition Zur myeloischen Zellreihe gehörende Zelle, deren spezifische Granula mit saurem Eosinfarbstoff gefärbt werden kann.

Beschreibung Der eosinophile Granulozyt (s. Abbildung) ist eine reife, im peripheren Blut nachweisbare Zelle der Myelopoese mit einem Durchmesser von ca. 10–15 μ m (1000 \times , May-Grünwald-Giemsa-Färbung):



Charakteristisch sind intrazytoplasmatische, sich mit eosinophilen Farbstoffen anfärbende Granula (sekundäre Granula), die praktisch das ganze Zytoplasma ausfüllen. Die Granula fungieren als Lysosomen: Sie enthalten hydrolytische Enzyme und Proteine wie das Major Basic Protein (MBP), ► [eosinophiles kationisches Protein \(ECP\)](#). Diese Inhaltsstoffe werden nach Stimulation abgegeben und sind für viele Parasiten, aber auch Gewebe toxisch. Zudem besitzen sie membranständige Proteine, die als Komplement- und IgE-Rezeptoren fungieren. Der Kern der eosinophilen Granulozyten besteht meist aus 2 Kernsegmenten (Zwickelform), das Kernchromatin erscheint dicht. Erhöhungen der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut können in erster Linie bei parasitären und allergischen Erkrankungen nachgewiesen werden.

Granulozyten, jugendliche

► [Metamyelozyten](#)

Granulozyten, neutrophile polymorphkernige

► [Granulozyten, segmentkernige](#)

Granulozyten, segmentkernige

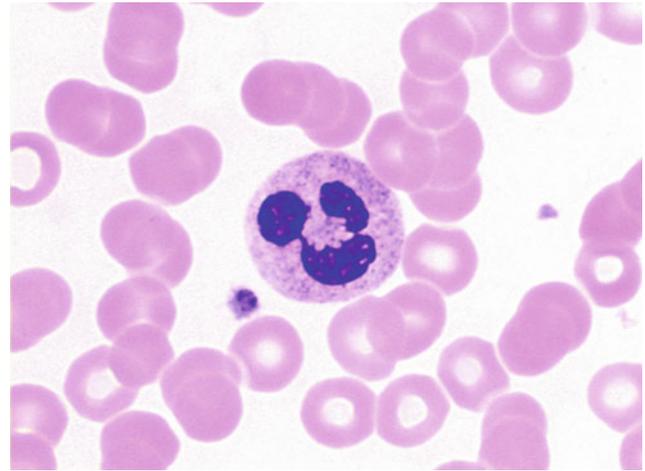
H. Baum

Synonym(e) [Granulozyten, neutrophile polymorphkernige](#)

Englischer Begriff polymorphonuclear granulocyte

Definition Sich oxyphil anfärbende, reifste Zelle der Myeloopoese mit segmentiertem Kern.

Beschreibung Der segmentkernige Granulozyt ist die reifste Zellform der Granulozytopoese. Die Abbildung zeigt einen neutrophilen segmentkernigen Granulozyten (1000×, May-Grünwald-Giemsa-Färbung):



Er ist eine etwa 15 µm große Zelle mit einem in 2–4 Segmente geteilten, rotviolett-gefärbten Kern mit grober Chromatinstruktur, die durch schmale, fadenförmige Chromatinbrücken miteinander verbunden sind. Diese Brücken sollen nicht dicker sein als 1/3 des durchschnittlichen Kerndurchmessers. Die Anzahl der Segmente ist ein Hinweis auf das Alter der Zelle. Jüngere neutrophile Granulozyten haben weniger Kernsegmente, ältere dagegen mehr. Das Zytoplasma ist in der ► [Pappenheim-Färbung](#) schwach rosa gefärbt (oxyphil) mit feinen, braunvioletten (spezifischen) Granula. Die Granula enthalten in erster Linie ► [Lysozym](#), Cobalamin-bindendes Protein und ► [Laktoferrin](#), Kollagenase und C5-spaltendes Enzym. Neutrophile Granulozyten werden durch chemotaktische Signale angelockt, sie phagozytieren Mikroorganismen und töten diese durch die Kombination von Sauerstoffradikalen und zytotoxischen Proteinen.

Literatur

Huber H, Nachbaur D, Pastner D (1992) Neutropenien und Funktionsdefekte der Neutrophilen – Physiologie der Granulopoese. In: Huber H, Löffler H, Pastner D (Hrsg) Diagnostische Hämatologie. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 730–740

Granulozyten, stabkernige

H. Baum

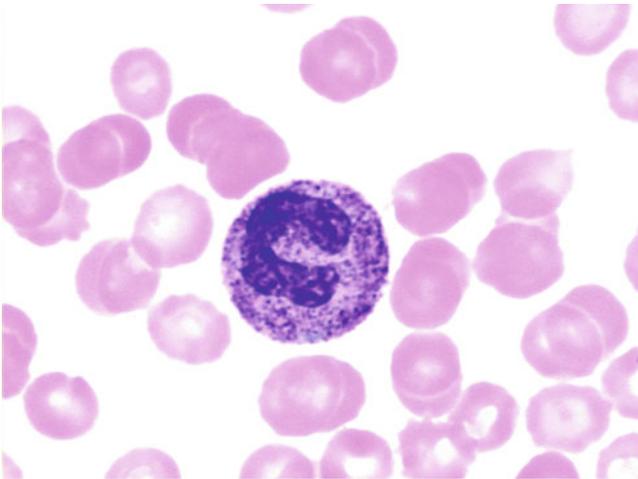
Synonym(e) [Stabkernige](#)

Englischer Begriff band granulocyte

Definition Intermediäre Reifungsstufe der myeloischen Zellreihe mit stabförmigem Zellkern.

Beschreibung Der stabkernige Granulozyt (s. Abbildung) ist eine morphologisch differenzierbare intermediäre Reifungsstufe der Granulozytopoese.

In der Abbildung ist ein stabkerniger Granulozyt zu sehen, daneben sind in dieser Zelle eine toxische Granulierung und ein Döhlekörperchen darstellbar (1000×, May-Grünwald-Giemsa-Färbung):



Der stabkernige Granulozyt unterscheidet sich vom segmentkernigen neutrophilen Granulozyten nur durch das Fehlen einer Segmentierung des Kernes. Der Kern ist stabförmig bis hufeisenförmig gebogen. Dabei ist die schmalste Stelle des Kernes nicht schmaler als 1/3 der maximalen Kernbreite. Das Kernchromatin ist dicht und streifig, das Zytoplasma oxyphil mit kleinen sekundären, spezifischen Granula. Der stabkernige Granulozyt gehört zu den reifen Formen der Myelopoese und besitzt nicht mehr die Fähigkeit zur Zellteilung. Beim Gesunden sind bis zu 5 % der Zellen im peripheren Blut stabförmige Granulozyten. Etwa 15 % aller Knochenmarkszellen gehören zu den stabkernigen Granulozyten, innerhalb der myeloischen Reihe sind es 24 %.

Literatur

Boll I (1991) Knochenmark-Zytologie. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzell Diagnostik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 287–291

Granulozyten im Urin

► [Leukozyten im Urin](#)

Granulozyten-Adhäsion

H. Renz und B. Gierten

Synonym(e) [Neutrophilenadhäsion](#)

Englischer Begriff neutrophil adhesion; granulocyte adhesion

Definition Durchflusszytometrischer Test mit Detektion der Oberflächenmoleküle CD11a/CD18 und CD11b/CD18.

Durchführung Durchflusszytometrische Analyse der Expression von CD11a,b/18 auf Leukozyten.

Funktion – Pathophysiologie Zu den physiologischen Funktionen neutrophiler Granulozyten (► [Granulozytopoese](#), [neutrophile](#)) gehört die Phagozytose von Fremdpartikeln in Entzündungsherden. Dazu rollt ein gewisser Teil der im Blut zirkulierenden Neutrophilen an den Gefäßwänden entlang (Rolling). Nach Erkennen von einem Entzündungsherd freigesetzter chemotaktischer Reize durchwandern die Neutrophilen die Endothelzellschicht und bewegen sich zum Entzündungsherd. Rolling wird durch Selektinrezeptoren und ihre Liganden vermittelt. Während Aktivierung und Adhäsion an das Endothel durch Integrine und deren Liganden aus der Immunglobulinsuperfamilie (ICAM, VCAM) gesteuert wird. Zum Durchtritt der Granulozyten durch die Endothelzellschicht werden beide Adhäsionsmolekülgruppen benötigt.

In beiden Systemen wurden bereits seltene Defekte (Leukozytenadhäsionsdefekt = LAD) diagnostiziert:

- LAD I (Integrindefekt; ► [Integrine](#)): Dieser Defekt entsteht durch verschiedene Mutationen im Bereich der für $\beta 2$ -Integrine (CD18) kodierenden Genregion. Die unter physiologischen Bedingungen stattfindende Dimerisierung von CD18 und CD11 auf der Oberfläche der Neutrophilen ist nicht mehr möglich. Die Patienten bilden zu wenig oder gar keine β -Integrine. Konsekutiv sind die Adhäsion und der Durchtritt durch die Endothelzellschicht vermindert. Das klinische Bild dieser Patienten ist durch verspätetes Abfallen der Nabelschnur, deutliche Neutropenie und rezurrenente bakterielle Infektionen (Peridontitis) gekennzeichnet. Bisher wurden ca. 200 Fälle beschrieben.
- LAD II (Selektindefekt): Der sehr seltene (bisher 5 Fälle) autosomal rezessiv vererbte Defekt im Bereich der Selektinrezeptoren beruht auf verschiedenen Punktmutationen in einem Gen, das für einen GDP-Fukose-Transporter kodiert. Die physiologische Funktion dieses Moleküls

liegt im Transport von Fukose in den Golgi-Apparat, um dort auf Glukokonjugate übertragen zu werden. Bei Vorliegen einer solchen Mutation werden insbesondere die Liganden (fukosylierte Glykane, wichtigster Ligand SLeX = „sialyl Lewis X-epitop“) der Selektinadhäsionsmoleküle an der Zelloberfläche in zu geringem Maß fukosyliert. Resultierend daraus ist das Rolling der Neutrophilen und der Durchtritt durch die Endothelzellschicht nur eingeschränkt möglich.

Der klinische Verlauf der LAD-II-Defekte ist deutlich milder als bei LAD-I-Patienten. Die Patienten leiden in der frühen Kindheit an gehäuften Infektionen, die aber nicht so schwer wie bei LAD-I-Patienten verlaufen. Im späteren Lebenslauf persistiert lediglich eine milde Peridontitis.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Heparinblut.

Analytik Durchflusszytometrie.

Referenzbereich Die Angaben eines gültigen Referenzbereichs sollte im individuellen Ergebnisbericht enthalten sein.

Indikation Granulozyten, ► [chemotaktische Aktivität](#).

Interpretation LAD I: Betroffene Patienten zeigen deutlich verminderte (2–5 % gegenüber einer Normalkontrolle) bis ganz fehlende Expression von CD11/CD18 auf Neutrophilen.

Für die Diagnostik des LAD-II-Defekts liegen keine Routinemethoden vor.

Zahlreiche Antibiotika, Volumenersatzmittel und andere Pharmaka beeinflussen die Adhärenz von Granulozyten.

Diagnostische Wertigkeit Granulozyten, ► [chemotaktische Aktivität](#).

Literatur

- Etzioni A, Doerschuck CM, Harlan JM (1999) Of man and mouse: leukocyte and endothelial adhesion molecule deficiencies. *Blood* 94:3281–3288
- Lakashman R, Finn A (2001) Neutrophil disorders and their management. *J Clin Pathol* 54:7–19
- Peter H-H, Pichler WJ (Hrsg) (1996) *Klinische Immunologie*, 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München, S 116 f

Granulozyten-Agglutinationstest

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

Synonym(e) GAT; [Granulozyten-Aggregationstest](#)

Englischer Begriff granulocyte agglutination assay

Definition Untersuchung granulozytenspezifischer Antikörper mithilfe von definierten Testgranulozyten durch den mikroskopischen Nachweis einer Aggregation/Agglutination. Der Test wird vor allem bei verschiedenen Formen einer Immunneutropenie eingesetzt.

Funktion:

Die Testgranulozyten werden mit dem zu untersuchenden Serum inkubiert. Anschließend wird der Ansatz unter dem Mikroskop auf die Anwesenheit von Granulozytenaggregaten untersucht, wobei ein Aggregat aus mindestens 4 Granulozyten bestehen muss. Die Zahl der aggregierten Granulozyten wird abgeschätzt und in Prozent angegeben. Aufgrund der Spontanaggregation von Granulozyten gelten erst Werte über 20 % als positiv. Im Gegensatz zum ► [Granulozyten-Immunfluoreszenztest](#) können Granulozytenantikörper im Granulozyten-Agglutinationstest nur im Serum nachgewiesen werden. Während IgM-Antikörper Granulozyten direkt zu agglutinieren vermögen, aktivieren IgG-Antikörper die Testgranulozyten zunächst, bevor sie dann aggregieren. Da Granulozyten auch durch ► [HLA-Antikörper](#) agglutiniert werden können, sollten parallel Untersuchungen wie z. B. ein ► [lymphozytotoxischer Test](#) durchgeführt werden, um ihre Anwesenheit auszuschließen.

Literatur

- Curtis BR in American Association of Blood Banks (2014) *Technical manual*, 18. Aufl., S 453–474
- Kiefel V (Hrsg) (2010) *Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik*, 4. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

Granulozyten-Aggregationstest

► [Granulozyten-Agglutinationstest](#)

Granulozyten-Burst-Aktivität

H. Renz und B. Gierten

Englischer Begriff oxidative burst assay; granulocytes burst activity

Definition Semiquantitativer durchflusszytometrischer In-vitro-Test für das Maß der Sauerstoffradikalproduktion von Granulozyten und ► [Monozyten](#).

Durchführung Die Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen durch phagozytosefähige Zellen kann mit einer durchflusszytometrischen Methode auf zellulärer Ebene semiquantitativ getestet werden.

Heparinisiertes Vollblut wird mit opsonisierten *E. coli* oder einer chemotaktischen Substanz inkubiert. Die Bakterien dienen als partikulärer Stimulus. Als weitere Stimulanzien dienen ein Proteinkinase-C-Ligand oder ein physiologisches chemotaktisches Peptid („low stimulus“). Die Bildung der Sauerstoffradikale kann durch Oxidation eines zugefügten Fluoreszenzfarbstoffes nachgewiesen werden. Die Auswertung erfolgt am Mikroskop oder Durchflusszytometer (► [Durchflusszytometrie](#)). Zur Auswertung am Durchflusszytometer wird abschließend noch ein DNA-Farbstoff zugesetzt, der die Diskriminierung von Bakterien- und Zellaggregaten ermöglicht.

Da für diesen funktionellen Test keine kommerziellen Kontrollen erhältlich sind, sollte in jedem Ansatz eine Blutprobe eines Normalpatienten mitgeführt werden.

Funktion – Pathophysiologie Zur Digestion verbinden sich Phagosomen, die das phagozytierte Material enthalten, mit enzymhaltigen Granula, den Lysosomen. Die in den Granula enthaltenen Enzyme, wie Peroxidase, Katalase, Phosphatase, Kollagenase, Elastase, Cathepsin, Laktoferrin, ► [Lysozym](#), und verschiedene Zytokine greifen das Material enzymatisch an. Die beiden erstgenannten stehen bei der Vernichtung von Bakterien, Parasiten u. a. durch Bildung von Sauerstoffradikalen im Vordergrund.

Das Schlüsselenzym für diese Reaktion ist die NADPH-abhängige Oxidase, die die Reaktion von molekularem Sauerstoff zum Superoxid anion katalysiert.

Von den produzierenden Zellen selber werden toxische Sauerstoffradikale hauptsächlich durch Superoxiddismutase und Katalase in Wasser und O₂ umgesetzt.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Heparinblut.

Probenstabilität Lagerung für 24 Stunden bei Raumtemperatur.

Analytik Durchflusszytometrie mit Fluoreszenzfärbung.

Konventionelle Einheit %.

Referenzbereich – Erwachsene

- Granulozyten nur *E. coli*: 95–100
- Low stimulus: 1–20
- High stimulus: 99–100
- Monozyten: 70–100

Referenzbereich – Kinder s. Erwachsene.

Indikation Primärer Immundefekt: chronische Granulomatose. Die Patienten leiden unter Defekten einer der 4 Komponenten der NADPH-Oxidase, dem Schlüsselenzym bei der Sauerstoffradikalbildung.

Interpretation Zahlreiche Antibiotika, Volumenersatzmittel und andere Pharmaka beeinflussen die Produktion freier Sauerstoffradikale in Granulozyten.

Diagnostische Wertigkeit Der Test sollte im symptomfreien Intervall durchgeführt werden.

Literatur

- Peter H-H, Pichler WJ (Hrsg) (1996) Klinische Immunologie, 2. Aufl. Urban & Schwarzenberger, München, 116 f
 Rich R (1996) Clinical immunology principles and practice. Mosby, New York, S 615

Granulozyten-Chemotaxis

H. Renz und B. Gierten

Synonym(e) [Granulozyten-Migration](#)

Englischer Begriff cell migration assay

Definition Granulozyten werden durch Entzündungsmediatoren zu Entzündungsherden geleitet. Als physiologische Stimuli können ► [Interleukin-8](#), der Komplementfaktor C5a (► [Komplement-Spaltprodukte](#)), bakterielle Peptide, Leukotrien B₄, ► [Transforming Growth Factor β](#) u. a. fungieren.

Funktion – Pathophysiologie Endothelzellen exprimieren durch die Entzündungsmediatoren Adhäsionsproteine (Selektine) auf ihrer Zelloberfläche, an denen Granulozyten binden können. Durch diese zelluläre Bindung werden in den Granulozyten andere Adhäsionsproteine (β₂-Integrine) induziert. Für die Adhärenz an Endothelien sind vor allem β₂-Integrine mit einer gemeinsamen α-Kette CD18 wichtig: CD11a/CD18, CD11b/CD18, CD11c/CD18. Der entstehende Kontakt zwischen Endothel und Granulozyt führt schließlich zur aktiven Auswanderung des Granulozyten. Diese gerichtete Bewegung wird als Chemotaxis bezeichnet.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Heparinblut.

Probenstabilität 24 Stunden bei Raumtemperatur.

Analytik

- Test mit Boyden-Kammer: Eine Kammer, die durch einen Filter mit 3,3 µm Porengröße waagrecht in 2 Bereiche unterteilt ist, dient als Inkubationskammer (= Boyden-Kammer). Der obere Teil der Kammer enthält die isolierten Granulozyten des Patienten, im unteren Teil befindet sich ein chemotaktischer Stimulus, wie z. B. eine C5a-Quelle oder ein bakterielles Peptid. Bei einer Temperatur von 37 °C inkubiert man den Ansatz. Die Granulozyten werden in dieser Zeit von der oberen Kammer in den unteren Bereich migrieren. Nach Ablauf der Inkubationszeit werden die Zellen fixiert, gefärbt und gezählt. In einem ähnlichen Testansatz kann ohne den Einsatz eines chemotaktischen Stimulus die Spontanbeweglichkeit der Granulozyten getestet werden.
- Agarmigrationstest: Der Test wird in Zellkulturschalen durchgeführt, die ein Gemisch aus Zellkulturmedium, Gelatine und Agarose enthalten. Aus dem Zentrum der Platte mit dem gelierten Medium wird ein kreisrundes Loch gestanzt, in das eine C5a-Quelle oder ein anderer chemotaktischer Stimulus gefüllt wird. In gewissem Abstand zu dieser Ausstattung werden andere Löcher gestanzt, in die die zu testenden Granulozyten gegeben werden. Nach 3-stündiger Inkubation bei 37 °C wird der Ansatz über Nacht z. B. mit Paraformaldehyd fixiert, das Medium abgenommen und die Granulozyten gefärbt und gezählt. Die Strecke, die die Granulozyten entlang des Konzentrationsgefälles des chemotaktischen Stimulus migriert sind, wird unter dem Mikroskop ausgemessen.

Da für diese funktionellen Tests keine kommerziellen Kontrollen zur Verfügung stehen, sollten die Granulozyten eines Normalspenders mitgeführt werden.

Referenzbereich Die Angaben eines gültigen Referenzbereichs sollte im individuellen Ergebnisbericht enthalten sein.

Indikation

- Erhöhte Anfälligkeit für bakterielle Infektionen besonders von Haut und Schleimhäuten
- Rezidivierende Infekte mit apathogenen oder opportunistischen Erregern

Interpretation Zahlreiche Antibiotika, Volumenersatzmittel und andere Pharmaka beeinflussen die Chemotaxis von Granulozyten.

Diagnostische Wertigkeit Der Test dient als funktioneller Screeningtest bei o. g. klinischem Bild. Er sollte im symp-

tomfreien Intervall durchgeführt werden. Bei pathologischem Testergebnis sollte eine Untersuchung der Integrine CD11a/CD18 und CD11b/CD18 zur Bestätigung eines Leukozytenadhäsionsdefekt-Syndroms (LAD) mittels Durchflusszytometrie durchgeführt werden.

Literatur

- Peter H-H, Pichler WJ (Hrsg) (1996) Klinische Immunologie. 2. Aufl. Urban & Schwarzenberger, München, S 116 f
 Rich R (1996) Clinical immunology principles and practice. Mosby Inc, New York, S 615

Granulozytenesterase

- ▶ [PMN-Elastase](#)

Granulozyten-Funktionstest

- ▶ [Phagozytostest](#)

Granulozyten-Immunfluoreszenztest

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

Synonym(e) GIFT

Englischer Begriff granulocyte immunofluorescence assay

Definition Fluoreszenzmikroskopischer oder durchflusszytometrischer Nachweis granulozytenspezifischer Antikörper mithilfe von fluoreszenzmarkierten Anti-Human-IgG-Antikörpern. Der Test wird vor allem bei verschiedenen Formen einer Immunneutropenie eingesetzt.

Funktion:

Im Granulozyten-Immunfluoreszenztest werden an Granulozyten gebundene Allo- oder Autoantikörper durch Zugabe eines mit einem Fluoreszenzfarbstoff markierten Sekundärantikörpers, meist FITC-konjugierte Anti-Human-IgG-Antikörper von Kaninchen oder Ziege, sichtbar gemacht. Beim direkten Granulozyten-Immunfluoreszenztest erfolgt ein Nachweis von Antikörper, die bereits in vivo als sog. granulozytenassoziierte Immunglobuline an die Granulozyten gebunden haben. Beim indirekten Granulozyten-Immunfluoreszenztest erfolgt eine In-vitro-Antikörperbindung an Test-

granulozyten durch Inkubation mit der Serum-/Plasmaprobe. Bei bekannter Antikörperspezifität kann der indirekte Granulozyten-Immunfluoreszenztest auch zur Bestimmung des Granulozytenmerkmals eingesetzt werden. Die technische Durchführung erfolgt mittels Fluoreszenzmikroskopie oder Durchflusszytometrie. Bei Antikörperbindung zeigt die Mehrzahl der Granulozyten eine körnige bis lineare Membranfluoreszenz. Da ► [HLA-Antikörper](#) ebenfalls zu einem positiven Befunden führen können, sollten parallel Untersuchungen, z. B. ein Lymphozytotoxizitätstest, durchgeführt werden, um deren Anwesenheit auszuschließen.

Literatur

- Curtis BR in American Association of Blood Banks (2014) Technical manual, 18. Aufl. S 453–474
 Kiefel V (Hrsg) (2010) Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik, 4. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

Granulozytenmembran-Antigen

- [Autoantikörper gegen Granulozytenmembran](#)

Granulozyten-Migration

- [Granulozyten-Chemotaxis](#)

Granulozyten-Phagozytose

H. Renz und B. Gierten

Englischer Begriff phagocytosis assay

Definition Semiquantitativer durchflusszytometrischer Test zur Phagozytoseleistung von Granulozyten und Monozyten.

Durchführung Fluoreszenzmarkierte (z. B. FITC) und voropsonierte *E. coli* werden mit heparinisiertem Patientenblut inkubiert. Die Bakterien werden von den phagozytosefähigen Zellen, also Granulozyten und in geringerem Maße ► [Monozyten](#), internalisiert. Nun wird die ► [Fluoreszenz](#) der adhären-ten, also nicht phagozytierten Bakterien unterdrückt („gequencht“) und durch Fluoreszenz-DNA-Färbung (z. B. Propidiumiodid) die kernhaltigen Zellen markiert. Durch Detektion der beiden Fluoreszenzfarbstoffe von Bakterien bzw. DNA-haltigen Zellen und Darstellung in Dot-Blots kön-

nen die bakterienhaltigen Granulozyten und ► [Monozyten](#) identifiziert werden. Die Fluoreszenzintensität ist proportional der von der Zelle phagozytierten Bakterien.

Als Kontrollen sind in den Test implementiert:

- Kontrolle der Effektivität des Quenching durch Inkubation von Zellen und Bakterien bei 0 °C. Dabei sollte die energieabhängige Ingestion gestört sein, die Adhäsion der Bakterien jedoch funktionieren.
- DNA-Färbung der Zellen verhindert die fälschliche Identifikation von Bakterien- und Zellaggregaten als Einzelzellen, die die Bakterien phagozytiert haben.

Für den In-vitro-Test ist kein kommerzielles Kontrollmaterial erhältlich. Daher ist eine Parallelanalyse einer Normalprobe zu empfehlen.

Zu beachten: Inkubation der Bakteriensuspension mit den Zellen bei 37 °C unter exakter Einhaltung der Inkubationszeit.

Während der Inkubation bei 37 °C in Gegenwart von Bakterien neigen Monozyten zur Adhärenz an Fremdoberflächen. Da nur Suspensionszellen gemessen werden, ist die Absolutzahl der Monozyten deutlich niedriger zu erwarten als im Differenzialblutbild. Vermeidbar ist dieser Effekt durch Verwendung silikonisierter Röhrchen oder Röhrchen aus Polypropylen, wenn die Phagozytoseleistung der Monozyten im Vordergrund steht.

Der Test dokumentiert lediglich Störungen im Ingestionsprozess. Störungen der Digestion können mittels Bursttest (► [Granulozyten-Burst-Aktivität](#)) aufgedeckt werden.

Funktion – Pathophysiologie Neutrophile Granulozyten phagozytieren Fremdpartikel und machen sie mittels enzymatischer Verdauung unschädlich. Dieser Vorgang beinhaltet 4 Teilschritte: Migration, Adhäsion, Ingestion, Digestion. Ingestion und Digestion lassen sich mittels durchflusszytometrischer Tests überprüfen.

Bei der Ingestion umfließen die Granulozyten die Partikel und binden sie an ihre Zellmembran durch Rezeptoren für Komplementfaktor C3 (► [C3-Komplement](#)) und ► [Immunoglobulin G](#). Die Anwesenheit von Komplement und/oder spezifischen Antikörpern beschleunigt den Vorgang unter physiologischen Bedingungen wesentlich.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Heparin-Vollblut.

Probenstabilität Lagerung bei Raumtemperatur für 24 Stunden.

Analytik ► [Durchflusszytometrie](#) mit Doppelfluoreszenzfärbung.

Konventionelle Einheit %.

Referenzbereich – Erwachsene Granulozyten: >85 %.
Monozyten: >65 %.

Referenzbereich – Kinder Granulozyten: >85 %.
Monozyten: >65 %.

Indikation Primäre Immundefekte:

- Mutationen im Bereich der Adhäsionsmoleküle der Integrin-β2-Familie: Die Adhäsionsmoleküle CD11a/CD18 bzw. CD11b/CD18 werden nicht ausreichend exprimiert. Es resultieren verminderte Adhärenz, chemotaktische Migration und Phagozytoseleistung.
- Chronische Granulomatose: Die Patienten leiden unter Defekten einer der 4 Komponenten der NADPH-Oxidase, dem Schlüsselenzym bei der Sauerstoffradikalbildung.

Diagnostische Wertigkeit Der Test sollte im symptomfreien Intervall durchgeführt werden.

Literatur

- Peter H-H, Pichler WJ (Hrsg) (1996) Klinische Immunologie, 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München
- Rich R (1996) Clinical immunology principles and practice. Mosby Inc, Philadelphia, S 615 ff

Granulozytopenose

H. Baum

Synonym(e) Granulopoese

Englischer Begriff granulocytopenosis

Definition Ausdifferenzierung und Reifung der myeloischen Vorläuferzellen unter dem Einfluss von Wachstumsfaktoren im Knochenmark zu neutrophilen, eosinophilen und basophilen Granulozyten.

Beschreibung Die Granulozytopenose beschreibt die Proliferation und Ausdifferenzierung von der myeloischen Vorläuferzelle zur reifen Effektorzelle, den neutrophilen, eosinophilen und basophilen Granulozyten. Durch spezifische Wachstumsfaktoren wie IL-3 und ▶ **GM-CSF** wird die omnipotente Stammzelle zur Proliferation und Differenzierung zur CFU-GM angeregt. Durch die Stimulation mit weiteren Wachstumsfaktoren (u. a. ▶ **G-CSF**, IL-3) erfolgt die weitere

Ausdifferenzierung dieser Vorläuferzelle zur myeloischen Vorläuferzelle und weiter zu den morphologisch unterscheidbaren Effektorzellen, den neutrophilen, eosinophilen und basophilen segmentkernigen Granulozyten. Morphologisch können diese Zellen auf der Stufe der ▶ **Myeloblasten** und Promyelozyten (▶ **Promyelozyt**) nicht voneinander unterschieden werden. Erst im Myelozytenstadium, wenn die spezifische Granulation sichtbar wird, sind die einzelnen Zellreihen der Granulopoese morphologisch unterscheidbar.

Literatur

- Nerl C (1993) Zellen der Granulopoese. In: Begemann H, Rastetter J (Hrsg) Klinische Hämatologie, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 66–78

Granulozytopenose, neutrophile

H. Baum

Englischer Begriff neutrophilic granulocytopenosis

Definition Ausdifferenzierung und Reifung der myeloischen Vorläuferzellen unter dem Einfluss von Wachstumsfaktoren im Knochenmark zum neutrophilen Granulozyten.

Beschreibung Die neutrophile Granulozytopenose beschreibt die Reifung von der myeloischen Vorläuferzelle (GEMM-CFU) zur reifen Effektorzelle, dem segmentierten neutrophilen Granulozyten. Die früheste, morphologisch nachweisbare Zelle der neutrophilen Granulopoese ist der Myeloblast (▶ **Myeloblasten**), der aus der myeloischen Vorläuferzelle nach Induktion mit spezifischen Wachstumsfaktoren (▶ **G-CSF**, ▶ **GM-CSF**, IL-3) entsteht. Nach Teilung und Ausdifferenzierung können unterschieden werden: ▶ **Promyelozyt**, ▶ **Myelozyten**, ▶ **Metamyelozyten**, stabkerniger Granulozyt (▶ **Granulozyten, stabkernige**) und segmentkerniger neutrophiler Granulozyt. Bis zum Reifungsstadium des Metamyelozyten besitzen die Zellen noch die Fähigkeit zur Teilung. Im Reifungsstadium des Promyelozyten können dann erstmals Granula, die Primärgranula, nachgewiesen werden, die im Laufe der Ausreifung durch die spezifischen neutrophilen Granula der reifen Formen ersetzt werden.

Literatur

- Nerl C (1993) Zellen der Granulopoese. In: Begemann H, Rastetter J (Hrsg) Klinische Hämatologie, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 66–78

Granulozytopenese/Erythropoese-Index

► [Erythropoese-Leukozytopenese-Verhältnis](#)

Granzyme

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Englischer Begriff granzyme

Definition Serinproteinasen intrazellulärer Granula zytotoxischer T-Zellen und NK-Zellen (► [Natural-Killer-Lymphozyt](#)).

Beschreibung Es sind über 11 verschiedene Granzyme bekannt (A bis M), die in ihrer Wirkung maßgeblich von Perforin unterstützt werden. Hierbei handelt es sich um ein zytolytisches Protein, das nach Degranulation die Zellmembran (virus-)infizierter Zielzellen perforiert und Granzymen somit den Eintritt in die Zelle ermöglichen, wo sie proapoptisch wirken. Dadurch liegt ihre Bedeutung v. a. in der Abwehr von Infektionen, der Abstoßung transplantierten Fremdgewebes, der physiologischen Elimination neoplastischer Zellen und bei Autoimmunerkrankungen.

Literatur

- Bots M, Medema JP (2006) Granzymes at a glance. *J Cell Sci* 119:5011–5014
 Buzza MS, Bird PI (2006) Extracellular granzymes: current perspectives. *Biol Chem* 387:827–837

Grape cells

H. Baum

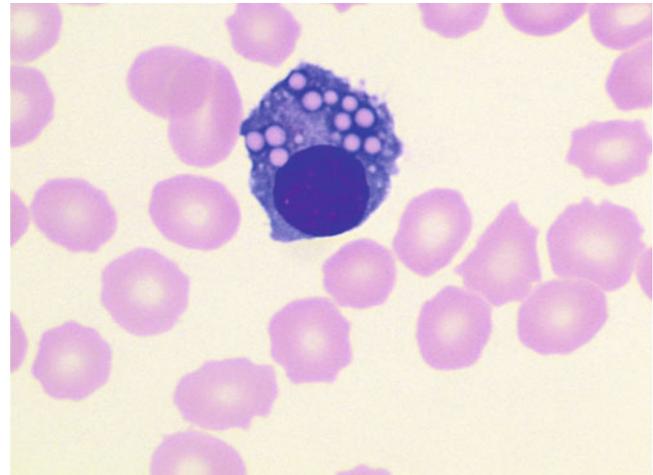
Synonym(e) [Maulbeerzelle](#); [Morulazelle](#); [Mottzelle](#)

Englischer Begriff grape cell

Definition Plasmazelle mit vielen intrazytoplasmatischen Vesikeln, die mit Immunglobulin gefüllten Granula (► [Russell-Körperchen](#)) entsprechen.

Beschreibung Die „Grape cell“ ist eine ► [Plasmazelle](#). Sie zeigt ein dunkelbasophiles Zytoplasma und einen chromatin-dichten exzentrisch gelegenen Kern. Sie kann von der normalen Plasmazelle durch das Vorhandensein großer intrazytoplasmatischer, sich homogen anfärbender Granula (► [Russell-Körperchen](#)) unterschieden werden.

In der Abbildung ist eine „Grape cell“ mit intrazytoplasmatischen Vesikeln (Russell-Körperchen) zu sehen (1000×, May-Grünwald-Giemsa-Färbung):



In diesen Granula kann Immunglobulin nachgewiesen werden. Diese „Grape cells“ können u. a. beim multiplen Myelom gefunden werden, haben jedoch keine besondere diagnostische Bedeutung.

Literatur

- Löffler H, Rastetter J (1999) *Atlas der Hämatologie*, 5. Aufl. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York, S 350

Graphical User Interface

O. Colhoun

Synonym(e) [GUI](#); [Grafische Benutzeroberfläche](#)

Englischer Begriff Graphical User Interface

Definition Teil von Betriebssystem oder Anwendung, der dem Nutzer die Kommunikation mit dem Computer (z. B. der ► [Labor-EDV](#)) ermöglicht.

Beschreibung Die Benutzeroberfläche vermittelt zwischen dem Anwender und den Programmen. Grafisch orientierte Benutzeroberflächen sind heute Standard nahezu aller Betriebssysteme und Anwendungsprogramme und werden deswegen manchmal als die eigentlichen Benutzeroberflächen angesehen. Der Bildschirm zeigt im Grafikmodus alle Aktionsmöglichkeiten mit Menüs und intuitiven grafischen Symbolen an, aus denen der Nutzer etwa durch Mausclick auswählen kann.

Literatur

Bibliographisches Institut & F.A. Brockhaus (2003) Brockhaus Computer und Informationstechnologie. Bibliographisches Institut & F.A. Brockhaus, Mannheim/Leipzig

Graphitrohrtechnik

► [Atomabsorptionsspektrometrie](#)

Gras(s)

T. Arndt

Definition Straßenname/Deckname für Marihuana (► [Straßennamen von Drogen](#): Cannabinoide).

Graubereich

► [Bereich, grenzwertiger](#)

Gravimetrie

T. Arndt

Synonym(e) [Gewichtsanalyse](#)

Englischer Begriff gravimetric analysis

Definition Sehr genaue Methode der quantitativen Analyse, die auf der Fällung eines Analyten aus seiner Lösung (oder

Dispersion) durch Zusatz eines geeigneten Reagenzes zur Probelösung und anschließendes Auswägen des entstandenen Niederschlags beruht.

Beschreibung Die Analyse muss insgesamt verlustfrei in Bezug auf die gravimetrisch zu bestimmende Substanz durchgeführt werden. Sie setzt sich aus folgenden Teilschritten zusammen:

- Lösen der exakt eingewogenen Analysenprobe (Einswaage) bei Feststoffen (z. B. Fäzes) bzw. exakte Abnahme eines Volumenteils (Aliquot) bei flüssigen Proben (z. B. Serum oder Urin).
- Zugabe einer definierten Menge an Fällungsreagenz, das heißt eines Reaktionspartners, der sich mit der zu bestimmenden Substanz vollständig und nach einer genau bekannten Stöchiometrie verbindet und dabei ein schwerlösliches Reaktionsprodukt bildet, das vollständig aus der Lösung ausfällt.
- Abtrennung des Niederschlages (feste Phase) von der flüssigen Phase durch verlustfreie Filtration.
- Ablösen des Niederschlages vom Filter und verlustfreies Reinigen des Niederschlages von Resten überschüssigen Reagenzes (Auswaschen).
- Trocknen unter definierten Bedingungen.
- Wägen des trockenen Niederschlages.
- Berechnung des Analytgehaltes der Ausgangsprobe unter Berücksichtigung der Stöchiometrie der Fällungsreaktion. Ändern sich unter den Trocknungsbedingungen die stöchiometrischen Verhältnisse zwischen der sog. Fällungsform und der Wägeform des Analyten (z. B. durch Wasserverlust oder Oxidation), muss das in der Berechnung berücksichtigt werden.

Eine Sonderform der Gravimetrie ist die Elektrogravimetrie, das heißt die Abscheidung eines meist metallischen Analyten an einer Elektrode.

Im modernen klinisch-chemischen Labor hat die aufwendige Gravimetrie, wenn überhaupt, nur eine eingeschränkte Bedeutung. Ein heute mitunter noch benutztes Verfahren ist die gravimetrische Bestimmung der Fettausscheidung im Stuhl.

Literatur

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

Grenzbereich

► [Bereich, grenzwertiger](#)

Grenzwert der Messabweichung

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) Fehlergrenze

Englischer Begriff maximum permissible measurement error; maximum permissible error; limit of error

Definition Extremwert einer Messabweichung in Bezug auf einen bekannten Referenzwert, durch Spezifikation oder Vorschriften zugelassen für eine Messung, ein Messgerät oder ein Messsystem (BIPM et al. 2010). Für Anmerkungen s. Literatur.

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

Grenzwertiger Bereich

► [Bereich, grenzwertiger](#)

Grenzwertkontrolle

O. Colhoun

Englischer Begriff limit check

Definition Teil der Plausibilitätskontrolle (► [Plausibilität](#)) von Messwerten im ► [Labor-EDV-System](#).

Beschreibung Übersteigt oder unterschreitet der Messwert definierte Grenzen, die in den Analysestammdaten hinterlegt sind, wird er gekennzeichnet und zunächst gesperrt. Seine Freigabe erfolgt dann in der technischen und medizinischen
► [Validierung](#).

GRH

► [Wachstumshormon](#)

Griess-Ilosvay-Test

► [Griess-Test](#)

Griess-Probe

► [Nitrit im Urin](#)

Griess-Test

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [Griess-Ilosvay-Test](#)

Englischer Begriff Griess test, Griess reaction

Definition Die vornehmlich im Urin zum indirekten Nachweis Nitrat-reduzierender Bakterien eingesetzte Nitritprobe beruht auf einer zu charakteristischer Rot- bis Rotbraunfärbung führenden Azoreaktion bei Anwesenheit von Nitrit (-bildenden Bakterien).

Beschreibung Die beschriebene Nachweisreaktion geht auf die 1858 von dem deutschen Chemiker Peter Griess (1829–1888) beschriebene Diazotierungsreaktion zurück, die die Grundlage für die Messung von Nitrit ist. Zu einer Urinprobe wird die halbe bis gleiche Menge Nitritreagenz (Sulfanilsäure in Essigsäure und α -Naphthylamin, frisch hergestellt) zugegeben. Bei Vorhandensein von Nitrit entsteht sofort oder innerhalb von 30 Sekunden eine typische rosarote bis rotbraune Färbung, was auf eine Bakteriurie mit Nitrat-reduzierenden (Nitrit-bildenden) Bakterien hinweist. Die Farbintensität ist ein ungefähres Maß für die vorhandene Nitritkonzentration (semiquantitativer Test).

Details ► [Nitrit im Urin](#).

Literatur

Hallmann L (1980) Klinische Chemie und Mikroskopie, 11. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York
Wizinger-Aust R (1958) Peter Griess und seine Zeit. Angew Chem 70(8):199–204

Größe

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff quantity

Definition Eigenschaft eines Phänomens, eines Körpers oder einer Substanz, wobei die Eigenschaft einen Wert hat, der durch eine Zahl und eine Referenz ausgedrückt werden kann (Brinkmann 2012).

Anmerkung in der deutschen Fassung: Nach dem Verständnis im deutschen Sprachraum beschränkt sich der Begriff „Größe“ auf verhältnisskalierte und intervallskalierte Merkmale. 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

Größe, abgeleitete

► [Abgeleitete Größe](#)

Größe, messbare

► [Größe](#)

Größe, wahrer Wert einer

► [Wahrer Wert einer Größe](#)

Größe der Dimension Eins

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) [Dimensionslose Größe](#)

Englischer Begriff quantity of dimension one

Definition Größe, für die alle Exponenten der Faktoren, die in ihrer Dimension den Basisgrößen entsprechen, Null sind (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

Größenausschluss-Chromatographie

► [Ausschlusschromatographie](#)

Größendimension

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) [Dimension einer Größe](#); [Dimension](#)

Englischer Begriff quantity dimension; dimension of a quantity; dimension

Definition Ausdruck der Abhängigkeit einer Größe von den Basisgrößen eines Größensystems als ein Produkt von Potenzen von Faktoren, die den Basisgrößen entsprechen, ohne Zahlenfaktor (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

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

Größenwert

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff quantity value; value of a quantity; value

Definition Zahlenwert und Referenz, die zusammen eine Größe quantitativ angeben (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

Group-specific-Globulin

► Gc-Globulin

Growth Hormone Release Inducing

► Ghrelin

Growth hormone-releasing hormone

► Wachstumshormon-Releasinghormon

Grundeinheit, atomare

► Masse, molare

Gründereffekt

► Founder effect

Grundgesamtheit

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

Synonym(e) Population, statistische

Englischer Begriff population

Definition Unter der Grundgesamtheit einer statistischen Untersuchung versteht man eine genau definierte Menge von Objekten, in der Regel Proben, Präparate, o. Ä. von Patienten oder Versuchstieren, über die im Rahmen eines Experimentes im klinisch-chemischen Labor Aussagen getroffen werden sollen.

Beschreibung In der Regel sind die interessierenden Grundgesamtheiten sehr umfangreich, sodass eine Vollerhebung aller Objekte der Grundgesamtheit aus Zeit- und Kostengrün-

den bzw. aufgrund anderer limitierter Ressourcen nicht möglich ist. In diesem Fall wird anstelle der Grundgesamtheit selbst eine aus dieser Grundgesamtheit zufällig gezogene ► Stichprobe betrachtet. Die über die Elemente dieser Stichprobe gewonnenen Erkenntnisse können mit den Methoden der induktiven Statistik (► Statistik, induktive) auf die Elemente der Grundgesamtheit verallgemeinert werden.

Literatur

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

Grundlinie

► Basislinie

Grundrauschen

T. Arndt

Synonym(e) Rauschen

Englischer Begriff background

Definition Das aus Messgerät und Probenmatrix resultierende über die Zeit relativ konstante Grundsignal eines Detektors.

Beschreibung In der klinisch-chemischen Analytik resultiert das Grundrauschen aus dem apparativen Aufbau (z. B. elektronisches Rauschen) und aus dem Probenmaterial (Matrix oder System), das die zu analysierenden Stoffe umgibt. Hiervon abzugrenzen sind Drift und Kurzzeitschwankungen des Messsignals (s. Abbildung im Stichwort ► Detektor).

Durch eine geeignete Messanordnung und Probenvorbereitung versucht man, das Grundrauschen möglichst gering zu halten. Wichtig ist letztlich das Verhältnis zwischen Grundrauschen und Messsignal (Signal-Rausch-Verhältnis, S/N-Ratio). Als Faustregel gilt, dass die Intensität eines valide auswertbaren Messsignals mindestens das 3-Fache der Standardabweichung des Grundrauschens betragen muss.

Literatur

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

Grundschnwingungen

- ▶ Infrarot-Spektrometrie

Grüne Fee

- ▶ Absinth

Gruppe, prosthetische

- ▶ Prosthetische Gruppe

Gruppenfrequenzen

- ▶ Infrarot-Spektrometrie

Gruppenreaktionen

- ▶ Metabolische Vorteste

Gruppenspezifisches Globulin

- ▶ Gc-Globulin

GS

- ▶ Gallensäuren

GSC

- ▶ Gaschromatographie

GSH (reduzierte Form)

- ▶ Glutathion

GSSG (oxidierte Form)

- ▶ Glutathion

GST

- ▶ Glutathion-S-Transferasen

γ -GT

- ▶ γ -Glutamyltransferase

γ -GT/AST-Quotient

- ▶ γ -Glutamyltransferase/Aspartataminotransaminase-Quotient

GTFCh

- ▶ Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie

GTG-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase

5-GTOL

- ▶ 5-Hydroxytryptophol

Guaiac-Test

- ▶ Hämocult-Test

Guanase

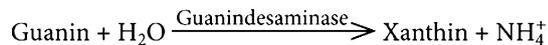
A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) EC 3.5.4.3; Guanin-Aminohydrolase; Guanin-Desaminase

Englischer Begriff guanase; guanine deaminase

Definition Guanase ist ein mit hoher spezifischer Gewebekaktivität in der Leber vorkommendes Enzym des Purinstoffwechsels (► [Purine](#)), das die Desaminierung von ► [Guanin](#) zu Xanthin katalysiert und damit den Purinabbau einleitet. Im Serum fand das Enzym als sensitive und weitgehend spezifische Kenngröße der Leberzellnekrose Anwendung.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Die Guanaseaktivität ist am höchsten in Leber, Niere und Hirn, intermediär im Dünn- und Dickdarm und gering in den anderen Geweben und Körperflüssigkeiten. Es katalysiert die Degradation von ► [Guanin](#) zu ► [Xanthin](#) unter Abspaltung von ► [Ammonium](#) gemäß folgender Reaktion:



Funktion – Pathophysiologie Als zytoplasmatisch lokalisiertes, in Hepatozyten hohe spezifische Aktivität aufweisendes Enzym ist seine Freisetzung bei Leberzellschädigungen und Nekrosen ein sensitiver, relativ spezifischer Parameter der Leberschädigung.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma.

Probenstabilität Aktivität für 6 Stunden bei Raumtemperatur, für 1 Woche bei 4 °C und für 6 Monate bei –15 °C stabil.

Analytik Es sind zahlreiche Methoden und deren Varianten beschrieben:

- Quantifizierung des entstehenden Ammoniums mit der Phenol-Hypochlorit-Reaktion nach Berthelot unter Verwendung des Substrates 8-Azaguanin
- Spektrophotometrische Messung der Guanindegradation oder Xanthinbildung
- Differenzmessung der nativen Fluoreszenz von Guanin und Xanthin
- Radiochemische Messverfahren

Referenzbereich – Frauen Methodenabhängig, generell sehr niedrige bis nicht nachweisbare Aktivitäten. Richtwert: <3 U/L (0,05 µkat/L).

Referenzbereich – Männer Methodenabhängig.

Indikation Diagnose von Leberzellschädigungen (Nekrosen) im Rahmen infektiöser, toxischer, ischämischer, maligner und cholestatischer Lebererkrankungen.

Interpretation Anstiege im Serum sind ein sensitiver und spezifischer Hinweis auf Leberzellnekrosen. Guanase wurde

als Screening-Parameter für Blutdonatoren eingesetzt. Das Enzym hat heute keine Bedeutung mehr in der Routinediagnostik.

Literatur

- Henry RJ, Cannon DC, Winkelman JW (Hrsg) (1974) Clinical chemistry-principles and technics, 2. Aufl., S 968–971, Harper and Row, Publishers, Inc.
- Matsunaga H, Honda H, Kubo K et al (2003) Clinical value of the determination of serum guanase activity in patients with chronic hepatitis type C. J Med Investig 50:64–71
- Salaspuo M (1987) Use of enzymes for the diagnosis of alcohol-related damage. Enzyme 37(1–2):87–107

Guanidinoessigsäure

A. C. Sewell

Englischer Begriff guanidinoacetate

Definition Vorläufersubstanz der ► [Kreatinsynthese](#).

Beschreibung Guanidinoessigsäure ist eine wichtige Vorläufersubstanz der Kreatinsynthese und entsteht durch Einwirkung der Guanidinoacetatmethyltransferase. Der Mangel dieses Enzyms führt zu einer erniedrigten Kreatinsynthese mit Anhäufung von Guanidinoacetat in Körperflüssigkeiten (Kreatinsynthesedefekte). Guanidinoacetat wird mittels HPLC (► [Chromatographie](#)) oder LC-MS/MS (► [Massenspektrometrie](#)) bestimmt.

Literatur

- Stöckler S, Marescau B, De Dyn PP et al (1997) Guanidino compounds in guanidinoacetate methyltransferase deficiency, a new inborn error of creatine synthesis. Metabolism 46:1189–1199
- Verhoeven N, Salomons GS, Jakobs C (2005) Laboratory diagnosis of defects of creatine biosynthesis and transport. Clin Chim Acta 36:1–9

Guanin

H.-D. Haubeck

Englischer Begriff guanine

Definition Guanin ist ein wichtiger Metabolit des Purinstoffwechsels.

Beschreibung Guanin wird durch Purinnukleotidase (► [Purine](#)) und die Purinnukleosidphosphorylase aus Guanylat (GMP) gebildet. Guanin wird durch die Guanindesaminase weiter zu ► [Xanthin](#) und ► [Harnsäure](#) abgebaut. Daneben kann Guanin durch die ► [Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase](#) (HGPRT) zu GMP phosphoryliert und damit wiederverwendet werden („salvage pathway“). Die Bedeutung dieses Stoffwechselwegs zeigt das Lesch-Nyhan-Syndrom.

Guanin-Aminohydrolase

► [Guanase](#)

Guanin-Desaminase

► [Guanase](#)

Guanosinmonophosphat, cyclisches

K. J. Lackner und D. Peetz

Englischer Begriff cyclic guanosine monophosphate

Definition Cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP) ist ein intrazelluläres, „Second-messenger“-Nukleotid.

Beschreibung Die beiden cyclischen Nukleotide, cAMP und cGMP, sind in einer Vielzahl von Geweben an der Regulation intrazellulärer Signaltransduktionsprozesse beteiligt. Durch Isoenzyme von Cyclasen (Synthese) und Phosphodiesterasen (Abbau) werden die verschiedenen Wirkungen der cyclischen Nukleotide innerhalb einer Zelle gesteuert. Pro Zelltyp finden sich dabei 2–3 verschiedene Zyklogen und 3–4 verschiedene Phosphodiesterasen.

Eine besondere Stellung weisen die Guanylylzyklen (GC) auf, die sowohl membrangebunden als auch als zytosolische Enzyme vorkommen. In der glatten Gefäßmuskulatur stimuliert Stickstoffmonoxid (NO) die zytosolische GC, während die natriuretischen Peptide (ANP, BNP und CNP) verschiedene membrangebundene GC aktivieren. cGMP greift in die Regulation folgender, wichtiger Funktionen der glatten Muskelzelle ein:

- NO und ANP bewirken cGMP-vermittelt eine Vasodilatation durch Herabsetzung des Tonus der glatten Gefäßmuskulatur. cGMP selbst induziert gleichzeitig die Syn-

these von PDE5, die cGMP abbaut. Eine Verlängerung der cGMP-induzierten Gefäßrelaxation kann durch Hemmung der PDE5 herbeigeführt werden. Der bekannteste PDE5-Hemmer ist Sildenafil (Viagra), der bei erektiler Dysfunktion über eine Relaxation der glatten Muskulatur die Blutfüllung der Corpora cavernosa verbessert. In Kombination mit Nitraten können PDE5-Hemmer jedoch zu schwersten Hypotonien führen.

- Unter dauerhafter Stimulation mit NO führt cGMP zu einer Induktion der PDE1A und PDE5, die zu einem reduzierten Ansprechen auf die Nitrattherapie/cGMP führen (Nitratresistenz). Ebenso führen physiologische Vasokonstriktoren, wie Noradrenalin oder Angiotensin II, Calcium-Calmodulin-vermittelt zu einer Induktion der PDE1A und inhibieren so die relaxierende cGMP-Wirkung.
- In proliferierenden Zellen der glatten Muskulatur wird eine erhöhte Aktivität von PDE1C gefunden. Als Funktion wird eine Koordination von Calcium-Signalen, die die Mitogenese beeinflussenden und gleichzeitiger Inhibition der Wachstums-inhibierenden Wirkung von cAMP und cGMP vermutet.
- cGMP aktiviert intrazellulär cGMP-abhängige Proteinkinase, die durch Phosphorylierung eine Vielzahl intrazellulärer Prozesse regulieren (z. B. Steigerung der NO-Synthese, Hemmung der Calcium-Freisetzung, Hemmung der Muskelkontraktion durch Interaktion mit Aktin und Myosin).

Weiterhin hat durch NO oder Prostacyclin induziertes cGMP bei der Thrombozytenaggregation als physiologischer Inhibitor eine wichtige Bedeutung.

Literatur

- Jackson EB Jr, Mukhopadhyay S, Tulis DA (2007) Pharmacologic modulators of soluble guanylate cyclase/cyclic guanosine monophosphate in vascular system – from bench top to bedside. *Curr Vasc Pharmacol* 5:1–14
- Moro C, Lafontan M (2013) Natriuretic peptides and cGMP signaling control of energy homeostasis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 304: H358–H368
- Munzel T, Feil R, Mulsch A et al (2003) Physiology and pathophysiology of vascular signaling controlled by guanosine 3',5'-cyclic monophosphate-dependent protein kinase. *Circulation* 108:2172–2183
- Smolenski A (2012) Novel roles of cAMP/cGMP-dependent signaling in platelets. *J Thromb Haemost* 10:167–176

Guard column

► [Vorsäule](#)

GUI

► [Graphical User Interface](#)

Guide to the expression of uncertainty

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) [GUM](#); [Leitfaden zur Angabe der Unsicherheit beim Messen](#)

Definition In dem Leitfaden wird eine international einheitliche Vorgehensweise beim Ermitteln und Angeben von Messunsicherheiten vorgeschlagen. Sie umfasst den Typ A mit Berechnung der Messunsicherheit durch statistische Analyse der Messungen und zusätzlich den Typ B mit Berechnung der Messunsicherheit mit anderen Mitteln als der statistischen Analyse (► [Messunsicherheit](#), ► [Messunsicherheit, Ermittlungsmethode der](#)). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

Guide to the expression of uncertainty in measurement (1998) (Deutsche Übersetzung). Beuth-Verlag, Berlin
 ISO/IEC Guide 98-3 (2008) Uncertainty of measurement – part 3: guide to the expression of uncertainty in measurement. ISO, Geneva
 Leitfaden zur Angabe der Unsicherheit beim Messen (1999) (Deutsche Fassung), DIN V ENV. Beuth-Verlag, Berlin

Guillemin, Roger Charles Louis

W. Hubl

Lebensdaten Französischer Neuroendokrinologe, geboren am 11. Januar 1924 in Dijon, Côte-d'Or (Frankreich). Guillemin schloss an der Universität Dijon mit dem B. A. und dem B. Sc. ab. Er arbeitete bei Hans Selye in Montreal über die Desoxykortikosteron-induzierte Hypertonie und promovierte im Jahr 1949 zum Doktor der Medizin an der Universität in Lyon. 1953 erhielt er den Ph. D. von der Universität in Montreal. Von 1953–1970 lehrte er Physiologie an der Baylor Universität in Houston, Texas. Im Jahr 1970 etablierte er im Salk-Institute, in La Jolla, Kalifornien, ein Labor für Neuroendokrinologie.

Dort isolierte er den ersten hypothalamischen Releasing-Faktor Thyreotropin-Releasing-Faktor TRF (► [Thyreotropin-Releasing-Hormon](#)), und in den darauf folgenden Jahren den Luteotropic-Hormon-Releasing-Faktor (► [Gonadotropin-Releasing-Hormon](#)). Er produzierte zahlreiche synthetische Analoge der Hypothalamushormone, z. B. von ► [Somatostatin](#) sowie GnRH, und isolierte Endorphine. Im Jahr 1989 trat Guillemin in den Ruhestand und stellte seine jahrelangen Erfahrungen für die Entwicklung von Computerprogrammen zur Überführung von wissenschaftlichen Ergebnissen in die Kunst zur Verfügung. Als Interims-Präsident des Salk-Instituts organisierte er von 2007–2009 Kunstaussstellungen zur Verbindung der Wissenschaft mit der Kunst.

Verdienste Im Jahr 1974 wurde er zum Mitglied der National Academy of Science der USA gewählt und 2 Jahre später zum Mitglied der American Academy of Arts and Science. Er erhielt zahlreiche Preise, beispielsweise 1975 den Lasker Award in Basic Sciences, 1976 den Gairdner International Award, Toronto. Im Jahr 1977 erhielt er zusammen mit Andrew Victor Schally den Nobelpreis für Physiologie und Medizin „für die Entdeckungen über die Produktion von Peptidhormonen im Gehirn“.

Literatur

Lindsten J (1992) Nobel Lectures in physiology or medicine 1971–1980. Karolinska Institute, Stockholm
 Quincy FM (2011) Roger Guillemin. Gonadotropin-releasing hormone. Stapress-Verlag, Beau Bassin-Rose Hill, Mauritius

GUM

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

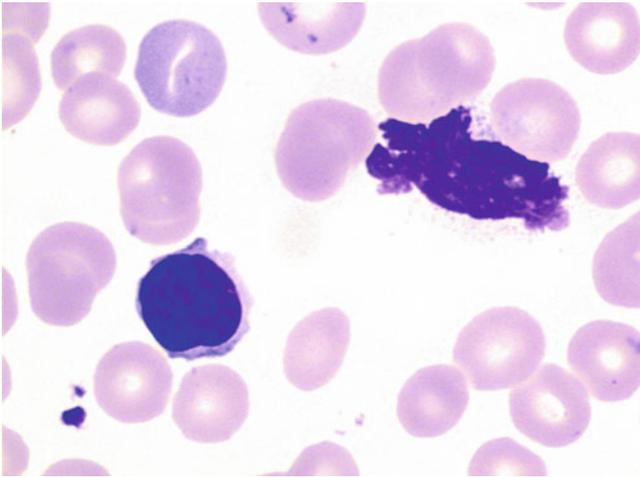
Gumprecht-Kernschatten

H. Baum

Englischer Begriff Gumprecht's shadows

Definition Im Ausstrichpräparat nachweisbare rötliche, den Kernen zerstörter leukämischer Zellen entsprechende Strukturen bei chronisch lymphatischer Leukämie (CLL).

Die Abbildung zeigt einen Gumprecht-Kernschatten, daneben eine nicht zerstörte Lymphomzelle bei CLL (1000× May-Grünwald-Giemsa-Färbung):



Beschreibung Die Zellmembran der pathologischen Zellpopulation bei chronisch lymphatischer Leukämie zeigt eine erhöhte Fragilität. Beim Ausstreichen werden diese fragilen Zellen durch die dabei herrschenden Scherkräfte zerstört, sodass nach Färbung nur noch den ehemaligen Kernen entsprechende Strukturen (Gumprecht-Kernschatten) nachweisbar sind. Angegeben werden diese Gumprecht-Kernschatten als eigene Population, da die prozentuale Angabe der Kernschatten zusammen mit der Anzahl der atypischen Lymphozyten am besten die wahre Größe der leukämischen Zellpopulation beschreibt. Der Begriff sollte nicht mehr verwendet werden, sondern nur noch der Begriff „Kernschatten“.

Literatur

Kleesiek K (1995) Blutzellen und blutbildende Organe. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart/New York, S 883

Güte

► [Power](#)

Gute Herstellerpraxis

T. Arndt

Synonym(e) GMP

Englischer Begriff good manufacturing practice

Definition Dieses QM-System kommt für die Herstellung und Analytik im gesetzlich geregelten Bereich der pharmazeutischen Industrie, aber auch für Produkte der Blutbanken zur Anwendung. Die Grundsätze der GMP sind denen der GLP (► [Gute Laborpraxis](#)) sehr ähnlich, beziehen sich aber mehr auf die Produktionsräumlichkeiten.

zeutischen Industrie, aber auch für Produkte der Blutbanken zur Anwendung. Die Grundsätze der GMP sind denen der GLP (► [Gute Laborpraxis](#)) sehr ähnlich, beziehen sich aber mehr auf die Produktionsräumlichkeiten.

Literatur

www.cgmp.com
www.fda.gov

Gute Klinische Praxis

U. Zimmermann und A. Steinhorst

Synonym(e) GCP

Englischer Begriff good clinical practice (GCP)

Beschreibung Die Gute Klinische Praxis umfasst einen Katalog international anerkannter ethischer und wissenschaftlicher Qualitätsanforderungen, die bei der Planung, Durchführung und Aufzeichnung klinischer Prüfungen an Menschen sowie der Berichterstattung über diese Prüfungen eingehalten werden müssen. Die Einhaltung dieser Praxis gewährleistet, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen der Teilnehmer an klinischen Prüfungen geschützt werden und dass die Ergebnisse der klinischen Prüfungen glaubwürdig sind.

Zur Überprüfung der Übereinstimmung mit den Bestimmungen zur guten klinischen Praxis und zur guten Herstellungspraxis benennen die Mitgliedstaaten Inspektoren, die die Aufgabe haben, in den an einer klinischen Prüfung beteiligten Stellen, insbesondere in der Prüfstelle bzw. den Prüfstellen, am Herstellungsort des Prüfpräparats, in allen an der Prüfung beteiligten Laboratorien und/oder in den Einrichtungen des Sponsors, Inspektionen durchzuführen.

Literatur

Richtlinie 2001/02/EG des europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln

Gute Laborpraxis

U. Zimmermann und A. Steinhorst

Synonym(e) GLP

Englischer Begriff good laboratory practice (GLP)

Definition Die Gute Laborpraxis (GLP) ist ein Qualitätssicherungssystem, das sich mit dem organisatorischen Ablauf und den Rahmenbedingungen befasst, unter denen nicht klinische gesundheits- und umweltrelevante Sicherheitsprüfungen geplant, durchgeführt und überwacht werden sowie mit der Aufzeichnung, Archivierung und Berichterstattung der Prüfungen.

Beschreibung Behörden und Industrie sind um die Qualität von nicht klinischen gesundheits- und umweltrelevanten Sicherheitsprüfungen, als Basis für eine Risikobewertung/Gefahrenabschätzung bemüht. Infolgedessen haben die OECD-Mitgliedstaaten Kriterien für die Durchführung dieser Prüfungen aufgestellt. Um unterschiedliche Verfahrensweisen bei der Umsetzung zu vermeiden, die den internationalen Handel mit Chemikalien behindern könnten, haben die OECD-Mitgliedstaaten im Jahr 1978 die „Grundsätze der Guten Laborpraxis“ entwickelt, basierend auf den GLP-Regularien für nicht klinische Prüfungen der US Food and Drug Administration (FDA). Diese GLP-Grundsätze wurden vom OECD-Rat im Jahr 1981 angenommen. In Deutschland sind die Grundsätze der Guten Laborpraxis Bestandteil des Chemikaliengesetzes (Anhang 1 zu § 19a Abs. 1).

Zweck der Grundsätze der Guten Laborpraxis ist es, die Qualität von Prüfdaten zu fördern. Die vergleichbare Qualität von Prüfdaten bildet die Grundlage für die gegenseitige Anerkennung der Daten unter den Ländern. Wenn einzelne Länder den in anderen Ländern gewonnenen Prüfdaten vertrauen können, lassen sich Doppelprüfungen vermeiden und dadurch Zeit und Ressourcen einsparen. Die Anwendung der Grundsätze soll technische Handelshemmnisse vermeiden helfen und den Schutz der menschlichen Gesundheit und der Umwelt weiter verbessern. Die Grundsätze der Guten Laborpraxis finden Anwendung auf die nicht klinischen Si-

cherheitsprüfungen von Prüfgegenständen, die in Arzneimitteln, Pflanzenschutzmitteln und Bioziden, kosmetischen Mitteln, Tierarzneimitteln sowie in Lebensmittelzusatzstoffen, Futtermittelzusatzstoffen und Industriechemikalien enthalten sind. Häufig sind diese Prüfgegenstände chemisch synthetisierte Produkte; sie können aber auch natürlichen bzw. biologischen Ursprungs sein; unter Umständen kann es sich um lebende Organismen handeln. Zweck der Prüfung dieser Prüfgegenstände ist es, Daten über deren Eigenschaften und/oder deren Unbedenklichkeit für die menschliche Gesundheit und/oder die Umwelt zu gewinnen. Zu den nicht klinischen gesundheits- und umweltrelevanten Sicherheitsprüfungen, die durch die Grundsätze der Guten Laborpraxis abgedeckt werden, zählen sowohl Laborprüfungen als auch Prüfungen in Gewächshäusern oder im Freiland.

Literatur

Chemikaliengesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 28. August 2013 (BGBl. I S. 3498, 3991), das zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 18. Juli 2017 (BGBl. I S. 2774) geändert worden ist
OECD-Dokumente zur Guten Laborpraxis; Nr. 1 OECD-Grundsätze der Guten Laborpraxis (Neufassung aus 1997)

Guthrie-Test

- ▶ [Phenylalanin im Blut und Urin](#)

GYPC

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